



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 603 15 886 T2 2008.05.15

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 572 670 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 603 15 886.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP03/14055

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 767 788.7

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2004/052869

(86) PCT-Anmeldetag: 11.12.2003

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 24.06.2004

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 14.09.2005

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 22.08.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 15.05.2008

(51) Int Cl.⁸: C07D 241/26 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

C07D 213/78 (2006.01)

C07D 241/20 (2006.01)

C07D 213/76 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

432806 P 12.12.2002 US
524531 P 24.11.2003 US

(73) Patentinhaber:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basel, CH

(74) Vertreter:

Lederer & Keller, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR

(72) Erfinder:

CHEN, Shaoqing, Bridgewater, NJ 08807, US;
CORBETT, Wendy Lea, Lebanon, NJ 08833, US;
GUERTIN, Kevin Richard, Verona, NJ 07044, US;
HAYNES, Nancy-Ellen, Cranford, NJ 07016, US;
KESTER, Robert Francis, West Orange, NJ 07052,
US; MENNONA, Francis A., Nutley, NJ 07110, US;
MISCHKE, Steven Gregory, Florham Park, NJ
07932, US; QIAN, Yimin, Wayne, NJ 07470, US;
SARABU, Ramakanth, Towaco, NJ 07082, US;
SCOTT, Nathan Robert, Livingstone, NJ 07039,
US; THAKKAR, Kshitij Chhabilbhai, Clifton, NJ
07012, US

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE PYRAZIN- ODER PYRIDIN-DERIVATE ALS GLUKOKINASE-AKTIVATOREN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

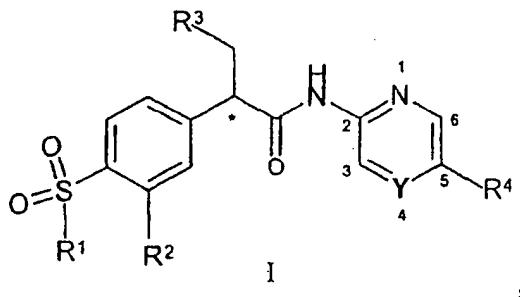
Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Glukokinase (GK) ist eine der vier Hexokinasen, die bei Säugern zu finden sind [Colowick, S. P., in The Enzymes, Bd. 9 (P. Boyer, Hrsg.) Academic Press, New York, NY, Seiten 1 bis 48, 1973]. Die Hexokinasen katalysieren den ersten Schritt des Stoffwechsels von Glukose, d. h. die Umwandlung von Glukose zu Glukose-6-phosphat. Die Glukokinase weist eine eingeschränkte Zellverteilung auf, die prinzipiell in pankreatischen β -Zellen und Leberparenchymzellen festgestellt wurde. Außerdem ist GK ein geschwindigkeitsbestimmendes Enzym für den Glukosestoffwechsel in diesen zwei Zelltypen, die dafür bekannt sind, daß sie bei der Ganzkörper-Glukosehomöostase kritische Rollen spielen [Chipkin, S. R., Kelly, K. L., und Rudermau, N.B. in Joslin's Diabetes (C. R. Khan und G. C. Wier, Hrsg.), Lea und Febiger, Philadelphia, PA, Seiten 97–115, 1994]. Die Konzentration von Glukose, bei der GK die Hälfte der maximalen Aktivität zeigt, beträgt ungefähr 8 mM. Die anderen drei Hexokinasen sind mit Glukose bei viel geringeren Konzentrationen (< 1 mM) gesättigt. Deshalb erhöht sich der Fluß von Glukose durch die GK-Leitungsbahn, da sich die Konzentration von Glukose in dem Blut von Nüchternniveaus (5 mM) auf postprandiale (\approx 10–15 mM) Niveaus nach einer Kohlenhydrat-enthaltenden Mahlzeit erhöht [Printz, R. G., Magnuson, M. A., und Granner, D. K. in Ann. Rev. Nutrition Bd. 13 (R. E. Olson, D. M. Bier, und D. B. McCormick, Hrsg.), Annual Review, Inc., Palo Alto, CA, Seiten 463–496, 1993]. Diese Ergebnisse trugen über ein Jahrzehnt zu der Hypothese bei, daß GK als ein Glukosesensor in β -Zellen und Hepatozyten fungiert (Meglasson, M. D. und Matschinsky, F. M. Amer. J Physiol. 246, E1–E13, 1984). In den letzten Jahren bestätigten die Studien an transgenen Tieren, daß GK tatsächlich eine kritische Rolle bei der Ganzkörper-Glukosehomöostase spielt. Tiere, die kein GK exprimieren, sterben innerhalb von Tagen nach der Geburt mit schwerer Diabetes, während Tiere, die GK überexprimieren, verbesserte Glukosetoleranz haben (Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. et al., Cell 83, 69–78, 1995; Ferrie, T., Riu, E., Bosch, F. et al., FASEB J., 10, 1213–1218, 1996). Eine Erhöhung der Glukoseexponierung ist durch GK in β -Zellen an erhöhte Insulinsekretion und in Hepatozyten an erhöhte Glykogenabscheidung und vielleicht verringerte Glukoseproduktion gebunden.

[0002] Die Erkenntnis, daß der Diabetes mellitus des Pubertätsalters Typ II (MODY-2) durch den Verlust der Funktionsmutationen in dem GK-Gen verursacht wird, läßt darauf schließen, daß GK ebenso als ein Glukosesensor bei Menschen fungiert (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. et al., Biochem. J 309, 167–173, 1995). Ein zusätzlicher Nachweis, der die wichtige Rolle von GK bei der Regulierung des Glukosestoffwechsels bei Menschen stützt, wurde durch die Identifizierung von Patienten bereitgestellt, die eine Mutantenform von GK mit erhöhter Enzymaktivität exprimieren. Diese Patienten zeigen eine Nüchternhyperglykämie, verbunden mit einem ungeeignet erhöhten Niveau an Plasmainsulin (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. et al., Nev England J. Med. 338, 226–230, 1998). Während die Mutationen des GK-Gens bei einer Vielzahl von Patienten mit Diabetes mellitus vom Typ II nicht gefunden wurden, werden Verbindungen, die GK aktivieren und dadurch die Empfindlichkeit des GK-Sensorsystems erhöhen, bei der Behandlung der Hyperglykämie, die für Diabetes mellitus vom Typ II charakteristisch ist, noch nützlich sein. Glukokinaseaktivatoren werden den Fluß des Glukosestoffwechsels in β -Zellen und Hepatozyten erhöhen, was mit erhöhter Insulinsekretion verbunden sein wird. Solche Mittel sind zur Behandlung von Diabetes mellitus vom Typ II nützlich.

[0003] Diese Erfindung stellt eine Verbindung bereit, umfassend ein Amid der Formel:



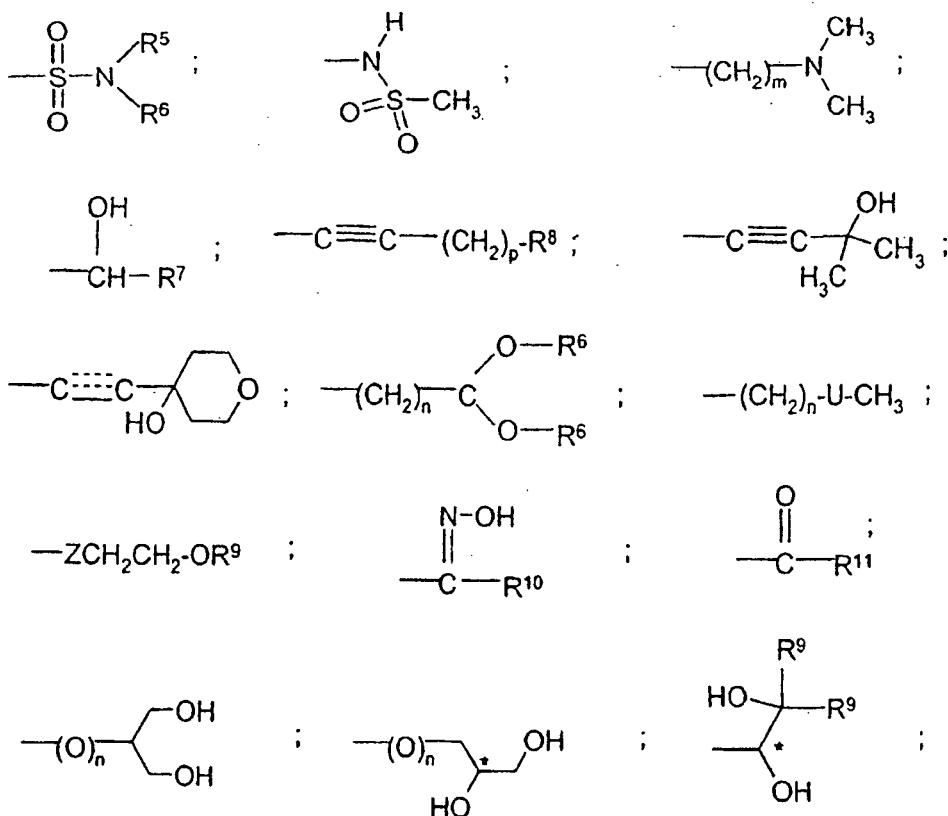
worin R¹ ein Niederalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen ist;

R² Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Hydroxy oder Methoxy ist;

R³ Cycloalkyl mit 4 bis 6 Kohlenstoffen ist;

Y unabhängig aus der Gruppe von CH und N ausgewählt ist, so daß ein Pyridin- bzw. Pyrazinring gebildet wird;

R⁴ ein Substituent in 5-Stellung des Pyridin- oder Pyrazinrings ist, ausgewählt aus



$-(CH_2)_n-Q$, worin Q ein 5-gliedriger, gesättigter, substituierter, heterocyclischer Ring ist, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms verbunden ist, wobei der heterocyclische Ring zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, und an jeweils zwei Ringkohlenstoffen mit einer Oxogruppe substituiert ist, und gegebenenfalls an dem Verbindungsringkohlenstoff mit einem Substituenten substituiert ist, der Methyl oder Amino ist;

$-(CH_2)_n-V$, worin V ein unsubstituierter oder mono-substituierter fünf- oder sechsgliedriger, gesättigter oder ungesättigter, heterocyclischer Ring ist, der mittels eines Ringkohlenstoffes verbunden ist, wobei der heterocyclische Ring ein bis drei Heteroatome enthält, ausgewählt aus Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff; wobei der mono-substituierte heterocyclische Ring ein heterocyclischer Ring ist, der mit einem Substituenten mono-substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogen, Nitro, Amino, Methyl, Methoxy und Hydroxy;

oder einem neun- oder zehngliedrigen bicyclischen heterocyclischen Ring, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms verbunden ist, wobei der bicyclische heterocyclische Ring ein Heteroatom enthält, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel;

oder einem unsubstituierten oder mono-substituierten sechsgliedrigen Arylring, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms verbunden ist, wobei der mono-substituierte Arylring an einer Stellung an einem anderen Ringkohlenstoffatom als dem Verbindungskohlenstoffatom mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogen, Nitro, Amino, Methyl, Methoxy und Hydroxy, mono-substituiert ist;

R⁵ Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen ist;

R⁶ Niederalkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen ist;

R⁷ Niederalkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cyano oder -C(=O)NH₂ ist;

R⁸ Hydroxy, Methoxy oder Dimethylamin ist;

R⁹ Wasserstoff oder Methyl ist;

R¹⁰ Niederalkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cyano oder -NH₂ ist;

R¹¹ Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder NHOH ist;

m 0, 1, 2 oder 3 ist;

n 0 oder 1 ist;

p 1 oder 2 ist;

Z S, SO oder SO₂ ist;

Z O, S oder NH ist;

--- eine optionale Bindung angibt;

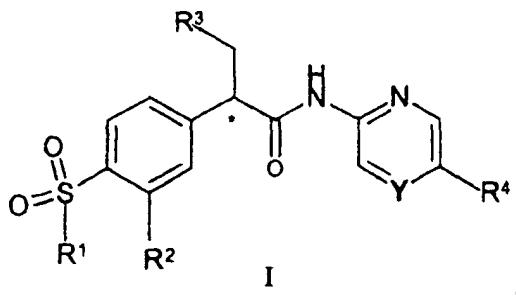
* ein asymmetrisches Kohlenstoffatom angibt;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

[0004] Es ist herausgefunden worden, daß die Verbindungen der Formel I Glukokinase in vitro aktivieren. Glukokinaseaktivatoren sind für die Erhöhung der Insulinsekretion bei der Behandlung von Diabetes mellitus vom Typ II nützlich.

[0005] Die vorliegende Erfindung bezieht sich ebenso auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger und/oder pharmazeutisch akzeptable Adjuvanzien. Außerdem bezieht sich die vorliegende Erfindung auf die Verwendung von solchen Verbindungen als therapeutisch wirksame Substanzen sowie auf ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten für die Behandlung von Diabetes mellitus vom Typ II. Die vorliegende Erfindung bezieht sich außerdem auf Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I.

[0006] Genauer gesagt, stellt diese Erfindung eine Verbindung bereit, umfassend ein Amid der Formel:



worin

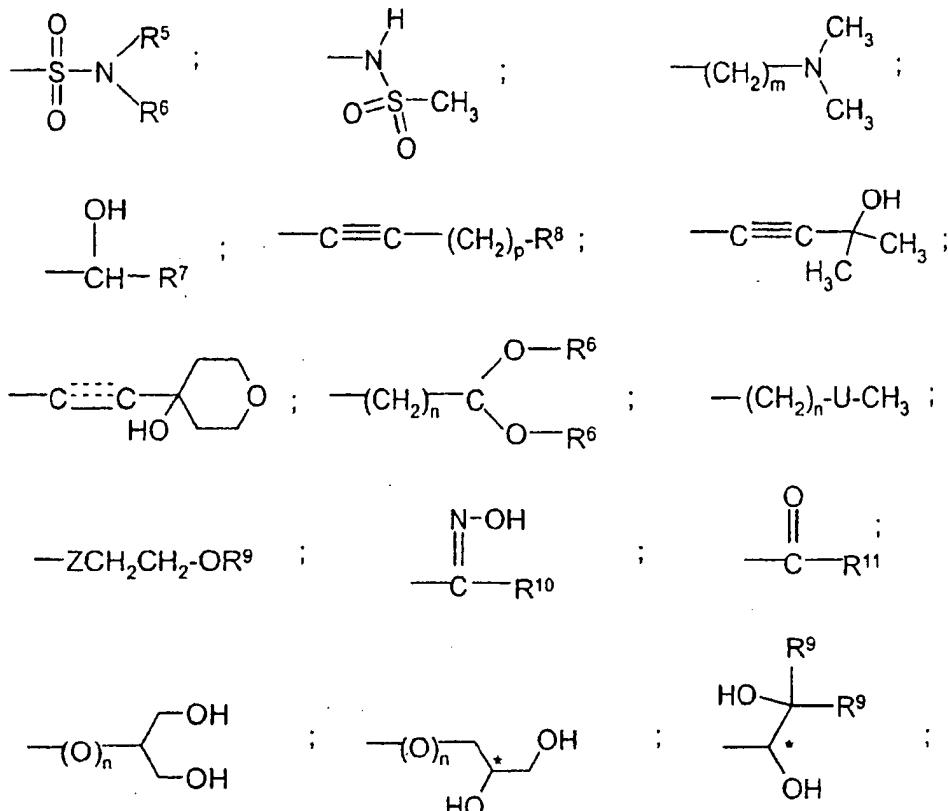
R¹ ein Niederalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen ist;

R² Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Hydroxy oder Methoxy ist;

R³ Cycloalkyl mit 4 bis 6 Kohlenstoffen ist;

Y unabhängig aus der Gruppe von CH und N ausgewählt ist, so daß ein Pyridin- bzw. Pyrazinring gebildet wird;

R⁴ ein Substituent in 5-Stellung des Pyridin- oder Pyrazinrings ist (wobei N die Ring-Stellung 1 und Y die Ring-Stellung 4 ist), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus



- (CH₂)_n-Q, worin Q ein 5-gliedriger, gesättigter, substituierter, heterocyclischer Ring ist, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms verbunden ist, wobei der heterocyclische Ring zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, und an jeweils zwei Ringkohlenstoffen mit einer Oxogruppe substituiert ist,

und gegebenenfalls an dem Verbindungsringkohlenstoff mit einem Substituenten substituiert ist, der Methyl oder Amino ist;

$-(CH_2)_n V$, worin V ein unsubstituierter oder mono-substituierter fünf- oder sechsgliedriger, gesättigter oder ungesättigter, heterocyclischer Ring ist, der mittels eines Ringkohlenstoffes verbunden ist, wobei der heterocyclische Ring ein bis drei Heteroatome enthält, ausgewählt aus Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff; wobei der mono-substituierte heterocyclische Ring ein heterocyclischer Ring ist, der mit einem Substituenten mono-substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogen, Nitro, Amino, Methyl, Methoxy und Hydroxy;

oder einem neun- oder zehngliedrigen bicyclischen heterocyclischen Ring, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms verbunden ist, wobei der bicyclische heterocyclische Ring ein Heteroatom enthält, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel;

oder einem unsubstituierten oder mono-substituierten sechsgliedrigen Arylring, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms verbunden ist, wobei der mono-substituierte Arylring an einer Stellung an einem anderen Ringkohlenstoffatom als dem Verbindungskohlenstoffatom mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogen, Nitro, Amino, Methyl, Methoxy und Hydroxy, mono-substituiert ist;

R⁵ Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen ist;

R⁶ Niederalkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen ist;

R⁷ Niederalkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cyano oder $-C(=O)NH_2$ ist;

R⁸ Hydroxy, Methoxy oder Dimethylamin ist;

R⁹ Wasserstoff oder Methyl ist;

R¹⁰ Niederalkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cyano oder $-NH_2$ ist;

R¹¹ Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder NHOH ist;

m 0, 1, 2 oder 3 ist;

n 0 oder 1 ist;

p 1 oder 2 ist;

U S, SO oder SO_2 ist;

Z O, S oder NH ist;

---- eine optionale Bindung angibt;

* ein asymmetrisches Kohlenstoffatom angibt;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

[0007] In der Verbindung der Formel I, gibt „*“ einen asymmetrischen Kohlenstoff an. Die Verbindung der Formel I kann entweder als Racemat oder in der isolierten „R“-Konfiguration an dem gezeigten asymmetrischen Kohlenstoff vorliegen. In einer bevorzugten Ausführungsform sind die „R“-Enantiomere bevorzugt. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform liegt eine Verbindung der Formel I als ein racemisches Gemisch an dem chiralen Kohlenstoff, an dem $-CH_2R^3$ ein Substituent ist, vor.

[0008] Wie durch diese Anmeldung hindurch verwendet, umfaßt der Ausdruck „Niederalkyl“ sowohl geradketige als auch verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, bevorzugt Methyl und Ethyl. Wie hierin verwendet, bedeutet „Perfluorniederalkyl“ irgendeine Niederalkylgruppe, wobei alle Wasserstoffe der Niederalkylgruppe durch Fluor substituiert oder ersetzt sind. Unter den bevorzugten Perfluorniederalkylgruppen sind Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Heptafluorpropyl usw.

[0009] Wie hierin verwendet, bedeutet „Cycloalkyl“ einen gesättigten Kohlenwasserstoffring mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 4 bis 6 Kohlenstoffatomen. Ein bevorzugtes Cycloalkyl ist Cyclopentyl.

[0010] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Ausdruck „Halogen“ und der Ausdruck „Halo“, sofern nicht anders angegeben, alle vier Halogene, d. h. Fluor, Chlor, Brom und Iod. Ein bevorzugtes Halogen ist Chlor.

[0011] Der unter R⁴ definierte „heterocyclische“ Ring kann ein gesättigter oder ungesättigter fünf- oder sechs-gliedriger Ring sein, der ein bis drei Heteroatome aufweist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, und mittels eines Ringkohlenstoffatoms, gegebenenfalls über eine verknüpfende Methylgruppe, an die 5-Stellung des in Formel I gezeigten Pyridin- oder Pyrazinrings gebunden sein. Ungesättigte heterocyclische Ringe können teilweise gesättigt oder aromatisch sein. Die heterocyclischen Ringe umfassen beispielsweise Pyridinyl und Furanyl. Substituierte heterocyclische Ringe sind heterocyclische Ringe, die an einem Ringkohlenstoff beispielsweise durch Oxo, Niederalkyl, Amino, Cyano, Halogen, Nitro, Amino, Methoxy und Hydroxy, substituiert sein können. Der bevorzugte Niederalkyl-Substituent ist Methyl. Bevorzugte Halogen-Substituenten sind Chlor und Brom. Für einen aromatischen heterocyclischen Ring braucht der gegebenenfalls durch eine verknüpfende Methylgruppe mit dem Rest einer Verbindung der Formel I verbundene Ringkohlenstoff keinen Substituenten enthalten.

[0012] Die durch R⁴ definierten bicyclischen heterocyclischen Ringe können ein neun- oder zehngliedriger bicyclischer Ring sein, der ein Heteroatom aufweist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, und mittels eines Ringkohlenstoffs, gegebenenfalls über eine verknüpfende Methylgruppe, an die 5-Stellung des Pyridin- oder Pyrazinrings gebunden sein. Solche bicyclischen heterocyclischen Ringe umfassen Indolringe.

[0013] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Ausdruck „Aryl“ mononukleare aromatische Arylkohlenwasserstoffgruppen, welche unsubstituiert sind. Substituiertes Aryl ist, sofern nicht anders angegeben, an einer oder mehreren Stellen mit Cyano-, Halogen-, Nitro-, Amino-, Niederalkyl-, Niederalkoxy- oder Hydroxysubstituenten ringsubstituiert. Der Ausdruck „Aryl“ umfaßt außerdem polynukleare Arylgruppen, wie Naphthyl, Anthryl und Phenanthryl, die unsubstituiert oder mit einer oder mehreren der vorgenannten Gruppen substituiert sein können. Beispiele von Aryl und substituiertem Aryl umfassen Phenyl und Tollyl. Bevorzugt sind Phenylgruppen. Der Ausdruck „Arylalkyl“ bezeichnet eine Alkylgruppe, vorzugsweise Niederalkyl, bei der eines der Wasserstoffatome durch eine Arylgruppe ersetzt sein kann. Beispiele von Arylalkylgruppen sind Benzyl, 2-Phenylethyl, 3-Phenylpropyl, 4-Chlorbenzyl, 4-Methoxybenzyl und dergleichen.

[0014] Wie hierin verwendet, umfaßt der Ausdruck „Niederalkoxy“ sowohl geradkettige als auch verzweigketige Alkoxygruppen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, vorzugsweise Methoxy und Ethoxy.

[0015] Wie hierin verwendet, bezeichnet der Ausdruck „Niederalkansäure“ Niederalkansäuren, enthaltend 2 bis 7 Kohlenstoffatome, wie Propionsäure, Essigsäure und dergleichen. Der Ausdruck „Niederalkanoyl“ bezeichnet einwertige Alkanoylgruppen mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie Propionoyl, Acetyl und dergleichen. Der Ausdruck „Arylsäuren“ bezeichnet Arylalkansäuren, wo Aryl wie oben definiert ist und die Alkansäure 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält. Der Ausdruck „Aroyl“ bezeichnet Arylsäuren, wo Aryl wie hierin zuvor definiert ist, wobei die Hydroxygruppe der COOH-Einheit entfernt ist. Unter den bevorzugten Aroylgruppen ist Benzoyl.

[0016] Wie hierin verwendet, bedeutet „Niederalkylthio“ eine Niederalkylgruppe, wie oben definiert, die an eine Thiogruppe gebunden ist, die an den Rest des Moleküls gebunden ist, beispielsweise -SCH₃. Wie hierin verwendet, bedeutet „Niederalkylsulfinyl“ eine Niederalkylgruppe, wie oben definiert, sie an eine Sulfinylgruppe (Sulfoxid) gebunden ist, die an den Rest des Moleküls gebunden ist. Wie hierin verwendet, bedeutet „Niederalkylsulfonyl“ eine Niederalkylgruppe, wie oben definiert, die an eine Sulfonylgruppe gebunden ist, die an den Rest des Moleküls gebunden ist.

[0017] Während des Verlaufs der Synthesereaktionen können die verschiedenen funktionellen Gruppen, wie die freie Carbonsäure oder Hydroxygruppen, über konventionelle hydrolysierbare Ester- oder Etherschutzgruppen geschützt werden. Wie hierin verwendet, gibt der Ausdruck „hydrolysierbare Ester- oder Etherschutzgruppen“ irgendeinen Ester oder Ether an, der konventionell zum Schützen von Carbonsäuren oder Alkoholen verwendet wird, die hydrolysiert werden können, um die jeweilige Carboxyl- oder Hydroxylgruppe zu erhalten. Exemplarische Estergruppen, die für diese Zwecke nützlich sind, sind die, bei denen die Acyleinheiten aus einer Niederalkan-, Arylniederalkan- oder Niederalkandicarbonsäure stammen. Unter den aktivierten Säuren, die verwendet werden können, um diese Gruppen zu bilden, sind Säureanhydride, Säurehalogenide, bevorzugt Säurechloride oder Säurebromide, die aus Aryl- oder Niederalkansäuren stammen. Beispiele von Anhydriden sind Anhydride, die aus Monocarbonsäuren stammen, wie Essigsäureanhydrid, Benzoesäureanhydrid und Niederalkandicarbonsäureanhydride, beispielsweise Bernsteinsäureanhydrid sowie Chlorameisensäureester, beispielsweise Trichlormethylchlorformiat und Ethylchlorformiat sind bevorzugt. Eine geeignete Etherschutzgruppe für Alkohole sind beispielsweise die Tetrahydropyranylether, wie 4-Methoxy-5,6-dihydroxy-2H-pyranylether. Andere sind Aroylmethylether, wie Benzyl-, Benzhydryl- oder Tritylether, oder α-Niederalkoxyniederalkylether, beispielsweise Methoxymethyl- oder Allylether, oder Alkylsilylether, wie Trimethylsilylether.

[0018] Der Ausdruck „Aminoschutzgruppe“ bezeichnet irgendeine konventionelle Aminoschutzgruppe, die gespalten werden kann, um die freie Aminogruppe zu erhalten. Die bevorzugten Schutzgruppen sind die konventionellen Aminoschutzgruppen, die bei der Peptidsynthese verwendet werden. Besonders bevorzugt sind die Aminoschutzgruppen, die unter mild sauren Bedingungen von etwa pH 2 bis 3 spaltbar sind. Besonders bevorzugte Aminoschutzgruppen umfassen t-Butylcarbamid (BOC), Benzylcarbamid (CBZ) und 9-Fluorenylmethylcarbamid (FMOC).

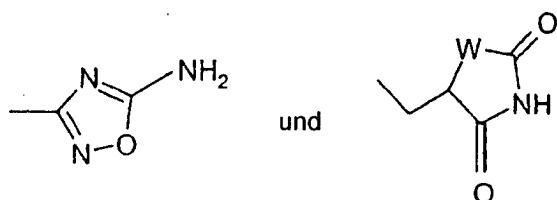
[0019] Der Ausdruck „pharmazeutisch akzeptable Salze“, wie hierin verwendet, umfaßt irgendein Salz mit sowohl anorganischen als auch organischen pharmazeutisch akzeptablen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasser-

stoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensaure, Ameisensäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure und dergleichen. Der Ausdruck „pharmazeutisch akzeptable Salze“ umfaßt ebenso irgendein pharmazeutisch akzeptables Basensalz, wie Aminsalze, Trialkylaminsalze und dergleichen. Die Salze können ohne weiteres durch den Fachmann unter Verwendung von Standardtechniken gebildet werden.

[0020] Bevorzugte Verbindungen der Formel I umfassen die, in denen R¹ Methyl ist, die, in denen R² Wasserstoff oder Halogen wie Chlor ist, und die, in denen R³ Cyclopentyl ist.

[0021] Bevorzugte Verbindungen der Formel I umfassen die, in denen R⁴: -(CH₂)_n-U-CH₃ wie -SCH₃-SO₂CH₃ und -SOCH₃; -ZCH₂CH₂-OR⁹ wie -SCH₂CH₂OH; -(CH₂)_m-N(CH₃)CH₃; -C(=O)R¹¹; -(CH₂)_n-C(OR⁶)OR⁶ wie -(CH₂)_n-C(OCH₃)OCH₃; -C(OH)R⁷ und -C≡C-C(CH₃)₂-OH; -NHSO₂CH₃ und -SO₂NR⁵R⁶ ist.

[0022] Bevorzugte Verbindungen der Formel I umfassen ferner die, in denen R⁴ -(CH₂)_n-Q ist, wie

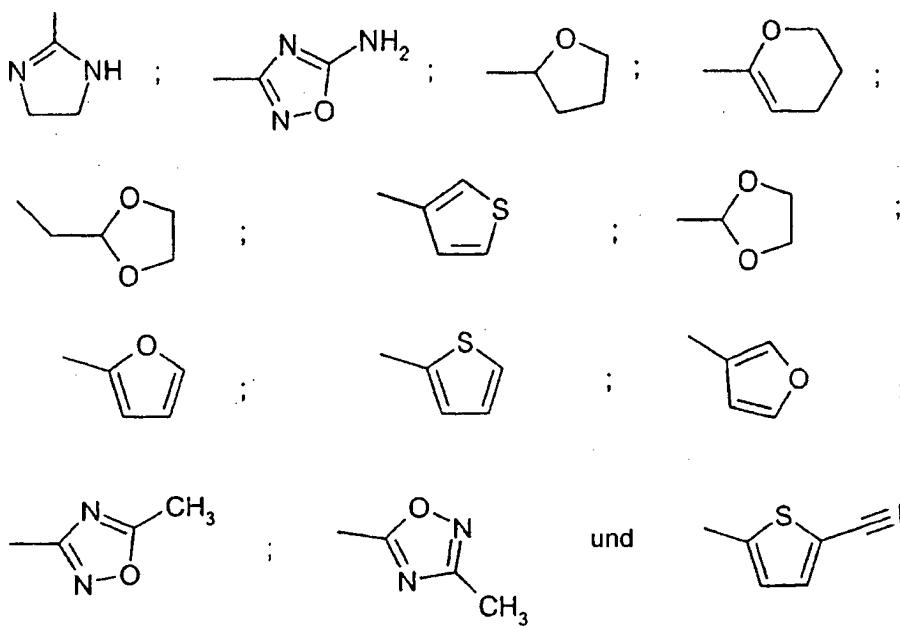


Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I umfassen die, in denen R⁴ -(CH₂)_n-V ist. Bevorzugte Verbindungen, in denen R⁴ -(CH₂)_n-V ist, umfassen die, in denen n (aus -(CH₂)_n-V) Null ist und V ein unsubstituierter fünf- oder sechsgliedriger heteroaromatischer Ring ist, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms an die 5-Stellung des in Formel I gezeigten Pyridin- oder Pyrazinrings gebunden ist, wobei der fünf- oder sechsgliedrige heteroaromatische Ring ein Heteroatom enthält, ausgewählt aus Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff.

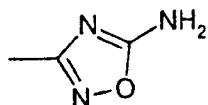
[0023] Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I umfassen die, in denen R⁴ ein unsubstituierter oder mono-substituierter sechsgliedriger Arylring ist, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms an die 5-Stellung des in Formel I gezeigten Pyridin- oder Pyrazinrings gebunden ist, wobei der mono-substituierte Arylring an einer Stellung an einem anderen Ringkohlenstoffatom als dem Verbindungskohlenstoffatom mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Chlor, Brom, Nitro, Amino, Methyl oder Methoxy oder Hydroxy, mono-substituiert ist.

[0024] Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I umfassen die, in denen R⁴ ein unsubstituierter oder mono-substituierter 6-gliedriger Arylring ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus unsubstituiertem Aryl, Aryl, substituiert mit Methoxy, und Aryl, substituiert mit Hydroxy.

[0025] Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I umfassen die, in denen R⁴ ein unsubstituierter oder substituierter heteroaromatischer Ring ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

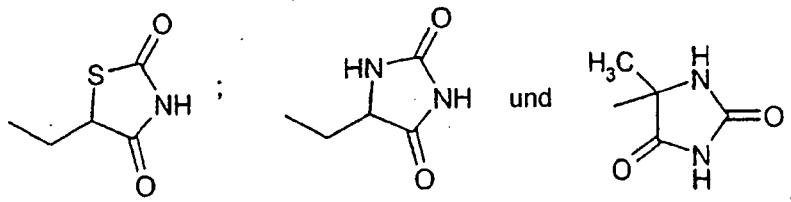


[0026] Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I umfassen die, in denen R⁴



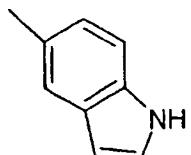
ist, oder

in denen R⁴ ein substituierter heteroaromatischer Ring ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:



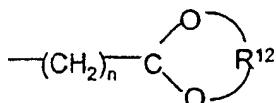
oder

in denen R⁴ ein bicyclischer heteroatomischer Ring ist, der



ist.

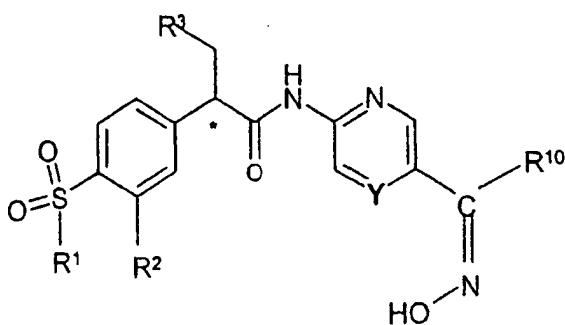
[0027] Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I umfassen die, in denen R⁴



ist, worin R¹² eine unverzweigte Alkylkette mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen ist, wobei die Kette in Kombination mit den Sauerstoffatomen, an die sie gebunden ist, einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bildet.

[0028] Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I umfassen die, in denen R⁶ Methyl oder Ethyl ist.

[0029] Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I umfassen die in Formel II gezeigten:

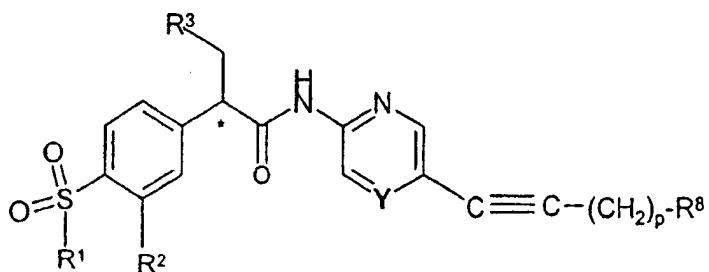


II

wobei R¹⁰ wie oben angegeben ist.

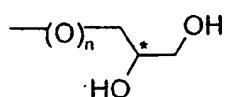
[0030] Bevorzugte R¹⁰-Gruppen der Formel II sind Methyl oder -NH₂.

[0031] Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I umfassen die in Formel III gezeigten:



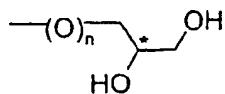
wobei p und R⁸ wie oben angegeben sind. In Formel III ist der bevorzugte Wert für p 1. Vorzugsweise ist R⁸ Hydroxy oder Dimethylamin.

[0032] Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, die an dem chiralen Kohlenstoff von R⁴, worin



ist, ein racemisches Gemisch sind.

[0033] Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, worin, wenn R⁴



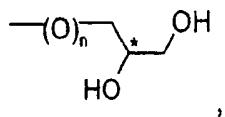
ist und n 1 ist, die Konfiguration



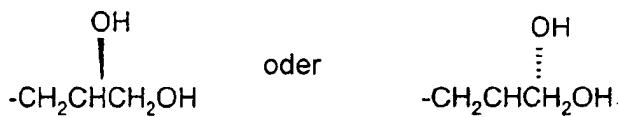
ist.

[0034] In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Konfiguration an dem chiralen Kohlenstoff von R⁴ R.

[0035] In noch einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist R⁴

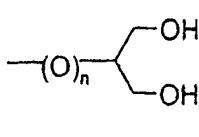


ist n Null und ist die Konfiguration

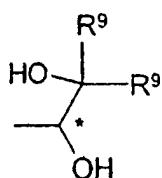


[0036] In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Konfiguration an dem chiralen Kohlenstoff von R⁴ R.

[0037] Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I umfassen die, in denen R⁴

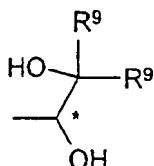


und

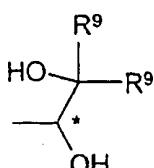


ist.

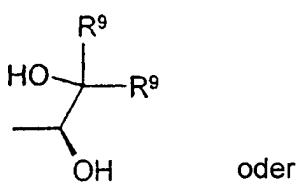
[0038] In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Verbindung der Formel I die, worin R^4



ist und die an dem chiralen Kohlenstoff von R^4 racemisch sind. In noch einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist R^4



und die Konfiguration ist



stärker bevorzugt ist, worin R^4 in S-Konfiguration vorliegt.

[0039] Bevorzugte Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind aus der Gruppe ausgewählt, bestehend aus:

- 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
- 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyridin-2-yl]-propionamid,
- 3-Cyclopentyl-2(R)-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-2-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid,
- 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
- 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
- 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylsulfanyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
- 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
- 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfamoyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
- 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylsulfamoyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
- 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
- 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
- 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfonylamino-pyridin-2-yl)-propionamid,
- 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfonylamino-pyrazin-2-yl)-propionamid,
- 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyridin-2-yl)-propionamid,
- 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyrazin-2-yl)-propionamid,
- N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid,

2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-formyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethoxymethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentylpropionamid,
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-isobutyryl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamid,
N-[5-(Carbamoyl-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-(Z)-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
5-[2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-carbonsäure-hydroxyamid,
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfonylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfonylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylaminomethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
3-Cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfonylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxyimino-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfinylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-[1,3]dioxolan-2-yl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-5-(2-methoxyethoxy-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-2(R),3-dihydroxy-propoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,2-dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
3-Cyclopentyl-N-5-[(4-hydroxy-tetrahydropyran-4-yl-ethinyl)pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-methoxy-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(3-methoxyprop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2(S),3-dihydroxy-propoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-tetrahydropyran-4-yl-ethinyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-tetrahydropyran-4-yl-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-3-methyl-but-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-but-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-1(R),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethoxy)-pyra-

zin-2-yl]-propionamid,
 3-Cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-3-methyl-but-1-inyl)pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl-phenyl)-propionamid,
 3-Cyclopentyl-N-[5-1(S),2-dihydroxy-ethyl]-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl)-propion-amid,
 3-Cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-ylethinyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methan-sulfonyl-3-me-thyl-phenyl)-propionamid,
 3-Cyclopentyl-N-[5-1(R),2-dihydroxy-ethyl]-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl)-propionamid,
 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(3-hydroxy-3-methyl-but-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propiona-mid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-methoxyphenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxyphenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1,2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1S),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyra-zin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1R),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyra-zin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-pyra-zin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(tetrahydro-furan-2-yl)-pyridin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-furan-2-yl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-methoxy-phenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-methoxy-ethylamino)-pyrazin-2-yl]-propiona-mid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylamino)-pyrazin-2-yl]-propiona-mid,
 2(R)-(3-Chlor-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1H-indol-5-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(5,6-dihydro-4H-pyran-2-yl)-pyrazin-2-yl]-propion-amid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-thiophen-2-yl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-thiophen-3-yl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-furan-3-yl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(5-cyano-thiophen-2-yl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propiona-mid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-pyrazin-2-yl]-propi-onamidtrifluoressigsäuresalz,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2S),3-dihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propiona-mid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2(R),3-dihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propiona-mid und
 pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon.

[0040] In einer stärker bevorzugten Ausführungsform sind die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfin-dung aus:

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propiona-mid;
 3-Cyclopentyl-2(R)-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-2-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylsulfanyl)-pyrazin-2-yl]-propiona-mid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propio-namid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfonylamino-pyridin-2-yl)-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyridin-2-yl)-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyrazin-2-yl)-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-propyl)-pyrazin-2-yl]-propiona-mid;
 N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-pro-

pionamid;

2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-formyl-pyrazin-2-yl)-propionamid;

2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethoxymethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid;

N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid;

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamide;

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(Z)-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid und

pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon ausgewählt.

[0041] In noch einer stärker bevorzugten Ausführungsform sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung aus:

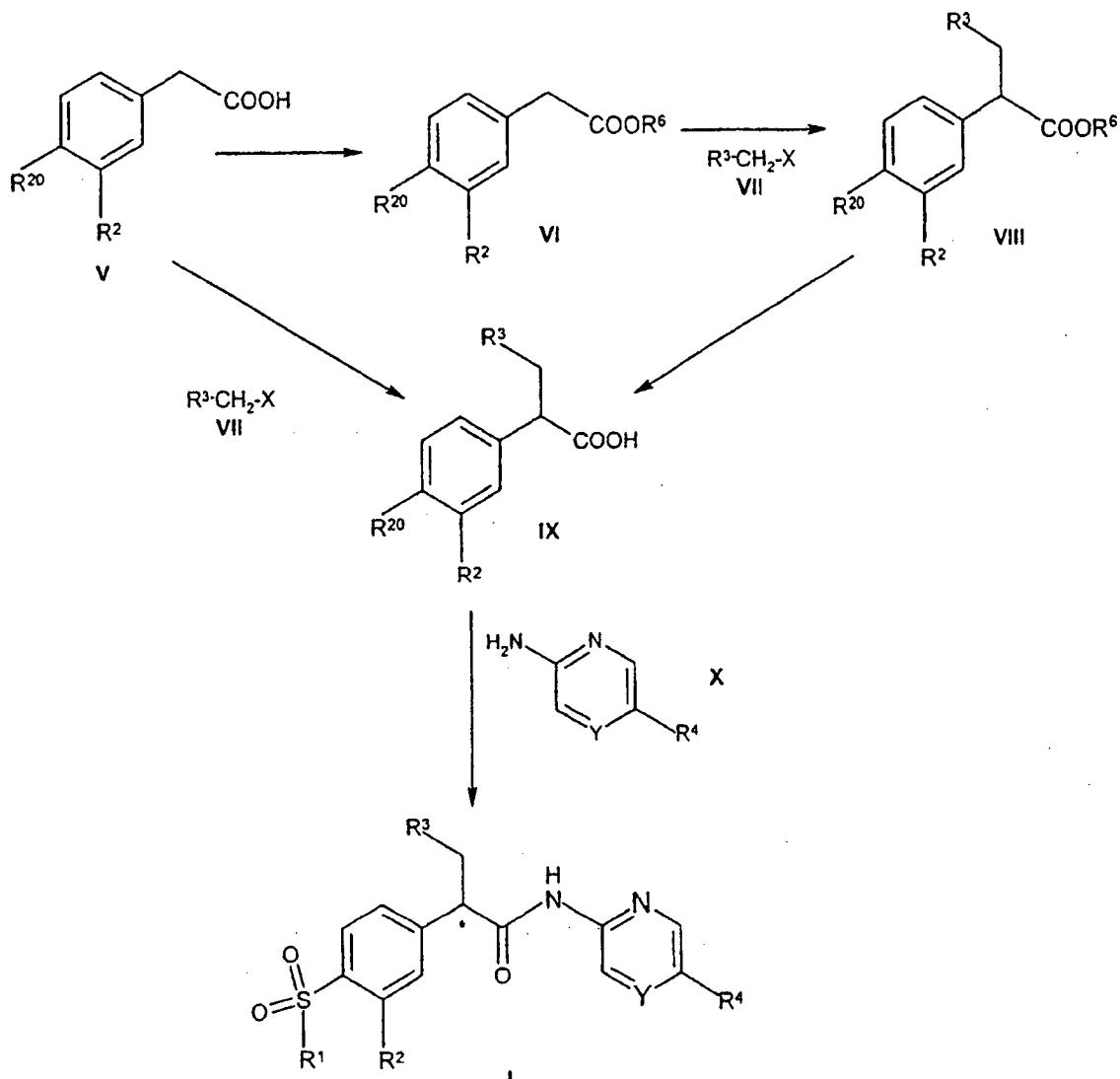
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid und

pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon ausgewählt.

[0042] Die Verbindungen der Formel I können, ausgehend von der Verbindung der Formel V, durch das folgende Reaktionsschema hergestellt werden:

Reaktionsschema



worin R^{20} Niederalkylsulfonyl oder eine funktionelle Gruppe ist, die in ein Niederalkylsulfon umgewandelt wird (wie die Methylthiogruppe oder eine Halogengruppe, vorzugsweise Chlor oder Fluor);
 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6 und Y wie zuvor sind.

[0043] Die Carbonsäuren der Formel V, worin R^2 Wasserstoff ist und R^{20} Mercapto [4-(Mercapto)phenylessigsäure], Methylthio [4-(Methylthio)phenylessigsäure] oder Methylsulfonyl [4-(Methylsulfonyl)phenylessigsäure] ist, sind kommerziell erhältlich. Die Carbonsäure der Formel V, worin R^2 Trifluormethyl ist und R^{20} Fluor ist [4-Fluor-3-(trifluormethyl)phenylessigsäure], und die Carbonsäure der Formel V, worin R^2 Nitro ist und R^{20} Chlor ist [4-Chlor-3-nitrophenylessigsäure], sind ebenso kommerziell erhältlich. Wenn es für die weitere chemische Modifikation zur Erzeugung der gewünschten Substitutionen an R^{20} und R^2 notwendig ist, können die Carbonsäuren zu den entsprechenden Estern von Niederalkylalkoholen unter Verwendung irgendwelcher konventionellen Veresterungsverfahren umgewandelt werden.

[0044] Die Reaktionen, die dem vorausgehen, sollten an den Niederalkylestern der Carbonsäuren der Formel VI oder VIII durchgeführt werden oder können an den Carbonsäuren der Formel V oder IX selbst durchgeführt werden.

[0045] Wenn es gewünscht ist, Verbindungen der Formel V, worin R^2 Wasserstoff ist und R^{20} Niederalkylsulfonyl ist, herzustellen, kann die bekannte 4-(Mercapto)phenylessigsäure als Ausgangsmaterial verwendet werden. Die Verbindung der Formel V, worin R^2 Wasserstoff ist und R^{20} Mercapto ist, kann durch konventionelle Verfahren (beispielsweise mit einem Niederalkylhalogenid) zu den entsprechenden Niederalkylthioverbindungen der Formel V alkyliert werden. Die Niederalkylthioverbindungen können dann zu den entsprechenden Niederalkylsulfonylverbindungen der Formel V durch Oxidation umgewandelt werden. Jedes konventionelle Ver-

fahren zum Oxidieren eines Alkylthiosubstituenten zu der entsprechenden Sulfongruppe kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0046] Wenn es gewünscht ist, Verbindungen der Formel V, worin R² Halogen ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, herzustellen, können die bekannten 2-Halogenthiophenole ebenso als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann die Mercaptogruppe durch konventionelle Verfahren (beispielsweise mit einem Niederalkylhalogenid) zu den entsprechenden 2-Halogen-1-niederalkylthiobenzolen alkyliert werden. Diese Verbindungen können dann zu den entsprechenden 3-Halogen-4-(niederalkylthio)-phenylessigsäuren umgewandelt werden. Zunächst werden die 2-Halogen-1-niederalkylthiobenzole mit einem (Niederalkyl)oxalylchlorid (wie Methyloxalylchlorid oder Ethyloxalylchlorid) über eine Friedel-Crafts-Acylierung acyliert, um den alpha-Ketocarbonsäureester in der para-Stellung zu der Niederalkylthio-funktionellen Gruppe herzustellen. Der alpha-Ketocarbonsäureester kann dann durch irgendein konventionelles Verfahren hydrolysiert werden, um einen alpha-Ketocarbonsäureester zu einer alpha-Ketocarbonsäure umzuwandeln. Eine Wolff-Kishner-Reduktion der resultierenden alpha-Ketocarbonsäure wird die Verbindungen der Formel V, worin R² Halogen ist und R²⁰ Niederalkylthio ist, herstellen (siehe beispielsweise J. Med. Chem. 1972, 15, 1029–1032 für eine ähnliche Reaktionsfolge). Die Niederalkylthioverbindungen können dann zu den entsprechenden Niederalkylsulfonylverbindungen der Formel V durch Oxidation umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zum Oxidieren eines Alkylthiosubstituenten zu der entsprechenden Sulfongruppe kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0047] Wenn es andererseits gewünscht ist, die Verbindungen der Formel V, worin R² Brom ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, die Verbindungen, worin R² Wasserstoff ist und R²⁰ Niederalkylthio ist, herzustellen, können Verbindungen, die hergestellt wurden, wie oben beschrieben, ebenso als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Die Phenylessigsäurederivate der Formel V, worin R² Wasserstoff ist und R²⁰ Niederalkylthio ist, können bromiert sein. Jedes konventionelle Verfahren der aromatischen Bromierung kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken (J. Med. Chem. 1989, 32, 2493–2500). Sind die Verbindungen der Formel V, worin R² Brom ist und R²⁰ Niederalkylthio ist, erst einmal zugänglich, können sie zu den entsprechenden Verbindungen der Formel V, worin R² Brom ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, durch Oxidation umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Oxidation eines Alkylthiosubstituenten zu der entsprechenden Sulfongruppe kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0048] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel V, worin R² Cyano ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, herzustellen, können diese Verbindungen, wie hierin zuvor beschrieben, aus Verbindungen, worin R² Brom ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, hergestellt werden. Jedes konventionelle Verfahren für den nucleophilen Austausch eines aromatischen Bromsubstituenten durch eine Cyanogruppe übertragendes Mittel [wie Kupfer(I)-cyanid] kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0049] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel V, worin R² Nitro ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, herzustellen, kann die bekannte 4-Chlor-3-nitrophenylessigsäure als Ausgangsmaterial verwendet werden. Diese Verbindung kann zu den Verbindungen der Formel V, worin R² Nitro ist und R²⁰ Niederalkylthio ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren für den nucleophilen Austausch einer aromatischen Chlorgruppe durch ein Niederalkylthiol kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. (Synthesis 1983, 751–755). Sind die Verbindungen der Formel V, worin R² Nitro ist und R²⁰ Niederalkylthio ist, erst einmal zugänglich, können sie zu den entsprechenden Verbindungen der Formel V, worin R² Nitro ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, durch Oxidation umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren der Oxidation eines Alkylthiosubstituenten zu der entsprechenden Sulfongruppe kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Wenn es andererseits gewünscht ist, die Verbindungen der Formel V, worin R² Nitro ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, direkt aus der Verbindung der Formel V, worin R² Nitro ist und R²⁰ Chlor ist, herzustellen, kann jedes konventionelle Verfahren für den nucleophilen Austausch einer aromatischen Chlorgruppe durch ein Niederalkansulfinat (wie Natriummethansulfinat) verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. (J. Org. Chem., 1989, 54, 4691–4692).

[0050] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel V, worin R² Fluor ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, herzustellen, können diese Verbindungen alternativ aus den vorgenannten Verbindungen, worin R² Nitro ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, hergestellt werden. Der aromatische Nitrosubstituent wird zuerst zu der aromatischen Aminogruppe umgewandelt. Jedes konventionelle Verfahren für die Reduktion einer Nitrogruppe zu einer Aminogruppe kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die Aminogruppe kann dann zu der Fluorgruppe umgewandelt werden, um die Verbindungen der Formel V, worin R² Fluor ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, herzustellen. Jedes konventionelle Verfahren zur Umwandlung einer aromatischen Aminogruppe zu einem aromatischen Fluor kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken (Synthetic

Commun. 1992, 22, 73–82; J. Fluorine Chem. 1991, 51, 299–304).

[0051] Wenn es andererseits gewünscht ist, die Verbindungen der Formel V, worin R² Trifluormethyl ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, herzustellen, kann die bekannte 4-Fluor-3-(trifluormethyl)phenylessigsäure als Ausgangsmaterial verwendet werden. Bei dieser Reaktion kann ein konventionelles Verfahren des nucleophilen Austauschs einer aromatischen Fluorgruppe durch ein Niederalkylthiol verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken (J. Org. Chem. 1995, 60, 6592–6594; J. Org. Chem. 1982, 47, 4341–4344). Wenn die Verbindungen der Formel V, worin R² Trifluormethyl ist und R²⁰ Niederalkylthio ist, erst einmal zugänglich sind, können sie zu den entsprechenden Verbindungen der Formel V, worin R² Trifluormethyl ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, unter Verwendung konventioneller Oxidationsverfahren umgewandelt werden.

[0052] Wenn es gewünscht ist, Verbindungen der Formel V, worin R² Methyl ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, herzustellen, kann das kommerziell erhältliche 2-Methylthiophenol als Ausgangsmaterial verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann die Mercaptogruppe durch konventionelle Verfahren (beispielsweise mit einem Niederalkylhalogenid) zu den entsprechenden 2-Methyl-1-niederalkylthiobenzolen alkyliert werden. Diese Verbindungen können dann zu den entsprechenden 3-Methyl-4-(niederalkylthio)-phenylessigsäuren umgewandelt werden. Zuerst können die 2-Methyl-1-niederalkylthiobenzole mit einem (Niederalkyl)oxalylchlorid (wie Methyloxalylchlorid oder Ethyloxalylchlorid) mittels einer Friedel-Crafts-Acylierung acyliert werden, um den alpha-Ketocarbonsäureester in para-Stellung zu der Niederalkylthio-funktionellen Gruppe herzustellen. Der alpha-Ketocarbonsäureester kann dann durch jedes konventionelle Verfahren zur Umwandlung eines alpha-Ketocarbonsäureesters zu einer alpha-Ketocarbonsäure hydrolysiert werden. Eine Wolff-Kishner-Reduktion der resultierenden alpha-Ketocarbonsäure wird die Verbindungen der Formel V, worin R² Methyl ist und R²⁰ Niederalkylthio ist, herstellen. Die Niederalkylthioverbindungen können dann zu den entsprechenden Niederalkylsulfonylverbindungen der Formel V durch Oxidation umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren der Oxidation eines Alkylthiosubstituenten zu der entsprechenden Sulfongruppe kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0053] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel V, worin R² Methoxy ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, herzustellen, können diese Verbindungen ebenso, wie hierin zuvor beschrieben, aus Verbindungen, worin R² Halogen ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, hergestellt werden. Bei dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren für den nucleophilen Austausch einer aromatischen Halogengruppe durch Natriummethoxid verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die Verbindungen der Formel V, worin R² Methoxy ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, erst einmal zugänglich, können sie zu den entsprechenden Verbindungen der Formel V, worin R² Hydroxy ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Demethylierung einer aromatischen Methoxygruppe zu einer aromatischen Hydroxygruppe kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Diese Verbindung der Formel V, worin R² Hydroxy ist und R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist, müßte während des weiteren Reaktionsschemas geschützt werden. Die aromatische Hydroxygruppe kann mittels einer konventionellen hydrolyzierbaren Etherschutzgruppe geschützt werden. Am Ende des Reaktionsschemas kann die Etherschutzgruppe dann entfernt werden, um die entsprechende Hydroxygruppe, die der gewünschten Verbindung der Formel I, worin R² Hydroxy ist, entspricht, herzustellen. Alternativ kann, sobald die Verbindung der Formel I, worin R² Methoxy ist, gemäß dem Reaktionsschema erhalten wurde, diese Verbindung zu der gewünschten Verbindung der Formel I, worin R² Hydroxy ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Demethylierung einer aromatischen Methoxygruppe zu einer aromatischen Hydroxygruppe kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0054] Für die Alkylierungsreaktion unter Verwendung des Alkylhalogenids der Formel VII können die Carbonsäuren der Formel V direkt alkyliert oder zunächst zu den entsprechenden Estern von Niederalkylalkoholen der Formel VI unter Verwendung jeglicher konventioneller Veresterungsverfahren umgewandelt und dann alkyliert werden. Bei dem Alkylierungsschritt des Reaktionsschemas wird das Alkylhalogenid der Formel VII mit dem Dianion der Formel V umgesetzt, um die Verbindung der Formel IX herzustellen, oder mit dem Anion der Formel VI umgesetzt, um die Verbindung der Formel VIII herzustellen. Die Verbindungen der Formel V und VI stellen eine organische Säure und ein organisches Säurederivat mit einem alpha-Kohlenstoffatom dar, und die Verbindung der Formel VII ist ein Alkylhalogenid, so daß die Alkylierung an dem alpha-Kohlenstoffatom der Carbonsäure und des Carbonsäureesters stattfindet. Diese Reaktion wird durch irgendein konventionelles Mittel der Alkylierung des alpha-Kohlenstoffatoms einer Carbonsäure oder eines Niederalkylesters einer Carbonsäure durchgeführt. Im allgemeinen wird bei diesen Alkylierungsreaktionen ein Alkylhalogenid mit dem Dianion der Essigsäure oder dem Anion, das aus einem Essigsäureester erzeugt wurde, umgesetzt. Das Anion kann unter Verwendung einer starken organischen Base, wie Lithiumdiisopropylamid oder n-Butyllithium, sowie anderen organischen Lithiumbasen erzeugt werden. Bei der Durchführung dieser Reaktion werden niedrig sie-

dende Etherlösungsmittel verwendet, wie Tetrahydrofuran bei niedrigen Temperaturen, wobei –80 °C bis etwa –10 °C bevorzugt ist. Jedoch kann jede Temperatur von –80 °C bis Raumtemperatur verwendet werden. Wenn notwendig, können die Alkylierungsreaktionen unter Verwendung einer Triflatalkylierungsuntereinheit anstelle der Halogenalkylierungsuntereinheit der Verbindung VII verlaufen. Diese Triflatalkylierungsreaktionen können gemäß den Verfahrensweisen, die in der Technik für synthetische organische Chemie allgemein bekannt sind, durchgeführt werden.

[0055] Die Verbindung der Formel VIII kann zu der Verbindung der Formel IX durch irgendeine konventionelle Verfahrensweise zur Umwandlung eines Carbonsäureesters zu einer Carbonsäure umgewandelt werden. Die Verbindung der Formel IX wird dann mit den Verbindungen der Formel X mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert, um die Verbindungen der Formel I herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensierung eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0056] Die Alkylhalogenide der Formel VII, worin R³ Cyclobutyl [Cyclobutylmethylbromid] oder Cyclohexyl [Cyclohexylmethylbromid] ist, sind kommerziell erhältlich. Das Alkylhalogenid der Formel VII, worin R³ Cyclopentyl [Iodomethylcyclopantan] ist, ist in der chemischen Literatur bekannt, und eine Synthese dieser Verbindung ist in den Beispielen beschrieben.

[0057] Die aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X sind in der chemischen Literatur bekannt oder können von Fachleuten unter Verwendung angepaßter Standard-Synthese-Umwandlungen, von denen in der chemischen Literatur berichtet wird, hergestellt werden. Um die Verbindungen der Formel I herzustellen, können die synthetischen Umwandlungen, die hierin beschrieben werden, um die gewünschten R⁴-Substituenten zu erzeugen, entweder bevor oder nachdem die Verbindungen der Formel X zu den Verbindungen der Formel I umgewandelt wurden, stattfinden.

[0058] Wenn es beispielsweise gewünscht ist, die aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Methylthio ist, herzustellen, können die bekannten aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Brom ist, als Ausgangsmaterialien verwendet werden (wenn Y = CH, ist die Verbindung der Formel X das kommerziell erhältliche 2-Amino-5-brompyridin; wenn Y = N, ist die Verbindung der Formel X das bekannte 2-Amino-5-brompyrazin, das gemäß Tetrahedron 1988, 44, 2977–2983 hergestellt werden kann). Bei dieser Reaktionsfolge kann der Bromsubstituent zu den Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein Methylthiosubstituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren für den nucleophilen Austausch eines aromatischen Bromsubstituenten durch Natriumthiomethoxid kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken (Tetrahedron 2002, 58, 1125–1129). Die resultierenden Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Methylthio ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Methylthio ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren des Kondensierens eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0059] Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Methylthio ist, erst einmal zugänglich, können sie zu den entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Methylsulfinyl ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren der Oxidation eines Methylthiosubstituenten zu einem Methylsulfinylsubstituenten (Sulfoxid) kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Wenn es andererseits gewünscht ist, Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Methylsulfonyl ist, herzustellen, können die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Methylthio ist, ebenso als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Jedes konventionelle Verfahren der Oxidation eines Methylthiosubstituenten zu einem Methylsulfonsubstituenten kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0060] Wenn es gewünscht ist, die aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ (Methylthio)methyl ist, herzustellen, können die folgenden bekannten heteroaromatischen Verbindungen als Ausgangsmaterialien verwendet werden: (1) In Formel X kann, wenn Y = CH, dann die bekannte 5-Methylpyridin-2-carbonsäure, die gemäß J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 1932–1934, hergestellt werden kann, als Ausgangsmaterial verwendet werden; und (2) in Formel X kann, wenn Y = N, dann die kommerziell erhältliche 5-Methylpyrazin-2-carbonsäure als Ausgangsmaterial verwendet werden. Die 5-(Methyl)-heteroaromat-2-carbonsäure kann zu dem entsprechenden Acylazid umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Umwandlung einer Carbonsäure zu einem Acylazid kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die Curtius-Umlagerung, die mit der Pyrolyse des resultierenden Acylazids in Gegenwart von tert-Butylalkohol verbunden ist, kann die Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Methyl ist und worin die Aminogruppe als das tert-Butylcarbamat geschützt ist, bereitgestellt werden. Der 5-(Methyl)-heteroaromat-2-carbamidsäu-

re-tert-butylester kann dann unter Erhalt des 5-(Brommethyl)-heteroaromat-2-carbamidsäure-tert-butylesters bromiert werden. Jedes konventionelle Verfahren der Benzylbromierung kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Der resultierende 5-(Brommethyl)-Substituent kann dann zu dem entsprechenden 5-[(Methylthio)methyl]-Substituenten umgewandelt werden. Bei dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren für den nucleophilen Austausch eines Benzylbromids durch Natriumthiomethoxid verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die Entschützung des tert-Butylcarbamats unter Standardbedingungen kann die gewünschten aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ (Methylthio)methyl ist, bereitstellen. Die resultierenden Verbindungen der Formel X, worin R⁴ (Methylthio)methyl ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ (Methylthio)methyl ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0061] Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ (Methylthio)methyl ist, erst einmal zugänglich, können sie zu den entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin R⁴ (Methylsulfinyl)methyl ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren der Oxidation eines Methylthiosubstituenten zu einem Methylsulfinylsubstituenten (Sulfoxid) kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Wenn es andererseits gewünscht ist, Verbindungen der Formel I, worin R⁴ (Methylsulfonyl)methyl ist, herzustellen, können die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ (Methylthio)methyl ist, ebenso als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Jedes konventionelle Verfahren der Oxidation eines Methylthiosubstituenten zu einem Methylsulfonsubstituenten kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0062] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein N-(Hydroxy)-carboximidamidsubstituent (ein Amidoximsubstituent) ist, herzustellen, können die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Brom ist, ebenso als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge können die vorgenannten bekannten Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Brom ist, mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Brom ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Brom ist, erst einmal zugänglich, kann der Bromsubstituent dann zu den Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Cyano ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren für den nucleophilen Austausch eines aromatischen Bromsubstituenten durch eine Cyanogruppe übertragendes Mittel [wie Kupfer(I)-cyanid] kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Schließlich kann der resultierende Cyanosubstituent dann zu Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein N-(Hydroxy)-carboximidamidsubstituent (ein Amidoximsubstituent) ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Umwandlung eines Cyanosubstituenten zu einem N-(Hydroxy)-carboximidamidsubstituenten (einem Amidoximsubstituenten) kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0063] Wenn es andererseits gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein 5-Amino-[1,2,4]oxadiazolring ist, herzustellen, können die vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein N-(Hydroxy)-carboximidamidsubstituent ist, als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein N-(Hydroxy)-carboximidamidsubstituent ist, können mit N-Cyanopiperidin behandelt werden, um die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein 5-Amino-[1,2,4]oxadiazolring ist, zu erhalten (Nippon Kagaku Kaishi 1987, 10, 1807–1812).

[0064] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein 5-Methyl-[1,2,4]oxadiazolring ist, herzustellen, können die vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein N-(Hydroxy)-carboximidamidsubstituent ist, ebenso als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein N-(Hydroxy)-carboximidamidsubstituent ist, können mit Essigsäureanhydrid behandelt werden, um die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein 5-Methyl-[1,2,4]oxadiazolring ist, zu erhalten (J. Med. Chem. 1991, 34, 2726–2735).

[0065] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (Cyano-hydroxyiminomethyl)substituent ist, herzustellen, können die vorgenannten Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Methyl ist und worin die Aminogruppe als das tert-Butylcarbamat geschützt ist, als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Der 5-(Methyl)-heteroaromat-2-carbamidsäuretert-butylester kann dann bromiert werden, um den 5-(Brommethyl)-heteroaromat-2-carbamidsäure-tert-butylester zu erhalten. Jedes konventionelle Verfahren der Benzylbromierung kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Der resultierende 5-(Brommethyl)substituent kann dann zu dem entsprechenden 5-(Cyanomethyl)substituenten umgewandelt werden. Bei dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren für den nucleophilen Austausch eines Benzylbromids

durch ein eine Cyanogruppe übertragendes Mittel verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die Entschützung des tert-Butylcarbamats unter Standardbedingungen kann die gewünschten aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Cyanomethyl ist, bereitstellen. Die resultierenden Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Cyanomethyl ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Cyanomethyl ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Cyanomethyl ist, erst einmal zugänglich, kann der Cyanomethylsubstituent dann zu den Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (Cyano-hydroxyimino-methyl)substituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren der Umwandlung eines Cyanomethylsubstituenten zu einem (Cyano-hydroxyimino-methyl)substituenten kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken (US4539328).

[0066] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein 2-Hydroxyethylthiosubstituent oder ein 2-Methoxyethylthiosubstituent ist, herzustellen, können die vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Brom ist, als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Der Bromsubstituent in den Verbindungen der Formel I kann direkt zu den Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein 2-Hydroxyethylthiosubstituent oder ein 2-Methoxyethylthiosubstituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren für den nucleophilen Austausch eines aromatischen Bromsubstituenten durch Mercaptoethanol oder 2-Methoxyethan-thiol kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0067] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein 3-substituierter 1-Propinsubstituent oder ein 4-substituierter 1-Butinsubstituent, -C≡C-(CH₂)_p-R⁸, ist und R⁸ Hydroxy, Methoxy oder Dimethylamin ist und p 1 oder 2 ist, herzustellen, können die vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Brom ist, als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Der Bromsubstituent in den Verbindungen der Formel I kann direkt zu den Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein 3-substituierter 1-Propinsubstituent oder ein 4-substituierter 1-Butinsubstituent, -C≡C-(CH₂)_p-R⁸, ist und R⁸ Hydroxy, Methoxy oder Dimethylamin ist und p 1 oder 2 ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren für den katalytischen Austausch eines Acetylenwasserstoffs (beispielsweise Propargylalkohol und 3-Butin-1-ol) durch ein Arylbromid, wie die Sonogashira-Reaktion, kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken (für einen allgemeinen Überblick siehe Campbell, I. B. Organocopper Reagents 1994, 217–235).

[0068] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein 4-Ethynyltetrahydropyran-4-olsubstituent ist, herzustellen, können die vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Brom ist, ebenso als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann das kommerziell erhältliche Tetrahydro-4H-pyran-4-on mit dem kommerziell erhältlichen Ethynylmagnesiumbromid umgesetzt werden, um die gewünschte Verbindung mit einem Acetylenwasserstoff, 4-Ethynyltetrahydro-2H-pyran-4-ol, herzustellen. Die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Brom ist, können dann mit 4-Ethynyltetrahydro-2H-pyran-4-ol umgesetzt werden, um die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein 4-Ethynyltetrahydropyran-4-olsubstituent ist, herzustellen. Jedes konventionelle Verfahren für den katalytischen Austausch eines Acetylenwasserstoffs durch ein Arylbromid, wie die Sonogashira-Reaktion, kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0069] Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein 4-Ethynyltetrahydropyran-4-olsubstituent ist, erst einmal zugänglich, können sie zu den entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein 4-Ethyltetrahydropyran-4-olsubstituent ist, umgewandelt werden. Der heteroaromatische 4-Ethynyltetrahydropyran-4-olsubstituent kann reduziert werden, um den entsprechenden heteroaromatischen 4-Ethyltetrahydropyran-4-olsubstituenten herzustellen. Jedes konventionelle Verfahren zur Reduktion eines Alkins zu einem gesättigten Kohlenwasserstoff kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0070] Wenn es andererseits gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein -C≡C-C(CH₃)₂-OH-Substituent ist, herzustellen, können die vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Brom ist, ebenso als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Brom ist, können mit 2-Methyl-3-buten-2-ol umgesetzt werden, um die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein -C≡C-C(CH₃)₂-OH-Substituent ist, herzustellen. Jedes konventionelle Verfahren für den katalytischen Austausch eines Acetylenwasserstoffs durch ein Arylbromid, wie die Sonogashira-Reaktion, kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0071] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein N-Methylsulfonamidsubstituent oder ein N,N-Dimethylsulfonamidsubstituent ist, herzustellen, können die vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Methylsulfinyl ist (Methylsulfoxid), als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Die Verbindun-

gen der Formel I, worin R⁴ Methylsulfinyl ist, können zu den Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Thiol ist, umgewandelt werden. Ein Zweischrittverfahren, das mit einer Pummerer-Methylsulfoxid-Umlagerung unter Verwendung von Trifluoressigsäureanhydrid, gefolgt von der Hydrolyse des Pummerer-Umlagerungs-Zwischenproduktes mit Triethylamin und Methanol verbunden ist, kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Thiol ist, erst einmal zugänglich, können diese Verbindungen zu den Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Sulfonylchlorid ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren der Oxidation eines Thiolsubstituenten zu einem Sulfonylchloridsubstituenten kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Schließlich können die resultierenden Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Sulfonylchlorid ist, dann zu den gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein N-Methylsulfonamidsubstituent oder ein N,N-Dimethylsulfonamidsubstituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren der Umsetzung eines Sulfonylchloridsubstituenten mit Methylamin, um einen N-Methylsulfonamidsubstituenten herzustellen, oder mit Dimethylamin, um einen N,N-Dimethylsulfonamidsubstituenten herzustellen, kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0072] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Dimethoxymethyl ist, herzustellen, können die folgenden bekannten heteroaromatischen Verbindungen als Ausgangsmaterialien verwendet werden: (1) In Formel I kann, wenn Y = CH, dann die bekannte 5-Methylpyridin-2-carbonsäure als Ausgangsmaterial verwendet werden; und (2) in Formel I kann, wenn Y = N, dann die kommerziell erhältliche 5-Methylpyrazin-2-carbonsäure als Ausgangsmaterial verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann, um die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Dimethoxymethyl ist, herzustellen, die Carbonsäure verestert und die Methylgruppe zu dem N,N-Dimethyl-ethenamin unter gleichzeitiger Verwendung von Dimethylformamiddimethylacetal umgewandelt werden. Die aromatische N,N-Dimethyl-ethenamin-Funktionalität kann dann oxidativ gespalten werden, um den entsprechenden heteroaromatischen Aldehyd herzustellen. Jedes konventionelle Verfahren der oxidativen Spaltung eines Vinyldimethylamins zu einem Aldehyd kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Der resultierende heteroaromatische Aldehyd kann dann zu dem entsprechenden heteroaromatischen Dimethylacetal umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Umwandlung eines Aldehyds zu einem Dimethylacetal kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Der resultierende 5-(Dimethoxymethyl)-heteroaromat-2-carbonsäuremethylester kann dann zu der entsprechenden Carbonsäure umgewandelt werden. Jedes konventionelle Mittel der Hydrolyseierung eines Carbonsäureesters zu der Carbonsäure unter basischen Bedingungen kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Als nächstes kann die 5-(Dimethoxymethyl)-heteroaromat-2-carbonsäure zu dem entsprechenden Acylazid umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Umwandlung einer Carbonsäure zu einem Acylazid kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die Curtius-Umlagerung, die mit der Pyrolyse des resultierenden Acylazids in Gegenwart von Benzylalkohol verbunden ist, kann die Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Dimethoxymethyl ist und worin die Aminogruppe als das Benzylcarbamat geschützt ist, bereitstellen. Die Entschützung des Benzylcarbamats unter Standard-Hydrierungsbedingungen kann die gewünschten Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Dimethoxymethyl ist, bereitstellen. Die resultierenden Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Dimethoxymethyl ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Dimethoxymethyl ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0073] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ 1,3-Dioxolan-2-yl ist oder worin R⁴ 1,3-Dioxan-2-yl ist, herzustellen, können diese Verbindungen gemäß der oben beschriebenen Reaktionsfolge hergestellt werden. Um die gewünschten cyclischen Acetale anstelle des acyclischen Dimethylacetals herzustellen, kann der resultierende Aldehyl bei dem Reaktionsschritt, bei dem der heteroaromatische Aldehyd nach der oxidativen Spaltung isoliert wird, entweder zu dem gewünschten cyclischen 1,3-Dioxolanacetal oder zu dem gewünschten cyclischen 1,3-Dioxanacetal umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren der Umsetzung eines Aldehyds mit Ethylenglycol, um ein cyclisches 1,3-Dioxolanacetal herzustellen, oder der Umsetzung eines Aldehyds mit 1,3-Propandiol, um ein cyclisches 1,3-Dioxanacetal herzustellen, kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die gewünschten cyclischen Acetale erst einmal hergestellt, werden die verbleibenden Reaktionsfolgen, wie oben beschrieben, verwendet, um die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ 1,3-Dioxolan-2-yl ist oder worin R⁴ 1,3-Dioxan-2-yl ist, herzustellen.

[0074] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ 2,2-(Dimethoxy)ethyl ist, herzustellen, können die folgenden bekannten heteroaromatischen Verbindungen als Ausgangsmaterialien verwendet werden: (1) In Formel I kann, wenn Y = CH, dann die bekannte 5-Methylpyridin-2-carbonsäure als Ausgangsmaterial verwendet werden; und (2) in Formel I kann, wenn Y = N, dann die kommerziell erhältliche 5-Methylpyrazin-2-carbonsäure als Ausgangsmaterial verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann, um die Ver-

bindungen der Formel I, worin R⁴ 2,2-(Dimethoxy)ethyl ist, herzustellen, die Carbonsäure verestert werden und kann die Methylgruppe zu dem N,N-Dimethyl-ethenamin unter gleichzeitiger Verwendung von Dimethylformamiddimethylacetal umgewandelt werden. Die N,N-Dimethylethenaminfunktionalität kann dann hydrolysiert werden, um den entsprechenden Aldehyd herzustellen. Jedes konventionelle Verfahren der Hydrolyse einer Enamins zu einem Aldehyd kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Der resultierende heteroaromatische Acetaldehyd kann dann zu dem entsprechenden Dimethylacetal umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Umwandlung eines Aldehyds zu einem Dimethylacetal kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Der resultierende 5-[2,2-(Dimethoxy)ethyl]-heteroaromat-2-carbonsäuremethylester kann dann zu der entsprechenden Carbonsäure umgewandelt werden. Jedes konventionelle Mittel der Hydrolyse eines Carbonsäureesters zu der Carbonsäure unter basischen Bedingungen kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Als nächstes kann die 5-[2,2-(Dimethoxy)ethyl]heteroaromat-2-carbonsäure zu dem entsprechenden Acylazid umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Umwandlung einer Carbonsäure zu einem Acylazid kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Eine Curtius-Umlagerung, die mit der Pyrolyse des resultierenden Acylazids in Gegenwart von Benzylalkohol verbunden ist, kann die Verbindungen der Formel X, worin R⁴ 2,2-(Dimethoxy)ethyl ist und worin die Aminogruppe als das Benzylcarbamat geschützt ist, bereitstellen. Die Entschützung des Benzylcarbamats unter Standard-Hydrierungsbedingungen kann die gewünschten Verbindungen der Formel X, worin R⁴ 2,2-(Dimethoxy)ethyl ist, bereitstellen. Die resultierenden Verbindungen der Formel X, worin R⁴ 2,2-(Dimethoxy)ethyl ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ 2,2-(Dimethoxy)ethyl ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0075] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ (1,3-Dioxolan-2-yl)methyl ist oder worin R⁴ (1,3-Dioxan-2-yl)methyl ist, herzustellen, können diese Verbindungen gemäß der oben beschriebenen Reaktionsfolge hergestellt werden. Um die gewünschten cyclischen Acetale anstelle des acyclischen Dimethylacetals herzustellen, kann der resultierende Acetaldehyd bei dem Reaktionsschritt, bei dem der heteroaromatische Acetaldehyd nach der Hydrolyse isoliert wird, entweder zu dem gewünschten cyclischen 1,3-Dioxolanacetal oder zu dem cyclischen 1,3-Dioxanacetal umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren der Umsetzung eines Aldehyds mit Ethylenglycol, um ein cyclisches 1,3-Dioxolanacetal herzustellen, oder der Umsetzung eines Aldehyds mit 1,3-Propandiol, um ein cyclisches 1,3-Dioxanacetal herzustellen, kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die gewünschten cyclischen Acetale erst einmal hergestellt, werden die verbleibenden Reaktionsfolgen, wie oben beschrieben, verwendet, um die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ (1,3-Dioxolan-2-yl)methyl ist oder worin R⁴ (1,3-Dioxan-2-yl)methyl ist, herzustellen.

[0076] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (2,3-Dihydroxy-propoxyl)substituent ist, herzustellen, können die folgenden bekannten heteroaromatischen Verbindungen als Ausgangsmaterialien verwendet werden: (1) In Formel I kann, wenn Y = CH, dann der bekannte 5-Chlor-pyridin-2-carbonsäuremethylester, der gemäß Tetrahedron Lett. 1999, 40, 3719–3722, hergestellt werden kann, als Ausgangsmaterial verwendet werden; und (2) in Formel I kann, wenn Y = N, dann das kommerziell erhältliche Methyl-5-chlorpyrazin-2-carboxylat als Ausgangsmaterial verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der 5-Chlorsubstituent ausgetauscht werden, um einen 5-Allyloxy-substituenten herzustellen, und der 2-Carbonsäuremethylester-substituent kann hydrolysiert werden, um die 2-Carbonsäure unter gleichzeitiger Verwendung von Alylalkohol und Kaliumhydroxid unter Erwärmen, vorzugsweise 90 °C bis 100 °C, herzustellen. Als nächstes kann die 5-[Allyloxy]heteroaromat-2-carbonsäure zu dem entsprechenden Acylazid umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Umwandlung einer Carbonsäure zu einem Acylazid kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Eine Curtius-Umlagerung, die mit der Pyrolyse des resultierenden Acylazids in Gegenwart von tert-Butylalkohol verbunden ist, kann die Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein Allyloxy-substituent ist und worin die Aminogruppe als das tert-Butylcarbamat geschützt ist, bereitstellen. Die Entschützung des tert-Butylcarbamats unter sauren Standardbedingungen kann die gewünschten Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein Allyloxy-substituent ist, bereitstellen. Die resultierenden Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein Allyloxy-substituent ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Allyloxy-substituent ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Allyloxy ist, erst einmal zugänglich, können sie zu den gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein [2(S),3-Dihydroxy-propoxyl]substituent, ein [2(R),3-Dihydroxy-propoxyl]substituent oder ein (2,3-Dihydroxy-propoxyl)substituent ist, umgewandelt werden. Der Allyloxy-substituent kann asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierungsbedingungen unterzogen werden, um die gewünschten chiralen Diole herzustellen (Chem. Rev. 1994, 94, 2483–2547; J. Chem. Soc., Perkin

Trans. 1, 1999, 3015–3018). Die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Allyloxy ist, können konventionellen asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierungsbedingungen unter Verwendung von (DHQD)₂PHAL [Hydrochinidin-1,4-phthalazindiyldiether] unterzogen werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein [2(S),3-Dihydroxy-propoxyl]substituent ist, herzustellen. Andererseits können die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Allyloxy ist, konventionellen asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierungsbedingungen unter Verwendung von (DHQ)₂PHAL [Hydrochinin-1,4-phthalazindiyldiether] unterzogen werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein [2(R),3-Dihydroxy-propoxyl]substituent ist, herzustellen. Werden die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Allyloxy ist, konventionellen nicht-asymmetrischen Dihydroxylierungsbedingungen unterzogen, können die racemischen Diole der Formel I, worin R⁴ ein (2,3-Dihydroxy-propoxyl)substituent ist, hergestellt werden. Gemäß dieser Erfindung ist die bevorzugte Stereokonfiguration an dem chiralen Zentrum mit der Hydroxyl-funktionellen Gruppe „R“.

[0077] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (2,3-Dihydroxy-propyl)substituent ist, herzustellen, können die bekannten aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Brom ist, als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der Bromsubstituent direkt zu den Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein Allylsubstituent ist, umgewandelt werden. Die Palladium-vermittelte Stille-Kupplungsreaktion des heteroaromatischen Bromsubstituenten mit dem kommerziell erhältlichen Allyltri-n-butylzinn kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die resultierenden Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein Allylsubstituent ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Allylsubstituent ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Allyl ist, erst einmal zugänglich, können sie zu den gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein [2(R),3-Dihydroxy-propyl]substituent, ein [2(S),3-Dihydroxy-propyl]substituent oder ein (2,3-Dihydroxy-propyl)substituent ist, umgewandelt werden. Der Allylsubstituent kann asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierungsbedingungen unterzogen werden, um die gewünschten chiralen Diole herzustellen. Die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Allyl ist, können konventionellen asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierungsbedingungen unter Verwendung von (DHQD)₂PHAL unterzogen werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein [2(R),3-Dihydroxy-propyl]substituent ist, herzustellen. Andererseits können die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Allyl ist, konventionellen asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierungsbedingungen unter Verwendung von (DHQ)₂PHAL unterzogen werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein [2(S),3-Dihydroxy-propyl]substituent ist, herzustellen. Werden die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Allyl ist, konventionellen nicht-asymmetrischen Dihydroxylierungsbedingungen unterzogen, können die racemischen Diole der Formel I, worin R⁴ ein (2,3-Dihydroxy-propyl)substituent ist, hergestellt werden. Gemäß dieser Erfindung ist die bevorzugte Stereokonfiguration an dem chiralen Zentrum mit der Hydroxyl-funktionellen Gruppe „R“.

[0078] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (1,2-Dihydroxy-ethyl)substituent ist, herzustellen, können die bekannten aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Brom ist, ebenso als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der Bromsubstituent direkt zu den Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein Vinylsubstituent ist, umgewandelt werden. Die Palladium-vermittelte Stille-Kupplungsreaktion des heteroaromatischen Bromsubstituenten mit dem kommerziell erhältlichen Vinyltri-n-butylzinn kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die resultierenden Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein Vinylsubstituent ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Vinylsubstituent ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Vinyl ist, erst einmal zugänglich, können sie zu den gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein [1(R),2-Dihydroxyethyl]substituent, ein [1(S),2-Dihydroxy-ethyl]substituent oder ein (1,2-Dihydroxy-ethyl)substituent ist, umgewandelt werden. Der Vinylsubstituent kann assymetrischen Sharpless-Dihydroxylierungsbedingungen unterzogen werden, um die gewünschten chiralen Diole herzustellen. Die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Vinyl ist, können konventionellen assymetrischen Sharpless-Dihydroxylierungsbedingungen unter Verwendung von (DHQD)₂PHAL unterzogen werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein [1(R),2-Dihydroxy-ethyl]substituent ist, herzustellen. Andererseits können die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Vinyl ist, konventionellen assymetrischen Sharpless-Dihydroxylierungsbedingungen unter Verwendung (DHQ)₂PHAL unterzogen werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein [1(S),2-Dihydroxy-ethyl]substituent ist, herzustellen. Werden die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Vinyl ist, konventionellen nicht-asymmetrischen Dihydroxylierungsbedingungen unterzogen, können die racemischen Diole der Formel I, worin R⁴ ein (1,2-Dihydroxy-ethyl)substituent ist, hergestellt werden. Gemäß dieser Erfindung ist die bevorzugte Stereokonfiguration

an dem chiralen Zentrum mit der Hydroxyl-funktionellen Gruppe „S“.

[0079] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (1,2-Dihydroxy-2-methyl-propyl)substituent ist, herzustellen, können die bekannten aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Brom ist, ebenso als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der Bromsubstituent direkt zu den Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein Isobutenylsubstituent ist, umgewandelt werden. Die Palladium-vermittelte Stille-Kupplungsreaktion des heteroaromatischen Bromsubstituenten mit dem bekannten Isobutenytri-n-butylzinn kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die resultierenden Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein Isobutenylsubstituent ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Isobutenylsubstituent ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Isobutenyl ist, erst einmal zugänglich, können sie zu den gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein [1(R),2-Dihydroxy-2-methyl-propyl]substituent, ein [1(S),2-Dihydroxy-2-methyl-propyl]substituent oder ein (1,2-Dihydroxy-2-methyl-propyl)substituent ist, umgewandelt werden. Der Isobutenylsubstituent kann assymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierungsbedingungen unterzogen werden, um die gewünschten chiralen Diole herzustellen. Die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Isobutenyl ist, können konventionellen assymetrischen Sharpless-Dihydroxylierungsbedingungen unter Verwendung von (DHQD)₂PHAL unterzogen werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein [1(R),2-Dihydroxy-2-methyl-propyl]substituent ist, herzustellen. Andererseits können die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Isobutenyl ist, konventionellen assymetrischen Sharpless-Dihydroxylierungsbedingungen unter Verwendung von (DHQ)₂PHAL unterzogen werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein [1(S),2-Dihydroxy-2-methyl-propyl]substituent ist, herzustellen. Werden die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Isobutenyl ist, konventionellen nicht-asymmetrischen Dihydroxylierungsbedingungen unterzogen, können die racemischen Diole der Formel I, worin R⁴ ein (1,2-Dihydroxy-2-methyl-propyl)substituent ist, hergestellt werden. Gemäß dieser Erfindung ist die bevorzugte Stereokonfiguration an dem chiralen Zentrum mit der Hydroxyl-funktionellen Gruppe „S“.

[0080] Wenn es gewünscht ist, die aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein -NHCH₂CH₂OCH₃-Substituent (2-Methoxy-ethylamino-Substituent) ist oder worin R⁴ ein -OCH₂CH₂OCH₃-Substituent (2-Methoxy-ethoxy-Substituent) ist, herzustellen, können die folgenden bekannten heteroaromatischen Verbindungen als Ausgangsmaterialien verwendet werden: (1) In Formel X kann, wenn Y = CH, dann das kommerziell erhältliche 5-Brom-2-nitropyridin als Ausgangsmaterial verwendet werden; und (2) in Formel X kann, wenn Y = N, dann das bekannte 2-Brom-5-nitropyrazin, das gemäß Tetrahedron 1988, 44, 2977–2983, hergestellt werden kann, als Ausgangsmaterial verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der Bromsubstituent direkt zu den Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein (2-Methoxy-ethylamino)substituent ist oder worin R⁴ ein (2-Methoxy-ethoxy)substituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren für den nucleophilen Austausch eines aromatischen Bromsubstituenten durch 2-Methoxyethylamin bzw. 2-Methoxyethanol kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die resultierenden 5-[2-Methoxyethylamino]-2-nitro-heteroaromat-Verbindungen und die resultierenden 5-[2-Methoxy-ethoxy]-2-nitro-heteroaromat-Verbindungen erst einmal zugänglich, kann der Nitrosubstituent zu den aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ der gewünschte (2-Methoxy-ethylamino)substituent oder der gewünschte (2-Methoxy-ethoxy)substituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Reduktion eines Nitrosubstituenten zu einem Aminosubstituenten kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Diese Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein -NHCH₂CH₂OCH₃-Substituent ist oder worin R⁴ ein -OCH₂CH₂OCH₃-Substituent ist, können mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein -NHCH₂CH₂OCH₃-Substituent ist bzw. worin R⁴ ein -OCH₂CH₂OCH₃-Substituent ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0081] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein -NHCH₂CH₂OH-Substituent (2-Hydroxy-ethylamino-Substituent) ist oder worin R⁴ ein -OCH₂CH₂OH-Substituent (2-Hydroxy-ethoxy-Substituent) ist, herzustellen, können die folgenden bekannten heteroaromatischen Verbindungen als Ausgangsmaterialien verwendet werden: (1) In Formel X kann, wenn Y = CH, dann das kommerziell erhältliche 5-Brom-2-nitropyridin als Ausgangsmaterial verwendet werden; und (2) in Formel X kann, wenn Y = N, dann das bekannte 2-Brom-5-nitropyrazin als Ausgangsmaterial verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der Bromsubstituent direkt zu den Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein [2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-ethylamino]substituent ist oder worin R⁴ ein [2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-ethoxy]substituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren für den nucleophilen Austausch eines aromatischen Bromsubstituenten durch das

bekannte 2-Tetrahydropyran-2-yloxy-ethylamin (J. Med. Chem. 1999, 42, 1587–1603) bzw. das kommerziell erhältliche 2-(2-Hydroxyethoxy)tetrahydropyran kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die resultierenden 5-[2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-ethylamino]-2-nitro-heteroaromat-Verbindungen und die resultierenden 5-[2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-ethoxy]-2-nitro-heteroaromat-Verbindungen erst einmal zugänglich, kann der Nitrosubstituent zu den aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ der [2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-ethylamino]substituent oder der [2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethoxy]substituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Reduktion eines Nitrosubstituenten zu einem Aminosubstituenten kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Diese Verbindungen der Formel X, worin R⁴ der [2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-ethylamino]substituent oder der [2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethoxy]substituent ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ der [2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-ethylamino]substituent bzw. der [2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethoxy]substituent ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ der [2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-ethylamino]substituent oder der [2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethoxy]substituent ist, erst einmal zugänglich, können sie dann zu den gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein -NHCH₂CH₂OH-Substituent (2-Hydroxy-ethylamino-Substituent) ist oder worin R⁴ ein -OCH₂CH₂OH-Substituent (2-Hydroxy-ethoxy-Substituent) ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Entschützung eines Tetrahydropyranylethers, um die Hydroxygruppe herzustellen, kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0082] Wenn es gewünscht ist, die aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein Methansulfonylaminosubstituent ist, herzustellen, können die folgenden bekannten heteroaromatischen Verbindungen als Ausgangsmaterialien verwendet werden: (1) In Formel X kann, wenn Y = CH, dann das kommerziell erhältliche 5-Brom-2-nitropyridin als Ausgangsmaterial verwendet werden; und (2) in Formel X kann, wenn Y = N, dann das bekannte 2-Brom-5-nitropyrazin als Ausgangsmaterial verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der Bromsubstituent direkt zu den Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein Methansulfonylaminosubstituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren für den Austausch eines aromatischen Bromsubstituenten durch Methansulfonamid kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die resultierenden 5-[Methansulfonylamino]-2-nitro-heteroaromat-Verbindungen erst einmal zugänglich, kann der Nitrosubstituent zu den aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ der gewünschte Methansulfonylaminosubstituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Reduktion eines Nitrosubstituenten zu einem Aminosubstituenten kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Diese Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Methansulfonylamino ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Methansulfonylaminosubstituent ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0083] Wenn es gewünscht ist, die aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Dimethylamino ist, herzustellen, können die folgenden bekannten heteroaromatischen Verbindungen als Ausgangsmaterialien verwendet werden: (1) In Formel X kann, wenn Y = CH, darin das kommerziell erhältliche 5-Brom-2-nitropyridin als Ausgangsmaterial verwendet werden; und (2) in Formel X kann, wenn Y = N, dann das bekannte 2-Brom-5-nitropyrazin als Ausgangsmaterial verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der Bromsubstituent direkt zu den Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Dimethylamino ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren für den nucleophilen Austausch eines aromatischen Bromsubstituenten durch Dimethylamin kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die resultierenden 5-[Dimethylamino]-2-nitro-heteroaromat-Verbindungen erst einmal zugänglich, kann der Nitrosubstituent zu den heteroaromatischen Aminen der Formel X, worin R⁴ Dimethylamino ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Reduktion eines Nitrosubstituenten zu einem Aminosubstituenten kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Diese Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Dimethylamino ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Dimethylamino ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0084] Wenn es gewünscht ist, die aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ (Dimethylamino)methyl ist, herzustellen, können die folgenden bekannten heteroaromatischen Verbindungen als Ausgangsmaterialien verwendet werden: (1) In Formel X kann, wenn Y = CH, dann die bekannte 5-Methylpyridin-2-carbonsäure als Ausgangsmaterial verwendet werden; und (2) in Formel X kann, wenn Y = N, dann die

kommerziell erhältliche 5-Methylpyrazin-2-carbonsäure als Ausgangsmaterial verwendet werden. Bei der Reaktionsfolge, um die Verbindungen der Formel X, worin R⁴ (Dimethylamino)methyl ist, herzustellen, kann die Carbonsäure zu dem entsprechenden Methylester umgewandelt werden. Jedes konventionelle Veresterungsverfahren zur Umwandlung einer Carbonsäure zu einem Carbonsäuremethylester kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Der 5-(Methyl)-heteroaromat-2-carbonsäuremethylester kann dann bromiert werden, um den 5-(Brommethyl)-heteroaromat-2-carbonsäuremethylester zu erhalten. Jedes konventionelle Verfahren der Benzylbromierung kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Der resultierende Brommethylsubstituent kann dann zu dem entsprechenden (Dimethylamino)methylsubstituenten umgewandelt werden. Bei dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren für den nucleophilen Austausch eines Benzylbromids durch Dimethylamin verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Der resultierende 5-[(Dimethylamino)methyl]-heteroaromat-2-carbonsäuremethylester kann dann zu der entsprechenden Carbonsäure umgewandelt werden. Jedes konventionelle Mittel zur Hydrolyse eines Carbonsäureesters zu der Carbonsäure kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Als nächstes kann die 5-[(Dimethylamino)methyl]-heteroaromat-2-carbonsäure zu dem entsprechenden Acylazid umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Umwandlung einer Carbonsäure zu einem Acylazid kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die Curtius-Umlagerung, die mit der Pyrolyse des resultierenden Acylazids in Gegenwart von Benzylalkohol verbunden ist, kann die Verbindungen der Formel X worin, R⁴ (Dimethylamino)methyl ist und worin die Aminogruppe als das Benzylcarbamat geschützt ist, bereitstellen. Die Entschützung des Benzylcarbamats unter Standard-Hydrierungsbedingungen kann die gewünschten aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ (Dimethylamino)methyl ist, bereitstellen. Die resultierenden Verbindungen der Formel X, worin R⁴ (Dimethylamino)methyl ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ (Dimethylamino)methyl ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0085] Wenn es gewünscht ist, die aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ 2-(Dimethylamino)ethyl ist, herzustellen, können die folgenden bekannten heteroaromatischen Verbindungen als Ausgangsmaterialien verwendet werden: (1) In Formel X kann, wenn Y = CH, dann die bekannte 5-Methylpyridin-2-carbonsäure als Ausgangsmaterial verwendet werden; und (2) in Formel X kann, wenn Y = N, dann die kommerziell erhältliche 5-Methylpyrazin-2-carbonsäure als Ausgangsmaterial verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge, um die Verbindungen der Formel X, worin R⁴ 2-(Dimethylamino)ethyl ist, herzustellen, kann die Carbonsäure verestert werden und die Methylgruppe kann zu dem N,N-Dimethyl-ethenamin unter gleichzeitiger Verwendung von Dimethylformamiddimethylacetal umgewandelt werden. Der heteroaromatische N,N-Dimethyl-ethenaminsubstituent kann dann reduziert werden, um den entsprechenden heteroaromatischen 2-(Dimethylamino)ethylsubstituenten herzustellen. Jedes konventionelle Verfahren zur Reduktion einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung zu einem gesättigten Kohlenwasserstoff kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Der resultierende 5-[2-(Dimethylamino)ethyl]heteroaromat-2-carbonsäuremethylester kann dann zu der entsprechenden Carbonsäure umgewandelt werden. Jedes konventionelle Mittel der Hydrolyse eines Carbonsäureesters zu der Carbonsäure kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Als nächstes kann die 5-[2-(Dimethylamino)ethyl]-heteroaromat-2-carbonsäure zu dem entsprechenden Acylazid umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Umwandlung einer Carbonsäure zu einem Acylazid kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die Curtius-Umlagerung, die mit der Pyrolyse des resultierenden Acylazids in Gegenwart von Benzylalkohol verbunden ist, kann die Verbindungen der Formel X, worin R⁴ 2-(Dimethylamino)ethyl ist und worin die Aminogruppe als das Benzylcarbamat geschützt ist, bereitgestellt werden. Die Entschützung des Benzylcarbamats unter Standard-Hydrierungsbedingungen kann die gewünschten aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ 2-(Dimethylamino)ethyl ist, bereitstellen. Die resultierenden Verbindungen der Formel X, worin R⁴ 2-(Dimethylamino)ethyl ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ 2-(Dimethylamino)ethyl ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0086] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ 3-(Dimethylamino)propyl ist, herzustellen, können die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Brom ist, als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge können die vorgenannten bekannten Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Brom ist, mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Brom ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Brom ist,

erst einmal zugänglich, kann der Bromsubstituent dann zu den Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein 3-(Dimethylamino)-1-propinsubstituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren für den katalytischen Austausch des Acetylenwasserstoffs von 1-Dimethylamino-2-propin durch ein Arylbromid, wie die Sonogashira-Reaktion, kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ 3-(Dimethylamino)-1-propin ist, erst einmal zugänglich, können sie zu den gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ 3-(Dimethylamino)propyl ist, umgewandelt werden. Der heteroaromatische 3-(Dimethylamino)-1-propinsubstituent kann reduziert werden, um den entsprechenden heteroaromatischen 3-(Dimethylamino)propylsubstituenten herzustellen. Jedes konventionelle Verfahren zur Reduktion eines Alkens zu einem gesättigten Kohlenwasserstoff kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0087] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Formylsubstituent ist, herzustellen, können die vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Brom ist, als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Brom ist, erst einmal zugänglich, kann der Bromsubstituent dann zu den Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Formylsubstituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Carbonylierung eines Arylbromids kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0088] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Sekundär-Alkohol-Substituent ist, der -CH(OH)-R⁷ entspricht, und R⁷ Niederalkyl ist, herzustellen, können die vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Formylsubstituent ist, als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der Formylsubstituent direkt zu den Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Sekundär-Alkohol-Substituent ist, der -CH(OH)-R⁷ entspricht, und R⁷ Niederalkyl ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Umwandlung eines Aldehyds zu einem Sekundär-Alkohol, wie die Grignard-Reaktion, kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0089] Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ -CH(OH)-R⁷ ist und R⁷ Niederalkyl ist, erst einmal zugänglich, kann der Sekundär-Alkohol-Substituent dann zu den gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ -C(=O)-R¹¹ ist und R¹¹ Niederalkyl ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren der Oxidation eines Alkoholsubstituenten zu einem Ketonsubstituenten kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0090] Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ -C(=O)-R¹¹ ist und R¹¹ Niederalkyl ist, erst einmal zugänglich, kann der Ketonsubstituent dann zu den gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ -C(=NOH)-R¹⁰ ist und R¹⁰ Niederalkyl ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren der Umwandlung eines Ketonsubstituenten zu einem Oximsubstituenten kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0091] Wenn es andererseits gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Cyanhydrinsubstituent ist, der -CH(OH)-R⁷ entspricht, und R⁷ Cyano ist, herzustellen, können die vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Formylsubstituent ist, ebenso als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der Formylsubstituent direkt zu den Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Cyanhydrinsubstituent ist, der -CH(OH)-R⁷ entspricht, und R⁷ Cyano ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Umwandlung eines Aldehydsubstituenten zu einem Cyanhydrinsubstituenten kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Cyanhydrin ist, erst einmal zugänglich, kann der Cyanosubstituent dann zu Verbindungen der Formel I, worin R⁴ -CH(OH)-R⁷ ist und R⁷ -C(=O)NH₂ ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Hydrolyse eines Nitrils zu einem Amid kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0092] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (2,4-Dioxo-thiazolidin-5-ylmethyl)substituent ist, herzustellen, können die vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Formylsubstituent ist, als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der Formylsubstituent mit 2,4-Thiazolidindion umgesetzt werden, um die entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (2,4-Dioxo-thiazolidin-5-ylidenmethyl)substituent ist, zu erhalten (J. Med. Chem. 1998, 41, 1619–1630; Int. PCT-Anm. 9743283, 20. Nov. 1997). Die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (2,4-Dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)substituent ist, können dann zu den gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (2,4-Dioxo-thiazolidin-5-ylmethyl)substituent ist, durch die Reduktion einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung unter Verwendung von 2,6-Dimethyl-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester und Kieselgel in Toluol umgewandelt werden.

[0093] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylme-

thyl)substituent ist, herzustellen, können die vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Formylsubstituent ist, ebenso als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der Formylsubstituent mit Hydantoin umgesetzt werden, um die entsprechenden Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylidenmethyl)substituent ist, zu erhalten (Egyptian Journal of Chemistry 1987, 30, 281–294). Die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylidenmethyl)substituent ist, können dann zu den gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (2,5-Dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)substituent ist, durch katalytische Hydrierung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung umgewandelt werden.

[0094] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Methylhydantoinsubstituent ist, herzustellen, können die bekannten aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Brom ist, als Ausgangsmaterialien verwendet werden (wenn Y = CH, dann ist die Verbindung der Formel X das kommerziell erhältliche 2-Amino-5-brompyridin; wenn Y = N, dann ist die Verbindung der Formel X das bekannte 2-Amino-5-brompyrazin). Bei dieser Reaktionsfolge kann die Aminogruppe unter Verwendung irgendeiner konventionellen Aminoschutzgruppe geschützt sein, die unter Erhalt der freien Aminogruppe gespalten werden kann, wobei die bevorzugte Gruppe die Trimethylacetylaminoschutzgruppe ist. Ist die Aminogruppe erst einmal geschützt, kann der Bromsubstituent direkt zu den Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein Acetylsubstituent ist und worin die Aminogruppe als das Trimethylacetylaminid geschützt ist, umgewandelt werden. Die Palladium-vermittelte Stille-Kupplungsreaktion des heteroaromatischen Bromsubstituenten mit dem kommerziell erhältlichen 1-Ethoxyvinyl-tri-n-butylzinn, gefolgt von Säurehydrolyse des Zwischenproduktes Ethylenolether kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. (Synthesis 1997, 1446–1450). Als nächstes können die Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein Acetylsubstituent ist und worin die Aminogruppe als das Trimethylacetylaminid geschützt ist, zu den Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein Methylhydantoinsubstituent ist und worin die Aminogruppe als das Trimethylacetylaminid geschützt ist, unter Verwendung der Bucherer-Bergs-Reaktionsbedingungen umgewandelt werden (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11 (6), 777–780). Die Entschützung des Trimethylacetylaminids unter basischen Standardbedingungen kann die gewünschten aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Methylhydantoin ist, bereitstellen. Die resultierenden Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Methylhydantoin ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Methylhydantoinsubstituent ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0095] Wenn es gewünscht ist, die aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein unsubstituierter oder mono-substituierter fünf- oder sechsgliedriger heteroaromatischer Ring ist, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms an die 5-Stellung des Pyridin- oder Pyrazinrings gebunden ist, wobei der fünf- oder sechsgliedrige heteroaromatische Ring ein Heteroatom enthält, ausgewählt aus Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff; wobei der mono-substituierte heteroaromatische Ring an einer Stellung an einem anderen Ringkohlenstoffatom als dem Verbindungskohlenstoffatom mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Chlor, Brom, Nitro, Amino, Methyl, Methoxy oder Hydroxy, monosubstituiert ist, herzustellen, können die bekannten aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Brom ist, als Ausgangsmaterialien verwendet werden (wenn Y = CH, dann ist die Verbindung der Formel X das kommerziell erhältliche 2-Amino-5-brompyridin; wenn Y = N, dann ist die Verbindung der Formel X das bekannte 2-Amino-5-brompyrazin). Bei dieser Reaktionsfolge kann der Bromsubstituent direkt zu den Verbindungen der Formel X, worin R⁴ der vorgenannte unsubstituierte oder mono-substituierte fünf- oder sechsgliedrige heteroaromatische Ring ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren für die Palladium-vermittelte Verknüpfung eines aromatischen Bromsubstituenten mit einer heteroaromatischen Boronsäure (wie die Suzuki-Kupplungsreaktion) oder mit einem heteroaromatischen Stannylreagens (wie die Stille-Kupplungsreaktion) kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die resultierenden Verbindungen der Formel X, worin R⁴ der gewünschte unsubstituierte oder mono-substituierte fünf- oder sechsgliedrige heteroaromatische Ring ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ der gewünschte unsubstituierte oder mono-substituierte fünf- oder sechsgliedrige heteroaromatische Ring ist, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms an die 5-Stellung des Pyridin- oder Pyrazinrings gebunden ist, wobei der fünf- oder sechsgliedrige heteroaromatische Ring ein Heteroatom enthält, ausgewählt aus Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff; wobei der mono-substituierte heteroaromatische Ring an einer Stellung an einem anderen Ringkohlenstoffatom als dem Verbindungskohlenstoffatom mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Chlor, Brom, Nitro, Amino, Methyl, Methoxy oder Hydroxy, mono-substituiert ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Wenn es andererseits gewünscht

ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein neun- oder zehngliedriger bicyclischer heteroaromatischer Ring ist, der ein Heteroatom aufweist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel, und mittels eines Ringkohlenstoffatoms verbunden ist, herzustellen, können diese Verbindungen gemäß der oben beschriebenen Reaktionsfolge unter Verwendung der gewünschten kondensierten heteroaromatischen Boronsäure oder der kondensierten heteroaromatischen Stannyreagenzien hergestellt werden.

[0096] Wenn es gewünscht ist, die aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein unsubstituierter oder mono-substituierter Arylring ist, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms an die 5-Stellung des Pyridin- oder Pyrazinrings gebunden ist, wobei der Arylring sechs Kohlenstoffatome enthält; wobei der mono-substituierte Arylring an einer Stellung an einem anderen Ringkohlenstoffatom als dem Verknüpfungskohlenstoffatom mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Chlor, Brom, Nitro, Amino, Methyl, Methoxy oder Hydroxy, mono-substituiert ist, herzustellen, können die vorgenannten bekannten aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Brom ist, ebenso als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der Bromsubstituent direkt zu den Verbindungen der Formel X, worin R⁴ der vorgenannte unsubstituierte oder mono-substituierter Arylring ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren für die Palladium-vermittelte Verknüpfung eines aromatischen Bromsubstituenten mit einer heteroaromatischen Boronsäure, wie die Suzuki-Kupplungsreaktion, kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die resultierenden Verbindungen der Formel X, worin R⁴ der gewünschte unsubstituierte oder mono-substituierter Arylring ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ der unsubstituierte oder monosubstituierter Arylring ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein mono-substituierter Arylring ist, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms an die 5-Stellung des Pyridin- oder Pyrazinrings gebunden ist, wobei der Arylring sechs Kohlenstoffatome enthält; wobei der mono-substituierte Arylring an einer Stellung an einem anderen Ringkohlenstoffatom als dem Verknüpfungskohlenstoffatom mit einem Nitrosesubstituenten mono-substituiert ist, erst einmal zugänglich, können diese Verbindungen mit dem Nitrosesubstituenten dann zu dem entsprechenden Aminosubstituenten umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Reduktion einer Nitrogruppe zu einer Aminogruppe kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind andererseits die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein mono-substituierter Arylring ist, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms an die 5-Stellung des Pyridin- oder Pyrazinrings gebunden ist, wobei der Arylring sechs Kohlenstoffatome enthält; wobei der mono-substituierte Arylring an einer Stellung an einem anderen Ringkohlenstoffatom als dem Verknüpfungskohlenstoffatom mit einem Methoxysubstituenten mono-substituiert ist, erst einmal zugänglich, können diese Verbindungen mit dem Methoxysubstituenten dann zu dem entsprechenden Hydroxysubstituenten umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Demethylierung einer aromatischen Methoxygruppe zu einer aromatischen Hydroxygruppe kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0097] Wenn es gewünscht ist, die aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein (Tetrahydro-furan-2-yl)substituent ist, herzustellen, können die vorgenannten bekannten aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Brom ist, ebenso als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der Bromsubstituent direkt zu den Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein (4,5-Dihydro-furan-2-yl)substituent ist, umgewandelt werden. Die Palladium-vermittelte Stille-Kupplungsreaktion des heteroaromatischen Bromsubstituenten (Syn. Lett. 1995, 1227–1228) mit dem bekannten Tributyl(4,5-dihydro-2-furanyl)stannan (WO 01/62233) kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die resultierenden aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein (4,5-Dihydro-furan-2-yl)substituent ist, können dann zu den aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein (Tetrahydro-furan-2-yl)substituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Reduktion einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung zu einem gesättigten Kohlenwasserstoff kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein (Tetrahydro-furan-2-yl)substituent ist, erst einmal zugänglich, können sie dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (Tetrahydrofuran-2-yl)substituent ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0098] Wenn es gewünscht ist, die aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein (5,6-Dihydro-4H-pyran-2-yl)substituent ist, herzustellen, können die vorgenannten bekannten aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ Brom ist, ebenso als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der Bromsubstituent direkt zu den Verbindungen der Formel X, worin R⁴

ein (5,6-Dihydro-4H-pyran-2-yl)substituent ist, umgewandelt werden. Die Palladium-vermittelte Stille-Kupplungsreaktion des heteroaromatischen Bromsubstituenten mit dem kommerziell erhältlichen 5,6-Dihydro-2-(tributylstanny)-4H-pyran kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die resultierenden Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein (5,6-Dihydro-4H-pyran-2-yl)substituent ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (5,6-Dihydro-4H-pyran-2-yl)substituent ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0099] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Imidazolinsubstituent ist, herzustellen, können die folgenden bekannten heteroaromatischen Verbindungen als Ausgangsmaterialien verwendet werden: (1) In Formel X kann, wenn Y = CH, dann das kommerziell erhältliche 2-Amino-5-cyanopyridin als Ausgangsmaterial verwendet werden; und (2) in Formel X kann, wenn Y = N, dann das bekannte 2-Amino-5-cyanopyrazin, das gemäß J. Heterocyclic Chem. 1987, 24 (5), 1371–1372 hergestellt werden kann, als Ausgangsmaterial verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der Cyanosubstituent direkt zu den Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein Imidazolinsubstituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren der nucleophilen Addition von Ethylendiamin an eine aromatische Cyanogruppe kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken (Bioorg. Med. Chem. 2001, 9(3), 585–592). Die Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein Imidazolinsubstituent ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Imidazolinsubstituent ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0100] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Substituent ist, der -C(=O)NH-OH entspricht, herzustellen, können die folgenden bekannten heteroaromatischen Verbindungen als Ausgangsmaterialien verwendet werden: (1) In Formel I kann, wenn Y = CH, dann der bekannte 5-Chlor-pyridin-2-carbonsäuremethylester als Ausgangsmaterial verwendet werden; und (2) in Formel I kann, wenn Y = N, dann das kommerziell erhältliche Methyl-5-chlorpyrazin-2-carboxylat als Ausgangsmaterial verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der bekannte 5-[Chlor]heteroaromat-2-carbonsäuremethylester zu der entsprechenden Carbonsäure umgewandelt werden. Die Hydrolyse des Carbonsäuremethylesters zu der Carbonsäure ohne Austausch des Chlorsubstituenten kann unter Verwendung von Kaliumcarbonat in Wasser/Tetrahydrofuran bewirkt werden (Chem. Pharm. Bull. 1980, 28, 3057–3063). Die resultierende 5-[Chlor]heteroaromat-2-carbonsäure kann dann zu dem entsprechenden tert-Butylester umgewandelt werden. Jedes konventionelle Veresterungsverfahren zur Umwandlung einer Carbonsäure in einen Carbonsäure-tert-butylester kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken (Tetrahedron 1990, 46, 3019–3028). Der 5-[Chlor]heteroaromat-2-carbonsäure-tert-butylester kann dann zu dem entsprechenden 5-[Fluor]heteroaromat-2-carbonsäure-tert-butylester unter Verwendung von Silber(I)-fluorid in Acetonitril umgewandelt werden (J. Med. Chem. 1995, 38, 3902–3907). Als nächstes kann der 5-[Fluor]heteroaromat-2-carbonsäure-tert-butylester dann zu den Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein tert-Butylcarboxylatsubstituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren für den nucleophilen Austausch einer aromatischen Fluorgruppe durch Ammoniak, um eine aromatisch Aminogruppe zu erhalten, kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die resultierenden Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein tert-Butylcarboxylatsubstituent ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein tert-Butylcarboxylatsubstituent ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein tert-Butylcarboxylatsubstituent ist, erst einmal zugänglich, können sie zu den Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Carboxy ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren für die Säurehydrolyse eines tert-Butylesters zu einer Carbonsäure kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ Carboxy ist, erst einmal zugänglich, können sie zu den gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Substituent ist, der -C(=O)NH-OH entspricht (dem Carbonsäurehydroxyamidsubstituenten), umgewandelt werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann jedes konventionelle Verfahren zur Umsetzung einer Carbonsäure mit dem kommerziell erhältlichen O-(tert-Butyl)hydroxylaminhydrochlorid zur Bildung des entsprechenden Carbonsäure-tert-butoxyamidanalogs verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Das resultierende Carbonsäure-tert-butoxyamidanalagon kann dann unter sauren Bedingungen geschützt werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Substituent ist, der -C(=O)NH-OH entspricht (dem Carbonsäurehydroxyamidsubstituenten), zu erhalten.

[0101] Wenn es andererseits gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein 3-Methyl-[1,2,4]oxa-

diazolring ist, herzustellen, können die vorgenannten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Carboxysubstituent ist, als Ausgangsmaterialien verwendet werden. Bei diesen Reaktionsfolgen können die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Carboxysubstituent ist, zu dem entsprechenden Acylchlorid umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Umwandlung einer Carbonsäure zu einem Acylchlorid kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Als nächstes kann das Acylchlorid mit Acetamidoxim behandelt werden, um die Zwischenverbindungen der Formel I, worin R⁴ ein Acetamidoximestersubstituent ist, zu erhalten. Schließlich können die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ der Acetamidoximestersubstituent ist, unter thermischen Bedingungen dehydratisiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein 3-Methyl-[1,2,4]Oxadiazolring ist, zu erhalten (J. Med. Chem. 1991, 34, 2726–2735).

[0102] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (Bis-hydroxymethyl)methylsubstituent ist, herzustellen, können die folgenden bekannten heteroaromatischen Verbindungen als Ausgangsmaterialien verwendet werden: (1) In Formel X kann, wenn Y = CH, dann das kommerziell erhältliche 5-Brom-2-nitropyridin als Ausgangsmaterial verwendet werden; und (2) in Formel X kann, wenn Y = N, dann das bekannte 2-Brom-5-nitropyrazin als Ausgangsmaterial verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der Bromsubstituent direkt zu den Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein (Malonsäuredialkylester)substituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren für den Austausch eines aromatischen Bromsubstituenten durch ein Dialkylmalonat kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die resultierenden 5-(Malonsäuredialkylester)-2-nitro-heteroaromat-Verbindungen erst einmal zugänglich, kann der Nitrosubstituent zu den aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ der gewünschte (Malonsäuredialkylester)substituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Reduktion eines Nitrosubstituenten zu einem Aminosubstituenten kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Diese Verbindungen der Formel X, worin R⁴ ein (Malonsäuredialkylester)substituent ist, können dann mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (Malonsäuredialkylester)substituent ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (Malonsäuredialkylester)substituent ist, erst einmal zugänglich, kann der (Malonsäuredialkylester)substituent dann zu den Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (Bis-hydroxymethyl)methylsubstituent ist, umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Reduktion eines Esters zu einem Alkohol kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0103] Wenn es gewünscht ist, die Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (Bis-hydroxymethyl)methoxysubstituent ist, herzustellen, können die folgenden bekannten heteroaromatischen Verbindungen als Ausgangsmaterialien verwendet werden: (1) In Formel I kann, wenn Y = CH, der bekannte 5-Chlor-pyridin-2-carbonsäuremethylester als Ausgangsmaterial verwendet werden; und (2) in Formel I kann, wenn Y = N, dann das kommerziell erhältliche Methyl-5-chlorpyrazin-2-carboxylat als Ausgangsmaterial verwendet werden. Bei dieser Reaktionsfolge kann der bekannte 5-[Chlor]heteroaromat-2-carbonsäuremethylester zu der entsprechenden Carbonsäure umgewandelt werden. Die Hydrolyse des Carbonsäuremethylester zu der Carbonsäure ohne Austausch des Chlorsubstituenten kann unter Verwendung von Kaliumcarbonat in Wasser/Tetrahydrofuran bewirkt werden (Chem. Pharm. Bull. 1980, 28, 3057–3063). Die 5-[Chlor]heteroaromat-2-carbonsäure kann dann zu dem entsprechenden (Bis-benzylloxymethyl)methylester umgewandelt werden. Jedes konventionelle Veresterungsverfahren zur Umwandlung einer Carbonsäure zu einem Carbonsäureester kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Als nächstes kann der Chlorsubstituent an dem resultierenden 5-[Chlor]heteroaromat-2-carbonsäure(bis-benzylloxymethyl)methylester direkt durch 1,3-Dibenzylxy-2-propanol ausgetauscht werden, um den entsprechenden 5-[(Bis-benzylloxymethyl)methoxy]heteroaromat-2-carbonsäure(bis-benzylloxymethyl)methylester herzustellen. Jedes konventionelle Verfahren für den nucleophilen Austausch eines aromatischen Chlorsubstituenten durch einen Sekundär-Alkohol kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die vollständig geschützten 5-[(Bis-benzylloxymethyl)methoxy]heteroaromat-2-carbonsäure(bis-benzylloxymethyl)methylester-Verbindungen erst einmal zugänglich, können sie zu der entsprechenden Carbonsäure umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Hydrolyse eines Esters zu einer Carbonsäure kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die 5-[(Bis-benzylloxymethyl)methoxy]heteroaromat-2-carbonsäure kann dann zu dem entsprechenden Acylazid umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren zur Umwandlung einer Carbonsäure zu einem Acylazid kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die Curtius-Umlagerung, die mit der Pyrolyse des resultierenden Acylazids in Gegenwart von tert-Butylalkohol verbunden ist, kann die Verbindungen der Formel X, worin R⁴ (Bis-benzylloxymethyl)methoxy ist und worin die Aminogruppe als das tert-Butylcarbamat geschützt wird, bereitstellen. Die Entschützung des tert-Butylcarbamats unter Standardbedingungen kann die gewünschten aminoheteroaromatischen Verbindungen der Formel X, worin R⁴ (Bis-benzylloxymethyl)methoxy ist, bereitstellen. Die resultierenden Verbindungen der Formel X, worin R⁴ (Bis-benzylloxymethyl)methoxy ist, können dann

mit den Verbindungen der Formel IX mittels konventioneller Peptidverknüpfung kondensiert werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ (Bis-benzoyloxymethyl)methoxy ist, herzustellen. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die Entschützung der Benzylether unter Standardhydrierungsbedingungen kann die gewünschten Verbindungen der Formel I, worin R⁴ ein (Bis-hydroxymethyl)methoxysubstituent ist, bereitstellen.

[0104] Die Verbindungen der Formel I besitzen ein asymmetrisches Kohlenstoffatom durch welches die Gruppe -CH₂R³ und die Amidsubstituenten verbunden sind. Gemäß dieser Erfindung ist die bevorzugte Stereokonfiguration an diesem Kohlenstoff „R“.

[0105] Wenn es gewünscht ist, das R-Isomer oder das S-Isomer der Verbindungen der Formel I zu erzeugen, können diese Verbindungen als das gewünschte Isomer durch konventionelle chemische Mittel isoliert werden. Das bevorzugte chemische Mittel ist die Verwendung von Pseudoephedrin als chiraler Hilfsstoff für die asymmetrische Alkylierung der Phenylsäuren der Formel V (J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 6496–6511). Zur Bildung der gewünschten R-Säuren der Formel IX werden die Verbindungen der Formel V, worin R²⁰ Niederalkylthio ist und R² wie oben beschrieben ist, zuerst zu den Pseudoephedrinamiden unter Verwendung von 1R,2R-(–)-Pseudoephedrin als gewünschtes Enantiomer von Pseudoephedrin umgewandelt. Jedes konventionelle Verfahren zur Umwandlung einer Carbonsäure zu einem Carboxamid kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Die Pseudoephedrinamide können mit Alkylhalogeniden hoch diastereoselektiv alkyliert werden, um die α-substituierten Amidprodukte zu erhalten, die der Formel IX entsprechen. Diese stark diastereomeren angereicherten Amide können zu den stark enantiomeren angereicherten R-Carbonsäuren der Formel IX, worin R²⁰ Niederalkylthio ist und R² wie oben beschrieben ist, durch konventionelle Säurehydrolyseverfahren zur Umwandlung eines Carboxamids zu einer Carbonsäure umgewandelt werden. Diese R-Carbonsäuren der Formel IX, worin R²⁰ Niederalkylthio ist und R² wie oben beschrieben ist, können zu den R-Isomeren der Formel I, worin R²⁰ Niederalkylthio ist und R² wie oben beschrieben ist, umgewandelt werden. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure ohne Racemisierung verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Sind die Verbindungen der Formel I, worin R²⁰ Niederalkylthio ist und R² wie oben beschrieben ist, erst einmal zugänglich, können sie zu den entsprechenden R-Verbindungen der Formel I, worin R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist und R² wie oben beschrieben ist, durch Oxidation umgewandelt werden. Jedes konventionelle Verfahren der Oxidation eines Alkylthiosubstituenten zu der entsprechenden Sulfongruppe kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0106] Andererseits können die R-Carbonsäuren der Formel IX, worin R²⁰ Niederalkylthio ist und R² wie oben beschrieben ist, zuerst zu den R-Verbindungen der Formel IX, worin R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist und R² wie oben beschrieben ist, oxidiert werden. Jedes konventionelle Verfahren der Oxidation eines Alkylthiosubstituenten zu der entsprechenden Sulfongruppe kann verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken. Diese Verbindungen können dann zu den entsprechenden R-Verbindungen der Formel I, worin R²⁰ Niederalkylsulfonyl ist und R² wie oben beschrieben ist, umgewandelt werden. Bei der Durchführung dieser Reaktion kann jedes konventionelle Verfahren der Kondensation eines primären Amins mit einer Carbonsäure ohne Racemisierung verwendet werden, um diese Umwandlung zu bewirken.

[0107] Ein weiters chemisches Mittel zur Erzeugung des R- oder S-Isomers der Verbindungen der Formel I ist die Umsetzung der Verbindung der Formel IX mit einer optisch aktiven Base. Jede konventionelle optisch aktive Base kann zur Durchführung dieser Trennung eingesetzt werden. Unter den bevorzugten optisch aktiven Basen sind die optisch aktiven Aminbasen, wie alpha-Methylbenzylamin, Chinin, Dehydroabietylamin und alpha-Methylnaphthylamin. Jede der konventionellen Techniken, die bei der Trennung organischer Säuren optisch aktiver organischer Aminbasen eingesetzt werden, kann bei der Durchführung dieser Reaktion verwendet werden. In dem Trennungsschritt wird die Verbindung der Formel IX mit der optisch aktiven Base in einem internen organischen Lösungsmittelmedium umgesetzt, um die Salze des optisch aktiven Amins mit sowohl dem R- als auch S-Isomer der Verbindung der Formel IX zu erzeugen. Bei der Bildung dieser Salze sind die Temperaturen und Drücke nicht kritisch und sie Salzbildung kann bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck stattfinden. Die R- und S-Salze können durch jedes konventionelle Verfahren, wie fraktionierte Kristallisation, getrennt werden. Nach der Kristallisation kann jedes der Salze zu den entsprechenden Verbindungen der Formel IX in der R- und S-Konfiguration durch die Hydrolyse mit einer Säure umgewandelt werden. Unter den bevorzugten Säuren sind verdünnte wässrige Säuren, d. h., wässrige Säuren mit etwa 0,001N bis 2N, wie wässrige Schwefelsäure oder wässrige Salzsäure. Die Konfiguration der Formel IX, die durch dieses Trennungsverfahren erzeugt wird, wird über das gesamte Reaktionsschema ausgeführt, um die gewünschten R- oder S-Isomere der Formel I zu erzeugen.

[0108] Die Trennung der Racemate der Verbindungen der Formel IX kann auch mittels der Bildung der entsprechenden diastereomeren Ester oder Amide erreicht werden. Diese diastereomeren Ester oder Amide können durch Verknüpfen der Carbonsäuren der Formel IX mit einem chiralen Alkohol oder einem chiralen Amin hergestellt werden. Diese Reaktion kann unter Verwendung jedes konventionellen Verfahrens der Verknüpfung einer Carbonsäure mit einem Alkohol oder einem Amin durchgeführt werden. Die entsprechenden Diastereomere der Verbindungen der Formel IX können dann unter Verwendung irgendwelcher konventionellen Trennungsverfahren getrennt werden. Die resultierenden reinen diastereomeren Ester oder Amide können dann hydrolysiert werden, um die entsprechenden reinen R- oder S-Isomere zu erhalten. Die Hydrolysereaktion kann unter Verwendung konventioneller bekannter Verfahren der Hydrolyse eines Esters oder eines Amids ohne Racemisierung durchgeführt werden. Schließlich kann die Trennung der R- und S-Isomere auch unter Verwendung einer enzymatischen Esterhydrolyse irgendwelcher Niederalkylester, die der Verbindung der Formel VIII entsprechen, erreicht werden (Tetrahedron Lett. 1989, 30, 7053–7056), was zur Bildung der entsprechenden chiralen Säure und des entsprechenden chiralen Esters führt. Der Ester und die Säure können durch jedes konventionelle Verfahren der Trennung einer Säure von einem Ester getrennt werden. Die Konfiguration der Formel VIII, die durch dieses Trennungsverfahren erzeugt wird, wird über das gesamte Reaktionsschema ausgeführt, um die gewünschten R- oder S-Isomere der Formel I zu erzeugen.

[0109] Die Trennung der Racemate der Verbindungen der Formel IX kann auch mittels Bildung der entsprechenden diastereomeren Ester oder Amide erreicht werden. Diese diastereomeren Ester oder Amide können durch Verknüpfen der Carbonsäuren der Formel IX mit einem chiralen Alkohol oder einem chiralen Amin erzeugt werden. Diese Reaktion kann unter Verwendung jedes konventionelle Verfahren der Verknüpfung einer Carbonsäure mit einem Alkohol oder einem Amin durchgeführt werden. Die entsprechenden Diastereomere der Verbindungen der Formel IX können dann unter Verwendung irgendwelcher konventionellen Trennungsverfahren getrennt werden. Die resultierenden reinen diastereomeren Ester oder Amide können dann hydrolysiert werden, um die entsprechenden reinen R- oder S-Isomere zu erhalten. Die Hydrolysereaktion kann unter Verwendung konventioneller bekannter Verfahren zur Hydrolyse eines Esters oder eines Amids ohne Racemisierung durchgeführt werden. Schließlich kann die Trennung der R- und S-Isomere auch unter Verwendung einer enzymatischen Esterhydrolyse irgendwelcher Niederalkylester, die der Verbindung der Formel VIII entsprechen, erreicht werden (Tetrahedron Lett. 1989, 30, 7053–7056), was zur Bildung einer entsprechenden chiralen Säure und eines chiralen Esters führt. Der Ester und die Säure können durch jedes konventionelle Verfahren der Trennung einer Säure von einem Ester getrennt werden. Die Konfiguration der Formel VIII, die durch dieses Trennungsverfahren erzeugt wird, wird über das gesamte Reaktionsschema ausgeführt, um die gewünschten R- oder S-Isomere der Formel I zu erzeugen.

[0110] US-Patent Nr. 6,320,050 ist auf 2,3-di-substituierte N-heteroaromatische Propionamide als Glukokinaseaktivatoren gerichtet. Die Substituentenbezeichnungen für funktionelle Gruppen der Formel I der vorliegenden Erfindung sind, wie hierin bereitgestellt.

[0111] Alle Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die in den Beispielen dargelegt sind, aktivieren Glukokinase hierin in vitro durch das Verfahren des Beispiels für die biologische Aktivität A. Auf diese Weise erhöhen sie den Fluß des Glukosemetabolismus, was eine erhöhte Insulinsekretion verursacht. Daher sind die Verbindungen der Formel I Glukokinaseaktivatoren, die für die Erhöhung der Insulinsekretion nützlich sind.

[0112] Es wurde herausgefunden, daß die folgenden Verbindungen, wenn sie oral gemäß dem Assay, der im Beispiel für die biologische Aktivität B beschrieben ist, verabreicht werden, eine statistisch signifikante ($p \leq 0,05$) Verringerung in bezug auf den Blutzucker im Vergleich mit einem Vehikel für zwei aufeinanderfolgende Assayzeitpunkte zeigen.

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
 3-Cyclopentyl-2(R)-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-2-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylsulfanyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfonylamino-pyridin-2-yl)-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyridin-2-yl)-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyrazin-2-yl)-propionamid;

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid;
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-formyl-pyrazin-2-yl)-propionamid;
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethoxymethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid;
N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(Z)-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid und
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid.

[0113] Auf der Basis ihrer Fähigkeit, Glukokinase zu aktivieren, können die obigen Verbindungen der Formel I als Medikamente zur Behandlung von Diabetes vom Typ 11 verwendet werden. Daher sind, wie zuvor bereits erwähnt, Medikamente, die eine Verbindung der Formel I enthalten, ebenso ein Aspekt der vorliegenden Erfindung, wie es auch ein Verfahren zur Herstellung solcher Medikamente ist, wobei das Verfahren das Bringen einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I und, wenn gewünscht, einer oder mehrerer therapeutisch wertvoller Substanzen in eine galenische Verabreichungsform, z. B. durch Kombinieren einer Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger und/oder Adjuvans, umfaßt.

[0114] Die vorliegende Erfindung umfaßt pharmazeutische Zusammensetzungen, umfassend eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger. Bevorzugte pharmazeutische Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen eine Verbindung, die, wie oben aufgeführt, bevorzugte Glukokinaseaktivator-in-vivo-Aktivität aufweist, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

[0115] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können oral, beispielsweise in Form von Tabletten, Tabletten in Hülleform, Dragees, harten oder weichen Gelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreicht werden. Sie können ferner rektal, beispielsweise in Form von Zäpfchen; lokal oder perkutan, beispielsweise unter Verwendung von Salben, Cremes, Gelen oder Lösungen; oder parenteral, z. B. intravenös, intramuskulär, subkutan, intrathekal oder transdermal, unter Verwendung von beispielsweise Injektionslösungen, verabreicht werden. Des weiteren kann die Verabreichung sublingual oder als ein Aerosol, beispielsweise in Form eines Sprays, vorgenommen werden.

[0116] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, umfassend Verbindungen der Formel I und/oder die Salze davon, können in einer in der Technik bekannten Weise hergestellt werden, z. B. durch konventionelle Misch-, Einkapselungs-, Lösungs-, Granulier-, Emulgier-, Einschluß-, Dragee-Herstellungs- oder Lyophilisierungsverfahren. Diese pharmazeutischen Präparate können mit therapeutisch inerten, anorganischen oder organischen Trägern formuliert werden. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinäure oder ihre Salze können als solche Träger für Tabletten, Tabletten in Hülleform, Dragees und harte Gelatinekapseln verwendet werden. Geeignete Träger für weiche Gelatinekapseln umfassen beispielsweise pflanzliche Öle, Wachse und Fette, halbfeste oder flüssige Polyole, usw. In Abhängigkeit von der Beschaffenheit des Wirkstoffes sind im Falle von weichen Gelatinekapseln im allgemeinen keine Träger erforderlich. In solchen Fällen umfassen pharmazeutisch akzeptable Träger weiche Gelatinekapseln. Geeignete Träger zur Herstellung von Lösungen und Sirups sind Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker und Glucose. Geeignete Träger für Injektionslösungen sind Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Phospholipide und oberflächenaktive Mittel. Geeignete Träger für Zäpfchen sind natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette und halb-flüssige Polyole.

[0117] Die pharmazeutischen Präparate können ferner Konservierungsmittel, Löslichmacher, Stabilisatoren, Benetzungsmittel, Emulgatoren, Süßungsmittel, Färbemittel, Geschmacksstoffe, Salze zum Variieren des osmotischen Drucks, Puffer, Beschichtungsmittel oder Antioxidationsmittel umfassen. Wie bereits zuvor erwähnt, können sie ferner andere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten, einschließlich weiteren aktiven Bestandteilen, die andere sind als die der Formel I.

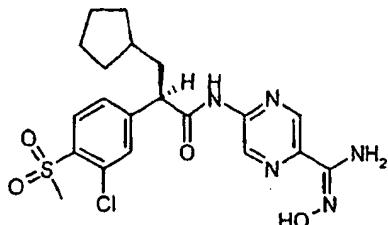
[0118] Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß dieser Erfindung bedeutet eine Menge einer Verbindung, die wirksam Fettleibigkeit und/oder Diabetes Typ II behandeln kann. Die Bestimmung einer therapeutisch wirksamen Menge liegt innerhalb der Kenntnisse in der Technik. Die therapeutisch wirksame Menge oder Dosis einer Verbindung gemäß dieser Erfindung kann innerhalb breiter Grenzen variieren und kann in einer in der Technik bekannten Weise bestimmt werden. Eine solche Dosis wird auf die individuellen Erfordernisse in jedem speziellen Fall eingestellt werden, einschließlich der speziellen Verbindung(en), die verabreicht wird/werden, des Verabreichungsweges, des zu behandelnden Zustandes sowie dem zu behandelnden Patienten. Im allgemeinen sollte im Falle der oralen oder parenteralen Verabreichung an einen erwachsenen Menschen mit einem Gewicht von ungefähr 70 kg eine tägliche Dosis von etwa 100 mg bis etwa 1.000 mg geeignet sein. Die tägliche Dosis kann als eine einzelne Dosis oder in geteilten Dosen verabreicht werden, oder für die parenterale Verabreichung kann sie als Dauerinfusion gegeben werden.

[0119] Bevorzugte Anwendungsformen sind die intravenöse, intramuskuläre oder orale Verabreichung, am stärksten bevorzugt ist die orale Verabreichung.

[0120] Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele besser verständlich, die nur zur Darstellung dienen und die Erfindung, die in den darauf folgenden Ansprüchen definiert ist, nicht einschränken sollen.

Beispiel 1

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0121] Eine Lösung aus Triphenylphosphin (28,80 g, 109,8 mmol) und Imidazol (14,9 g, 219,6 mmol) in Methylenchlorid (160 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann langsam mit Iod (27,87 g, 109,8 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann tropfenweise mit einer Lösung aus Cyclopentylmethanol (10,00 g, 99,8 mmol) in Methylenchlorid (10 ml) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch konnte sich auf 25 °C erwärmen, während es 4 h gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Wasser (50 ml) verdünnt, und das Reaktionsgemisch wurde weiter mit Methylenchlorid (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum bei 25 °C konzentriert. Der resultierende Feststoff wurde mit Pentan (4 × 50 ml) gewaschen und durch einen Kieselgelpropfen filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum bei 25 °C konzentriert, wodurch Iodmethylcyclopentan (18,48 g, 88 %) als eine klare farblose Flüssigkeit erhalten wurde: EI-HRMS m/e ber. für C₆H₁₁I (M⁺) 209,9906, gefunden 209,9911.

[0122] Eine Lösung aus Aluminiumtrichlorid (54,9 g, 412 mmol) in Chloroform (180 ml) unter Argon wurde auf 0 °C abgekühlt und dann tropfenweise mit einer Lösung aus Methylchloroxoacetat (24,3 ml, 264 mmol) in Chloroform (180 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt und wurde dann tropfenweise mit einer Lösung aus 2-Chlorthioanisol (39,4 g, 247 mmol) in Chloroform (180 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch färbte sich rot. Das resultierende Reaktionsgemisch konnte sich auf 25 °C erwärmen, während es 4 h gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann langsam auf Eis (700 ml) gegossen. Das resultierende gelbe Gemisch wurde für 15 min gerührt und dann durch Celite filtriert, wodurch die Aluminiumsalze entfernt wurden. Das Filtrat wurde dann mit Methylenchlorid (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (1 × 50 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch (3-Chlor-4-methylsulfanyl-phenyl)-oxo-essigsäuremethylester (36,4 g, 60 %) als hellgelbes Öl erhalten wurde: EI-HRMS m/e ber. für C₁₀H₉ClO₃S (M⁺) 243,9961, gefunden 243,9958.

[0123] Eine Lösung aus (3-Chlor-4-methylsulfanyl-phenyl)-oxo-essigsäuremethylester (61,7 g, 252 mmol) in Toluol (120 ml) wurde bei 50 °C erhitzt. Diese erhitzte Lösung wurde dann tropfenweise mit einer 3M wässrigen Natriumhydroxidlösung (105 ml, 313 mmol) über einen Tropftrichter behandelt, wobei darauf geachtet wurde, die Temperatur unter 60 °C zu halten. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde das Reaktionsgemisch bei 50 °C für weitere 1,5 h gerührt, wobei sich während dieser Zeit ein gelber Niederschlag zu bilden begann.

Danach wurde die Erwärmung beendet, und die warme Lösung wurde tropfenweise mit konzentrierter Salzsäure (10,6 ml, 290 mmol) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch konnte sich auf 25 °C abkühlen und wurde dann bei 25 °C für 16 h gerührt. Der Feststoff wurde filtriert und dann mit Wasser (50 ml) und Toluol (50 ml) gewaschen. Der Feststoff wurde durch Saugung für 1 h getrocknet und dann in einem Hochvakuumexsikkator getrocknet, wodurch (3-Chlor-4-methylsulfanyl-phenyl)-oxo-essigsäure (57,22 g, 98 %) als weißer Feststoff erhalten wurde: Smp. 166 °C (Zers.); FAB-HRMS m/e ber. für $C_9H_7ClO_3S$ ($M+Na$)⁺ 252,9702, gefunden 252,9700.

[0124] Ein Reaktionskolben, ausgestattet mit einem mechanischen Rührer, wurde mit Hydrazinhydrat (8,5 ml, 273 mmol) beschickt. Das Hydrazinhydrat wurde auf –50 °C abgekühlt und dann mit (3-Chlor-4-methylsulfanyl-phenyl)-oxo-essigsäure (12,6 g, 54,6 mmol) in einem Teil behandelt. Eine Exotherme, die zu einem Temperaturanstieg führte, folgte. Das resultierende weiße milchige Gemisch wurde dann auf 80 °C erhitzt. Nachdem 80 °C erreicht waren, wurde das Heizelement entfernt, und das Reaktionsgemisch wurde dann mit Kaliumhydroxid (2,09 g, 31,7 mmol) in einem Teil behandelt. Eine Exotherme wurde beobachtet. Die Reaktion wurde dann bei 25 °C gerührt, bis die Reaktionstemperatur wieder auf 80 °C abgekühlt war. Zu diesem Zeitpunkt wurde ein weiterer Teil Kaliumhydroxid (2,09 g, 31,7 mmol) zugegeben. Es wurde erneut eine Exotherme beobachtet, und das resultierende Reaktionsgemisch konnte sich wieder auf 80 °C abkühlen. Waren 80 °C erreicht, wurde ein dritter Teil Kaliumhydroxid (2,09 g, 31,7 mmol) zu dem Reaktionsgemisch zugegeben. Eine weitere Exotherme wurde beobachtet, und nach dem erneuten Abkühlen auf 80 °C wurde der vierte und letzte Teil Kaliumhydroxid (2,09 g, 31,7 mmol) zugegeben. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Heizelement hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde bei 100 °C für 16 h erhitzt. Das resultierende homogene Reaktionsgemisch wurde auf 25 °C abgekühlt und dann mit Wasser (12 ml) verdünnt. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter zusätzlichem Spülen mit Wasser (12 ml) und Diethylether (40 ml) in einen Trenntrichter übertragen. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde in einen Kolben übertragen. Die organische Schicht wurde mit Wasser (2 × 15 ml) extrahiert. Die wässrigen Schichten wurden vereinigt und mit Heptan (20 ml) behandelt, und das resultierende Reaktionsgemisch wurde kräftig gerührt. Diese gerührte Lösung wurde dann tropfenweise mit konzentrierter Salzsäure (26 ml) über 30 min behandelt, während die Temperatur mit einem Eisbad unter 50 °C gehalten wurde. Eine wollige Suspension bildete sich, und diese Suspension wurde bei 25 °C für 3 h gerührt. Der gebildete Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und dann nacheinander mit einer wässrigen 1N-Salzsäurelösung (2 × 6 ml), Heptan (1 × 12 ml) und einer Lösung aus Heptan/Diethylether (15 ml, 4:1) gewaschen. Der resultierende Feststoff wurde unter hohem Vakuum getrocknet, wodurch (3-Chlor-4-methylsulfanyl-phenyl)-essigsäure (10,48 g, 89 %) als gebrochen weißer Feststoff erhalten wurde: Smp. 105,6–108,4 °C; EI-HRMS m/e ber. für $C_9H_9ClO_2S$ (M^+) 216,0012, gefunden 216,0022.

[0125] Ein Gemisch aus (3-Chlor-4-methylsulfanyl-phenyl)-essigsäure (10,48 g, 48,4 mmol) und Kaliumcarbonat (20,1 g, 145,1 mmol) in Aceton (65 ml) wurde auf –10 °C abgekühlt. Die hellgelbe Aufschämmung wurde dann tropfenweise mit Trimethylacetylchlorid (6,25 ml, 50,8 mmol) behandelt, während die Temperatur unter –10 °C gehalten wurde. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei –10 °C für 15 min gerührt und konnte sich dann auf 0 °C erwärmen, während es 10 min gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde erneut auf –10 °C abgekühlt und dann mit (1R,2R)-(–)-Pseudoephedrin (11,99 g, 72,5 mmol) behandelt, was zu einer Exotherme führte. Das Reaktionsgemisch wurde bei –10 °C für 10 min gerührt und dann auf 25 °C erwärmt, während es 1 h gerührt wurde. Nach dieser Zeit zeigte die Dünnschichtchromatographieanalyse, daß die Reaktion beendet war. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Wasser (50 ml) quenched und dann mit Ethylacetat (1 × 100 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser (2 × 40 ml) gewaschen. Die wässrigen Schichten wurden vereinigt und mit Ethylacetat (2 × 50 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das rohe Material wurde aus Ethylacetat (45 ml) und Hexanen (80 ml) umkristallisiert, wodurch 2-(3-Chlor-4-methylsulfanyl-phenyl)-N-[2(R)-hydroxy-1(R)-methyl-2(R)-phenyl-ethyl]-N-methyl-acetamid (13,75 g, 78 %) als hellgelber Feststoff erhalten wurde: Smp. 111,5–112,9 °C; FAB-HRMS m/e ber. für $C_{19}H_{22}ClNO_2S$ ($M+H$)⁺ 364,1138, gefunden 364,1142.

[0126] Eine Lösung aus 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (17,9 ml, 85 mmol) in Tetrahydrofuran (90 ml) wurde auf –78 °C abgekühlt und dann mit einer 2,34M-Lösung aus n-Butyllithium in Hexanen (33,9 ml, 79,3 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei –78 °C für 15 min gerührt und dann langsam mit einer Lösung aus 2-(3-Chlor-4-methylsulfanyl-phenyl)-N-[2(R)-hydroxy-1(R)-methyl-2(R)-phenyl-ethyl]-N-methyl-acetamid (13,75 g, 37,8 mmol) in Tetrahydrofuran (90 ml) behandelt, während die Temperatur unter –65 °C gehalten wurde. Das resultierende gelb-orangefarbene Reaktionsgemisch wurde bei –78 °C für 15 min gerührt und konnte sich dann auf 0 °C erwärmen, während es 20 min gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann erneut auf –78 °C abgekühlt und dann mit einer Lösung aus Iodomethylcyclopentan (11,9 g, 56,7 mmol) in 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (9,6 ml, 79,3 mmol) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei –78 °C für 30 min gerührt und konnte sich dann auf 25 °C erwärmen, während es 16 h gerührt wurde.

Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt und dann mit einer gesättigten wässerigen Ammoniumchloridlösung (1 × 100 ml) gewaschen. Die wässerige Schicht wurde dann mit Ethylacetat (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (1 × 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das resultierende Material wurde dann wieder in Ethylacetat gelöst. Diese organische Phase wurde mit einer 10%igen wässerigen Schwefelsäurelösung (2 × 100 ml) und einer 10%igen wässerigen Natriumbicarbonatlösung (2 × 100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das rohe Material wurde aus Ethylacetat/Hexanen umkristallisiert, wodurch 2(R)-(3-Chlor-4-methylsulfanyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[2(R)-hydroxy-1(R)-methyl-2(R)-phenyl-ethyl]-N-methyl-propionamid (11,36 g, 67 %) als hellgelber Feststoff erhalten wurde: Smp. 113,8–117,6 °C; FAB-HRMS m/e ber. für $C_{25}H_{32}ClNO_2S$ ($M-H$)⁺ 444,1764, gefunden 444,1765.

[0127] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methylsulfanyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[2(R)-hydroxy-1(R)-methyl-2(R)-phenyl-ethyl]-N-methyl-propionamid (11,36 g, 25,5 mmol) in Dioxan (45 ml) wurde mit einer 9N wässerigen Schwefelsäurelösung (28 ml) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde dann bei 105 °C für 16 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 0 °C mit einem Eisbad abgekühlt, und das Produkt wurde unter Zugabe von Wasser (200 ml) ausgefüllt. Die Suspension wurde bei 0 °C gerührt, bis der Überstand, der anfänglich trüb war, klar wurde und eine hellgelbe Farbe annahm. Der Feststoff wurde abfiltriert und durch Saugung getrocknet. Das feste Material wurde in heißem Eisessig (15 ml) gelöst, und die heiße Lösung wurde mit Wasser (10 ml) behandelt, wodurch die Kristallisation initiiert wurde. Das Gemisch konnte sich auf 25 °C abkühlen und wurde dann mit einer zusätzlichen Menge Wasser (20 ml) behandelt. Nach dem Röhren bei 25 °C für 1 h wurde der Feststoff durch Filtration gesammelt. Der Feststoff wurde in einem Hochvakuumexsikkator mit Phosphorpentoxid getrocknet, wodurch 2(R)-(3-Chlor-4-methylsulfanyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (7,46 g, 98 %) als weißer Feststoff erhalten wurde: Smp. 116,9–119,2 °C; EI-HRMS m/e ber. für $C_{15}H_{19}ClO_2S$ (M)⁺ 298,0794, gefunden 298,0804.

[0128] Eine Aufschlämmung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methylsulfanyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (15,68 g, 52,5 mmol) in Ameisensäure (10 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 30%igen wässerigen Wasserstoffperoxidlösung (30 ml) behandelt. Die resultierende Lösung konnte sich auf 25 °C erwärmen, während es 16 h gerührt wurde. Das Produkt wurde durch die Zugabe von Wasser (120 ml) ausgefällt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und durch Saugung getrocknet. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 50/50 Hexane/Ethylacetat plus 1 % Essigsäure) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (13,93 g, 80 %) als weißen Feststoff: Smp. 123,9–126,2 °C; FAB-HRMS m/e ber. für $C_{15}H_{19}ClO_4S$ ($M+H$)⁺ 331,0771, gefunden 331,0776.

[0129] Eine Lösung aus 2-Amino-5-cyanopyrazin (500,0 mg, 4,162 mmol) in 1,4-Dioxan (8,3 ml) wurde mit 4-(Dimethylamino)pyridin (305,1 mg, 2,497 mmol), N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin (241,8 mg, 2,081 mmol) und Di-tert-butylcarbonat (2,9 ml, 12,49 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde bei 25 °C für 20 h gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 10 % Ethylacetat/Hexane) ergab 5-[[Bis-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]]amino]-2-pyrazincarbonitril als weißen Feststoff: Smp. 67–68 °C; (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{15}H_{20}N_4O_4$ ($M+Na$)⁺ 343,1377, gefunden 343,1379.

[0130] Eine Lösung aus 5-[[Bis[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]]amino]-2-pyrazincarbonitril (305,7 mg, 0,954 mmol) in Dimethylsulfoxid (5,8 ml) wurde mit Hydroxylaminhydrochlorid (333,8 mg, 4,804 mmol) und Piperidin (0,50 ml, 5,050 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde bei 25 °C für 50 min gerührt und dann zwischen Ethylacetat (100 ml) und Wasser (50 ml) geteilt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (50 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 25 % Ethylacetat/Hexane) ergab das 5-[[Bis[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]]amino]-N-hydroxy-2-pyrazincarboximidamid als weißen Feststoff: (186,2 mg, 55 %): Smp. 185–186 °C; (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{15}H_{23}N_5O_5$ ($M+H$)⁺ 354,1772, gefunden 354,1775.

[0131] Eine Lösung aus dem 5-[[Bis[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]]amino]-N-hydroxy-2-pyrazincarboximidamid (77,0 mg, 0,218 mmol) in Pyridin (2 ml) bei 25 °C wurde mit 9-Fluorenylmethylchlorformiat (68,0 mg, 0,263 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 45 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Ethylacetat, Wasser und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung verdünnt. Das Gemisch wurde geschüttelt und getrennt. Die wässerige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 1/9 zu 1/1 Ethylacetat/Hexane) ergab das gewünschte 5-[[Bis[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]]amino]-N-[[[(9H-fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl]oxy]-2-pyrazincarboximidamid. Dieses Material wurde in Methylenchlorid (0,5 ml) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und

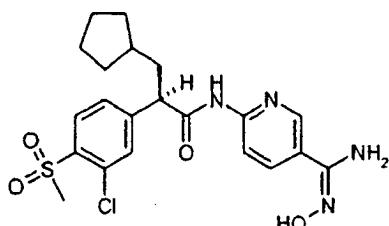
dann mit Trifluoressigsäure (0,16 ml, 2,077 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min und bei 25 °C für 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit weiterer Trifluoressigsäure (1,0 ml, 12,99 mmol) behandelt und bei 25 °C für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde weiter mit Trifluoressigsäure (1,0 ml, 12,99 mmol) behandelt und bei 25 °C für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Methylenechlorid verdünnt, dreimal mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert, im Vakuum konzentriert und dann unter hohem Vakuum getrocknet, wodurch 5-Amino-N-[[(9H-fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl]oxy]-2-pyrazincarboxyimidamid (36,7 mg, 44,9 %) als weißer Feststoff erhalten wurde: LRMS für $C_{20}H_{17}N_5O_3$ ($M+H$)⁺ bei m/z = 376.

[0132] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (140,0 mg, 0,423 mmol) in Methylenchlorid (2 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen), gefolgt von Oxalylchlorid (0,08 ml, 0,917 mmol), behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min und dann bei 25 °C für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, wodurch ein Öl erhalten wurde. Eine Lösung aus diesem Öl in Methylenchlorid (2 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer Aufschämmung aus dem 5-Amino-N-[[(9H-fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl]oxy]-2-pyrazincarboxyimidamid (210 mg, ausgehend von 0,45 mmol) und Pyridin (0,04 ml, 0,495 mmol) in Tetrahydrofuran (2 ml) behandelt, gefolgt von einer Tetrahydrofuranspülung (1 ml) der Aufschämmung in das Reaktionsgemisch. Das resultierende orangefarbene Reaktionsgemisch wurde mit Pyridin (0,04 ml, 0,495 mmol) behandelt und dann bei 0 °C für 30 min und dann bei 25 °C für 22 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 1/4 zu 1/1 Ethylacetat/Hexane) ergab das (R)-3-Chlor- α -(cyclopentylmethyl)-N-[2-[[[(9H-fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl]oxy]-amino]iminoethyl]-5-pyrazinyl]-4-(methysulfonyl)benzolacetamid (151,9 mg, 52,2 %) als gebrochen weißen Schaum: LRMS für $C_{35}H_{34}ClN_5O_6S$ ($M+H$)⁺ bei m/z = 688.

[0133] Eine Lösung aus (R)-3-Chlor- α -(cyclopentylmethyl)-N-[2-[[[(9H-fluoren-9-yl)methoxy]carbonyl]oxy]-amino]iminoethyl]-5-pyrazinyl]-4-(methysulfonyl)benzolacetamid (130,0 mg, 0,189 mmol) in Pyridin (2 ml) wurde mit Triethylamin (0,26 ml, 1,865 mmol) behandelt und bei 25 °C für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Schicht wurde mit einer 0,1 N wässerigen Salzsäurelösung, gefolgt von einer wässerigen Kupfer(II)-sulfatlösung, gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica 2/1 Ethylacetat/Hexane) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (42,1 mg, 47,8 %) als weißen Feststoff: Smp. 117–121 °C; (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{20}H_{24}ClN_5O_4S$ ($M+H$)⁺ 466,1311, gefunden 466,1302.

Beispiel 2

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyridin-2-yl]-propionamid



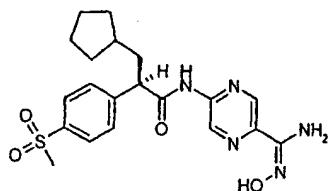
[0134] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 300 mg, 0,91 mmol) in Methylenchlorid (10 ml) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen), abgekühlt auf 0 °C, wurde mit einer 2,0M Lösung aus Oxalylchlorid in Methylenchlorid (0,52 ml, 1,04 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde bei 0 °C für 30 min gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion im Vakuum konzentriert, wodurch ein hellgelbes Öl erhalten wurde. Der Rest wurde dann mit einer Lösung aus 2-Amino-5-cyano-pyridin (216 mg, 1,80 mmol) in Tetrahydrofuran (5 ml) und Pyridin (0,37 ml, 4,5 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde dann bei 25 °C für 16 h gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion mit Wasser (15 ml) verdünnt und mit Methylenchlorid (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 12M, Silica, 70/30 Hexane/Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-(5-cyano-Pyridin-2-yl)-3-cyclopentyl-

tyl-propionamid (53 mg, 86 %) als farbloses Öl: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₂CIN₃O₃S (M+H)⁺ 432,1143, gefunden 432,1147.

[0135] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-(5-cyano-Pyridin-2-yl)-3-cyclopentyl-propionamid (74 mg, 0,17 mmol) in Ethanol (1 ml) und Wasser (0,5 ml) wurde mit Hydroxylaminhydrochlorid (14 mg, 0,21 mmol) und Natriumcarbonat (9 mg, 0,08 mmol) behandelt. Diese Lösung wurde dann bei 70 °C für 1,5 h erhitzt, wonach das Produkt aus der Lösung ausfiel. Der resultierende Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen und unter Vakuum getrocknet, wodurch 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-Pyridin-2-yl]-propionamid (27 mg, 34 %) als weißer Feststoff erhalten wurde: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₅CIN₄O₄S (M+H)⁺ 465,1358, gefunden 465,1362.

Beispiel 3

3-Cyclopentyl-2(R)-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-2-(4-methansulfonyl- phenyl)-propionamid



[0136] Ein Gemisch aus 4-(Methylthio)phenylessigsäure (50 g, 272 mmol) in Tetrahydrofuran (250 ml) wurde mit frisch pulverisiertem Kaliumcarbonat (93,8 g, 679 mmol) behandelt. Eine sehr milde Exotherme folgte, und die resultierend weiße Suspension wurde bei 25 bis 26 °C für 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf –10 °C abgekühlt und mit Trimethylacetylchlorid (35,5 ml, 285 mmol) über 30 min behandelt. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch dann bei –10 °C bis –5 °C für 30 min gerührt und dann mit (1R,2R)-(-)-Pseudoephedrin (59,5 g, 353 mmol) in Teilen über 15 min behandelt, während die Temperatur des Reaktionsgemisches zwischen –10 °C und –4 °C gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei –7 °C bis 0 °C für 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei 0 °C durch die Zugabe von Wasser (150 ml) gequencht. Nach kräftigem Rühren für 10 min wurde Toluol (150 ml) zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde für 5 min gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit Wasser (2 × 100 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Schichten wurden mit Toluol (1 × 50 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden nacheinander mit einer 1N wässriger Schwefelsäurelösung (1 × 200 ml), einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (1 × 200 ml) und einer Lösung aus Wasser/gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (1:1, 1 × 50 ml) gewaschen. Die resultierende organische Schicht wurde dann im Vakuum konzentriert, wodurch ein weißer Feststoff erhalten wurde. Dieser weiße Feststoff wurde über Nacht unter hohem Vakuum (0,4 mmHg) getrocknet, wodurch rohes N-[2(R)-Hydroxy-1(R)-methyl-2(R)-phenyl-ethyl]-N-methyl-2-(4-methylsulfanyl-phenyl)-acetamid (82,8 g, 92,6 % rein durch Hochleistungsflüssigchromatographieanalyse) erhalten wurde. Dieses Material wurde in Toluol (225 ml) unter Rückfluß gelöst. Nach dem Stehenlassen in einem Kühlschrank über das Wochenende wurde das resultierende kristalline Material durch Filtration gesammelt, mit kaltem Toluol (3 × 35 ml) gewaschen und unter hohem Vakuum getrocknet, wodurch N-[2(R)-Hydroxy-1(R)-methyl-2(R)-phenyl-ethyl]-N-methyl-2-(4-methylsulfanyl-phenyl)-acetamid (66,1 g, 73,1 %) als weiße Kristalle erhalten wurde: Smp. 112–113 °C; 99,6 % rein durch Hochleistungsflüssigchromatographieanalyse. Die Hochleistungsflüssigchromatographiebedingungen waren wie folgt:

Säule:	ES Si, 3 μ, 5 × 150 mm
Mobile Phase:	30 % Tetrahydrofuran in Heptan bei 1 ml/min
Detektion:	UV, 259 nm
Retentionszeit:	20 min

[0137] Eine Lösung aus 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (98,4 ml, 457 mmol) in Tetrahydrofuran (400 ml) wurde auf –20 °C abgekühlt und dann mit einer 2,29M Lösung aus n-Butyllithium in Hexanen (182 ml, 418 mmol) über 35 min behandelt, während die Temperatur zwischen –20 °C und –15 °C gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde bei –20 °C für 30 min gerührt und dann mit einer Lösung aus N-[2(R)-Hydroxy-1(R)-methyl-2(R)-phenyl-ethyl]-N-methyl-2-(4-methylsulfanyl-phenyl)-acetamid (66,1 g, 201 mmol) in Tetrahydrofuran (500 ml) über 50 min behandelt, während die Temperatur zwischen –20 °C und –15 °C gehalten wurde. Die resultierende gelbe Lösung wurde bei 0 °C für 30 min gerührt und dann mit einer vorgemischten Lösung aus 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (51 ml, 418 mmol) und Iodmethylcyclopentan (hergestellt wie in Beispiel 1, 50,6 g, 239 mmol) über 30 min behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 4 h gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Reaktionsgemisch in Toluol (400 ml) gegossen. Die organi-

sche Phase wurde nacheinander mit einer Lösung aus Wasser/gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (1:1, 1 × 1000 ml), einer Lösung aus Wasser/gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (1:2, 1 × 1000 ml), einer 1M wässrigen Schwefelsäurelösung (1 × 800 ml), Wasser (1 × 200 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (1 × 1000 ml) gewaschen. Die resultierende organische Schicht wurde im Vakuum konzentriert, wodurch rohes 3-Cyclopentyl-N-[2(R)-hydroxy-1(R)-methyl-2(R)-phenyl-ethyl]-N-methyl-2(R)-(4-methylsulfanyl-phenyl)-propionamid als ein öliger gelber Rest erhalten wurde (98,5 % de durch Hochleistungsflüssigchromatographieanalyse). Dieses Material wurde in Ethylacetat (70 ml) gelöst und anschließend mit Hexanen (200 ml) behandelt. Die Lösung wurde über das Wochenende in einem Gefrierschrank gelagert. Der resultierende Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit kalten Hexanen gewaschen (ca. -10 °C, 3 × 30 ml) und dann unter hohem Vakuum getrocknet, wodurch 3-Cyclopentyl-N-[2(R)-hydroxy-1(R)-methyl-2(R)-phenyl-ethyl]-N-methyl-2(R)-(4-methylsulfanyl-phenyl)-propionamid (48,8 g, 59 %) als weißer Feststoff erhalten wurde: Smp. 82–84 °C; 100 % de durch Hochleistungsflüssigchromatographieanalyse. Die vereinigten Filtrate und Waschungen wurden im Vakuum konzentriert, und der Rest (34,4 g) wurde auf einen Propfen aus Dünnschichtchromatographie-Kieselgel (2–25 µ, 70 g) gegeben. Der Kieselgelpropfen wurde dann mit einer Lösung aus Hexanen/Ethylacetat (4:1, 1,5 l) gewaschen, und die vereinigten organischen Verbindungen wurden im Vakuum konzentriert. Das resultierende hellgelbe Öl wurde in Ethylacetat (35 ml) gelöst und anschließend mit Hexanen (100 ml) behandelt. Die Lösung wurde in einem Kühlschrank über Nacht gelagert. Der resultierende Feststoff wurde durch Filtration gesammelt, mit kalten Hexanen gewaschen (ca. -10 °C, 3 × 25 ml) und unter hohem Vakuum getrocknet, wodurch 3-Cyclopentyl-N-[2(R)-hydroxy-1(R)-methyl-2(R)-phenyl-ethyl]-N-methyl-2(R)-(4-methylsulfanyl-phenyl)-propionamid (17,3 g, 20,9 %) als weißer Feststoff erhalten wurde: Smp. 83–85 °C; 99,6 % de durch Hochleistungsflüssigchromatographieanalyse. Diese zwei Kristallisationsprodukte wurden vereinigt, wodurch das gewünschte Diastereomer, 3-Cyclopentyl-N-[2(R)-hydroxy-1(R)-methyl-2(R)-phenyl-ethyl]-N-methyl-2(R)-(4-methylsulfanyl-phenyl)-propionamid (66,1 g, 79,9 %), als weißer Feststoff erhalten wurde. Die Hochleistungsflüssigchromatographiebedingungen waren wie folgt:

Säule:	ES Si, 3 µ, 5 × 150 mm
Mobile Phase:	20 % Tetrahydrofuran in Heptan bei 1 ml/min
Detektion:	UV, 259 nm
Retentionszeit:	9,2 min (unerwünschtes Diastereomer) und 14,4 min (gewünschtes Diastereomer)

[0138] Eine Lösung aus 3-Cyclopentyl-N-[2(R)-hydroxy-1(R)-methyl-2(R)-phenylethyl]-N-methyl-2(R)-(4-methylsulfanyl-phenyl)-propionamid (4,00 g, 9,72 mmol) in Dioxan (8 ml) wurde mit einer 9N wässrigen Schwefelsäurelösung (7,7 ml) behandelt. Das Zweiphasen-Gemisch wurde unter Rückfluß erhitzt, was zu einer homogenen farblosen Lösung führte. Nach dem Erhitzen unter Rückfluß für 16 h wurde das Reaktionsgemisch auf 5 °C mit einem Eis-Wasser-Bad abgekühlt und dann tropfenweise mit Wasser (20 ml) behandelt, wodurch das Produkt ausfiel. Nachdem die resultierende Suspension für 1 h unter Eis-Wasser-Kühlung gerührt wurde, wurde der Feststoff durch Filtration gesammelt, mit Wasser (4 × 10 ml) gewaschen und durch Saugung getrocknet, wodurch rohe 3-Cyclopentyl-2R-(4-methylsulfanyl-phenyl)-propionsäure (2,57 g, 96,6 %, 96,3 % ee durch chirale Hochleistungsflüssigchromatographieanalyse) als ein heller gelbbrauner Feststoff erhalten wurde. Dieses Material wurde in Eisessig (5 ml) unter Rückfluß gelöst und wurde dann mit Wasser (1 ml) behandelt, wodurch die Kristallisation initiiert wurde. Das Heizbad wurde entfernt, und dann wurde Wasser (4 ml) tropfenweise zu der Suspension zugegeben, wodurch die Kristallisation beendet wurde. Das Gemisch konnte sich auf Umgebungstemperatur abkühlen. Nach dem Rühren für 1 h wurde der Feststoff durch Filtration gesammelt. Der Feststoff wurde mit einer Lösung aus Essigsäure/Wasser (1:1, 10 ml) und Wasser (4 × 10 ml) gewaschen und dann getrocknet, wodurch 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methylsulfanyl-phenyl)-propionsäure (2,24 g, 87,2 %) als weißer Feststoff erhalten wurde: Smp. 75–76 °C; 96,4 % ee durch chirale Hochleistungsflüssigchromatographieanalyse. Die chiralen Hochleistungsflüssigchromatographiebedingungen waren wie folgt:

Säule:	Chiralpak AS, 5 µ, 5 × 250 mm
Mobile Phase:	6 % Isopropanol in Hexan + 0,1 % TFA bei 0,5 ml/min
Detektion:	UV, 259 nm
Retentionszeit:	13,2 min (gewünschtes R-Isomer) und 17,1 min (S-Isomer)

[0139] Eine Lösung aus 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methylsulfanyl-phenyl)-propionsäure (50,03 g, 189,21 mmol) in Ameisensäure (189 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann langsam mit einer 30%igen wässrigen Wasserstoffperoxidlösung (58 ml, 567,64 mmol) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 1 h gerührt und konnte sich auf 25 °C erwärmen, während es 3 h gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde erneut auf 0 °C abgekühlt und dann langsam mit einer gesättigten wässrigen Natriumbisulfatlösung

(500 ml) gequencht. Es bildete sich ein Niederschlag. Die resultierende Suspension wurde bei 0 °C für 1 h gerührt, und dann wurde der Feststoff filtriert. Der Feststoff wurde mit kaltem Wasser (4 × 700 ml) gewaschen und durch Saugung getrocknet, wodurch 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonylphenyl)-propionsäure als cremefarbener Feststoff erhalten wurde: Smp. 138–140 °C; EI-HRMS m/e ber. für C₁₅H₂₀O₄S (M⁺) 296,1082, gefunden 296,1080.

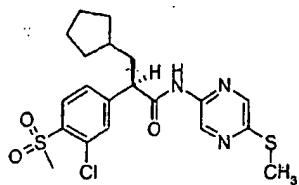
[0140] Eine Lösung aus Triphenylphosphin (5,75 g, 21,7 mmol) in wasserfreiem Methylenchlorid (35 ml) unter Argon bei 0 °C wurde mit N-Bromsuccinimid (3,86 g, 21,7 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde für 15 min bei 0 °C gerührt und wurde dann mit 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonylphenyl)-propionsäure (4,95 g, 16,7 mmol) behandelt. Das resultierende Gemisch konnte sich dann für 10 min auf 25 °C erwärmen. Zu diesem Zeitpunkt wurde 2-Amino-5-brompyrazin (5,81 g, 33,4 mmol) zugegeben, gefolgt von der langsamen Zugabe von Pyridin (5,5 ml, 68,0 mmol). Dieses Gemisch wurde für 3 h bei 25 °C gerührt, wobei zu dem Zeitpunkt die Reaktion im Vakuum konzentriert wurde. Der Rest wurde in Ethylacetat gelöst und nacheinander mit einer 1N wässrigen Salzsäurelösung (150 ml), einer 10%igen wässrigen Kaliumcarbonatlösung (100 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (250 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 75S, Silica, 2,5 % bis 5 % Gradient Ethylacetat/Methylenchlorid) ergab 2(R)-(4-Methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-5-brom-pyrazin-2-yl-propionamid (6,12 g, 81 %) als hellgelben Feststoff.

[0141] Eine Lösung aus 2(R)-(4-Methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-5-brom-pyrazin-2-yl-propionamid (6,11 g, 13,5 mmol), Kaliumcyanid (2,27 g, 33,8 mmol), Kupfer(I)-iodid (6,43 g, 33,8 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (320 mg, 0,27 mmol) und 18-Krone-6 (365 mg, 1,37 mmol) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (30 ml) wurde bei 150 °C unter Argon erhitzt. Nach 4 h konnte sich das Gemisch auf 25 °C abkühlen. Das Gemisch wurde auf etwa ein halbes Volumen konzentriert, und dann wurde Chloroform (700 ml) zugegeben, um die Kupfersalze auszufüllen. Das Gemisch wurde durch ein Pad aus Celite filtriert, und die Salze wurden mit warmem Chloroform (2 × 100 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde dann im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 75S, Silica, 0 % bis 35 % Gradient Ethylacetat/Hexane) ergab 2(R)-(4-Methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-5-cyanopyrazin-2-yl-propionamid (4,49 g, 83 %) als hellgelben Feststoff: Smp. 229–231 °C; (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₀H₂₃N₄O₃S₂ (M+H)⁺ 399,1486, gefunden 399,1488.

[0142] Ein Gemisch aus 2(R)-(4-Methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-5-cyano-pyrazin-2-yl-propionamid (1,00 g, 2,51 mmol) und Hydroxylaminhydrochlorid (219 mg, 3,15 mmol) in pH = 7 Puffer/Ethanol (40 ml) wurde bei 70 °C erhitzt. Nach 17 h konnte sich das Gemisch auf 25 °C abkühlen und wurde dann im Vakuum konzentriert. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wurde durch Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigchromatographie (C-18, Acetonitril/Wasser, 0,1 % Trifluoressigsäure, 40 % bis 80 % Acetonitrilgradient) gereinigt, und die Fraktionen, die das Produkt enthielten, wurden im Vakuum konzentriert und lyophilisiert, wodurch 3-Cyclopentyl-2(R)-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-2-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid (740 mg, 68 %) als gebrochen weißer Feststoff erhalten wurde: Smp. 223 °C (Zers.); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₀H₂₆N₅O₄S (M+H)⁺ 432,1700, gefunden 432,1706.

Beispiel 4

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamid



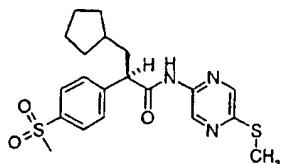
[0143] Ein Gemisch aus Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (3,32 g, 2,87 mmol) und 2-Amino-5-brompyrazin (5,00 g, 28,73 mmol) in N,N-Dimethylformamid (144 ml) wurde mit 95%igem Natriumthiomethoxid (4,24 g, 57,47 mmol) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 60 °C für 10 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch konnte sich auf 25 °C abkühlen und wurde dann in eine gesättigte wässrige Natriumbicarbonatlösung (500 ml) gegossen. Das Produkt wurde mit Ethylacetat (5 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (1 × 200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60,

230–400 Mesh, 30 % Ethylacetat/Hexane) ergab 5-Methylsulfanyl-pyrazin-2-ylamin (1,66 g, 40,9 %) als orangefarbenen Feststoff: Smp. 65–67 °C; EI-HRMS m/e ber. für $C_5H_7N_3S$ (M^+) 141,0361, gefunden 141,0357.

[0144] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 2,34 g, 7,08 mmol) und N,N-Dimethylformamid (5 Tropfen) in Methylenchlorid (15 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Oxalylchlorid (1,24 ml, 14,16 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 15 min und dann bei 25 °C für 2 h gerührt. Die Lösung wurde dann im Vakuum konzentriert, und der gelbe Halbfeststoff wurde in Methylenchlorid (8 ml) gelöst. Die resultierende Lösung wurde tropfenweise über einen Zugabetrichter bei 0 °C zu einer Lösung aus 5-Methylsulfanyl-pyrazin-2-ylamin (1,0 g, 7,08 mmol) in Methylenchlorid (5 ml) und Pyridin (0,86 ml, 10,6 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 2 h und dann bei 25 °C über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer 1N wässrigen Zitronensäurelösung (10 ml) gequencht und für 10 min gerührt. Die Reaktion wurde dann mit Wasser (50 ml), Methylenchlorid (100 ml) und einer 1N wässrigen Zitronensäurelösung (25 ml) verdünnt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Schicht wurde dann mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (50 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 25 % Ethylacetat/Hexane) ergab ein unreines Produkt. Die erneute Reinigung durch Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 50 % Ethylacetat/Hexane) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (1,75 g, 54 %) als weißen Schaum: Smp. 65–70 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{20}H_{24}ClN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 454,1021, gefunden 454,1026.

Beispiel 5

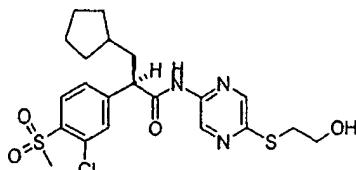
3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamid



[0145] Eine Lösung aus 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonylphenyl)-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 3, 1,21 g, 4,07 mmol) und N,N-Dimethylformamid (5 Tropfen) in Methylenchlorid (10 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Oxalylchlorid (0,53 ml, 6,10 mmol) behandelt, und das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 1 h gerührt. Die Lösung wurde dann im Vakuum konzentriert, und das orange-braune Gel wurde in Methylenchlorid gelöst. Die resultierende Lösung wurde tropfenweise über einen Zugabetrichter bei 0 °C zu einer Lösung aus 5-Methylsulfanyl-pyrazin-2-ylamin (hergestellt wie in Beispiel 4, 0,58 g, 4,07 mmol) in Methylenchlorid (10 ml) und Pyridin (0,36 ml, 4,48 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt und konnte sich dann auf 25 °C erwärmen, während es 3 h gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer 1N wässrigen Zitronensäurelösung (10 ml) gequencht und für 15 min gerührt. Die Reaktion wurde dann mit Ethylacetat (75 ml) und einer 1N wässrigen Zitronensäurelösung (50 ml) verdünnt. Die Schichten wurden getrennt, und die organische Schicht wurde dann mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (50 ml), Wasser (50 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 50 % Ethylacetat/Hexane) ergab 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (0,864 g, 51 %) als weißen Schaum: Smp. 71–77 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{20}H_{25}N_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 420,1410, gefunden 420,1415.

Beispiel 6

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylsulfanyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid

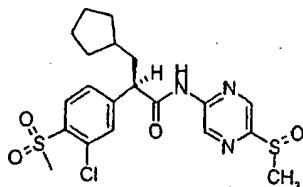


[0146] Eine gerührte Lösung aus Triphenylphosphin (8,57 g, 32,6 mmol) in wasserfreiem Methylenchlorid (110 ml) unter Stickstoff bei 0 °C wurde mit N-Bromsuccinimid (5,80 g, 32,6 mmol) behandelt. Nach 15 min wurde 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 9,00 g, 27,2 mmol) zu der Reaktion zugegeben. Das Gemisch konnte sich auf 25 °C erwärmen. Nach dem Rühren bei 25 °C für 10 min wurde die Reaktion mit 2-Amino-5-brompyrazin (7,92 g, 45,6 mmol), gefolgt von Pyridin (8,79 ml, 108,8 mmol), behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 1,5 h gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion mit Methylenchlorid verdünnt und dann mit einer 1N wässerigen Salzsäurelösung (200 ml), gefolgt von einer 10%igen wässerigen Kaliumcarbonatlösung (100 ml), gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 70–230 Mesh, 30 % Ethylacetat/Hexane) ergab N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (10,02 g, 76 %) als weißen Schaum: Smp. 77–82 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₁₉H₂₁BrCIN₃O₃S (M+H)⁺ 486,0249, gefunden 486,0255.

[0147] Ein Gemisch aus dem N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (94 mg, 0,19 mmol), Mercaptoethanol (0,031 ml, 0,44 mmol) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (111 mg, 0,097 mmol) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (0,5 ml) wurde bei 120 °C in einem Bombenrohr erhitzt. Nach 3 h konnte sich das Gemisch auf 25 °C abkühlen, wurde mit Wasser verdünnt und dann mit Diethylether extrahiert. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 55 % Ethylacetat/Hexane) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylsulfanyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (58 mg, 62 %) als hellbraunen Schaum: Smp. 78–81 °C; (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₇CIN₃O₄S₂ (M+H)⁺ 484,1126, gefunden 484,1131.

Beispiel 7

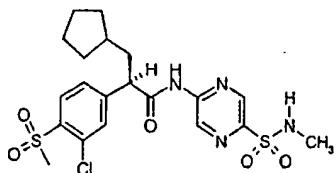
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid



[0148] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 4, 0,20 g, 0,441 mmol) in Tetrahydrofuran (3 ml) wurde tropfenweise zu einer Lösung aus Natrium-meta-periodat (0,189 g, 0,882 mmol) in Wasser (1,5 ml) zugegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 72 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde dann mit Chloroform (25 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (25 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 67 % Ethylacetat/Hexane) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (96 mg, 46 %) als weißen Schaum: Smp. 88–95 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₀H₂₄CIN₃O₄S₂ (M+H)⁺ 470,0970, gefunden 470,0976.

Beispiel 8

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfamoyl-pyrazin-2-yl)-propionamid



[0149] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 7, 0,30 g, 0,65 mmol) in Methylenchlorid (5,6 ml) wurde mit Trifluoressigsäureanhydrid (0,40 ml, 2,83 mmol) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß für 90 min erhitzt. Die Reaktion konnte sich auf 25 °C abkühlen und wurde dann im Vakuum konzentriert, wodurch Trifluoressigsäure-5-[2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentylpropionylamino]-py-

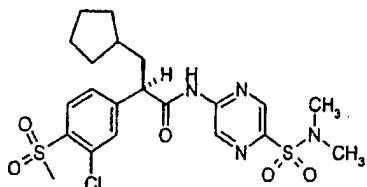
razin-2-yl-sulfanylmethylester erhalten wurde, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0150] Eine Lösung aus rohem Trifluor-essigsäure-5-[2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-yl-sulfanylmethylester (0,37 g, basierend auf 0,65 mmol Rohmaterial) in Methanol (2,5 ml) und Triethylamin (2,5 ml, 17,9 mmol) wurde bei 25 °C für 2 h gerührt, und dann wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert. Das resultierende orangefarbene Öl wurde in Methylenechlorid (10 ml) gelöst und dann mit einer 0,5M wässerigen Salzsäurelösung (10 ml) gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit Methylenchlorid (3 × 3 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-mercaptopyrazin-2-yl)-propionamid als ein orangefarbener Feststoff erhalten wurde, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0151] Eine Lösung aus rohem 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-mercaptopyrazin-2-yl)-propionamid (0,29 g, basierend auf 0,65 mmol Rohmaterial) in Acetonitril (6,5 ml) wurde mit pulverförmigem Kaliumnitrat (0,192 g, 1,90 mmol) und dann Sulfurylchlorid (0,150 ml, 1,87 mmol) behandelt. Die resultierende Lösung wurde bei 25 °C für 15 min gerührt, wobei die niedrigauflösende Massenspektrometrie zu diesem Zeitpunkt die Gegenwart des gewünschten Rohproduktes, 5-[2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-sulfonylchlorid, in der Lösung angab. Die Hälfte des Volumens dieser Lösung wurde mit einer 2,0M Lösung aus Methylamin in Tetrahydrofuran (0,65 ml, 1,30 mmol) beschickt und bei 25 °C für 5 min gerührt, wobei sich zu diesem Zeitpunkt ein Niederschlag gebildet hatte. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde mit Methylenchlorid (15 ml) verdünnt, und die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (10 ml) und einer 1N wässerigen Zitronensäurelösung (10 ml) gewaschen. Die vereinigten wässerigen Schichten wurden mit Methylenchlorid (2 × 5 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden dann im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 75 % Ethylacetat/Hexane) lieferte ein unreines Produkt. Das unreine Produkt wurde erneut durch Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigchromatographie (C-18, Acetonitril/Wasser, 0,1 % Trifluoressigsäure, 50 % bis 100 % Acetonitrilgradient) gereinigt. Die Fraktionen, die das Produkt enthielten, wurden im Vakuum konzentriert und lyophilisiert, wodurch 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfamoyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (15 mg, ~9 % Gesamtausbeute) als gelber Gummi erhalten wurde: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₀H₂₅CIN₄O₅S₂ (M+Na)⁺ 523,0847, gefunden 523,0854.

Beispiel 9

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylsulfamoyl-pyrazin-2-yl)-propionamid



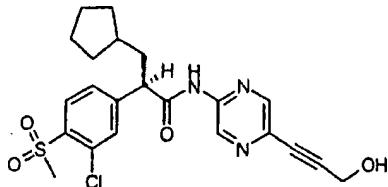
[0152] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 7, 199,9 mg, 0,42 mmol) in Methylenchlorid (3,6 ml) wurde mit Trifluoressigsäureanhydrid (0,25 ml, 1,77 mmol) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß für 90 min erhitzt. Das Reaktionsgemisch konnte sich auf 25 °C abkühlen und wurde dann im Vakuum konzentriert, wodurch Trifluor-essigsäure-5-[2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-yl-sulfanylmethylester als roher gelber Schaum (291,3 mg, 121 %) erhalten wurde. Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

[0153] Eine Lösung aus rohem Trifluor-essigsäure-5-[2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-yl-sulfanylmethylester (240,7 mg, basierend auf 0,42 mmol Rohmaterial) in Methanol (1,7 ml) und Triethylamin (1,6 ml, 11,48 mmol) wurde bei 25 °C für 3 h gerührt, und das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum konzentriert. Das resultierende orangefarbene Öl wurde in Methylenechlorid (11 ml) gelöst und dann mit einer 0,5M wässerigen Salzsäurelösung (10 ml) gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit Methylenchlorid (3 × 3 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch das 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-mercaptopyrazin-2-yl)-propionamid als roher rot-orangefarbener Feststoff (289,1 mg, 155 %) erhalten wurde. Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

[0154] Eine Lösung aus rohem 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-mercaptopo-pyrazin-2-yl)-propionamid (187,1 mg, basierend auf 0,42 mmol Rohmaterial) in Acetonitril (4,4 ml) wurde mit pulverförmigem Kaliumnitrat (125,1 mg, 1,24 mmol) und dann Sulfurylchlorid (0,100 ml, 1,24 mmol) behandelt. Die resultierende Lösung wurde bei 25 °C für 30 min gerührt, wobei niedrigauflösende Massenspektrometrie zu diesem Zeitpunkt die Gegenwart des gewünschten Rohprodukts, 5-[2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-sulfonylchlorid, in der Lösung angab. Diese Lösung wurde mit einer 2,0M Lösung aus Dimethylamin in Tetrahydrofuran (0,85 ml, 1,70 mmol) beschickt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C über Nacht gerührt und dann mit einem weiteren aliquoten Teil einer 2,0M-Lösung aus Dimethylamin in Tetrahydrofuran (0,21 ml, 0,42 mmol) beschickt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 5–6 h gerührt und dann mit einem letzten aliquoten Teil einer 2,0M-Lösung aus Dimethylamin in Tetrahydrofuran (0,21 ml, 0,42 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C über Nacht unter Beobachtung durch niedrigauflösende Massenspektrometrie gerührt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (10 ml) verdünnt und dann mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (10 ml) gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (10 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer 1N wässrigen Zitronensäurelösung (10 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum auf Kieselgel konzentriert (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh). Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 40 % Ethylacetat/Hexane) lieferte ein unreines Produkt. Das unreine Produkt wurde erneut durch Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigchromatographie (C-18, Acetonitril/Wasser, 0,1 % Trifluoressigsäure, 50 % bis 100 % Acetonitrilgradient) gereinigt. Die Fraktionen, die das Produkt enthielten, wurden im Vakuum konzentriert und lyophilisiert, wodurch 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylsulfamoyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (44,6 mg, 20 % Gesamtausbeute) als hellgelber Feststoff erhalten wurde: Smp. 100,2 °C; (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₇CIN₄O₅S₂ (M+H)⁺ 515,1184, gefunden 515,1189.

Beispiel 10

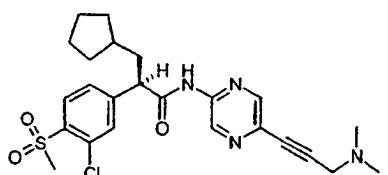
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0155] Eine Lösung aus N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 6, 486 mg, 1 mmol) und Propargylalkohol (84 mg, 1,5 mmol) in Toluol (6 ml) wurde mit Kupfer(I)-iodid (19,2 mg, 0,10 mmol), Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (36 mg, 0,05 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (2 ml) behandelt. Das resultierende Gemisch wurde bei 25 °C für 1 h gerührt und dann auf 60 °C für 1 h erhitzt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Ethylacetat aus einer 1N wässrigen Salzsäurelösung extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 1/1 Ethylacetat/Hexane) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (275 mg, 57 %) als hellgelben Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₄CIN₃O₄S (M+H)⁺ 462,1249, gefunden 462,1252.

Beispiel 11

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid

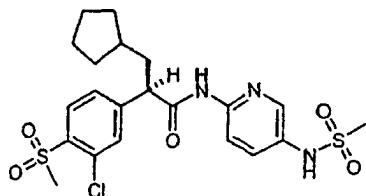


[0156] Eine Lösung aus N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 1, 486 mg, 1,0 mmol) und 1-Dimethylamino-2-propin (830 mg, 10,0 mmol)

in Toluol (6 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (1,5 ml), Kupfer(I)-iodid (19,2 mg, 0,10 mmol) und Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium(II) (36,0 mg, 0,05 mmol) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 24 h gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Methylenechlorid aus Wasser extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 4/1 Ethylacetat(Methanol)) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (360 mg, 74 %) als hellbraunen Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für ^{C₂₄H₂₉CIN₄O₃S} (M+H)⁺ 489,1722, gefunden 489,1725.

Beispiel 12

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfonylamino-pyridin-2-yl)-propionamid



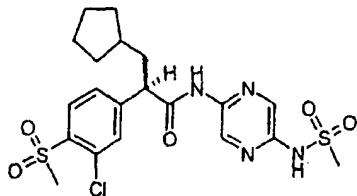
[0157] Eine Lösung aus geschmolzenem Acetamid (2,36 g, 40,0 mmol), erhitzt auf 90 °C, wurde mit einem Gemisch aus 5-Brom-2-nitropyridin (2,0 g, 9,85 mmol), Methansulfonamid (2,81 g, 29,55 mmol) und Kaliumcarbonat (3,43 g, 24,8 mmol) behandelt. Das resultierende Gemisch wurde schnell auf 145 °C gebracht. Die resultierende Lösung wurde bei 145 °C für 30 min gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion auf 25 °C abgekühlt und dann mit Wasser (8 ml) behandelt. Diese Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 1N wässerigen Salzsäurelösung behandelt, bis der pH der Lösung auf pH = 8 eingestellt war. Der resultierende Niederschlag wurde durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde auf pH = 4 durch die Zugabe einer 1N wässerigen Salzsäurelösung eingestellt. Der resultierende Niederschlag wurde gesammelt und im Vakuum getrocknet, wodurch N-(6-Nitro-pyridin-3-yl)-methansulfonamid (1,46 g, 68 %) als weißer Feststoff erhalten wurde: Smp. 187–189 °C; (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₆H₇N₃O₄S (M-H)⁻ 216,0084, gefunden 216,0085.

[0158] Eine Lösung aus N-(6-Nitro-pyridin-3-yl)-methansulfonamid (298 mg, 1,37 mmol) in Methanol (8,3 ml) wurde mit einer Lösung aus Ammoniumchlorid (154 mg, 2,88 mmol) in Wasser (1 ml) behandelt. Diese Lösung wurde bei 25 °C für 5 min gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde Zinkstaub (879 mg, 13,44 mmol) zu der Reaktion zugegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde dann unter Rückfluß für 3 h erhitzt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion auf 25 °C abgekühlt und dann durch ein Pad aus Celite filtriert (90/10 Methylenchlorid/Methanol-Wäsche). Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 90/10 Methylenchlorid/Methanol) ergab N-(6-Aminopyridin-3-yl)-methansulfonamid (196,3 mg, 76,4 %) als rotbraunes Öl: EI-HRMS m/e ber. für C₆H₉N₃O₂S (M⁺) 184,0415, gefunden 184,0415.

[0159] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 224 mg, 0,67 mmol) in Methylenchlorid wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 2,0M Lösung aus Oxalylchlorid in Methylenchlorid (0,37 ml, 0,74 mmol) und einigen Tropfen N,N-Dimethylformamid behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 10 min und bei 25 °C für 20 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit einer Lösung aus N-(6-Amino-pyridin-3-yl)-methansulfonamid (190 mg, 1,01 mmol) und Pyridin (0,08 ml, 1,01 mmol) in Tetrahydrofuran (3,38 ml) behandelt. Diese Lösung wurde bei 25 °C für 18 h gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Methylenchlorid (50 ml) gelöst, und die organische Schicht wurde nacheinander mit einer 1N wässerigen Salzsäurelösung (1 × 100 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (1 × 100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 75/25 Ethylacetat/Hexane) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfonylamino-pyridin-2-yl)-propionamid (34,4 mg, 10,2 %) als hellen gelbbraunen Feststoff: Smp. 146–150 °C; EI-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₆CIN₃O₅S₂ (M+H)⁺ 500,1075, gefunden 500,1081.

Beispiel 13

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfonylamino-pyrraazin-2-yl)-propionamid



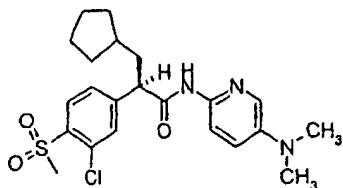
[0160] Eine Lösung aus geschmolzenem Acetamid (1,58 g, 26,7 mmol), erhitzt auf 90 °C, wurde mit einem Gemisch aus 2-Brom-5-nitropyrazin (1,34 g, 6,58 mmol), Methansulfonamid (1,88 g, 19,7 mmol) und Kaliumcarbonat (2,30 g, 16,6 mmol) behandelt. Das resultierende Gemisch wurde schnell auf 145 °C gebracht. Die resultierende Lösung wurde bei 145 °C für 30 min gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion auf 25 °C abgekühlt und dann mit Wasser (4 ml) behandelt. Diese Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 1N wässerigen Salzsäurelösung behandelt, bis der pH der Lösung auf pH = 8 eingestellt war. Diese Lösung wurde mit Aktivkohle behandelt und wurde durch ein Pad aus Celite filtriert (90/10 Methylenechlorid/Methanol-Wäsche). Das Filtrat wurde geteilt, und die wässrige Schicht wurde mit einer Lösung aus 90/10 Methylenechlorid/Methanol extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, Ethylacetat) ergab N-(5-Nitro-pyrazin-2-yl)-methansulfonamid (583,9 mg, 40,6 %) als gelben Feststoff: Smp. 204–207 °C; EI-HRMS m/e ber. für $C_5H_6N_4O_4S$ ($M+H$)⁺ 219,0183, gefunden 219,0185.

[0161] Eine Lösung aus N-(5-Nitro-pyrazin-2-yl)-methansulfonamid (583,9 mg, 2,67 mmol) in Methanol (26,8 ml) wurde mit einer Lösung aus Ammoniumchlorid (300,6 mg, 5,62 mmol) in Wasser (2 ml) behandelt. Diese Lösung wurde bei 25 °C für 5 min gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion mit Zinkstaub (1,71 g, 26,2 mmol) behandelt. Das resultierende Gemisch wurde unter Rückfluß für 2 h erhitzt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion auf 25 °C abgekühlt und durch ein Pad aus Kieselgel filtriert (90/10 Methylenechlorid/Methanol-Wäsche). Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, wodurch N-(5-Amino-pyrazin-2-yl)-methansulfonamid (548,8 mg, 100 %) als dunkelbrauner Gummi erhalten wurde: EI-HRMS m/e ber. für $C_5H_8N_4O_2S$ ($M+H$)⁺ 189,0441, gefunden 189,0442.

[0162] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 482 mg, 1,45 mmol) in Methylenechlorid (14,6 ml), abgekühlt auf 0 °C, wurde mit einer 2,0M Lösung aus Oxalylchlorid in Methylenechlorid (0,80 ml, 1,60 mmol) und einigen Tropfen N,N-Dimethylformamid behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 10 min und bei 25 °C für 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit einer Lösung aus N-(5-Amino-pyrazin-2-yl)-methansulfonamid (548,8 mg, 2,91 mmol) und Pyridin (0,24 ml, 2,91 mmol) in Tetrahydrofuran (7,29 ml) behandelt. Diese Lösung wurde bei 25 °C für 18 h gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Methylenechlorid (50 ml) gelöst und nacheinander mit einer 1N wässrigen Salzsäurelösung (1 × 100 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (1 × 100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 95/5 Methylenechlorid/Methanol) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclo-pentyl-N-(5-methansulfonylamino-pyrazin-2-yl)-propionamid (43,0 mg, 5,9 %) als gebrochen weißen Feststoff: Smp. 108–110 °C; EI-HRMS m/e ber. für $C_{20}H_{25}ClN_4O_5S_2$ ($M+H$)⁺ 501,1028, gefunden 501,1031.

Beispiel 14

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-Pyridin-2-yl)-propionamid



[0163] Ein Bombenrohr wurde mit 2-Brom-5-nitropyridin (1,02 g, 5,02 mmol) und einer 5,6M Lösung aus Di-

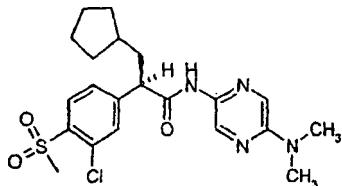
methylamin in Ethanol (5,0 ml, 28,0 mmol) beschickt. Die resultierende Lösung wurde bei 90 °C für 3 Tage erhitzt, konnte sich auf 0 °C abkühlen und wurde dann mit Aceton und Ethylacetat verdünnt. Ein weißer Feststoff wurde mittels Filtration entfernt, und das Filtrat wurde auf Kieselgel (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh) absorbiert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 33–75 % Ethylacetat/Hexane) ergab Dimethyl-(6-nitro-pyridin-3-yl)-amin (0,64 g, 76 %) als einen sehr gelben Feststoff: Smp. 199,8–200,5 °C; EI-HRMS m/e ber. für C₇H₉N₃O₂ (M⁺) 167,0695, gefunden 167,0697.

[0164] Eine Lösung aus Dimethyl-(6-nitro-pyridin-3-yl)-amin (0,64 g, 3,83 mmol) in Ethanol (45 ml) wurde mit 10 % Palladium auf Aktivkohle (203 mg) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde unter einem positiven Wasserstoffgasdruck (Ballon) bei 25 °C und Atmosphärendruck über Nacht gerührt. Der Katalysator wurde dann durch ein Pad aus Celite abfiltriert, und das Celitepad wurde gründlich mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, wodurch N⁵,N⁵-Dimethyl-pyridin-2,5-diamin (493,6 mg, 94 %) als dunkelrotviolette Öl erhalten wurde: EI-HRMS m/e ber. für C₇H₁₁N₃ (M⁺) 137,0953, gefunden 137,0957.

[0165] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 701 mg, 2,12 mmol) in Methylenchlorid (5,0 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Oxalylchlorid (0,43 ml, 4,93 mmol) und N,N-Dimethylformamid (4 Tropfen) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C gerührt und konnte sich dann langsam über 5 h auf 25 °C erwärmen. Die Lösung wurde dann im Vakuum konzentriert, und die gelbe Aufschämmung wurde in Methylenchlorid (3 ml) gelöst. Die resultierende Lösung wurde tropfenweise über einen Tropftrichter bei 0 °C zu einer Lösung aus N⁵,N⁵-Dimethyl-pyridin-2,5-diamin (287 mg, 2,09 mmol) in Methylenchlorid (5 ml) und Pyridin (0,3 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C gerührt und konnte sich dann über Nacht auf 25 °C erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum konzentriert und mit Ethylacetat (75 ml) und einer 1N wässerigen Zitronensäurelösung (75 ml) behandelt. Die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (75 ml) gewaschen. Die vereinigten wässerigen Schichten wurden mit Ethylacetat (50 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (75 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 33–50 % Ethylacetat/Hexane) ergab das 2(R)-(3-Chlormethansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyridin-2-yl)-propionamid (0,67 g, 70 %) als weißen Schaum: Smp. 166,2 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₈ClN₃O₃S (M+H)⁺ 450,1613, gefunden 450,1618.

Beispiel 15

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyrazin-2-yl)-propionamid



[0166] Ein Bombenrohr wurde mit 2-Brom-5-nitropyridin (1,89 g, 9,27 mmol), Wasser (6,5 ml) und einer 40%igen Lösung aus Dimethylamin in Wasser (2,2 ml, 17,5 mmol) beschickt. Die resultierende Lösung wurde bei 110 °C über Nacht erhitzt. Die Lösung wurde dann auf 0 °C abgekühlt, und es bildete sich ein Niederschlag. Der Niederschlag wurde mittels Filtration isoliert, wodurch Dimethyl-(6-nitro-pyrazin-3-yl)-amin (1,28 g, 82 %) als bräunlich-gelbes Pulver erhalten wurde: Smp. 221,4–222,7 °C; EI-HRMS m/e ber. für C₆H₈N₄O₂ (M⁺) 168,0647, gefunden 168,0648.

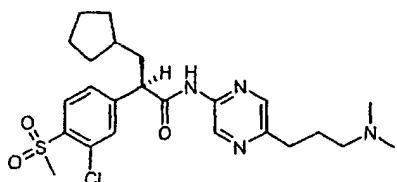
[0167] Eine Lösung aus Dimethyl-(6-nitro-pyrazin-3-yl)-amin (1,27 g, 7,55 mmol) in Ethanol (90 ml) wurde mit 10 % Palladium auf Aktivkohle (0,40 g) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde unter positivem Wasserstoffgasdruck (Ballon) bei 25 °C und Atmosphärendruck über Nacht gerührt. Der Katalysator wurde dann durch ein Pad aus Celite abfiltriert, und das Celitepad wurde gründlich mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, und der resultierende schwarz-orangefarbene Feststoff wurde mit Petroleumether verrieben, wodurch N⁵,N⁵-Dimethyl-pyrazin-2,5-diamin (0,78 g, 75 %) als schwarzer Feststoff erhalten wurde: Smp. 71,5–74,2 °C; EI-HRMS m/e ber. für C₆H₁₀N₄ (M⁺) 138,0905, gefunden 138,0903.

[0168] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie

in Beispiel 1, 276,1 mg, 0,83 mmol) in Methylenechlorid (6 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Oxalylchlorid (0,37 ml, 4,15 mmol) und N,N-Dimethylformamid (2 Tropfen) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C gerührt und konnte sich dann langsam über 2 h auf 25 °C erwärmen. Die Lösung wurde dann im Vakuum konzentriert, und die gelbe Aufschämmung wurde in Methylenechlorid (4 ml) und Pyridin (0,5 ml) gelöst. Diese Lösung wurde dann tropfenweise über einen Zugabetrichter bei 0 °C mit einer Lösung aus N⁵,N⁵-Dimethyl-pyrazin-2,5-diamin (114,9 mg, 0,83 mmol) in Methylenechlorid (2 ml) behandelt, gefolgt von schnellen Spülungen mit Methylenechlorid (2 × 0,5 ml). Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C gerührt und konnte sich dann über 2,5 h auf 25 °C erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Wasser (1 ml) gequencht und mit Ethylacetat (250 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (210 ml), Wasser (210 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (210 ml) gewaschen, über Natriumsulfat und Entfärbungskohle getrocknet, durch ein Pad aus Celite filtriert und im Vakuum auf einem Pad aus Celite konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 33 % Ethylacetat/Hexane) ergab 2(R)-(3-Chlormethansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyrazin-2-yl)-propionamid (0,189 g, 50 %) als hellgelben Schaum: Smp. 93,3–97,7 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₇CIN₄O₃S (M+H)⁺ 451,1565, gefunden 451,1567.

Beispiel 16

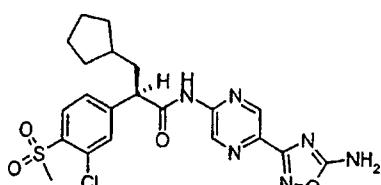
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0169] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 11, 190 mg, 0,389 mmol) in Methanol (20 ml) wurde mit 10 % Palladium auf Aktivkohle (65 mg) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde unter positivem Wasserstoffgasdruck (Ballon) über Nacht gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde der Katalysator durch Filtration durch ein Pad aus Celite entfernt, und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 1/1 Methylenechlorid/Methanol) ergab das 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (120 mg, 63 %) als Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₄H₃₃CIN₄O₃S (M+H)⁺ 493,2035, gefunden 493,2041.

Beispiel 17

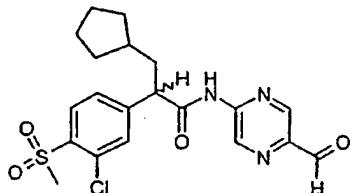
N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid



[0170] Ein Gemisch aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 1, 7,00 g, 15,02 mmol) in N-Cyanopiperidin (25 ml) wurde bei 130 °C in einem Bombenrohr für 1,5 h erhitzt. Das Gemisch konnte sich auf 25 °C abkühlen und wurde dann unter einem Strom aus wasserfreiem Stickstoff über Nacht konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 60 % Ethylacetat/Hexane) ergab das N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (2,74 g, 37 %) als gebrochen weißen Feststoff: Smp. 262–264 °C; (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₃CIN₆O₄S₂ (M+Na)⁺ 513,1082, gefunden 513,1088.

Beispiel 18

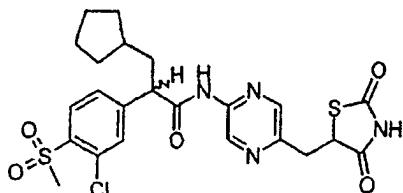
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-formyl-pyrazin-2-yl)-propionamid



[0171] Ein Gemisch aus N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 6, 5,73 g, 11,8 mmol), Kaliumiodid (2,2 g, 13,0 mmol), 18-Krone-6 (0,62 g, 2,4 mmol), Triethylamin (4,2 ml, 29,5 mmol), Diphenylpropylphosphin (81 µl, 0,35 mmol) und Palladium(II)acetat (80 mg, 0,35 mmol) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (95 ml) in einem Druckrohr wurde unter Kohlenmonoxid bei 65 psi bei 25 °C für 30 min gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion mit Trihexylsilan (8,42 ml, 23,6 mmol) behandelt und unter Kohlenmonoxid bei 65 psi bei 110 °C für 4 h gerührt. Die Reaktion konnte sich dann auf 25 °C abkühlen und wurde mit Ethylacetat (2 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden nacheinander mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (3 × 50 ml) und Wasser (3 × 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 70–230 Mesh, 10 %–70 % Ethylacetat in Hexanen in 30 min) ergab racemisiertes 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-formyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (1,53 g, 30 %) als weißen Feststoff.

Beispiel 19

2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid

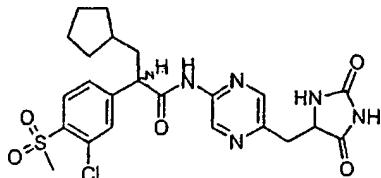


[0172] Eine Lösung aus 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-formyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 18, 44 mg, 0,1 mmol), 2,4-Thiazolidindion (18 mg, 0,15 mmol), Piperidin (2 µl, 0,02 mmol) und Benzoësäure (1,2 mg, 0,01 mmol) in wasserfreiem Ethanol (5 ml) wurde unter Rückfluß über Nacht erhitzt. Das Reaktionsgemisch konnte sich auf 25 °C abkühlen und wurde dann im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 0 %–60 % Ethylacetat/Hexane) ergab 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylidenmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (40 mg, 75 %) als weißen Feststoff: LC-MS m/e 535 (MH⁺).

[0173] Eine Suspension aus 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylidenmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (150 mg, 0,28 mmol), 2,6-Dimethyl-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester (92,5 mg, 0,37 mmol) und Kieselgel (450 mg) in wasserfreiem Toluol (12 ml) wurde bei 90 °C für 12 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch konnte sich dann auf 25 °C abkühlen und wurde dann auf pH = 2 mit Essigsäure angesäuert. Das Kieselgel wurde durch Filtration entfernt und mit einer kleinen Menge Methanol gewaschen. Das Produkt wurde dann mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 10 %–70 % Ethylacetat/Hexane) ergab das 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (86,5 mg, 57 %) als weißen Feststoff: LC-MS m/e 537 (MH⁺).

Beispiel 20

2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid

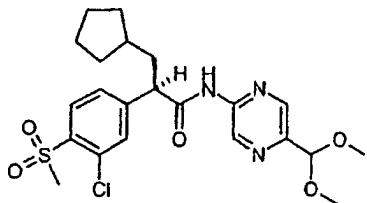


[0174] Eine Lösung aus 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-formyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 18, 217 mg, 0,5 mmol), Hydantoin (75 mg, 0,75 mmol), Piperidin (10 µl, 0,10 mmol) und Benzoësäure (6,1 mg, 0,05 mmol) in wasserfreiem Ethanol (30 ml) wurde unter Rückfluß für 2 Tage erhitzt. Das Reaktionsgemisch konnte sich auf 25 °C abkühlen und wurde dann im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 10 %–65 % Ethylacetat/Hexane) ergab das 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylidenmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (84 mg, 33 %) als weißen Feststoff: LC-MS m/e 518 (MH⁺).

[0175] Eine Lösung aus 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylidenmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (130 mg, 0,25 mmol) in Ethanol (5 ml) wurde mit 10 % Palladium auf Aktivkohle (260 mg) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Wasserstoff (65 psi) bei 25 °C für 2 Tage gerührt. Der Katalysator wurde dann durch ein Pad aus Celite abfiltriert, und das Celitepad wurde gründlich mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 80 %–100 % Ethylacetat/Hexane) ergab 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (20 mg, 15 %) als weißen Feststoff: LC-MS m/e 520 (MH⁺).

Beispiel 21

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethoxymethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid



[0176] Eine Lösung aus 5-Methylpyrazin-2-carbonsäure (1,38 g, 10 mmol) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (5 ml) wurde mit Dimethylformamiddimethylacetal (5 ml) behandelt. Das resultierende Gemisch wurde bei 90 °C für 1 h und dann bei 125 °C für 2 h erhitzt. Das Gemisch wurde auf 25 °C abgekühlt und dann in Wasser (100 ml) gegossen. Diese Lösung wurde mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser (1 × 50 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (1 × 50 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das resultierende dunkle Öl wurde mit Diethylether/Hexanen (5/1) verrieben, wodurch 5-(2-Dimethylamino-vinyl)-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (1,3 g, 63 %) als ein orangefarbener Feststoff erhalten wurde, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0177] Ein Gemisch aus 5-(2-Dimethylamino-vinyl)-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (3,00 g, 14,5 mmol) und Natriumperiodat (9,09 g, 43,5 mmol) in Methanol (40 ml) bei 0 °C wurde tropfenweise mit Wasser (80 ml) behandelt. Das Gemisch wurde bei 0 °C für 30 min und dann bei 25 °C für 30 min gerührt. Das Gemisch wurde zwischen einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (50 ml) und Ethylacetat (50 ml) geteilt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit Natriumchlorid gesättigt. Die wässrige Schicht wurde dann mit Ethylacetat (4 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch ein roter Feststoff erhalten wurde. Der resultierende Feststoff wurde mit Trimethylorthoformiat (15 ml) und Methanol (40 ml) vereinigt und dann mit p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (191 mg, 1 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß für 1,5 h erhitzt und dann auf 25 °C abgekühlt. Die Reaktion wurde mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt und mit einer

gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (50 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde abgetrennt, und die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (3×25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 5-Dimethoxymethyl-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (2,26 g, 73 %) als gelbes Öl erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

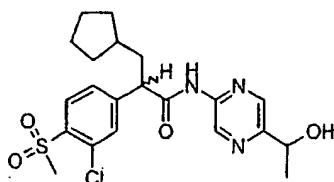
[0178] Ein Gemisch aus 5-Dimethoxymethyl-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (690 mg, 3,26 mmol) in Methanol/Tetrahydrofuran/Wasser (3:3:1,5 ml) wurde mit Kaliumhydroxid (365 mg, 6,52 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 2 h gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde aus Methanol (3×5 ml) konzentriert und dann in N,N-Dimethylformamid (30 ml) suspendiert. Diese Lösung wurde mit Diphenylphosphorylazid (0,92 ml, 4,24 mmol) behandelt und bei 25 °C für 5 h gerührt. Die resultierende homogene Lösung wurde in Wasser (100 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser (3×30 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (1×30 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der resultierende Rest wurde in Benzylalkohol (0,66 ml, 6,54 mmol) gelöst und bei 93 °C für 20 min erhitzt. Das Gemisch wurde auf 25 °C abgekühlt und dann mit Diethylether/Hexanen (2:1) verrieben, wodurch (5-Dimethoxymethylpyrazin-2-yl)-carbamidsäurephenylester (552 mg, 56 %) als gelbbrauner Feststoff erhalten wurde, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0179] Eine Lösung aus (5-Dimethoxymethylpyrazin-2-yl)-carbamidsäurephenylester (500 mg, 2,2 mmol) in Ethanol (30 ml) wurde mit 10 % Palladium auf Aktivkohle (212 mg) behandelt. Der Reaktionsbehälter wurde mit Wasserstoff gespült, und das Gemisch wurde bei 25 °C für 1 h unter Wasserstoff (1 atm) gerührt. Der überschüssige Wasserstoff wurde aus dem Reaktionsbehälter abgepumpt, und das Gemisch wurde durch ein Pad aus Celite filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, wodurch 5-Dimethoxypyrazin-2-ylamin (183 mg, 76 %) als ein gelbbrauner Feststoff erhalten wurde, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0180] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 883 mg, 2,67 mmol) und Oxalylchlorid (677 mg, 5,34 mmol) in Methylenchlorid/Toluol (1:1,5 ml) wurde mit N,N-Dimethylformamid (2 Tropfen) bei 25 °C behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 2 h gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde dreimal aus Toluol (5 ml) konzentriert. Der Rest wurde in Tetrahydrofuran (5 ml) bei 0 °C suspendiert und dann mit einem Gemisch aus 5-Dimethoxymethyl-pyrazin-2-ylamin (451 mg, 2,67 mmol) und Pyridin (0,216 ml, 2,67 mmol) in Tetrahydrofuran (5 ml) über 5 min behandelt. Zu diesem Zeitpunkt konnte sich die Reaktion auf 25 °C erwärmen, während sie 18 h gerührt wurde. Das resultierende Gemisch wurde zwischen Ethylacetat (50 ml) und einer verdünnten, wässrigeren Ammoniumchloridlösung (50 ml) geteilt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt. Die organische Schicht wurde nacheinander mit Wasser (1×25 ml), einer gesättigten wässrigeren Natriumbicarbonatlösung (1×25 ml), Wasser (1×25 ml), einer wässrigeren Kupfer(II)-sulfatlösung (1×25 ml) und einer gesättigten wässrigeren Natriumchloridlösung (1×25 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 40 % Ethylacetat/Hexane) ergab das 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonylphenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethoxymethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (890 mg, 69 %) als hellgelben Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₈ClN₃O₅S (M+H)⁺ 424,0729, gefunden 424,0733.

Beispiel 22

2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid

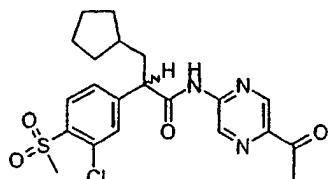


[0181] Eine Lösung aus 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-formyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 18, 218 mg, 0,5 mmol) in Diethylether (15 ml) bei 0 °C wurde langsam mit einer 3,0M Lösung aus Methylmagnesiumchlorid in Diethylether (0,35 ml, 1,05 mmol) behandelt. Nach der vollständigen Zugabe wurde das Reaktionsgemisch bei 0 °C für 1 h gerührt. Die Reaktion wurde dann durch die tropfenweise Zugabe einer 1N wässrigeren Salzsäurelösung quenched. Die Reaktion wurde dann mit Wasser (25 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (2×50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässrigeren Natriumchloridlösung (2×20 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, fil-

triert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 30 %–70 % Ethylacetat/Hexane) ergab 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (140 mg, 62 %) als weißen Feststoff: LC-MS m/e 451 (MH^+).

Beispiel 23

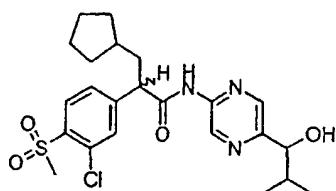
N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid



[0182] Eine Lösung aus 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(1-hydroxy-ethylpyrazin-2-yl)-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 22, 100 mg, 0,22 mmol) in Chloroform (20 ml) wurde mit Mangandioxid (200 mg, 2,2 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß für 12 h erhitzt. Zu diesem Zeitpunkt wurden die resultierenden Feststoffe durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 10 %–30 % Ethylacetat/Hexane) ergab N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (90 mg, 90 %) als weißen Feststoff: LC-MS m/e 450 (MH^+).

Beispiel 24

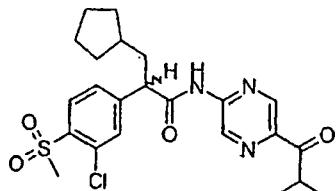
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0183] Eine Lösung aus 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-formyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 18, 218 mg, 0,5 mmol) in Diethylether (15 ml) wurde langsam mit einer 2,0M Lösung aus Isopropylmagnesiumchlorid in Diethylether (1,5 ml, 3,0 mmol) bei –20 °C behandelt. Nach der vollständigen Zugabe wurde das Reaktionsgemisch bei –20 °C für 30 min gerührt. Die Reaktion wurde dann mit Wasser (25 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (2 × 20 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 20 %–50 % Ethylacetat/Hexane) ergab 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxy-2-methyl-propyl-pyrazin-2-yl)]-propionamid (110 mg, 46 %) als weißen Feststoff: LC-MS m/e 479 (MH^+).

Beispiel 25

2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-isobutyryl-pyrazin-2-yl)-propionamid

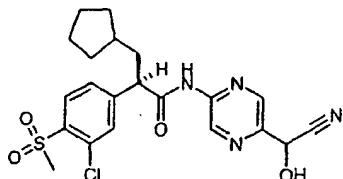


[0184] Eine Lösung aus 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxy-2-methyl-propyl-pyrazin-2-yl)]-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 24, 100 mg, 0,21 mmol) in Chloroform (20 ml) wurde mit Mangandioxid (300 mg, 3,3 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß für 12 h erhitzt. Zu diesem Zeitpunkt wurden die resultierenden Feststoffe durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 10 %–40 % Ethylacetat/Hexane)

ergab 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-isobutyryl-pyrazin-2-yl)-propionamid (22 mg, 22 %) als weißen Feststoff: LC-MS m/e 478 (MH^+).

Beispiel 26

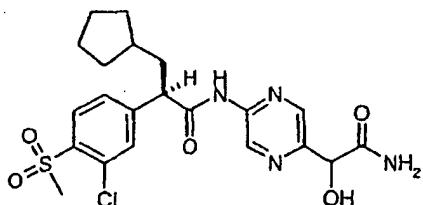
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamid



[0185] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonylphenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethoxy-methylpyrazin-2-yl)-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 21, 740 mg, 1,53 mmol) und p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (80 mg, 0,41 mmol) in Aceton/Wasser (20 ml, 9:1) wurde bei 60 °C für 30 min erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und dann mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde nacheinander mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (1 × 30 ml), Wasser (1 × 30 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (1 × 30 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch ein hellgelber Schaum erhalten wurde. Das resultierende Material wurde in einem Gemisch aus Ethylacetat/Wasser (1:1, 10 ml) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und dann mit Natriumbisulfit (69 mg, 1,5 mmol) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 15 min gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion mit Natriumcyanid (73 mg, 1,5 mmol) behandelt, und die Reaktion wurde bei 0 °C für 30 min gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Gemisch zwischen einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (50 ml) und Ethylacetat (50 ml) geteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, und die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung (1 × 30 ml), einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (1 × 30 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (1 × 30 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 50 % Ethylacetat/Hexane) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamid (230 mg, 32 %) als gelben Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{21}H_{23}ClN_4O_4S$ ($M+H$)⁺ 463,1208, gefunden 463,1202.

Beispiel 27

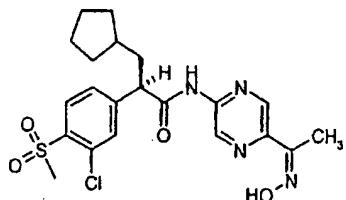
N-[5-(Carbamoyl-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid



[0186] Ein Gemisch aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 26, 100 mg, 0,22 mmol) und Kaliumcarbonat (400 mg, 2,9 mmol) in Dimethylsulfoxid (6 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann tropfenweise mit einer 30%igen wässrigen Wasserstoffperoxidlösung (2 ml) behandelt. Die Reaktion wurde bei 0 °C für 1 h gerührt. Das resultierende Gemisch wurde zwischen Ethylacetat (50 ml) und Wasser (50 ml) geteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, und die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser (3 × 30 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (1 × 30 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, Ethylacetat) ergab N-[5-(Carbamoyl-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (30 mg, 28 %) als weißen Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{21}H_{25}ClN_4O_5S$ ($M+H$)⁺ 481,1314, gefunden 481,1307.

Beispiel 28

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-(Z)-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0187] Eine Lösung aus 2-Amino-5-brompyrazin (10,00 g, 57,47 mmol) und Pyridin (5,6 ml, 68,96 mmol) in Methylenechlorid (144 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann langsam mit Trimethylacetylchlorid (8,6 ml, 68,96 mmol) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt und konnte sich dann auf 25 °C erwärmen, während es 18 h gerührt wurde. Zu diesem Zeitpunkt enthielt das Reaktionsgemisch noch immer das Ausgangsmaterial 2-Amino-5-brompyrazin. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer zusätzlichen Menge an Trimethylacetylchlorid (4,3 ml, 34,48 mmol) behandelt und dann bei 25 °C für 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum konzentriert, wodurch Methylenchlorid entfernt wurde. Der resultierende Rest wurde mit Ethylacetat (700 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit einer 1N wässerigen Salzsäurelösung (2 × 200 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (1 × 200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 65M, Silica, 10 % Ethylacetat/Hexane) ergab N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-2,2-dimethyl-propionamid (12,19 g, 82 %) als weißen Feststoff: Smp. 122–124 °C; (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₉H₁₂BrN₃O (M+H)⁺ 258,0237, gefunden 258,0240.

[0188] Eine Aufschlämmung aus N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-2,2-dimethyl-propionamid (1,30 g, 5,04 mmol) und Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (35,3 mg, 0,05 mmol) in Toluol (10 ml) wurde mit Tributyl(1-ethoxyvinyl)zinn (2,00 g, 5,54 mmol) behandelt. Die Reaktionsaufschlämmung wurde dann unter Rückfluß erhitzt, was zu einer homogenen gelben Lösung führte. Nach dem Erhitzen unter Rückfluß für 15 h konnte sich das resultierende schwarze Reaktionsgemisch auf 25 °C abkühlen und wurde dann auf 0 °C mit einem Eis-Wasser-Bad abgekühlt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde langsam mit einer 5%igen wässerigen Salzsäurelösung (8,4 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt und konnte sich dann auf 25 °C erwärmen, während es 24 h gerührt wurde. Die resultierenden zwei Schichten wurden getrennt, und die organische Schicht wurde weiter mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde dann mit einer 10%igen wässerigen Ammoniumfluoridlösung (100 ml) verdünnt, und das resultierende Gemisch wurde bei 25 °C für 5 h gerührt. Die Feststoffe wurden dann filtriert, und die Filtratschichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (1 × 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 15 % Ethylacetat/Hexane) ergab N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2,2-dimethyl-propionamid (1,07 g, 96 %) als weißen Feststoff: Smp. 173–174 °C; (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₁₁H₁₅N₃O₂ (M+H)⁺ 222,1237, gefunden 222,1240.

[0189] Eine Lösung aus N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2,2-dimethyl-propionamid (800,0 mg, 3,62 mmol) in Methanol (9 ml) und Pyridin (9 ml) wurde mit O-(tert-Butyl)hydroxylaminhydrochlorid (681,1 mg, 5,42 mmol) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß für 30 min erhitzt. Das Reaktionsgemisch konnte sich auf 25 °C abkühlen und wurde dann im Vakuum konzentriert. Der resultierende Rest wurde mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit einer 1N wässerigen Salzsäurelösung (1 × 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 10 % Ethylacetat/Hexane) ergab N-[5-(1-tert-Butoxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-2,2-dimethyl-propionamid (1,04 g, 98 %) als weißen Feststoff: Smp. 123–124 °C; EI-HRMS m/e ber. für C₁₅H₂₄N₄O₂ (M⁺) 292,1899, gefunden 292,1901.

[0190] Eine Lösung aus N-[5-(1-tert-Butoxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-2,2-dimethyl-propionamid (563,4 mg, 1,93 mmol) in Dioxan (5,8 ml) und Hydrazinmonohydrat (9,6 ml) wurde unter Rückfluß für 48 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch konnte sich auf 25 °C abkühlten und wurde dann mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (1 × 100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 30 % Ethylacetat/Hexane) ergab 1-(5-Amino-pyrazin-2-yl)-ethanon-O-tert-butyl-oxim (408,4 g, quant.) als hellgelben Feststoff: Smp. 113–115 °C; EI-HRMS m/e ber. für C₁₀H₁₆N₄O (M⁺) 208,1324, gefunden 208,1325.

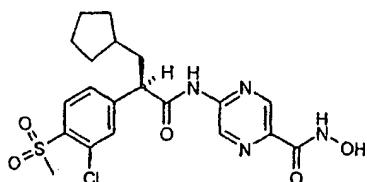
[0191] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie

in Beispiel 1, 262,9 mg, 0,79 mmol) in Methylchlorid (4 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Oxalylchlorid (275 µl, 3,15 mmol) und N,N-Dimethylformamid (2 Tropfen) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt und konnte sich dann langsam auf 25 °C erwärmen, während es 2,5 h gerührt wurde. Die Lösung wurde dann im Vakuum konzentriert, wodurch die Lösungsmittel entfernt wurden. Der resultierende Rest wurde in Methylchlorid (3 ml) gelöst und dann auf 0 °C abgekühlt. Diese abgekühlte Lösung wurde dann tropfenweise mit einer Lösung aus 1-(5-Amino-pyrazin-2-yl)-ethanon-O-tert-butyl-oxim (150,2 mg, 0,72 mmol) und 2,6-Lutidin (100 µl) in Tetrahydrofuran (4 ml) behandelt, gefolgt von einer schnellen Spülung mit Methylchlorid (1 ml). Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt und konnte sich dann auf 25 °C erwärmen, während es über Nacht gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Wasser gequencht und bei 25 °C für 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Ethylacetat (300 ml) und einer 1N wässrigen Zitronensäurelösung (300 ml) verdünnt, und die Schichten wurden geschüttelt und getrennt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (1 × 300 ml), Wasser (1 × 300 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (1 × 300 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 25 % Ethylacetat/Hexane) ergab das N-[5-(1-tert-Butoxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (216,5 mg, 58 %) als weißen Schaum, Smp. 95,7–99,9 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₅H₃₃CIN₄O₄S (M+H)⁺ 521,1984, gefunden 521,1994.

[0192] Eine Lösung aus N-[5-(1-tert-Butoxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (195,5 mg, 0,38 mmol) in Methylchlorid (1,4 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (2,8 ml) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 2 h gerührt, wobei Dünnschichtchromatographie zu diesem Zeitpunkt noch immer die Gegenwart von Ausgangsmaterial zeigte. Die Reaktion wurde dann bei 40 °C erwärmt, während sie über Nacht gerührt wurde. Zu dieser Zeit zeigte erneute Dünnschichtchromatographie noch immer die Gegenwart von Ausgangsmaterial. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei 60 °C erhitzt, während es für eine zweite Nacht gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch konnte sich dann auf 25 °C abkühlen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt, und die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (2 × 50 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (1 × 50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 33% Ethylacetat/Hexane) ergab das 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(Z)-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (110,0 mg, 63 %) als gebrochen-weißen pulverigen Feststoff: Smp. 94,2–102,5 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₅CIN₄O₄S (M+H)⁺ 465,1358, gefunden 465,1363.

Beispiel 29

5-[2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-carbonsäure-hydroxymid



[0193] Eine Lösung aus Methyl-5-chlorpyrazin-2-carboxylat (30,00 g, 0,17 mol) in Tetrahydrofuran (87 ml) wurde mit einer Lösung aus Kaliumcarbonat (72,08 g, 0,52 mol) in Wasser (261 ml) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 42 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf einen pH von etwa 2 mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (300 ml) verdünnt und kontinuierlich mit Ethylacetat (4 l insgesamt) extrahiert, bis in der wässrigen Schicht kein Produkt mehr vorlag. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 5-Chlor-pyrazin-2-carbonsäure (26,54 g, 96 %) als gebrochen-weißer Feststoff erhalten wurde: Smp. 150–151 °C; EI-HRMS m/e ber. für C₅H₃CIN₂O₂ (M⁺) 157,9883, gefunden 157,9877.

[0194] Eine Lösung aus 5-Chlor-pyrazin-2-carbonsäure (10,00 g, 63,07 mmol) in Tetrahydrofuran (126 ml) wurde mit einer Lösung aus tert-Butyl-2,2,2-trichloracetimidat (23 ml, 126,14 mmol) in Cyclohexan (126 ml) behandelt. Die Reaktion wurde bei 25 °C für 5 min gerührt und wurde dann mit Bortrifluoriddimethyletherat (3,2 ml, 25,23 mmol) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 16 h gerührt und dann mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt, mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (200 ml) und

Wasser (200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 65M, Silica, 10 % Ethylacetat/Hexane) ergab 5-Chlor-pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester (12,73 g, 94 %) als farbloses Öl: EI-HRMS m/e ber. für $C_9H_{11}ClN_2O_2$ (M^+) 214,0502, gefunden 214,0510.

[0195] Eine Lösung aus 5-Chlor-pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester (12,6 g, 58,7 mmol) in Acetonitril (150 ml) wurde mit einer frischen Flasche Silber(I)-fluorid (11,26 g, 87,86 mmol) behandelt. Der Reaktionsaufbau wurde mit Aluminiumfolie bedeckt, und das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß über Nacht erhitzt. Das Gemisch wurde mit Entfarbungskohle geschwenkt, durch ein Pad aus Celite filtriert, und das Pad aus Celite wurde mit Acetonitril gespült. Das Filtrat wurde dann im Vakuum konzentriert und auf Kieselgel (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh) absorbiert. Biotage-Chromatographie (FLASH 65M, Silica, 10–20 % Diethylether/Petroleumether) ergab 5-Fluor-pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester (9,19 g, 79 %) unter Abkühlen auf 0 °C als weißen kristallinen Feststoff. Eine analytische Probe wurde durch Verreiben mit Petroleumether erhalten, wodurch 5-Fluor-pyrazin-2-carbonsäuretert-butylester als weißer kristalliner Feststoff erhalten wurde: Smp. 26,5–28,1 °C, EI-HRMS m/e ber. für $C_9H_{11}FN_2O_2$ (M^+) 198,0799, gefunden 198,0804.

[0196] Eine Lösung aus 5-Fluor-pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester (7,99 g, 40,31 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) wurde in einem großen Bombenrohr-Reaktionsgefäß hergestellt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit Ammoniakgas über 35 min gesättigt. Das Rohr wurde fest verschlossen, und die Reaktion wurde gerührt. Als sich die Reaktion über Nacht auf 25 °C erwärmt, bildete sich ein Niederschlag. Der Niederschlag wurde mittels Filtration isoliert und mit Petroleumether gespült, wodurch 5-Amino-pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester (5,63 g, 71 %) als weißes Pulver erhalten wurde: Smp. 190–193 °C; EI-HRMS m/e ber. für $C_9H_{13}N_3O_2$ (M^+) 195,1008, gefunden 195,1009.

[0197] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 1,00 g, 3,02 mmol) in Methylenchlorid (15 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Oxalylchlorid (1,10 ml, 12,61 mmol) und N,N-Dimethylformamid (2 Tropfen) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt und dann langsam über 45 min auf 25 °C erwärmt. Die Lösung wurde dann im Vakuum konzentriert. Die gelbe Aufschämmung wurde in Methylenchlorid (15 ml) gelöst und dann auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung aus 5-Amino-pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester (0,71 g, 3,64 mmol) und Pyridin (295 µl, 3,65 mmol) in Tetrahydrofuran (15 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C gerührt und langsam über Nacht auf 25 °C erwärmt. Die Reaktion wurde dann mit einer 1N wässrigen Zitronensäurelösung (10 ml) quenched, bei 25 °C für 3 min gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Das Reaktionsmaterial wurde zwischen Ethylacetat (400 ml) und einer 1N wässrigen Zitronensäurelösung (200 ml) geteilt, und die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (200 ml), Wasser (200 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum auf Kieselgel (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh) konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 33 % Ethylacetat/Hexane) ergab 5-[2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester (0,80 g, 52 %) als weißen Schaum: Smp. 107–111 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{24}H_{30}ClN_3O_5S$ ($M+H$)⁺ 508,1668, gefunden 508,1666.

[0198] Eine Lösung aus 5-[2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-carbonsäure-tert-butylester (3,29 g, 6,48 mmol) in Methylenchlorid (30 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (60 ml) behandelt und bei 25 °C für 65 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann im Vakuum konzentriert. Das resultierende Öl wurde mit Ethylacetat (500 ml) verdünnt, mit Wasser (2 × 250 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (5 × 250 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, mit Entfarbungskohle behandelt, durch ein Pad aus Celite filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch die 5-[2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-carbonsäure (2,89 g, 99 %) als hellgelber Schaum erhalten wurde: Smp. 121–127 °C; (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{20}H_{22}ClN_3O_5S$ ($M+H$)⁺ 452,1042, gefunden 452,1046. Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

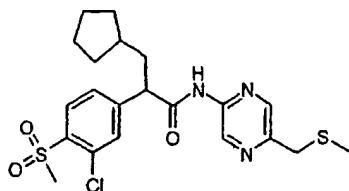
[0199] Eine Lösung aus 5-[2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-carbonsäure (401,6 mg, 0,889 mmol) in Methylenchlorid (4,4 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Oxalylchlorid (310 µl, 3,554 mmol) und N,N-Dimethylformamid (2 Tropfen) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 45 min gerührt und dann langsam über 1 h 45 min auf 25 °C erwärmt. Die Lösung wurde dann im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Methylenchlorid (3,4 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Die resultierende Lösung wurde dann mit einem Gemisch aus O-(tert-Butoxyl)hydroxylaminhydrochlorid (133,3 mg, 1,061 mmol) und Pyridin (180 µl, 2,226 mmol) in Tetrahydrofuran (4,4 ml) behandelt, gefolgt von einer Methylenchloridspülung (1 ml). Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 45 min und dann bei 25 °C für 2 h 15 min gerührt. Die Reaktion wurde dann mit Wasser (5 ml) quenched und bei 25 °C

für 30–45 min gerührt. Die Reaktion wurde zwischen Ethylacetat (300 ml) und einer 1N wässerigen Zitronensäurelösung (250 ml) geteilt, und die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (250 ml), Wasser (250 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (250 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 40–50 % Ethylacetat/Hexane) ergab 5-[2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-carbonsäure-tert-butoxy-amid (338,8 mg, 73 %) als gebrochenweißen Schaum: Smp. 128–131 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für ²⁴C₂₄H₃₁CIN₄O₅S (M+H)⁺ 523,1777, gefunden 523,1782.

[0200] Eine Lösung aus 5-[2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-carbonsäure-tert-butoxy-amid (318,3 mg, 0,609 mol) in Methylenchlorid (2,3 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (4,6 ml) behandelt und bei 25 °C über Nacht, dann bei 40 °C für 10–11 h gerührt, gefolgt von erneutem Rühren bei 25 °C über Nacht. Die Reaktionslösung wurde dann im Vakuum konzentriert. Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigchromatographie (Rainin-Dynamax-System, 60 Å C-18-Säule, 1 = 214 nm, 50 ml/min 50–100 % Acetonitril mit 0,1 % Trifluoressigsäure/Wasser mit 0,1 % Trifluoressigsäure über 55 min) ergab 5-[2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-carbonsäurehydroxyamid (90,0 mg, 32 %) als rosafarbenen Schaum: Smp. 134–139 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₀H₂₃CIN₄O₅S (M+H)⁺ 467,1151, gefunden 467,1155.

Beispiel 30

2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfanyl-methyl-pyrazin-2-yl)-propionamid



[0201] Eine Lösung aus Methyl-5-chlorpyrazin-2-carboxylat (5,00 g, 28,97 mmol) in Acetonitril (290 ml) wurde mit einer frischen Flasche Silber(I)-fluorid (11,00 g, 86,70 mmol) behandelt. Der Reaktionsaufbau wurde mit Aluminiumfolie abgedeckt, und das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß über Nacht erhitzt. Das Gemisch wurde durch ein Pad aus Celite filtriert, und das Pad aus Celite wurde mit Acetonitril gespült. Das Filtrat wurde dann im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 25 % Ethylacetat/Hexane) ergab 5-Fluor-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (2,98 g, 66 %) unter Abkühlen auf 0 °C als gebrochen-weißen Feststoff. Eine analytische Probe wurde durch Verreiben mit Petroleumether erhalten, wodurch 5-Fluor-pyrazin-2-carbonsäuremethylester als weißer kristalliner Feststoff erhalten wurde: Smp. 55,6–56,7 °C, EI-HRMS m/e ber. für C₆H₅FN₂O₂ (M⁺) 156,0335, gefunden 156,0331.

[0202] Ein großes stählernes Reaktionsgefäß wurde mit einer Lösung aus 5-Fluor-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (17,45 g, 111,78 mmol) in Tetrahydrofuran (200 ml) beschickt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C abgekühlt und wurde mit Ammoniakgas über 2–3 h gesättigt. Das Gefäß wurde dann fest verschlossen. Die Reaktion wurde dann mechanisch gerührt und konnte sich über Nacht auf 25 °C erwärmen. Das Gefäß wurde dann auf –78 °C für 15–20 min abgekühlt, das Gefäß wurde vorsichtig entgast, und die Inhalte des Gefäßes wurden mit Diethylether (100 ml) verdünnt. Der resultierende Niederschlag wurde mittels Filtration isoliert, mit Petroleumether (2 × 100 ml) gespült und luftgetrocknet, wodurch 5-Amino-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (16,97 g, 99 %) als gebrochen-weißer Feststoff erhalten wurde: Smp. 229–231 °C; EI-HRMS m/e ber. für C₆H₇N₃O₂ (M⁺) 153,0538, gefunden 153,0537.

[0203] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 196,4 mg, 0,59 mmol) in Methylenchlorid (3 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) und Oxalylchlorid (109 µl, 1,25 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 15 min und dann bei 25 °C für 2 h gerührt. Die Lösung wurde dann im Vakuum konzentriert. Die gelbe Aufschämmung wurde in Methylenchlorid (1 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde eine Suspension aus 5-Amino-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (100,0 mg, 0,65 mmol) und Pyridin (53 µl, 0,6529 mmol) in warmem Methylenchlorid (2 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min und dann bei 25 °C für 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum konzentriert. Das Reaktionsmaterial wurde mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt und mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (100 ml), einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (100 ml), einer 1N

wässerigen Salzsäurelösung (100 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 50 % Ethylacetat/Hexane) ergab 5-[2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentylpropionylamino]-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (225,9 mg, 82 %) als weißen Schaum: Smp. 94–97 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₄CIN₃O₅S (M+H)⁺ 466,1198, gefunden 466,1204.

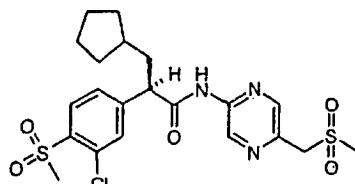
[0204] Eine Suspension aus 5-[2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (200 mg, 0,43 mmol) in Methanol (2 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit Natriumborhydrid (49,2 mg, 1,29 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 5 min und dann bei 25 °C für 1,5 h gerührt. Die Reaktion wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit Wasser gequencht. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Ethylacetat (75 ml) verdünnt, mit einer 1N wässerigen Salzsäurelösung (3 × 75 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (75 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 60 % Ethylacetat/Hexane) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-hydroxymethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (110,4 mg, 59 %) als weißen Schaum: Smp. 78–81 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₀H₂₄CIN₃O₄S (M+H)⁺ 438,1249, gefunden 438,1252.

[0205] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-hydroxymethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (457,1 mg, 1,04 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde mit Triphenylphosphin (573,5 mg, 2,19 mmol) und Kohlenstofftetrabromid (726,2 mg, 2,19 mmol) behandelt. Die Reaktionslösung wurde bei 25 °C für 6 h gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 33 % Ethylacetat/Hexane) ergab N-(5-Brommethyl-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (337,2 mg, 65 %) als lilafarbenen Schaum: Smp. 98–103 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₀H₂₃BrCIN₃O₃S (M+H)⁺ 500,0405, gefunden 500,0410.

[0206] Eine Lösung aus N-(5-Brommethyl-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (95,1 mg, 0,19 mmol) in Aceton (1 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit Natriumthiomethoxid (12,9 mg, 0,18 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde bei 0 °C für 1,5 h gerührt und dann mit einem zweiten aliquoten Teil Natriumthiomethoxid (3,6 mg, 0,051 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde bei 0 °C gerührt und dann langsam über 1,5 h auf 25 °C erwärmt. Ein dritter aliquoter Teil Natriumthiomethoxid (3–4 mg, 0,042–0,057 mmol) wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 1,5 h gerührt, wobei APCI-LRMS zu diesem Zeitpunkt zeigte, daß die Reaktion beendet war. Die Reaktion wurde dann mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt, mit Wasser (2 × 25 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (25 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 33 % Ethylacetat/Hexane) ergab racemisiertes 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfonylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (51,9 mg, 58 %) als weißen Schaum: Smp. 70–75 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₆CIN₃O₃S₂ (M+H)⁺ 468,1177, gefunden 468,1179.

Beispiel 31

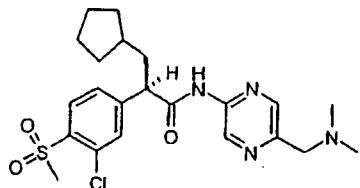
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfonylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid



[0207] Eine Lösung aus N-(5-Brommethyl-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 30, 102,2 mg, 0,20 mmol) in Aceton (1 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit dem Natriumsalz von Methansulfinsäure (31,8 mg, 0,30 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde bei 0 °C für 1 h und dann bei 25 °C für 4 h 20 min gerührt. Ein zweiter aliquoter Teil des Natriumsalzes von Methansulfinsäure (24,0 mg, 0,24 mmol) wurde zugegeben, und die Reaktion wurde bei 25 °C über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde dann im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt, mit Wasser (2 × 25 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (25 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 50 % Ethylacetat/Hexane) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfonylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (74,9 mg, 73 %) als weißen Schaum: Smp. 91–95 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₆CIN₃O₅S₂ (M+H)⁺ 500,1075, gefunden 500,1080.

Beispiel 32

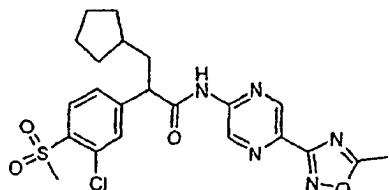
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylaminomethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid



[0208] Eine Lösung aus N-(5-Brommethyl-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 30, 138,5 mg, 0,28 mmol) in Tetrahydrofuran (2,6 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 2,0-M-Lösung aus Dimethylamin in Tetrahydrofuran (275 µl, 0,55 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde bei 0 °C für 30 min und dann bei 25 °C für 1 h gerührt. Ein zweiter aliquoter Teil einer 2,0-M-Lösung aus Dimethylamin in Tetrahydrofuran (275 µl, 0,55 mmol) wurde zugegeben, und die Reaktion wurde bei 25 °C für 1 h gerührt. Ein dritter aliquoter Teil einer 2,0M-Lösung aus Dimethylamin in Tetrahydrofuran (138 µl, 0,28 mmol) wurde zugegeben, und die Reaktion wurde bei 25 °C für 1,5 h gerührt, wobei APCI-LRMS zu diesem Zeitpunkt zeigte, daß die Reaktion beendet war. Die Reaktion wurde im Vakuum konzentriert und wurde dann mit Ethylacetat (50 ml) verdünnt, mit Wasser (25 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 100 % Methanol) ergab unreines 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylaminomethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid als orangefarbenes Öl. Dieses unreine Produkt wurde durch Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigchromatographie (Waters-Symmetry-Packung, Acetonitril/Wasser mit 0,05 % Trifluoressigsäure, 2 % bis 45 % Acetonitrilgradient) erneut gereinigt. Die Fraktionen, die das Produkt enthielten, wurden im Vakuum konzentriert, wodurch 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylaminomethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (50,4 mg, 39 %) als hellgelber Schaum erhalten wurde: Smp. 88,0–91,5 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₉ClN₄O₃S (M+H)⁺ 465,1722, gefunden 465,1726.

Beispiel 33

2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0209] Eine Lösung aus (3-Chlor-4-methylsulfonyl-phenyl)-essigsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 8,00 g, 36,92 mmol) in Methanol (200 ml) wurde langsam mit konzentrierter Schwefelsäure (1 ml) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß über Nacht erhitzt. Das Reaktionsgemisch konnte sich auf 25 °C abkühlen und wurde dann im Vakuum konzentriert, wodurch Methanol entfernt wurde. Der resultierende Rest wurde mit Ethylacetat (50 ml) gelöst. Die organische Schicht wurde mit Wasser (1 × 50 ml) gewaschen. Die Wasserschicht wurde ferner mit Ethylacetat (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (1 × 25 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch (3-Chlor-4-methylsulfonyl-phenyl)-essigsäuremethylester (7,28 g, 85,5 %) als gelbes Öl erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde: EI-HRMS m/e ber. für C₁₀H₁₁ClO₂S (M⁺) 230,0168, gefunden 230,0166.

[0210] Eine Lösung aus Diisopropylamin (4,86 ml, 34,70 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (212,3 ml) wurde auf -78 °C abgekühlt und dann mit einer 2,5M-Lösung aus n-Butyllithium in Hexanen (13,88 ml, 34,70 mmol) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei -78 °C für 15 min gerührt und dann langsam mit einer Lösung aus (3-Chlor-4-methylsulfonyl-phenyl)-essigsäuremethylester (7,28 g, 31,55 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (23,6 ml) und 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (9,43 ml) behandelt. Die resultierende hellgelbe Lösung wurde bei -78 °C für 1 h gerührt, wobei zu diesem Zeitpunkt eine Lösung aus Iodomethylcyclopentan (hergestellt wie in Beispiel 1, 7,95 g, 37,86 mmol) in 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahy-

dro-2(1H)-pyrimidinon (7,08 ml) langsam zugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch konnte sich auf 25 °C erwärmen, während es über Nacht gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit einer gesättigten wässerigen Ammoniumchloridlösung (20 ml) gequencht, und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 95/5 Hexane/Ethylacetat) ergab 2-(3-Chlor-4-methylsulfanyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäuremethylester (5,74 g, 58,1 %) als farbloses Öl.

[0211] Eine Lösung aus 2-(3-Chlor-4-methylsulfanyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäuremethylester (4,85 g, 15,50 mmol) in Ethanol (108 ml) wurde mit einer Lösung aus Kaliumhydroxid (4,35 g, 77,50 mmol) in Wasser (25,2 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum konzentriert, wodurch Ethanol entfernt wurde. Der resultierende wässrige Rest wurde auf pH = 2 mit einer 1N wässrigen Salzsäurelösung angesäuert und dann mit Methylenchlorid (3 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 2-(3-Chlor-4-methylsulfanyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (4,14 g, 89,4 %) als weißer Feststoff erhalten wurde, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0212] Ein Gemisch aus 2-(3-Chlor-4-methylsulfanyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (4,14 g, 13,85 mmol) in Ameisensäure (7,08 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 30%igen wässrigen Wasserstoffperoxidlösung (7,85 ml) behandelt. Tetrahydrofuran (4 ml) wurde zugegeben, um das Ausgangsmaterial löslich zu machen. Das resultierende Reaktionsgemisch konnte sich auf 25 °C erwärmen, wobei es bei dieser Temperatur über Nacht gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 0 °C abgekühlt und langsam mit einer gesättigten wässrigen Natriumsulfatlösung behandelt. Das Produkt wurde in Ethylacetat (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (4,54 g, 99,1 %) als weißer Feststoff erhalten wurde: Smp. 123,9–126,2 °C; FAB-HRMS m/e ber. für $C_{15}H_{19}ClO_4S$ ($M+H$)⁺ 331,0771, gefunden 331,0776.

[0213] Eine Lösung aus 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (1,00 g, 3,023 mmol) in Methylenchlorid (16 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Oxalylchlorid (1,15 ml, 13,18 mmol) behandelt, gefolgt von N,N-Dimethylformamid (2 Tropfen). Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 20 min und dann bei 25 °C für 2 h gerührt. Die Lösung wurde dann im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Methylenchlorid (16 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung aus 2-Amino-5-brompyrazin (530,0 mg, 3,046 mmol) und 2,6-Lutidin (420 µl, 3,606 mmol) in Tetrahydrofuran (16 ml) über 1 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min und dann bei 25 °C für 3 h gerührt. Das Reaktionsmaterial wurde dann mit Ethylacetat verdünnt und mit einer 1N wässrigen Salzsäurelösung gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit einer 1N wässrigen Salzsäurelösung rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 1/3 Ethylacetat/Hexane) ergab N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-2-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (1,00 g, 68 %) als weißen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{19}H_{21}BrClN_3O_3S$ ($M+H$)⁺ 486,0249, gefunden 486,0254.

[0214] Eine Lösung aus N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-2-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (616,0 mg, 1,266 mmol), Kaliumcyanid (210,0 mg, 3,225 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (30,0 mg, 0,026 mmol), Kupfer(I)-iodid (605,0 mg, 3,177 mmol) und 18-Krone-6 (33,0 mg, 0,125 mmol) in wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (6 ml) wurde bei 150 °C unter Stickstoff erhitzt. Nach 2,75 h konnte sich das Gemisch auf 25 °C abkühlen. Das Gemisch wurde dann konzentriert, wodurch das Lösungsmittel entfernt wurde. Der Rest wurde mit Methylenchlorid und Ethylacetat verdünnt und dann durch ein Pad aus Celite filtriert. Das Celitepad wurde dann gründlich mit Ethylacetat und Methylenchlorid gewaschen. Das Filtrat wurde dann im Vakuum konzentriert und auf Kieselgel (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh) absorbiert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 1/3 zu 1/1 Ethylacetat/Hexane) ergab 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-(5-cyano-pyrazin-2-yl)-3-cyclopentyl-propionamid (402,3 mg, 73,4 %) als gebrochenweißen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{20}H_{21}ClN_4O_3S$ ($M+H$)⁺ 433,1096, gefunden 433,1101.

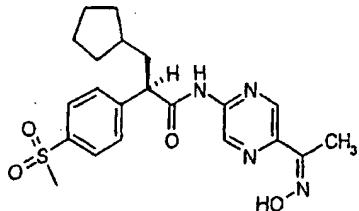
[0215] Eine Lösung aus 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-(5-cyano-pyrazin-2-yl)-3-cyclopentyl-propionamid (400,0 mg, 0,924 mmol) in Dimethylsulfoxid (6 ml) bei 25 °C wurde mit Hydroxylaminhydrochlorid (330,0 mg, 4,749 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Piperidin (500 µl, 5,056 mmol) behandelt und dann bei 25 °C für 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Wasser verdünnt und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum

konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 1/1 zu 2/1 Ethylacetat/Hexane) ergab das 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxy-carbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (274,5 mg, 63,8 %) als weißen Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₀H₂₄CIN₅O₄S (M+H)⁺ 466,1311, gefunden 466,1315.

[0216] Ein Gemisch aus 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (197,0 mg, 0,423 mmol) und Essigsäureanhydrid (970 µl, 10,281 mmol) wurde in einer Ein-Dram-Glasphiole hergestellt. Die Phiole wurde fest verschlossen, und die Reaktion wurde bei 120 °C für 3,5 h gerührt. Die Reaktion wurde mit Ethylacetat (75 ml) verdünnt und mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (50 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (50 ml) gewaschen. Die vereinigten wässerigen Schichten wurden mit Ethylacetat (50 ml) rückextrahiert. Die resultierenden vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 50 % Ethylacetat/Hexane) ergab das 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (43,8 mg, 21 %) als weißen Schaum: Smp. 101,9–104,8 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₄CIN₅O₄S (M+H)⁺ 490,1311, gefunden 490,1315.

Beispiel 34

3-Cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid

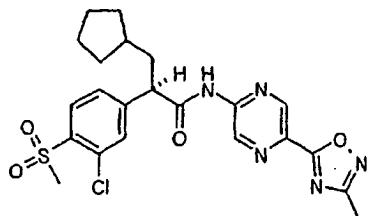


[0217] Eine Lösung aus 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonylphenyl)-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 3, 500,0 mg, 1,687 mmol) in Methylenchlorid (4,2 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) und Oxalylchlorid (294 µl, 3,374 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 15 min gerührt und konnte sich dann langsam auf 25 °C erwärmen, während es 3 h gerührt wurde. Die Lösung wurde dann im Vakuum konzentriert. Der resultierende Rest wurde in Methylenchlorid (8,4 ml) gelöst und dann auf 0 °C abgekühlt. Diese abgekühlte Lösung wurde dann tropfenweise mit einer Lösung aus 1-(5-Amino-pyrazin-2-yl)-ethanon-O-tert-butyl-oxim (hergestellt wie in Beispiel 28, 351,4 mg, 1,687 mmol) und 2,6-Lutidin (246 µl, 2,109 mmol) in Tetrahydrofuran (8,4 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt und konnte sich dann auf 25 °C erwärmen, während es über Nacht gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum konzentriert, mit Ethylacetat (250 ml) verdünnt und mit einer 1N wässerigen Salzsäurelösung (3 × 100 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (1 × 300 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 20 % Ethylacetat/Hexane) ergab das N-[5-(1-tert-Butoxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid (451,1 mg, 55 %) als gelben Schaum. Dieses Material wurde mittels Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 5 % Ethylacetat/Methylenchlorid) erneut gereinigt, wodurch N-[5-(1-tert-Butoxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid (380,4 mg, 46 %) als weißer Schaum erhalten wurde: Smp. 81–83 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₅H₃₄N₄O₄S (M+H)⁺ 487,2374, gefunden 487,2377.

[0218] Eine Lösung aus N-[5-(1-tert-Butoxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid (342,6 mg, 0,704 mmol) in Methylenchlorid (1,4 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 1,0M-Lösung aus Titanetrachlorid in Methylenchlorid (2,10 ml, 2,10 mmol) behandelt. Die resultierende Reaktionslösung wurde bei 0 °C für 2 h und dann bei 25 °C für 1 h 50 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum konzentriert und dann zwischen Ethylacetat (210 ml) und Wasser (150 ml) geteilt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (150 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 60 % Ethylacetat/Hexane) ergab das 3-Cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid (276,3 mg, 91 %) als weißen Schaum: Smp. 118,8–122,4 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₆N₄O₄S (M+H)⁺ 431,1748, gefunden 431,1752.

Beispiel 35

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid

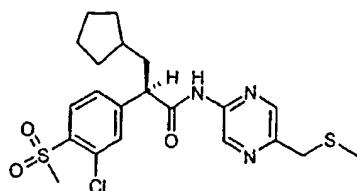


[0219] Eine Lösung aus 5-[2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-carbonsäure (hergestellt wie in Beispiel 29, 149,5 mg, 0,331 mmol) in Methylenchlorid (1,8 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Oxalylchlorid (61 µl, 0,699 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt und dann für 3 h langsam auf 25 °C erwärmt. Die Lösung wurde dann im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Methylenchlorid (1,8 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Die resultierende Lösung wurde dann mit einem Gemisch aus Acetamidoxim (27,4 mg, 0,370 mmol) und 2,6-Lutidin (46 µl, 0,395 mmol) in Methylenchlorid (1,0 ml) behandelt, gefolgt von einer Methylenchloridspülung (0,8 ml). Der pH der Reaktion betrug annähernd 3, und ein zweiter aliquoter Teil 2,6-Lutidin (23 µl, 0,198 mmol) wurde zugegeben, um den pH auf annähernd 5 zu bringen. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min und dann bei 25 °C über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde dann mit Wasser (3 ml) quenched und zwischen Ethylacetat (50 ml) und Wasser (25 ml) geteilt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (100 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch das (Z)-N-[[[5-[2(R)-(3-Chlor-4-methysulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-1-oxo-propyl]amino]-2-pyrazinyl]carbonyl]oxy]ethanimidamid als orangefarbenes Öl erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0220] Eine Lösung aus rohem (Z)-N-[[[5-[2(R)-(3-Chlor-4-methysulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-1-oxopropyl]amino]-2-pyrazinyl]carbonyl]oxy]ethanimidamid (0,331 mmol) in Toluol (3,6 ml) wurde mit 4-Å-Molekulsieben behandelt und auf 80 °C erwärmt, während sie für 48 h gerührt wurde. Die Reaktion wurde dann zwischen Ethylacetat (25 ml) und Wasser (50 ml) geteilt. Die organische Schicht wurde mit einer 1N wässrigen Salzsäurelösung (50 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Schichten wurden dann mit Ethylacetat (50 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (50 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biogage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 40 % Ethylacetat/Hexane) ergab unreines 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid als hellgelben Schaum (22,5 mg, 13 %). Das unreine Produkt wurde durch Umkehrphasen-Hochleistungsflüssigchromatographie (Waters-Symmetry-Packung, Acetonitril/Wasser mit 0,05 % Trifluoressigsäure, 2 % bis 45 % Acetonitrilgradient) erneut gereinigt. Die Fraktionen, die das Produkt enthielten, wurden im Vakuum konzentriert und lyophilisiert, wodurch 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (12 mg, 7 %) als weißer lyophilisierter Feststoff erhalten wurde: Smp. 101–105 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₄CIN₅O₄S (M+H)⁺ 490,1311, gefunden 490,1315.

Beispiel 36

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfanyl-methyl-pyrazin-2-yl)-propionamid



[0221] Eine Lösung aus (5-Brommethyl-pyrazin-2-yl)-carbamidsäure-tert-butylester (hergestellt gemäß WO 02/070494, 1,03 g, 3,575 mmol) in Aceton (11,6 ml) wurde mit Natriumthiomethoxid (0,33 g, 4,473 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 5 h 15 min gerührt. Die Reaktion wurde dann im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde zwischen Ethylacetat (200 ml) und Wasser (200 ml) geteilt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (100 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Ma-

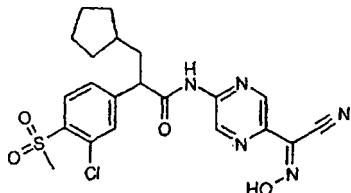
gnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 5 % Ethylacetat/Methylenchlorid) ergab (5-Methylsulfanyl-methyl-pyrazin-2-yl)-carbamidsäure-tert-butylester als rohen weißen Feststoff (0,45 g, 49 %), der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0222] Eine Lösung aus (5-Methylsulfanyl-methyl-pyrazin-2-yl)-carbamidsäure-tert-butylester (0,45 g, 1,762 mmol) in Methylenchlorid (18 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (1,4 ml, 18,172 mmol) behandelt und dann bei 25 °C für 2 h 15 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann mit einem zweiten aliquoten Teil Trifluoressigsäure (0,7 ml, 9,086 mmol) behandelt und bei 25 °C für 5 h gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 10 % Methanol/Methylenchlorid mit 0,1 % Ammoniumhydroxid) ergab 5-Methylsulfanyl-methyl-pyrazin-2-ylamin (276,1 mg, quant.) als weißen Feststoff: Smp. 102,0–102,7 °C; EI-HRMS m/e ber. für $C_6H_9N_3S$ (M^+) 155,0517, gefunden 155,0516.

[0223] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 581,7 mg, 1,758 mmol) in Methylenchlorid (8,6 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Oxalylchlorid (310 µl, 3,554 mmol) und N,N-Dimethylformamid (2 Tropfen) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 45 min gerührt und dann langsam über 6 h auf 25 °C erwärmt. Die Lösung wurde dann im Vakuum konzentriert. Die resultierende gelbe Aufschlammung wurde in Methylenchlorid (7 ml) gelöst und dann auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung aus 5-Methylsulfanyl-methyl-pyrazin-2-ylamin (267,2 mg, 1,721 mmol) und Pyridin (174 µl, 2,151 mmol) in Methylenchlorid (8,6 ml) zugegeben, gefolgt von einer Methylenchloridspülung (1,7 ml). Der pH der Reaktion betrug annähernd 3–4, und ein zweiter aliquoter Teil Pyridin (50 µl, 0,618 mmol) wurde zugegeben, um den pH auf annähernd 5 einzustellen. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C gerührt und über Nacht langsam auf 25 °C erwärmt. Die Reaktion wurde dann mit Wasser (10 ml) gequencht, bei 25 °C für 10 min gerührt und im Vakuum konzentriert. Die Reaktionsaufschlammung wurde zwischen Ethylacetat (250 ml) und einer 1N wässrigen Salzsäurelösung (250 ml) geteilt. Die organische Schicht wurde mit einer 1N wässrigen Salzsäurelösung (250 ml), einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (250 ml), Wasser (250 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (250 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 33 % Ethylacetat/Hexane) ergab das gewünschte chirale 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfanyl-methyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (679,0 mg, 84 %) als weißen Schaum: Smp. 75,0–76,7 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{21}H_{26}ClN_3O_3S_2$ (M^+) 468,1177, gefunden 468,1180.

Beispiel 37

2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxyimino-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamid



[0224] Eine Lösung aus (5-Brommethyl-pyrazin-2-yl)-carbamidsäure-tert-butylester (hergestellt gemäß WO 02/070494, 1,00 g, 3,470 mmol) in N,N-Dimethylformamid (6,9 ml) wurde mit Natriumcyanid (350,7 mg, 6,940 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 40 °C für 1 h gerührt. Die Reaktion wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (100 ml) verdünnt und dann mit Ethylacetat (100 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 30 % Ethylacetat/Hexane) ergab (5-Cyanomethyl-pyrazin-2-yl)-carbamidsäure-tert-butylester (807,6 mg, 99 %) als hellgelben Feststoff: Smp. 162–164 °C; EI-HRMS m/e ber. für $C_{11}H_{14}N_4O_2$ (M^+) 234,1117, gefunden 234,1120.

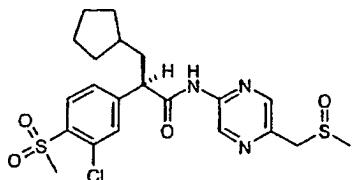
[0225] Eine Lösung aus (5-Cyanomethyl-pyrazin-2-yl)-carbamidsäure-tert-butylester (807,6 mg, 3,447 mol) in Methylenchlorid (4,3 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (2,7 ml, 34,470 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 2 h gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 10 % Methanol/Methylenchlorid mit 0,1 % Ammoniumhydroxid) ergab unreines (5-Amino-pyrazin-2-yl)-acetonitril. Die erneute Reinigung durch Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 99/1 Ethylacetat/Methanol) ergab reines (5-Amino-pyrazin-2-yl)-acetonitril (281,4 mg, 60,8 %) als orangefarbenen Feststoff: Smp. 132–134 °C; EI-HRMS m/e ber. für $C_6H_6N_4$ (M^+) 134,0592, gefunden 134,0593.

[0226] Eine Lösung aus 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 33, 663,1 mg, 2,004 mmol) in Methylenechlorid (10 ml) wurde mit N,N-Dimethylformamid (2 Tropfen) behandelt und dann auf 0 °C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Oxalychlorid (357 µl, 4,009 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C gerührt und dann auf 25 °C erwärmt, während es 1,5 h gerührt wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert. Die gelbe Aufschämmung wurde in Methylenechlorid (10 ml) gelöst und dann auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde ein Gemisch aus (5-Amino-pyrazin-2-yl)-acetonitril (268,9 mg, 2,004 mmol) und Pyridin (324 µl, 4,009 mmol) in Methylenechlorid (10 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt und dann auf 25 °C erwärmt, während es 16 h gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Methylenechlorid (100 ml) und Wasser (50 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit einer 1N wässerigen Salzsäurelösung (50 ml), einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (50 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 10 % Ethylacetat/Methylenechlorid) ergab 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-(5-cyanomethyl-pyrazin-2-yl)-3-cyclopentyl-propionamid (523,4 mg, 58 %) als weißen Schaum: Smp. 79–82 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₃CIN₄O₃S (M+H)⁺ 447,1252, gefunden 447,1255.

[0227] Eine Lösung aus 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-(5-cyanomethyl-pyrazin-2-yl)-3-cyclopentyl-propionamid (300,0 mg, 0,671 mmol) in Methanol (671 µl) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit Natriumhydroxid (26,8 mg, 0,671 mmol), gefolgt von tert-Butylnitrit (92,3 mg, 0,805 mmol), behandelt. Die Reaktion wurde bei 0 °C für 30 min gerührt und dann auf 25 °C erwärmt, während sie 16 h gerührt wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion auf einen pH von etwa 7 mit einer 1N wässerigen Salzsäurelösung angesäuert und mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 50 % Ethylacetat/Hexane) ergab das 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxyimino-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamid als gelbes Öl. Dieses Material wurde durch Hochleistungsflüssigchromatographie (Metachem-Diolsäule, 100, 10–50 % Ethylacetat/Hexane) erneut gereinigt, wodurch 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxyimino-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamid als weißes lyophilisiertes Pulver erhalten wurde (35,5 mg, 11 %): Smp. 130–133 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₂CIN₅O₄S (M+H)⁺ 476,1154, gefunden 476,1158.

Beispiel 38

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfinylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid



[0228] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methysulfanyl-methyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 36, 514,3 mg, 1,099 mmol) in Ameisensäure (11 ml) wurde mit einer 30%igen wässerigen Wasserstoffperoxidlösung (113 µl, 1,106 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde bei 25 °C für 4 Tage gerührt. Die Reaktion wurde dann zwischen Ethylacetat (250 ml) und Wasser (250 ml) geteilt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (250 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (150 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 5 % Methanol/Methylenechlorid) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfinylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (269,9 mg, 51 %) als hellgelben Schaum: Smp. 102–106 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₆CIN₃O₄S₂ (M+H)⁺ 484,1126, gefunden 484,1134.

Beispiel 39

N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid



[0229] Eine Suspension aus N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2,2-dimethyl-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 28, 2,00 g, 9,038 mmol) in Trimethylorthoformiat (13,5 ml) und Methanol (36 ml) wurde mit p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (174,5 mg, 0,904 mmol) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluß für 2,5 h erhitzt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (100 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 20 % Ethylacetat/Hexane) ergab N-[5-(1,1-Dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-2,2-dimethylpropionamid als weißen Feststoff (1,74 g, 72 %): Smp. 108–109 °C; EI-HRMS m/e ber. für $C_{13}H_{21}N_3O_3$ (M^+) 267,1583, gefunden 267,1486.

[0230] Eine Lösung aus N-[5-(1,1-Dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-2,2-dimethylpropionamid (1,73 g, 6,470 mmol) in Ethanol (13 ml) wurde mit einer 2N wässerigen Natriumhydroxidlösung (11 ml, 22 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde bei 25 °C für 63 h gerührt und dann bei 65 °C für 1,5 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt und mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (75 ml) gewaschen. Die wässerige Schicht wurde mit Ethylacetat (100 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert.

[0231] Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 4 % Methanol/Methylenchlorid) ergab unreines 5-(1,1-Dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-ylamin als gelben Feststoff. Dieses Material wurde mittels Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 70 % Ethylacetat/Hexane) erneut gereinigt, wodurch noch immer unreines 5-(1,1-Dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-ylamin als hellgelber Feststoff (880,4 mg, 74 %) erhalten wurde, der ohne weitere Reinigung und Charakterisierung verwendet wurde.

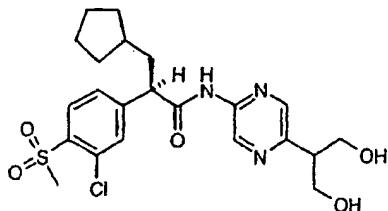
[0232] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 1,59 g, 4,805 mmol) in Methylenchlorid (24 ml) und N,N-Dimethylformamid (2 Tropfen) wurde auf 0 °C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Oxalylchlorid (855 µl, 9,609 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt und dann auf 25 °C erwärmt, während es 2 h gerührt wurde. Die Lösung wurde dann im Vakuum konzentriert. Die gelbe Aufschlammung wurde in Methylenchlorid (24 ml) gelöst und dann auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung aus 5-(1,1-Dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-ylamin (880,4 mg, 4,805 mmol) und Pyridin (466 µl, 5,766 mmol) in Methylenchlorid (24 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 1 h gerührt. Die Reaktion wurde dann mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (50 ml) quenched, und die Schichten wurden getrennt. Die wässerige Schicht wurde mit Methylenchlorid (50 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (75 ml), einer wässerigen Kupfer(II)-sulfatlösung (2 × 50 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (75 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 30 % Ethylacetat/Hexane) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1,1-dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (1,25 g, 52 %) als weißen Schaum: Smp. 85–88 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{23}H_{30}ClN_3O_5S$ ($M+Na$)⁺ 518,1487, gefunden 518,1488.

[0233] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1,1-dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (1,22 g, 2,459 mmol) in Aceton (28 ml) und Wasser (3 ml) wurde mit p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (142,5 mg, 0,738 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min auf 60 °C erhitzt und dann mit Ethylacetat (100 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (100 ml), Wasser (100 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 25 % Ethylacetat/Hexane) ergab das N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid als weißen Schaum (1,07 g, 96 %): Smp. 77–80 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{21}H_{24}ClN_3O_4S$ ($M+H$)⁺ 450,1249, gefunden

450,1253.

Beispiel 40

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0234] Eine Lösung aus 2-Brom-5-nitropyrazin (3,0 g, 14,7 mmol) in Tetrahydrofuran (24,5 ml) wurde mit Diethylmalonat (3,35 ml, 22,0 mmol) und Kaliumcarbonat (5,08 g, 36,7 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde dann bei 90–95 °C über Nacht gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion auf 25 °C abgekühlt und dann auf eine 1N wässrige Salzsäurelösung (60 ml) gegossen. Diese Lösung wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (50 ml) verdünnt und dann mit Ethylacetat (3 × 75 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica 25 % Ethylacetat/Hexane) ergab 2-(5-Nitro-pyrazin-2-yl)-malonsäurediethylester (3,28 g, 78 %) als hellgelbes Öl: EI-HRMS m/e ber. für $C_{11}H_{13}N_3O_6$ (M^+) 283,0804, gefunden 283,0801.

[0235] Eine Lösung aus 2-(5-Nitro-pyrazin-2-yl)-malonsäurediethylester (425 mg, 1,5 mmol) in Ethanol (10 ml) bei 25 °C wurde mit Ammoniumformiat (510 mg, 8,1 mmol) und 10 % Palladium auf Aktivkohle (51 mg) behandelt. Das Gemisch wurde auf 95–100 °C für 4 h erhitzt und dann bei 25 °C über Nacht gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde der Katalysator durch Filtration durch ein Pad aus Celite entfernt (Ethanolwäsche). Das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 50 % Ethylacetat/Hexane) ergab 2-(5-Amino-pyrazin-2-yl)-malonsäurediethylester (131,5 mg, 37 %) als hellen gelbbraunen Feststoff: EI-HRMS m/e ber. für $C_{11}H_{15}N_3O_4$ (M^+) 253,1063, gefunden 253,1065.

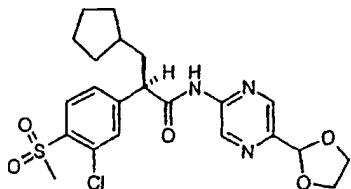
[0236] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 170 mg, 0,51 mmol) in Methylenchlorid (10 ml), abgekühlt auf 0 °C, wurde mit einer 2,0M-Lösung aus Oxalylchlorid in Methylenchlorid (385 µl, 0,77 mmol) und katalytischem N,N-Dimethylformamid behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min und bei 25 °C für 2 h gerührt. Die Lösung wurde dann im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Methylenchlorid (10 ml) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer Lösung aus 2-(5-Amino-pyrazin-2-yl)-malonsäurediethylester (130 mg, 0,51 mmol) und 2,6-Lutidin (120 µl, 1,03 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei 0 °C für 15 min und bei 25 °C für 16 h gerührt. Die Reaktion wurde dann im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 50 % Ethylacetat/Hexane) ergab den 2(R)-{5-[2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentylpropionylamino]-pyrazin-2-yl}-malonsäurediethylester (76,9 mg, 26 %) als hellgelbes Öl. Dieses Material wurde weiter gereinigt, indem es in Methylenchlorid gelöst und mit einer 1N wässrigen Salzsäurelösung (25 ml) gewaschen wurde. Die organische Schicht wurde dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch der 2(R)-{5-[2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-yl}-malonsäurediethylester (51,3 mg, 18 %) als hellgelbes Öl erhalten wurde: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{26}H_{32}ClN_3O_7S$ ($M+H$)⁺ 566,1722, gefunden 566,1726.

[0237] Eine Lösung aus 2(R)-{5-[2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-yl}-malonsäurediethylester (189 mg, 0,33 mmol) in Tetrahydrofuran (5,0 ml), abgekühlt auf 0 °C, wurde mit einer 2,0M-Lösung aus Diisobutylaluminiumhydrid in Hexanen (1,84 ml, 1,84 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 1,25 h und dann bei 25 °C für 2 h gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion erneut auf 0 °C abgekühlt und mit einer weiteren Menge einer 2,0M-Lösung aus Diisobutylaluminimumhydrid in Hexanen (0,92 ml, 0,92 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde bei 0 °C für 15 min und dann bei 25 °C für 1 h gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Reaktionsgemisch auf ein Gemisch aus Eis, Wasser und Ethylacetat gegossen. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat und Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer 1N wässrigen Zitronensäurelösung, einer kalten gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung, einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat und Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 90 % Ethylacetat/Acetonitril) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (17,9 mg, 11 %)

als hellgelben Schaum: Smp. 110–120 °C; (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₈N₃O₅ (M+H)⁺ 482,1511, gefunden 482,1512.

Beispiel 41

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-[1,3]dioxolan-2-yl-pyrazin-2-yl)-propionamid



[0238] Eine Lösung aus 5-Methylpyrazin-2-carbonsäure (5,0 g, 36,2 mmol), N,N-Dimethylformamiddimethyl-acetal (15 ml, 113 mmol) und N,N-Dimethylformamid (15 ml) wurde unter Rühren in einem Ölbad bei 90 °C unter Argon für 60 min erhitzt. Die Temperatur des Ölbades wurde auf 120 °C erhöht und das Erhitzen und Rühren für weitere 120 min fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde darin auf 25 °C abgekühlt und im Vakuum auf ein Volumen von etwa 10 ml konzentriert. Der ölige Rest wurde zwischen Wasser (50 ml) und Ethylacetat (50 ml) geteilt. Die wässrige Phase wurde ferner mit Ethylacetat (2 × 50 ml) extrahiert, und jeder organische Extrakt wurde mit einem Teil einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (25 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zu einem dunklen Öl konzentriert. Der Rest wurde mit einer Lösung aus Diethylether/Hexanen (50 ml, 3:2) behandelt, wodurch ein orangefarbener Feststoff erzeugt wurde. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und mit einem Gemisch aus Diethylether/Hexanen (25 ml, 1:1) gewaschen, wodurch 5-(2-Dimethylaminovinyl)-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (4,94 g, 66 %) als heller orangefarbener Feststoff erhalten wurde.

[0239] Eine Lösung aus dem 5-(2-Dimethylamino-vinyl)-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (415 mg, 2,0 mmol) in Tetrahydrofuran und Wasser (10 ml, 1:1) wurde mit pulverförmigem Natriumperiodat (1,3 g, 6,07 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 30 min gerührt, wobei Dünnschichtchromatographie zu diesem Zeitpunkt auf die vollständige Umwandlung zu einem Produkt, das weniger polar als das Ausgangsmaterial war, schließen ließ.

[0240] Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum beinahe zur Trockne konzentriert, und der Rest wurde behandelt Ethylacetat (50 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (25 ml) geteilt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 50 ml) extrahiert. Jeder der organischen Extrakte wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (25 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch der rohe Aldehyd, 5-Formyl-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (180 mg), als ein orangefarbenes Öl erhalten wurde, das ohne weitere Charakterisierung oder Reinigung verwendet wurde.

[0241] Ein Gemisch aus 5-Formyl-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (325 mg, 1,56 mmol), Etylenglycol (100 µl, 1,79 mmol) und p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (30 mg, 0,157 mmol) in Benzol (10 ml) wurde unter Rückfluß mit einem Dean-Stark-Kondensator für 17 h erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt und mit Benzol (25 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (25 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (25 ml) gewaschen. Jede wässrige Waschflüssigkeit wurde mit einem kleinen Teil Benzol rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 5-[1,3]Dioxolan-2-yl-pyrazin-2-carbonsäuremethylester als orange-rotes Öl (250 mg) erhalten wurde.

[0242] Eine Lösung aus 5-[1,3]Dioxolan-2-yl-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (250 mg, 1,19 mmol) in Tetrahydrofuran (5 ml) wurde mit Kaliumhydroxid (150 mg, 2,27 mmol), gefolgt von Methanol (2 ml) und Wasser (1 ml), behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 30 min gerührt, dann im Vakuum zur Trockne konzentriert. Der Rest wurde im Vakuum aus einem 20-ml-Teil Benzol zur Trockne konzentriert, wodurch das Kaliumsalz (~280 mg, 1,19 mmol) als brauner Feststoff erhalten wurde. Das Salz wurde in N,N-Dimethylformamid (10 ml) suspendiert und unter Rühren mit Diphenylphosphorylazid (0,35 ml, 1,62 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 18 h gerührt. Die Lösung wurde dann im Vakuum konzentriert und der Rest wurde zwischen Ethylacetat (50 ml) und Wasser (25 ml) geteilt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 25 ml) extrahiert. Jeder organische Extrakt wurde mit einem kleinen Teil einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im

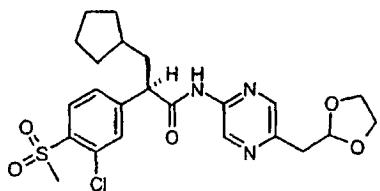
Vakuum konzentriert, wodurch Säureazid (~240 mg) als orangefarbenes Öl erhalten wurde. Das Säureazid wurde mit Benzylalkohol (185 µl, 1,78 mmol) behandelt, und das Gemisch wurde unter Rühren bei 85 °C für 30 min erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mit Diethylether (10 ml) gerührt. Der resultierende Feststoff wurde filtriert, wodurch das Carbamat (153 mg, 43 %) als hellbrauner Feststoff erhalten wurde: Smp. 95–99 °C. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne konzentriert, und der Rest wurde durch Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, Elution mit verschiedenen Konzentrationen Ethylacetat/Hexanen) gereinigt, wodurch eine weitere Menge des Carbamats (60 mg, 16 %) erhalten wurde.

[0243] Eine Lösung aus dem Carbamat (200 mg, 0,66 mmol) in Methanol (5 ml) wurde mit 10 % Palladium auf Aktivkohle (40 mg) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter einer Wasserstoffatmosphäre bei 25 °C und Atmosphärendruck für 60 min hydriert, wobei Dünnschichtchromatographie (1/1 Ethylacetat/Hexane) auf die vollständige Umwandlung zu einem polaren Produkt schließen ließ. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, wodurch das gewünschte Aminopyrazinderivat (110 mg, 100 %) als gebrochen-weißer Feststoff erhalten wurde.

[0244] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 200 mg, 0,604 mmol) in Methylenchlorid (5 ml) und N,N-Dimethylformamid (2 Tropfen) wurde auf 5 °C abgekühlt und dann mit Oxalylchlorid (105 µl, 1,2 mmol) behandelt. Die Lösung wurde bei 5 °C für 5 min gerührt, das Kühlbad wurde entfernt und das Rühren wurde für 10 min fortgesetzt. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert, der Rest wurde in Benzol (10 ml) gelöst, und das Lösungsmittel wurde erneut im Vakuum konzentriert. Das resultierende Säurechlorid wurde in Methylenchlorid (5 ml) gelöst, auf 5 °C abgekühlt und dann mit einer Lösung aus 5-[1,3]Dioxolan-2-yl-pyrazin-2-ylamin (105 µl, 0,628 mmol), Pyridin (100 µl, 1,23 mmol) in Methylenchlorid (5 ml) behandelt. Nach 5 min wurde das Kühlbad entfernt, und das Rühren wurde für 18 h fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Methylenchlorid (50 ml) verdünnt, und die Lösung wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (25 ml), einer 0,5M wässerigen Salzsäurelösung (25 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (25 ml) gewaschen. Jede wässerige Waschflüssigkeit wurde mit einem kleinen Teil Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch ein gelbes Öl erhalten wurde. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, verschiedene Konzentrationen Ethylacetat/Hexane) ergab das 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-[1,3]dioxolan-2-yl-pyrazin-2-yl)-propionamid (148 mg, 51 %) als farblosen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₆ClN₃O₅S (M+H)⁺ 480,1355, gefunden 480,1357.

Beispiel 42

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid



[0245] Eine Lösung aus 5-(2-Dimethylaminovinyl)-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (hergestellt wie in Beispiel 41, 600 mg, 2,9 mmol) in Benzol (5 ml) wurde mit einer Lösung aus einer 1M wässerigen Salzsäurelösung (5 ml) und Wasser (5 ml) behandelt und dann kräftig bei 50 °C für 60 min gerührt. Das Gemisch wurde abgekühlt und dann mit Natriumchlorid (2 g) behandelt. Das Gemisch wurde mit Benzol (3 × 25 ml) extrahiert. Jeder Extrakt wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (2 × 20 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 5-(2-Oxo-ethyl)-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (295 mg, 56 %) als gelbe Kristalle erhalten wurde.

[0246] Eine Lösung aus 5-(2-Oxo-ethyl)-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (295 mg, 1,42 mmol) und Etylglycol (100 µl, 1,79 mmol) in Benzol (10 ml) wurde mit p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (27 mg, 0,142 mmol) behandelt, und das Gemisch wurde unter Rückfluß mit einem Dean-Stark-Kondensator für 20 h erhitzt. Das Gemisch wurde abgekühlt, mit Benzol (15 ml) verdünnt und dann mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (10 ml), gefolgt von einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (10 ml), gewaschen. Jede wässerige Phase wurde mit einem kleinen Teil Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockne konzentriert, wodurch 5-[1,3]Dioxo-

ian-2-ylmethyl-pyrazin-2-carbonsäuremethylester als orangefarbenes Öl (273 mg, 86 %) erhalten wurde.

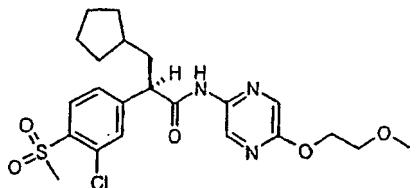
[0247] Eine Lösung aus 5-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (273 mg, 1,22 mmol) in Methanol (1,5 ml) und Tetrahydrofuran (1,5 ml) wurde mit Kaliumhydroxid (150 mg, 2,3 mmol) behandelt. Wasser (0,2 ml) wurde tropfenweise zu dem Reaktionsgemisch zugegeben, bis sich das Kaliumhydroxid löste. Nach 90 min zeigte Dünnschichtchromatographie, daß das Ausgangsmaterial vollständig zu einem polaren Produkt umgewandelt war. Die Reaktion wurde im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Toluol (10 ml) suspendiert und ferner im Vakuum zur Trockne konzentriert, wodurch das Kaliumsalz als gelbbrauner Feststoff (300 mg, 100 %) erhalten wurde. Das Salz wurde ohne weitere Reinigung oder Charakterisierung verwendet. Dieses Salz (300 mg, 1,2 mmol) wurde mit Diphenylphosphorylazid (0,4 ml, 1,85 mmol) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) vereinigt, und das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 18 h gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde zwischen Ethylacetat (25 ml) und Wasser (25 ml) geteilt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (25 ml) rückextrahiert, und jeder organische Extrakt wurde mit einem kleinen Teil einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch das Säureazid als hellgelbes Öl (263 mg) erhalten wurde. Dieses Öl wurde mit Benzylalkohol (160 µl, 1,55 mmol) behandelt und unter Röhren bei 85 °C für 35 min erhitzt. Der Rest wurde mit Diethylether (10 ml) gerührt und filtriert, wodurch das Carbamat als ein gebrochen-weißer Feststoff (138 mg, 36 % Ausbeute) erhalten wurde. Das Filtrat wurde durch Flashchromatographie auf Kieselgel (Merck Kieselgel 60 (230–400 Mesh, Gradientengemische aus Ethylacetat/Hexanen) gereinigt, wodurch eine weitere Menge des 5-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-pyrazin-2-yl-carbamidsäurebenzylesters (21 mg, 5,5 %) erhalten wurde.

[0248] Eine Lösung aus 5-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-pyrazin-2-yl-carbamidsäurebenzylester (240 mg, 0,49 mmol) in Methanol (5 ml) wurde mit 10 % Palladium auf Aktivkohle (40 mg) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter einer Wasserstoffatmosphäre bei 25 °C und Atmosphärendruck für 60 min hydriert, wobei Dünnschichtchromatographie (Ethylacetat) zu diesem Zeitpunkt auf die vollständige Umwandlung zu einem polaren Produkt schließen ließ. Die Reaktion wurde durch Celite filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, wodurch 5-[1,3]Dioxolan-2-ylmethyl-pyrazin-2-ylamin (140 mg, 100 %) als ein Öl, das kristallisierte, erhalten wurde.

[0249] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 160 mg, 0,48 mmol) in Methylenchlorid (5 ml) und N,N-Dimethylformamid (2 Tropfen) wurde auf 5 °C abgekühlt und dann mit Oxalylchlorid (90 µl, 1,03 mmol) behandelt. Nach 5 min wurde das Kühlbad entfernt, und das Röhren wurde für 15 min fortgesetzt. Das Gemisch wurde im Vakuum zur Trockne konzentriert, und der Rest wurde ferner im Vakuum aus Benzol (15 ml) zur Trockne konzentriert. Das resultierende Säurechlorid wurde in Methylenchlorid (10 ml) gelöst, auf 5 °C abgekühlt und dann mit einer Lösung aus dem 5-[1,3]Dioxolan-2-ylmethylpyrazin-2-yl-amin (0,49 mmol), Pyridin (100 µl, 1,23 mmol) in Methylenchlorid (5 ml) behandelt. Das Gemisch wurde bei 5 °C für 30 min, dann bei 25 °C für 18 h gerührt. Das Gemisch wurde mit Methylenchlorid (25 ml) verdünnt und mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (20 ml), einer 0,5M wässrigen Salzsäurelösung (20 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (20 ml) gewaschen. Jede wässrige Waschflüssigkeit wurde mit einem kleinen Teil Ethylacetat rückextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, Gradientenelution mit Ethylacetat/Hexanen) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (112 mg, 47 %) als farblosen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₃H₂₈ClN₃O₅S (M+H)⁺ 494,1511, gefunden 494,1517.

Beispiel 43

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-5-(2-methoxyethoxy-pyrazin-2-yl)-propionamid



[0250] Eine Lösung aus Methyl-5-chlorpyrazin-2-carboxylat (2,0 g, 11,63 mmol) in 2-Methoxyethanol (20 ml) wurde mit festem Kaliumcarbonat (4,8 g, 34,8 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde bei 95 °C erhitzt und bei

dieser Temperatur für 4,5 h gerührt. Das Gemisch wurde in Wasser (20 ml) gelöst und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit einer 1N wässrigen Salzsäurelösung neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 5-Methoxyethoxypyrazin-2-carbonsäure als hellgelbes festes Pulver erhalten wurde (1,89 g, 82,2 %).

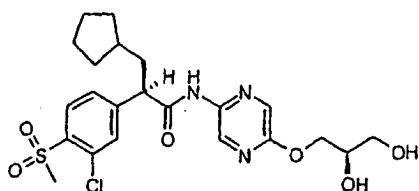
[0251] Ein Gemisch aus 5-Methoxyethoxypyrazin-2-carbonsäure (1,0 g, 5,05 mmol) in tert-Butylalkohol (20 ml) wurde mit Diphenylphosphorylazid (1,14 ml, 5,30 mmol) und Triethylamin (1,40 ml, 10,10 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde unter Rückfluß für 4 h erhitzt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde mit Ethylacetat und einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 3/1 Hexane/Ethylacetat) ergab 2-N-tert-Butyloxycarbonylamino-5-methoxyethoxypyrazin (259,4 mg, 19,1 %) als weißen Feststoff.

[0252] Eine Lösung aus 2-N-tert-Butyloxycarbonylamino-5-methoxyethoxypyrazin (254 mg, 0,944 mmol) in Methylenchlorid (3 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (1 ml) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 5 h gerührt. Das Gemisch wurde im Vakuum zur Trockne konzentriert und dann im Vakuum getrocknet. Der rote ölige Rest wurde mit Ethylacetat und einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 2-Amino-5-methoxyethoxypyrazin (148 mg, 87,6 %) als öriger Rest erhalten wurde.

[0253] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methylsulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 288,9 mg, 0,8757 mmol) in Methylenchlorid (6 ml) wurde mit Oxalylchlorid (153 µl, 1,7514 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 2 h gerührt, wobei die Lösungsmittel zu diesem Zeitpunkt im Vakuum konzentriert wurden, und der Rest wurde über Nacht im Vakuum getrocknet. Der Rest wurde dann in Benzol gelöst, und die Lösungsmittel wurden im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde im Vakuum getrocknet. Dieses Material wurde in Methylenchlorid (4 ml) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer Lösung aus dem 2-Amino-5-methoxyethoxypyrazin (148 mg, 0,8757 mmol) und Pyridin (180 µl) in Methylenchlorid (5 ml) behandelt. Das Eisbad wurde entfernt, und die Lösung wurde bei 25 °C über Nacht gerührt. Die Lösungsmittel wurden dann im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (1,5/1 Hexane/Ethylacetat) ergab das 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-5-(2-methoxyethoxy-pyrazin-2-yl)-propionamid (363 mg, 86,2 %) als lockeren Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₈ClN₃O₅S (M+H)⁺ 482,1511, beobachtet 482,1518.

Beispiel 44

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-2(R),3-dihydroxy-propoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0254] Ein Gemisch aus Methyl-5-chlorpyrazin-2-carboxylat (1,7 g, 10 mmol) und Allylalkohol (10 ml, 147 mmol) wurde unter Rühen auf 95 °C erhitzt und dann mit pulverförmigem Kaliumhydroxid (1,3 g, 23 mmol) behandelt. Innerhalb von 10 min entwickelte sich eine dicke Paste. Das Erhitzen wurde für 2 h fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne konzentriert, und der Rest wurde ferner aus Toluol (2 × 50 ml) im Vakuum zur Trockne konzentriert. Das 5-Allyloxy-pyrazin-2-carbonsäure-kaliumsalz (2,2 g), das isoliert wurde, wurde ohne weitere Reinigung und Charakterisierung verwendet.

[0255] Das 5-Allyloxy-pyrazin-2-carbonsäure-kaliumsalz (2,2 g, 10 mmol) wurde mit Diphenylphosphorylazid (2,8 ml, 12,99 mmol) in N,N-Dimethylformamid (75 ml) vereinigt, und die Suspension wurde bei 25 °C für 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch, das sich beim Rühren klärte, wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde mit Ethylacetat (50 ml) und Wasser (35 ml) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 50 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und

im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in tert-Butylalkohol (25 ml) suspendiert, und das Gemisch wurde unter Rückfluß erhitzt, bis kein Gas mehr zu beobachten war. Die Lösungsmittel wurden dann im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, unter Elution mit Gemischen aus Ethylacetat/Hexanen) ergab 5-Allyloxy-pyrazin-2-yl-carbamidsäure-tert-butylester (480 mg, 19 %).

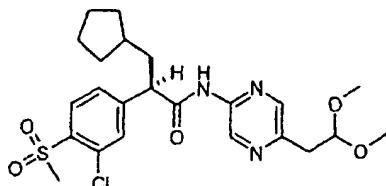
[0256] Eine Lösung aus 5-Allyloxy-pyrazin-2-yl-carbamidsäure-tert-butylester (400 mg, 1,59 mmol) in Methylenechlorid (2 ml) wurde mit einer 25%igen Lösung aus Trifluoressigsäure in Methylenchlorid (5 ml) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 90 min gerührt, unter Rühren in eine gesättigte wässrige Natriumbicarbonatlösung (50 ml) gegossen, und dann wurde Natriumchlorid (3 g) zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde mit Methylenchlorid (3 × 25 ml) extrahiert, und jeder der organischen Extrakte wurde mit einem kleinen Teil einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 5-Allyloxy-pyrazin-2-ylamin (240 mg, 100 %) als hellgelbe Kristalle erhalten wurde.

[0257] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 510 mg, 1,54 mmol) in Methylenchlorid (15 ml) und N,N-Dimethylformamid (2 Tropfen) wurde auf 5 °C abgekühlt und dann mit Oxalychlorid (0,27 ml, 3,09 mmol) behandelt. Nach dem Rühren für 5 min wurde das Kühlbad entfernt und das Rühren bei 25 °C für 10 min fortgesetzt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde in Benzol (25 ml) gelöst, und das Lösungsmittel wurde erneut im Vakuum konzentriert. Das resultierende Säurechlorid wurde in Methylenchlorid (10 ml) gelöst, auf 5 °C abgekühlt und dann mit einer Lösung aus 5-Allyloxy-pyrazin-2-ylamin (238 mg, 1,57 mmol) und Pyridin (0,32 ml, 3,96 mmol) in Methylenchlorid (15 ml) behandelt. Das Gemisch wurde weiter bei 25 °C für 16 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Methylenchlorid (25 ml) verdünnt und mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (25 ml), einer 0,5M wässrigen Salzsäurelösung (25 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (25 ml) gewaschen. Jede wässrige Schicht wurde mit einem weiteren Teil Methylenchlorid (25 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, eluiert mit zunehmenden Konzentrationen Ethylacetat/Hexanen) ergab N-(5-Allyloxy-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid als weißen Schaum (574 mg, 80 %).

[0258] Ein Gemisch aus Kaliumhexacyanoferrat(III) (430 mg, 1,3 mmol), Kaliumcarbonat (180 mg, 1,3 mmol) und (DHQ)₂PHAL (8 mg, 0,010 mmol) wurde mit einer Lösung aus Wasser/tert-Butylalkohol (10 ml, 1:1) behandelt, und das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 5 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 0,2M-Lösung aus Osmiumtetroxid in Toluol (20 µl, 0,004 mmol), gefolgt von einem Gemisch aus N-(5-Allyloxy-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (210 mg, 0,452 mmol) in Wasser/tert-Butylalkohol (3 ml, 1:1), behandelt. Das heterogene Gemisch wurde für 5 min gerührt, das Kühlbad wurde entfernt und das Rühren für 2 h fortgesetzt. Das Gemisch wurde dann unter Rühren mit Ethylacetat (20 ml) und Natriummetabisulfit (150 mg, 0,79 mmol) behandelt und das Rühren für 30 min fortgesetzt. Die Farbe des Reaktionsgemisches änderte sich von gelb zu farblos, und eine definierte wässrige Phase entwickelte sich. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige wurde mit Wasser (25 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (20 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, eluiert mit zunehmenden Konzentrationen Ethylacetat/Hexanen) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-2(R),3-dihydroxy-propoxy]-pyrazin-2-yl]-propionamid (110 mg, 49 %) als weißen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₈CIN₃O₆S (M+H)⁺ 498,1460, gefunden 498,1462. Ein bißchen weniger reines Material (75 mg, 33 %) wurde auch erhalten.

Beispiel 45

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,2-dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0259] Ein Gemisch aus 5-(2-Oxo-ethyl)-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (hergestellt wie in Beispiel 42,

330 mg, 1,83 mmol), p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (35 mg, 0,184 mmol), Trimethylorthoformiat (3 ml, 137 mmol) und Methanol (10 ml) wurde unter Rückfluß für 90 min erhitzt. Das Gemisch wurde im Vakuum zur Trockne konzentriert, und der Rest wurde ferner aus Toluol (10 ml) im Vakuum zur Trockne konzentriert. Der resultierende Rest wurde mit Methylenechlorid (25 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (10 ml) geschüttelt. Die wässerige Phase wurde mit Methylenchlorid (10 ml) rückextrahiert. Jeder Extrakt wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (5 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, im Vakuum konzentriert, wodurch 5-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (325 mg, 78 %) als gelbes Öl erhalten wurde.

[0260] Ein Gemisch aus 5-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-carbonsäuremethylester (320 mg, 1,4 mmol) in einem Gemisch aus Methanol/Tetrahydrofuran/Wasser (5 ml, 3:3:1) wurde mit Kaliumhydroxid (160 mg, 2,4 mmol) behandelt. Nach 60 min wurden die Lösungsmittel im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde ferner aus Toluol (2 × 20 ml) zur Trockne konzentriert, wodurch das Salz (380 mg) als bräunlicher Feststoff erhalten wurde, der ohne weitere Reinigung oder Charakterisierung verwendet wurde.

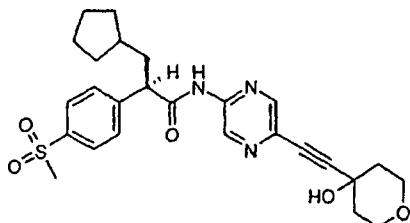
[0261] Eine Suspension aus N,N-Dimethylformamid (10 ml), Diphenylphosphorylazid (0,45 ml, 2,08 mmol) und 5-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-carbonsäure-kaliumsalz (380 mg, 1,4 mmol) wurde bei 25 °C für 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne konzentriert, und der Rest wurde zwischen Ethylacetat (50 ml) und Wasser (25 ml) geteilt. Die organische Schicht wurde mit Wasser (25 ml) gewaschen, und jede wässerige Phase wurde mit einem weiteren Teil Ethylacetat (25 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch das Acylazid als orangefarbenes Öl (209 mg) erhalten wurde. Das Säureazid wurde mit Benzylalkohol (160 µl, 1,54 mmol) behandelt und bei 90 °C für 45 min erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 17 h an einer Vakuumpumpe (25 °C, 1 mmHg) gelassen. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, Blution mit Gradientengemischen aus Ethylacetat/Hexanen) ergab 5-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-yl-carbamidsäurebenzylester (132 mg, 42 %) als weißen Feststoff.

[0262] Eine Lösung aus 5-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-yl-carbamidsäurebenzylester (130 mg, 0,4096 mmol) in Methanol (5 ml) wurde mit 10 % Palladium auf Aktivkohle (30 mg) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter einer Wasserstoffatmosphäre bei 25 °C und Atmosphärendruck für 60 min hydriert. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert, wodurch 5-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-ylamin (75 mg, 100 %) als hellgelbes Öl erhalten wurde.

[0263] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 136 mg, 0,41 mmol) in Methylenchlorid (5 ml) und N,N-Dimethylformamid (2 Tropfen) wurde auf 5 °C abgekühlt und dann mit Oxalylchlorid (75 µl, 0,86 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde bei 5 °C für 5 min gerührt, das Kühlbad wurde entfernt und das Gemisch weitere 10 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Benzol (10 ml) gelöst und das Lösungsmittel erneut im Vakuum konzentriert. Das resultierende Säurechlorid wurde in Methylenchlorid (5 ml) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer Lösung aus 5-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-ylamin (75 mg, 0,41 mmol) und Pyridin (85 µl, 1,05 mmol) in Methylenchlorid (5 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 5 min gerührt, das Kühlbad wurde entfernt und das Rühren für 18 h fortgesetzt. Das Gemisch wurde mit Methylenchlorid (25 ml) verdünnt, und die Lösung wurde nacheinander mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (25 ml), einer 0,5M wässerigen Salzsäurelösung und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (25 ml) gewaschen. Jede wässerige Waschflüssigkeit wurde mit einem weiteren kleinen Teil Methylenchlorid rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, eluiert mit 1/3 bis 1/1 Ethylacetat/Hexanen) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,2-dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (120 mg, 59 %): (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₃H₃₀CIN₃O₅S (M+H)⁺ 496,1668, gefunden 496,1672.

Beispiel 46

3-Cyclopentyl-N-5-[(4-hydroxy-tetrahydropyran-4-yl-ethinyl)pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid

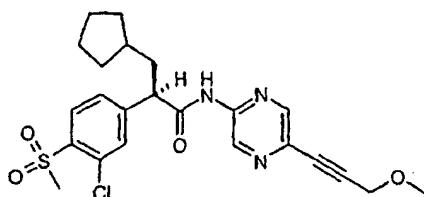


[0264] Eine Lösung aus Tetrahydropyranon (1,25 g, 12,5 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 0,5M-Lösung aus Ethylenmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran (40 ml, 20 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde bei 0 °C für 2 h und bei 25 °C für 4 h gerührt. Das resultierende Gemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit Methanol (10 ml) verdünnt. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde mit einer gesättigten wässerigen Ammoniumchloridlösung und Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde im Vakuum getrocknet, wodurch festes 4-Ethynyl-tetrahydro-pyran-4-ol (1,2 g, 95,2 %) erhalten wurde.

[0265] Eine Suspension aus 2(R)-(4-Methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-5-brom-pyrazin-2-yl-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 3, 452 mg, 1,0 mmol) in Toluol (8 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (2 ml), 4-Ethynyl-tetrahydro-pyran-4-ol (252 mg, 2,0 mmol), Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II)palladium (40 mg) und Kupfer(I)-iodid (20 mg) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C über Nacht gerührt, und ein öliger schwarzer Niederschlag wurde erhalten. Die oberste klare Lösung wurde dekantiert, und der ölige Niederschlag wurde zuerst mit Toluol (8 ml) und dann mit Hexanen/Ethylacetat (2 × 8 ml, 4:1) gespült. Der Rest wurde in Methylenechlorid gelöst und mit Methylenechlorid und einer 0,2N wässerigen Salzsäurelösung extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Ethylacetat) ergab 3-Cyclopentyl-N-5-[(4-hydroxy-tetrahydropyran-4-yl-ethinyl)pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid (390 mg, 78,5 %) als lockeren Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₆H₃₁N₃O₅S (M+H)⁺ 498,2057, gefunden 498,2063.

Beispiel 47

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-methoxy-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



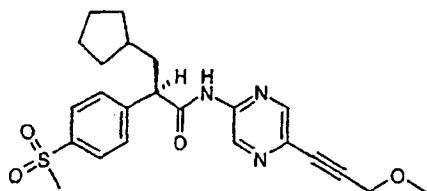
[0266] Eine gerührte Lösung aus Triphenylphosphin (8,57 g, 32,6 mmol) in wasserfreiem Methylenchlorid (110 ml) unter Stickstoff bei 0 °C wurde mit N-Bromsuccinimid (5,80 g, 32,6 mmol) behandelt. Nach 15 min wurde 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (9,00 g, 27,2 mmol) zu der Reaktion zugegeben. Das Gemisch konnte sich auf 25 °C erwärmen. Nach dem Rühren bei 25 °C für 10 min wurde die Reaktion mit 2-Amino-5-brompyrazin (7,92 g, 45,6 mmol), gefolgt von Pyridin (8,79 ml, 108,8 mmol), behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 1,5 h gerührt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion mit Methylenchlorid verdünnt und dann mit einer 1N wässerigen Salzsäurelösung (200 ml), gefolgt von einer 10%igen wässerigen Kaliumcarbonatlösung (100 ml), gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 70–230 Mesh, 30 % Ethylacetat/Hexane) ergab N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (10,02 g, 76 %) als weißen Schaum: Smp. 77–82 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₁₉H₂₁BrClN₃O₃S (M+H)⁺ 486,0249, gefunden 486,0255.

[0267] Eine Suspension aus N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-

tyl-propionamid (486 mg, 1,0 mmol) in Toluol (8 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (2 ml), 3-Methoxypropin (350 mg, 10,0 mmol), Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium(II)palladium (40 mg) und Kupfer(I)-iodid (20 mg) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C über Nacht gerührt, und ein öliger schwarzer Niederschlag wurde erhalten. Die oberste klare Lösung wurde dekantiert, und der ölige Niederschlag wurde mit Toluol (5 ml) gespült. Der Rest wurde in Methylenechlorid gelöst und mit Methylenchlorid und einer 0,2N wässerigen Salzsäurelösung extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (1/3 bis 1/2 Ethylacetat/Hexan) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-methoxy-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (330 mg, 69,5 %) als lockeren Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₃H₂₆ClN₃O₄S (M+H)⁺ 476,1406, gefunden 476,1405.

Beispiel 48

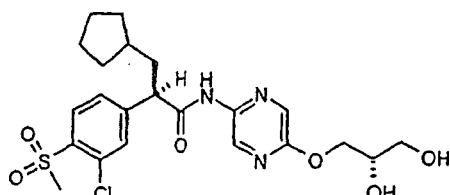
3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(3-methoxyprop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0268] Eine Suspension aus 2(R)-(4-Methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-5-brom-pyrazin-2-yl-propionamid (hergestellt gemäß Beispiel 3, 452 mg, 1,0 mmol) in Toluol (8 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (2 ml), 3-Methoxypropin (700 mg, 10,0 mmol), Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II)palladium (40 mg) und Kupfer(I)-iodid (20 mg) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C über Nacht gerührt, und ein öliger schwarzer Niederschlag wurde erhalten. Die oberste klare Lösung wurde dekantiert, und der ölige Niederschlag wurde zuerst mit Toluol (8 ml) und dann mit Hexanen/Ethylacetat (2 × 8 ml, 8:1) gespült. Der Rest wurde in Methylenchlorid gelöst und mit Methylenchlorid und einer 0,2N wässerigen Salzsäurelösung extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (1/2 Ethylacetat/Hexane) ergab 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(3-methoxyprop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (217 mg, 49,2 %) als lockeren Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₃H₂₇N₃O₄S (M+H)⁺ 442,1795, gefunden 442,1800.

Beispiel 49

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2(S),3-dihydroxy-propoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamid

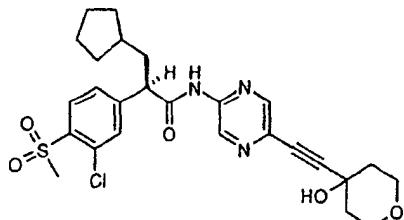


[0269] Ein Gemisch aus Kaliumhexacyanoferrat(III) (430 mg, 1,3 mmol), Kaliumcarbonat (180 mg, 1,3 mmol) und (DHQD)₂PHAL (8 mg, 0,010 mmol) wurde mit einer Lösung aus Wasser/tert-Butylalkohol (10 ml, 1:1) behandelt, und das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 5 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 0,2M-Lösung aus Osmiumtetroxid in Toluol (20 µl, 0,004 mmol), gefolgt von einem Gemisch aus N-(5-Allyloxy-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 44, 210 mg, 0,452 mmol) in Wasser/tert-Butylalkohol (3 ml, 1:1), behandelt. Das heterogene Gemisch wurde für 5 min gerührt, das Kühlbad wurde entfernt und das Rühren für 2 h fortgesetzt. Das Gemisch wurde dann unter Rühren mit Ethylacetat (20 ml) und Natriummetabisulfit (150 mg, 0,79 mmol) behandelt, und das Rühren wurde für 30 min fortgesetzt. Die Farbe des Reaktionsgemisches änderte sich von gelb zu farblos, und eine definierte wässrige Phase entwickelte sich. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige wurde mit Wasser (25 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die Extrakte wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (20 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, eluiert mit zunehmenden Konzentrationen Ethylacetat/Hexanen) ergab unreines

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2(S),3-dihydroxy-propoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamid (80 mg) als weißen Schaum. Die erneute Reinigung unter denselben Bedingungen ergab reines 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2(S),3-dihydroxy-propoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamid (40 mg, 18,6 %) als farblosen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₈CIN₃O₆S (M+H)⁺ 498,1460, gefunden 498,1468.

Beispiel 50

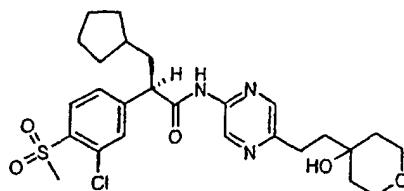
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-tetrahydropyran-4-yl-ethinyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0270] Eine Suspension aus N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 47, 486 mg, 1,0 mmol) in Toluol (8 ml) wurde mit N,N-Diisopropyl-ethylamin (2 ml), 4-Ethynyl-tetrahydropyran-4-ol (hergestellt wie in Beispiel 46, 252 mg, 2,0 mmol), Kupfer(I)-iodid (20 mg) und Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II)palladium (40 mg) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C über Nacht gerührt, und ein öliger schwarzer Niederschlag wurde erhalten. Die oberste klare Lösung wurde dekantiert, und der ölige Niederschlag wurde zuerst mit Toluol (5 ml) und dann mit Hexanen (5 ml) gespült. Der Rest wurde in Methylenechlorid gelöst und mit Methylenchlorid und einer 0,2N wässrigeren Salzsäurelösung extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigeren Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (2/1 Ethylacetat/Hexane) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-tetrahydropyran-4-yl-ethinyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (474 mg, 89,3 %) als lockeren Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₃H₃₀CIN₃O₄S (M+H)⁺ 532,1668, gefunden 532,1675.

Beispiel 51

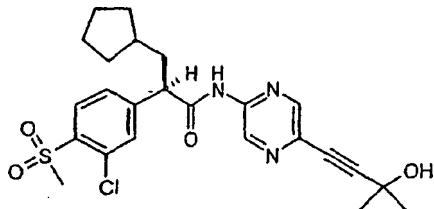
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-tetrahydropyran-4-yl-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0271] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-tetrahydropyran-4-yl-ethinyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 50, 200 mg, 0,376 mmol) in Methanol (30 ml) wurde mit 10 % Palladium auf Aktivkohle (39 mg) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf einen Parr-Schüttler unter einer Wasserstoffatomsphäre von 50 psi für 4 h gegeben. Das Gemisch wurde filtriert, und die Lösungsmittel wurden im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-tetrahydropyran-4-yl-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (169 mg, 84 %) als lockeren Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₆H₃₄CIN₃O₅S (M+H)⁺ 536,1981, gefunden 536,1988.

Beispiel 52

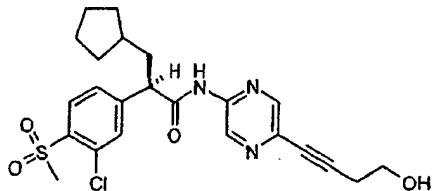
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-3-methyl-but-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0272] Eine Suspension aus N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 47, 486 mg, 1,0 mmol) in Toluol (8 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (2 ml), 3-Hydroxy-3-methylbutin (168 mg, 2,0 mmol), Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II)palladium (40 mg) und Kupfer(I)-iodid (20 mg) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C über Nacht gerührt, und ein öliger schwarzer Niederschlag wurde erhalten. Die oberste klare Lösung wurde dekantiert, und der ölige Niederschlag wurde zuerst mit Toluol (5 ml) und dann mit Hexanen (5 ml) gespült. Der Rest wurde in Methylenechlorid gelöst und mit Methylenchlorid und einer 0,2N wässrigen Salzsäurelösung extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Elution mit 1/1 Ethylacetat/Hexanen) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-3-methyl-but-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (412 mg, 84 %) als lockeren Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₄H₂₈ClN₃O₄S (M+H)⁺ 490,1562, gefunden 490,1553.

Beispiel 53

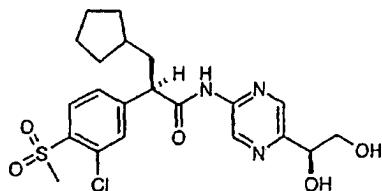
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-but-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0273] Eine Suspension aus N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 47, 729 mg, 1,5 mmol) in Toluol (8 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (2 ml), 4-Hydroxybutin (210 mg, 3,0 mmol), Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II)palladium (60 mg) und Kupfer(I)-iodid (30 mg) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C über Nacht gerührt, und ein öliger schwarzer Niederschlag wurde erhalten. Die oberste klare Lösung wurde dekantiert, und der ölige Niederschlag wurde zuerst mit Toluol (5 ml) und dann mit Hexanen (5 ml) gespült. Der Rest wurde in Methylenechlorid gelöst und mit Methylenchlorid und einer 0,2N wässrigen Salzsäurelösung extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Elution mit 1/1 Ethylacetat/Hexanen) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-but-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (650 mg, 88,4 %) als lockeren Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₃H₂₆ClN₃O₄S (M+H)⁺ 476,1406, gefunden 476,1395.

Beispiel 54

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-ethyl)- pyrazin-2-yl]-propionamid



[0274] Diese Verbindung wurde durch eine lineare Synthese (Verfahren A) und eine konvergente Synthese (Verfahren B) hergestellt.

Verfahren A:

[0275] Eine Lösung aus 2-Amino-5-brompyrazin (500 mg, 2,87 mmol) in N,N-Dimethylformamid (15 ml) wurde mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (66 mg, 0,06 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (1,25 ml, 7,18 mmol), Lithiumchlorid (426 mg, 0,06 mmol) und Vinyltrin-butylzinn (840 µl, 2,87 mmol) behandelt, und die Reaktion wurde bei 120 °C für 4 h erhitzt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion auf 25 °C abgekühlt, mit einer gesättigten wässerigen Kaliumfluoridlösung (10 ml) behandelt, und bei 25 °C über Nacht für 16 h gerührt. Die Lösung wurde dann mit Methylenechlorid (25 ml) verdünnt und mit Methylenechlorid (3 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 40/60 zu 20/80 Hexane/Ethylacetat) ergab 2-Amino-5-vinylpyrazin (211 mg, 61 %) als hellgelben Feststoff: EI-HRMS m/e ber. für C₆H₇N₃ (M⁺) 121,0640, gefunden 121,0642.

[0276] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 470 mg, 1,42 mmol) in Methylenchlorid (7 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 2,0M-Lösung aus Oxalylchlorid in Methylenchlorid (817 µl, 1,63 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt, im Vakuum konzentriert und mit Methylenchlorid (3 × 2 ml) azeotrop gemacht. Das resultierende Öl wurde dann in Tetrahydrofuran (10 ml) bei 25 °C gelöst und dann tropfenweise mit einer Lösung aus 2-Amino-5-vinylpyrazin (207 mg, 1,71 mmol) und 2,6-Lutidin (198 µl, 1,71 mmol) in Tetrahydrofuran (8 ml) mittels eines Zugabettchers behandelt. Die resultierende wolkige Lösung wurde dann bei 25 °C über Nacht für 16 h gerührt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion mit Wasser (10 ml) verdünnt und dann mit Methylenechlorid (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 65/35 zu 20/80 Hexane/Ethylacetat) ergab das 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonylphenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-vinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (472 mg, 77 %) als hellgelben Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₄CIN₃O₃S (M+H)⁺ 434,1300, gefunden 434,1301.

[0277] Ein Gemisch aus Kaliumhexacyanoferrat(III) (375 mg, 1,14 mmol), Kaliumcarbonat (160 mg, 1,16 mmol) und (DHQ)₂PHAL (7 mg, 0,00898 mmol) wurde mit einer Lösung aus Wasser/tert-Butylalkohol (10 ml, 1:1) behandelt und bei 25 °C für 5 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 0,2M-Lösung aus Osmiumtetroxid in Toluol (17 µl, 0,0034 mmol), gefolgt von einem Gemisch aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-vinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (175 mg, 0,374 mmol) in Wasser/tert-Butylalkohol (2 ml, 1:1), behandelt. Das heterogene Gemisch wurde für 10 min gerührt, und das Kühlbad wurde entfernt. Nach 30 min gab es noch immer ungelöstes Vinylsubstrat, und eine weitere Menge tert-Butylalkohol (2 ml) wurde zu dem Reaktionsgemisch zugegeben. Das Röhren wurde für 18 h fortgesetzt. Das Gemisch wurde dann unter Röhren mit Ethylacetat (20 ml) und Natriummetabisulfit (150 mg, 0,79 mmol) behandelt, und das Röhren wurde für 15 min fortgesetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (2 × 25 ml) gewaschen. Jede wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (25 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 1/3 zu 1/1 Ethylacetat/Hexane) ergab das 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (50 mg) als farblosen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₆CIN₃O₅S (M+H)⁺ 468,1355, gefunden 468,1360.

Verfahren B:

[0278] Eine Lösung aus 2-Amino-5-brompyrazin (10,00 g, 57,47 mmol) und Pyridin (5,6 ml, 68,96 mmol) in Methylenechlorid (144 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann langsam mit Trimethylacetylchlorid (8,6 ml, 68,96 mmol) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt und konnte sich dann auf 25 °C erwärmen, während es 18 h gerührt wurde. Zu diesem Zeitpunkt enthielt das Reaktionsgemisch noch immer das Ausgangsmaterial 2-Amino-5-brompyrazin. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer weiteren Menge Trimethylacetylchlorid (4,3 ml, 34,48 mmol) behandelt und dann bei 25 °C für 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde darin im Vakuum konzentriert, wodurch Methylenchlorid entfernt wurde. Der resultierende Rest wurde mit Ethylacetat (700 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit einer 1N wässrigen Salzsäurelösung (2 × 200 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (1 × 200 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 65M, Silica, 10 % Ethylacetat/Hexane) ergab N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-2,2-dmethyl-propionamid (12,19 g, 82 %) als weißen Feststoff: Smp. 122–124 °C; (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₉H₁₂BrN₃O (M+H)⁺ 258,0237, gefunden 258,0240.

[0279] Ein Gemisch aus N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-2,2-dmethyl-propionamid (29,67 g, 114,9421 mmol), Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)dichlormethan-Addukt (0,95 g, 1,1633 mmol), Triethylamin (17,6 ml, 126,2733 mmol) und Kaliumvinyltrifluorborat (19,25 g, 143,7103 mmol) in Ethanol (245 ml) wurde bei 100 °C für 90 min erhitzt. Zu diesem Zeitpunkt konnte sich das Reaktionsgemisch auf 25 °C abkühlen und wurde dann im Vakuum konzentriert. Die resultierende orangefarbene Aufschlämmung wurde mit Methylenchlorid (200 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit einer 1N wässrigen Salzsäurelösung (2 × 200 ml), einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (1 × 200 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (1 × 200 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Schichten wurden mit Methylenchlorid (1 × 200 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Magnesiumchlorid und Entfärbungskohle getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 75S, Silica, 100 % Hexane bis 10 % Ethylacetat/Hexane) ergab 2,2-Dimethyl-N-(5-vinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (21,64 g, 92 %) als gebrochen-weißen Feststoff: Smp. 80,4–81,8 °C; EI-HRMS m/e ber. für C₁₁H₁₅N₃O (M⁺) 205,1215, gefunden 205,1214.

[0280] Ein Gemisch aus Kaliumhexacyanoferrat(III) (148,74 g, 450 mmol), Kaliumcarbonat (62,25 g, 450 mmol) und (DHQ)₂PHAL (2,6 g, 3,34 mmol) wurde mit einer Lösung aus Wasser/tert-Butylalkohol (2 l, 1:1) behandelt, und das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 5 °C abgekühlt, mit einer 0,2M-Lösung aus Osmiumtetroxid in Toluol (7,5 ml, 1,5 mmol) behandelt, und dann mit 2,2-Dimethyl-N-(5-vinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (30,8 g, 150 mmol), welches teilweise in Wasser/tert-Butylalkohol (150 ml, 1:1) gelöst war, behandelt. Das Gemisch wurde bei 4–5 °C für 18 h unter Verwendung eines Neslab-Endocal-Kühlsystems zur Kontrolle der Temperatur gerührt. Unter Rühren bei 4–5 °C wurde das Gemisch dann langsam mit Natriummetabisulfit (35 g, 184 mmol) behandelt, was zu einer Aufschäumung führte. Das Kühlbad wurde entfernt und das Rühren für 15 min fortgesetzt. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat (600 ml) extrahiert. Jede organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (500 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch N-[5-(1(S),2-Dihydroxy-ethyl)pyrazin-2-yl]-2,2-dimethyl-propionamid (46 g, 100 %) als rotes Öl erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0281] Eine Lösung aus N-[5-(1(S),2-Dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-2,2-dimethylpropionamid (46 g, ein wenig mit Lösungsmittel befeuchtet, ~170 mmol) in Tetrahydrofuran (275 ml) wurde mit 2,2-Dimethoxypropan (225 ml, 1,88 mol) und p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (3,4 g, 17,9 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 16,5 h gerührt, wobei Dünnenschichtchromatographie zu diesem Zeitpunkt zeigt, daß die Reaktion zur Bildung eines weniger polaren Produktes beendet war. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde in Methylenchlorid (600 ml) gelöst. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (250 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (250 ml) gewaschen. Jede wässrige Schicht wurde mit Methylenchlorid (250 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Natriumsulfat (35 mg) und Norit A-Aktivkohle (8 g) gerührt und dann durch ein Pad aus Celite filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum auf ein Gewicht von etwa 250 g konzentriert. Das Material wurde mit Diethylether (300 ml) behandelt, und das Gemisch wurde erneut im Vakuum auf ein Gewicht von etwa 350 g konzentriert, wobei zu diesem Zeitpunkt die Kristallisation begann. Das Gemisch wurde in einem Kühlschrank (4 °C) für 4 h gelagert und filtriert. Die Feststoffe wurden in einem Vakuumofen bei 30 °C für 16 h getrocknet, wodurch weiße Kristalle (32,3 g, 68 %), Smp. 144–144,5 °C erhalten wurden. Die Sammlung eines weiteren Kristallisierungsproduktes aus der Stammlauge ergab weiße Kristalle (9,5 g, 20 %), die in bezug auf die Reinheit mit dem ersten Kristallisierungsprodukt vergleichbar waren. Die Hochleistungsflüs-

sigchromatographie-Analyse mit einer chiralen Säule zeigte, daß beide Kristallisationsprodukte im Vergleich zu einer echten Racematprobe 100 % ee waren. Die beiden Kristallisationsprodukte wurden vereinigt, wodurch das gewünschte N-[5-(S)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl]-pyrazin-2-yl]-2,2-dimethyl-propionamid erhalten wurde.

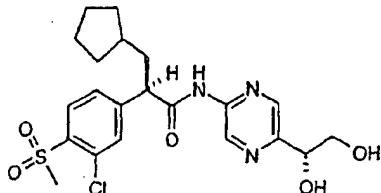
[0282] Ein Gemisch aus N-[5-((S)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-pyrazin-2-yl]-2,2-dimethyl-propionamid (8,4 g, 30,7 mmol) und Kaliumcarbonat (4,32 g, 31,2 mmol) in Methanol (150 ml) wurde bei 25 °C für 16,5 h gerührt, wobei Dünnschichtchromatographie zu diesem Zeitpunkt auf die teilweise Umwandlung zu einem stärker polaren Produkt schließen ließ. Um Epimerisierung an dem stereogenen Zentrum zu vermeiden, wurde die Reaktion abgebrochen, bevor sie vollständig war. Demgemäß wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck bei 25 °C entfernt. Der resultierende Rest wurde erneut im Vakuum aus Ethylacetat (50 ml) konzentriert. Das Material wurde unter Verwendung von Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, Ethylacetat) gereinigt. Die zuvor gesammelten Fraktionen ermöglichten die Gewinnung des nicht umgesetzten Ausgangspivaloylamids als weißen Feststoff (2,0 g, 24 %). Die späteren Fraktionen wurden im Vakuum konzentriert, wodurch 5-((S)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-pyrazin-2-ylamin (3,7 g, 63 %) als hellgelbes Öl erhalten wurde. Die Hochleistungsflüssigchromatographie-Analyse mit einer chiralen Säule zeigte 100 % ee.

[0283] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 6,29 g, 19,01 mmol) und N,N-Dimethylformamid (2 Tropfen) in Methylenchlorid (70 ml) wurde bei 2 °C gerührt und dann mit Oxalylchlorid (4,15 ml, 45,7 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde bei 2 °C für 5 min und bei 25 °C für 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Benzol (25 ml) gelöst, und das Eindampfen wurde wiederholt. Das resultierende Säurechlorid wurde in Methylenchlorid (40 ml) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer Lösung, bestehend aus 5-((S)-2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-pyrazin-2-ylamin (3,65 g, 18,95 mmol), Pyridin (4,6 ml, 56,9 mmol) und Methylenchlorid (40 ml), behandelt. Das Gemisch wurde für 16 h gerührt ohne das Kühlbad aufzufüllen. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit einer 1N wässerigen Salzsäurelösung (100 ml) behandelt. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit Methylenchlorid (75 ml) extrahiert. Die organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (100 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 1/1 Ethylacetat/Hexane) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (8,9 g, 92 %) als weißen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₄H₃₀ClN₃O₅S (M+H)⁺ 508,1668, gefunden 508,1671.

[0284] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-((S)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (8,85 g, 17,4 mmol) in Tetrahydrofuran (50 ml) wurde mit einer 1N wässrigeren Salzsäurelösung (50 ml) behandelt. Das resultierende milchige Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C gerührt, und innerhalb von 15 min wurde das milchige Reaktionsgemisch klar. Das Röhren wurde bei 25 °C für 16 h fortgesetzt. Die Reaktion wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde mit Methylenchlorid (1 × 100 ml, dann 2 × 50 ml) extrahiert. Jeder organische Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigeren Natriumbicarbonatlösung (50 ml) und einer gesättigten wässrigeren Natriumchloridlösung (50 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 1/1 Ethylacetat/Hexane, dann 100 % Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (7,15 g, 88 %) als farblosen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₆ClN₃O₅S (M+H)⁺ 468,1355, gefunden 468,1360.

Beispiel 55

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-1(R),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid

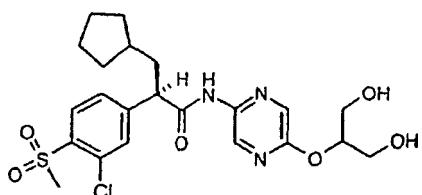


[0285] Ein Gemisch aus Kaliumhexacyanoferrat(III) (365 mg, 1,10 mmol), Kaliumcarbonat (155 mg, 1,12 mmol) und (DHQD)₂PHAL (7 mg, 0,00898 mmol) wurde mit einer Lösung aus Wasser/tert-Butylalkohol (10 ml,

1:1) behandelt, und das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 5 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 0,2M-Lösung aus Osmiumtetroxid in Toluol (17 µl, 0,0034 mmol), gefolgt von einem Gemisch aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-vinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (175 mg, 0,374 mmol) in Wasser/tert-Butylalkohol (2 ml, 1:1), behandelt. Das heterogene Gemisch wurde für 10 min gerührt, das Kühlbad wurde entfernt und das Röhren für 18 h fortgesetzt. Das Gemisch wurde dann unter Röhren mit Ethylacetat (20 ml) und Natriummetabisulfit (150 mg, 0,79 mmol) behandelt und das Röhren für 15 min fortgesetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (2 × 25 ml) gewaschen. Jede wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (25 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 1/3 Ethylacetat/Hexane bis 100 % Ethylacetat) ergab das 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (65 mg) als farblosen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₆CIN₃O₅S (M+H)⁺ 468,1355, gefunden 468,1359.

Beispiel 56

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0286] Eine Suspension aus 5-Chlor-pyrazin-2-carbonsäure (hergestellt wie in Beispiel 29, 1,00 g, 6,33 mmol) in Methylenchlorid (30 ml) wurde mit 1,3-Dibenzoyloxy-2-propanol (2,06 g, 7,57 mmol), Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinsäurechlorid (1,61 g, 6,34 mmol) und Triethylamin (1,83 ml, 12,66 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C über Nacht gerührt. Die Lösung wurde mit Methylenchlorid und einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Wasser, einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung, einer 1N Salzsäurelösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 3/1 Hexane/Ethylacetat) ergab den 5-Chlorpyrazin-2-carbonsäure-2-benzoyloxy-1-benzoyloxymethylester (1,45 g, 55,7 %) als farbloses Öl.

[0287] Eine Lösung aus 1,3-Dibenzoyloxy-2-propanol (2,815 g, 10,35 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (30 ml) wurde mit Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 0,345 g, 8,62 mmol) behandelt. Die Lösung wurde bei 0 °C für 10 min und dann bei 25 °C für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit einer Lösung aus 5-Chlorpyrazin-2-carbonsäure-2-benzoyloxy-1-benzoyloxymethyl-ethylester (1,43 g, 3,45 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 1 h gerührt und dann unter Rückfluß für 2 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde in Wasser (30 ml) und einer 1N wässrigen Natriumhydroxidlösung (5 ml) suspendiert. Dieses Gemisch wurde auf 80 °C erhitzt, während es 3 h gerührt wurde, wobei Dünnschichtchromatographie zu diesem Zeitpunkt eine unvollständige Hydrolyse zeigte, so daß weiteres Tetrahydrofuran (10 ml) und Methanol (10 ml) zugegeben wurden, und das Gemisch unter Rückfluß für 6 h erhitzt wurde, bis der gesamte Ester hydrolysiert war. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde in Wasser (100 ml) suspendiert. Das Gemisch wurde mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit einer 1N wässrigen Salzsäurelösung angesäuert und mit Diethylether extrahiert. Die organische Schicht wurde im Vakuum konzentriert, wodurch 5-[(2-Benzyl-1-benzoyloxy-1-benzoyloxymethyl)-ethoxy-pyrazin]-2-carbonsäure (440 mg, 32 %) als Öl erhalten wurde.

[0288] Eine Lösung aus 5-[(2-Benzyl-1-benzoyloxy-1-benzoyloxymethyl)-ethoxy-pyrazin]-2-carbonsäure (0,44 g, 1,11 mmol) in tert-Butylalkohol (5 ml) wurde mit Diphenylphosphorylazid (0,24 ml, 1,11 mmol) und Triethylamin (0,16 ml, 1,11 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 30 min gerührt und dann unter Rückfluß für 5 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde mit Methylenchlorid und einer 0,1N wässrigen Salzsäurelösung extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen und dann im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 4/1 Hexane/Ethylacetat) ergab [5-(2-Benzyl-1-benzoyloxy-1-benzoyloxymethyl-ethoxy)-pyrazin-2-yl]-carbamidsäure-tert-butylester (163,2 mg, 31,4 %) als hellgelbes Öl.

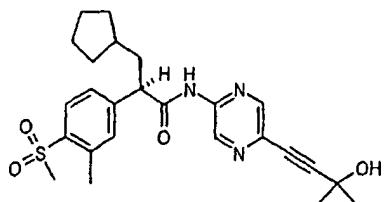
[0289] Eine Lösung aus [5-(2-Benzylxyloxy-1-benzylxymethyl-ethoxy)-pyrazin-2-yl]-carbamidsäure-tert-butyester (163 mg) in Methylenchlorid (4 ml) wurde mit Trifluoressigsäure (1 ml) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C über Nacht gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde mit Methylenchlorid und einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 2-Amino-5-[(2-benzylxyloxy-1-benzylxymethyl)-ethoxy]-pyrazin als Öl (111 mg) erhalten wurde.

[0290] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (101 mg, 0,3061 mmol) in Methylenchlorid (3 ml) wurde mit Oxalylchlorid (55 µl, 0,6122 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 2 h gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde im Vakuum über Nacht getrocknet. Der Rest wurde dann in Benzol gelöst, und die Lösungsmittel wurden im Vakuum konzentriert. Der resultierende Rest wurde im Vakuum getrocknet. Dieses Material wurde in Methylenchlorid (4 ml) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer Lösung aus 2-Amino-5-[(2-benzylxyloxy-1-benzylxymethyl)-ethoxy]-pyrazin (111 mg, 0,3041 mmol) und Pyridin (50 µl) in Methylenchlorid (2 ml) behandelt. Das Eisbad wurde entfernt, und die Lösung wurde bei 25 °C über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit Methylenchlorid und einer 0,2N wässerigen Salzsäurelösung extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 2/1 Hexane/Ethylacetat) ergab N-[5-(2-Benzylxyloxy-1-benzylxymethyl)-ethoxy-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (179,3 mg, 87 %) als Öl.

[0291] Eine Lösung aus N-[5-(2-Benzylxyloxy-1-benzylxymethyl)ethoxy-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid (179 mg) in Methanol (30 ml) und Tetrahydrofuran (2 ml) wurde mit 10 % Palladium auf Aktivkohle (105 mg) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf einen Parr-Schüttler unter einer Wasserstoffatmosphäre von 50 psi für 5 h gegeben, bis das gesamte Ausgangsmaterial verbraucht war. LC-MS zeigte das gewünschte Produkt und das dechlorierte Nebenprodukt (Verhältnis von 5:1). Die beste Bedingung für Dünnschichtchromatographietrennung der beiden Verbindungen war Ethylacetat/Hexane/Isopropanol (20:5:1) mit Rf-Werten von 0,27 und 0,21. Das Rohmaterial wurde unter Verwendung von Hochleistungsflüssigchromatographie (Diolsäule unter Verwendung eines linearen Gradienten von 40 % bis 90 % Ethylacetat in Hexanen in 20 min) gereinigt. Die erste eluierte Verbindung ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamid (45 mg) als farblosen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₈ClN₃O₆S (M+H)⁺ 498,1460, gefunden 498,1451.

Beispiel 57

3-Cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-3-methyl-but-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl-phenyl)-propionamid



[0292] Eine Lösung aus o-Thiocresol (5 g, 40 mmol) in Aceton (50 ml) wurde mit Kaliumcarbonat (22 g, 159 mmol), gefolgt von Iodmethan (16 ml, 257 mmol), behandelt. Eine Exotherme, die zu einem Temperaturanstieg (~38–40 °C) führte, folgte. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 17 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde mit Methylenchlorid (100 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (50 ml) geschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit Methylenchlorid (50 ml) rückextrahiert. Jede organische Phase wurde erneut mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (25 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 1-Methyl-2-thiomethylbenzol (5,5 g, 100 %) als hellgelbes Öl erhalten wurde.

[0293] Eine Suspension aus Aluminiumchlorid (7 g, 52,5 mmol) in Methylenchlorid (25 ml) wurde auf 3 °C abgekühlt. Separat wurde die reine Flüssigkeit 1-Methyl-2-thiomethyl-benzol (5,5 g, 40 mmol) auf 5 °C abgekühlt und dann tropfenweise mit Ethyloxalylchlorid (4,7 ml, 42,06 mmol) behandelt. Als die Zugabe beendet war, wurde das so gebildete Gemisch mittels einer Spritze zu der abgekühlten Aluminiumchlorid-methylenchlorid-suspension zugegeben. Eine kräftige Entwicklung von Chlorwasserstoffgas wurde beobachtet. Das Reaktions-

gemisch wurde bei 5 °C für 5 min gerührt. Das Kühlbad wurde entfernt und das Rühren für 18 h fortgesetzt. Die Reaktion wurde dann wieder auf 10 °C abgekühlt und tropfenweise mit einer 2N wässrigen Salzsäurelösung (40 ml) behandelt. Bei den ersten 10 zugegebenen Millilitern trat eine schnelle Gasentwicklung auf. Die Methylenchloridphase wurde abgetrennt, und die wässrige Phase wurde mit Methylenchlorid (2 × 35 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden im Vakuum konzentriert, wodurch (4-Methansulfanyl-3-methyl-phenyl)-oxo-essigsäureethylester (~9,5 g) als gelbes Öl erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0294] Ein Gemisch aus (4-Methansulfanyl-3-methyl-phenyl)-oxo-essigsäureethylester (9,5 g, 39,8 mmol) und einer 6N wässrigen Salzsäurelösung (25 ml) wurde unter Rückfluß (104–105 °C) für 4 h erhitzt. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (25 ml) behandelt, und die Badtemperatur wurde auf 125 °C erhöht. Das Erhitzen und Rühren wurde für 8 h fortgesetzt. Das Erhitzen wurde dann abgebrochen, und das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser (10 ml) und Toluol (10 ml) verdünnt. Ein gelber Feststoff fiel aus. Nach dem Setzen lassen für mehrere Stunden wurde der Feststoff filtriert, mit Wasser gewaschen und dann luftgetrocknet, wodurch (4-Methansulfanyl-3-methyl-phenyl)-oxo-essigsäure (9,5 g, ein wenig feucht) erhalten wurde, die ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0295] Eine Suspension aus (4-Methansulfanyl-3-methyl-phenyl)-oxo-essigsäure (9,0 g, 38 mmol) in Toluol (25 ml) wurde mit 2-Ethoxyethanol (5 ml, 51,6 mmol) behandelt, und das Gemisch wurde klar. Das Reaktionsgemisch wurde dann tropfenweise mit Hydrazinmonohydrat (2,3 ml, 48 mmol) über 5 min behandelt. Das Reaktionsgemisch veränderte sich von einer braunen Flüssigkeit zu einer orangefarbenen Flüssigkeit und schließlich zu einer tieforangefarbenen Suspension. Das Reaktionsgemisch wurde in ein auf 105 °C eingestelltes Ölbad gegeben. Die Innentemperatur der Reaktion stieg über 8 min auf 90 °C. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Reaktionsgemisch nach und nach mit einer wässrigen Kaliumhydroxidlösung (50 % Gew./Vol., 62 mmol) über 10 min behandelt, wobei die Innentemperatur bei über 90 °C gehalten wurde. Die Badtemperatur wurde auf 115 °C erhöht, und eine kontrollierte Ammoniakgasentwicklung wurde beobachtet. Das Wasser wurde mittels eines Dean-Stark-Destillieraufsatzen azeotrop destilliert. Nach 90 min erreichte die Innentemperatur der Reaktion 106 °C. Das Gemisch konnte sich abkühlen und wurde dann im Vakuum auf etwa das halbe Volumen konzentriert. Das Gemisch wurde auf 80 °C abgekühlt und dann langsam mit einer 6N wässrigen Salzsäurelösung (12,5 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 25 °C abgekühlt und mit Diethylether (3 × 50 ml) extrahiert. Jeder organische Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (25 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch ein gelber Halb-Feststoff (7 g) erhalten wurde. Dieser Feststoff wurde in Diethylether (30 ml) gelöst, mit Hexanen (40 ml) behandelt und konnte kristallisieren. Filtration bei zwei Kristallisationsprodukten ergab (3-Methyl-4-methylsulfanyl-phenyl)-essigsäure (4,27 g, 54 %) als gelben Feststoff.

[0296] Ein Gemisch aus (3-Methyl-4-methylsulfanyl-phenyl)-essigsäure (1,55 g, 7,89 mmol) und Kaliumcarbonat (2,75 g, 19,89 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde bei 25 °C für 15 min gerührt. Die Suspension wurde unter Argon auf –15 °C abgekühlt und dann tropfenweise mittels einer Spritze mit Trimethylacetylchlorid (1,02 ml, 8,28 mmol) über 2 min behandelt. Das Rühren wurde für 20 min fortgesetzt, und dann wurde das Reaktionsgemisch mit (1R,2R)-(–)-Pseudoephedrin (1,7 g, 10,28 mmol) portionsweise über 3 min behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde in ein Kühlbad bei 0 °C gegeben und für 90 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Wasser (10 ml) und Toluol (25 ml) behandelt. Die Schichten wurden getrennt, und die wässrige Schicht wurde mit Toluol (2 × 25 ml) extrahiert. Jeder organische Extrakt wurde mit je 25 ml einer 1N wässrigen Schwefelsäurelösung, einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung, einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonat- und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch das nicht gereinigte rohe Produkt (2,75 g) als bernsteinfarbenes Öl erhalten wurde, welches beim Stehenlassen kristallisierte. Die feste Masse wurde beim Rühren mit Diethylether (25 ml) aufgeschlossen und filtriert. Das feste Produkt wurde mit Diethylether/Hexanen (1:1) gewaschen und getrocknet, wodurch N-[2(R)-Hydroxy-1(R)-methyl-2(R)-phenyl-ethyl]-N-methyl-2-(3-methyl-4-methylsulfanyl-phenyl)-acetamid (2,17 g, 80 %) als gebrochen-weiße Kristalle erhalten wurde: Smp. 104–105 °C.

[0297] Eine Lösung aus N-[2(R)-Hydroxy-1(R)-methyl-2(R)-phenyl-ethyl]-N-methyl-2-(3-methyl-4-methylsulfanyl-phenyl)-acetamid (1,0 g, 2,91 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde unter Argon auf –25 °C abgekühlt und dann langsam mit einer 1,0 M-Lösung aus Lithiumbis(trimethylsilyl)amid in Tetrahydrofuran (6,1 ml, 6,1 mmol) behandelt, während die Temperatur unter –15 °C gehalten wurde. Das Kühlbad wurde entfernt, und die Reaktionstemperatur konnte auf 0 °C ansteigen, wo sie für 20 min gehalten wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Reaktionsgemisch mittels einer Spritze mit einer Lösung aus Iodmethylocyclopantan (hergestellt wie in Beispiel 1, 0,75 g, 3,57 mmol) in 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (0,75 ml, 6,2

mmol) über 2 min behandelt. Das Gemisch wurde bei 0 °C für 2,5 h gerührt, wobei das Reaktionsgemisch zu diesem Zeitpunkt mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (30 ml) gequencht und mit Toluol (50 ml) extrahiert wurde. Die organische Phase wurde mit einer 1N wässerigen Salzsäurelösung (30 ml), einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (30 ml), einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonat- (50 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (30 ml) gewaschen. Jede wässerige Waschflüssigkeit wurde mit Toluol (20 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch ein roher weißer Feststoff erhalten wurde. Dieses Material wurde in warmer Diethylether (20 ml) gelöst, mit Hexanen (15 ml) behandelt und konnte kristallisiert. Der Feststoff wurde filtriert, mit einer kalten Lösung aus Diethylether/Hexan (1:1) gewaschen und luftgetrocknet, wodurch 3-Cyclopentyl-N-[2(R)-hydroxy-1(R)-methyl-2(R)-phenyl-ethyl]-N-methyl-2(R)-(3-methyl-4-methylsulfanyl-phenyl)-propionamid (820 mg, 66 %) als kristalliner Feststoff erhalten wurde.

[0298] Ein Gemisch aus 3-Cyclopentyl-N-[2(R)-hydroxy-1(R)-methyl-2(R)-phenyl-ethyl]-N-methyl-2(R)-(3-methyl-4-methylsulfanyl-phenyl)-propionamid (800 mg, 1,87 mmol) in Dioxan (2 ml) wurde mit einer 9N wässerigen Schwefelsäurelösung (2 ml) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 108–110 °C für 16 h erhitzt. Die abgekühlte Reaktion wurde zwischen Wasser (20 ml) und Ethylacetat (30 ml) geteilt. Die wässerige Phase wurde mit Ethylacetat (2 × 30 ml) extrahiert. Jede organische Schicht wurde mit einem kleinen Teil einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 3-Cyclopentyl-2(R)-(3-methyl-4-methylsulfanyl-phenyl)-propionsäure (550 mg, 100 %) als bernsteinfarbener Feststoff erhalten wurde.

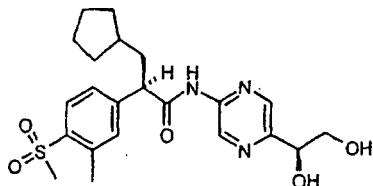
[0299] Eine Suspension aus 3-Cyclopentyl-2(R)-(3-methyl-4-methylsulfanyl-phenyl)-propionsäure (510 mg, 1,83 mmol) in 98%iger Ameisensäure (4 ml) wurde mit einer 30%igen wässerigen Wasserstoffperoxidlösung (0,75 ml, 6,2 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 90 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde mit Wasser (20 ml) gerührt. Der Feststoff wurde filtriert und mit Wasser gewaschen. Das resultierende Material wurde in Methylenechlorid gelöst, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der trockene Rest wurde aus Diethylether/Hexanen umkristallisiert, wodurch 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl-phenyl)-propionsäure (406 mg, 71 %) als weiße Kristalle erhalten wurde: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₁₆H₂₂O₄S (M+Na)⁺ 333,1131, gefunden 333,1134.

[0300] Eine Lösung aus 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl-phenyl)-propionsäure (310 mg, 1,0 mmol) in Methylenchlorid (5 ml) wurde mit Oxalylchlorid (0,175 ml, 2,0 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) behandelt. Die Lösung wurde bei 25 °C für 45 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde in Toluol suspendiert. Das Toluol wurde ferner im Vakuum konzentriert. Der resultierende Rest wurde im Vakuum getrocknet. Das wachsartige Material wurde in Methylenchlorid (5 ml) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer Lösung aus 2-Amino-5-brompyrazin (1,74 g, 1,0 mmol) und Pyridin (0,121 ml, 1,5 mmol) in Methylenchlorid (5 ml) behandelt. Das Gemisch wurde bei 0 °C für 20 min und dann bei 25 °C für 3 h gerührt. Die Lösung wurde mit Methylenchlorid und Wasser extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer 1N wässerigen Salzsäurelösung, einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung, einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 1/2 Ethylacetat/Hexane) ergab das N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-3-cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl-phenyl)-propionamid (391 mg, 84 %) als lockeren Feststoff.

[0301] Ein Gemisch aus N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-3-cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl-phenyl)-propionamid (120 mg, 0,257 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (0,5 ml, 2,87 mmol) und 3-Hydroxy-3-methylbutin (90 mg, 1,07 mmol) in Toluol (2 ml) wurde mit Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II)palladium (11 mg, 0,0157 mmol) und Kupfer(I)-iodid (5,5 mg, 0,0288 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde zwischen Methylenchlorid (25 ml) und einer 0,2M wässerigen Salzsäurelösung (20 ml) geteilt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (20 ml) gewaschen, und jede wässerige Phase wurde mit einem kleinen Volumen Methylenchlorid rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, Gradientenelution mit zunehmenden Konzentrationen Ethylacetat/Hexanen) ergab das 3-Cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-3-methyl-but-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl-phenyl)-propionamid (93 mg, 77 %) als gelben Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₅H₃₁N₃O₄S (M+H)⁺ 470,2108, gefunden 470,2113.

Beispiel 58

3-Cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-ethyl)-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl)-propionamid

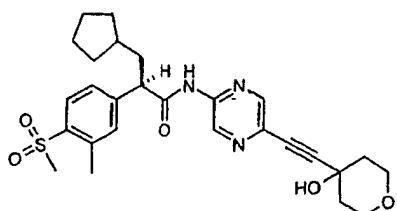


[0302] Eine Lösung aus 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl-phenyl)-propionsäure (465 mg, 1,5 mmol) in Methylenechlorid (20 ml) wurde mit Oxalylchlorid (0,3 ml, 3,4 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1–2 Tropfen) behandelt. Die Lösung wurde bei 0 °C für 5 min und dann bei 25 °C für 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Methylenechlorid (20 ml) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer Lösung aus 2-Amino-5-vinylpyrazin (hergestellt wie in Beispiel 54, 182 mg, 1,5 mmol) und Pyridin (0,37 ml, 4,6 mmol) in Methylenechlorid (5 ml) behandelt. Das Gemisch wurde bei 0 °C, dann bei 25 °C über Nacht gerührt. Die Lösung wurde mit Methylenechlorid (25 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde mit einer 1N wässrigen Natriumhydroxidlösung (25 ml) und einer 1N wässrigen Salzsäurelösung (25 ml) gewaschen. Jede wässrige Phase wurde mit einem kleinen Volumen Methylenechlorid rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 1/3 zu 1/1 Ethylacetat/Hexane) ergab 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl-phenyl)-N-(5-vinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (385 mg, 63 %) als weißen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₇N₃O₃S (M+H)⁺ 414,1846, gefunden 414,1849.

[0303] Ein Gemisch aus Kaliumhexacyanoferrat(III) (442 mg, 1,34 mmol), Kaliumcarbonat (190 mg, 1,37 mmol) und (DHQ)₂PHAL (8 mg, 0,010 mmol) wurde mit einer Lösung aus Wasser/tert-Butylalkohol (10 ml, 1:1) behandelt und bei 25 °C für 5 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 0,2M-Lösung aus Osmiumtetroxid in Toluol (20 µl, 0,004 mmol), gefolgt von einem Gemisch aus 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl-phenyl)-N-(5-vinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (185 mg, 0,447 mmol) in Wasser/tert-Butylalkohol (5 ml, 1:1), behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 5 min und dann bei 25 °C für 5 h gerührt. Das Gemisch wurde dann unter Rühren mit Ethylacetat (25 ml) und Natriummetabisulfit (150 mg, 0,79 mmol) behandelt und das Rühren wurde für 30 min fortgesetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (20 ml) gewaschen. Jede wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (25 ml) rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 25 % Ethylacetat/Hexane bis 100 % Ethylacetat) ergab 3-Cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-ethyl)-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl)-propionamid (135 mg, 67 %) als farblosen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₉N₃O₅S (M+H)⁺ 448,1901, gefunden 448,1904.

Beispiel 59

3-Cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-tetrahydro-pyan-4-ylethynyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl-phenyl)-propionamid

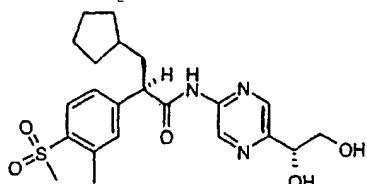


[0304] Ein Gemisch aus N-(5-Brom-pyrazin-2-yl)-3-cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl-phenyl)-propionamid (154 mg, 0,33 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (0,6 ml, 3,44 mmol) und 4-Ethynyl-tetrahydropyran-4-ol (hergestellt wie in Beispiel 46, 85 mg, 0,67 mmol) in Toluol (2 ml) wurde mit Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II)palladium (14 mg, 0,02 mmol) und Kupfer(I)-iodid (7 mg, 0,0367 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 17 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde zwischen Methylenechlorid (50 ml) und einer 0,2M wässrigen Salzsäurelösung (25 ml) geteilt, und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Methylenechlorid (25 ml) rückextrahiert. Jede organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (1 ml) gewaschen. Die

vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, Gradientenelution mit Gemischen aus Ethylacetat/Hexanen) ergab 3-Cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-ylethinal)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl-phenyl)-propionamid (93 mg, 55 %) als gelben Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₇H₃₃N₃O₅S (M+H)⁺ 512,2214, gefunden 512,2219.

Beispiel 60

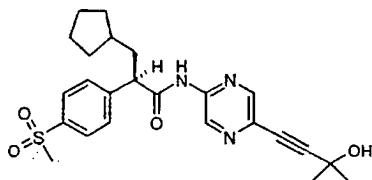
3-Cyclopentyl-N-[5-1(R),2-dihydroxy-ethyl]-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl)-propionamid



[0305] Ein Gemisch aus Kaliumhexacyanoferrat(III) (410 mg, 1,24 mmol), Kaliumcarbonat (175 mg, 1,26 mmol) und (DHQD)₂PHAL (8 mg, 0,010 mmol) wurde mit einer Lösung aus Wasser/tert-Butylalkohol (10 ml, 1:1) behandelt und bei 25 °C für 5 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 0,2M-Lösung aus Osmiumtetroxid in Toluol (20 µl, 0,004 mmol), gefolgt von einem Gemisch aus 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl-phenyl)-N-(5-vinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (170 mg, 0,411 mmol) in Wasser/tert-Butylalkohol (5 ml, 1:1), behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 5 min und dann bei 25 °C für 5 h gerührt. Das Gemisch wurde dann unter Rühren mit Ethylacetat (25 ml) und Natriummetabisulfit (150 mg, 0,79 mmol) behandelt, und das Rühren wurde für 30 min fortgesetzt. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (20 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (2 × 25 ml) extrahiert. Jede organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, Elution mit Ethylacetat/Hexanen) ergab 3-Cyclopentyl-N-[5-1(R),2-dihydroxy-ethyl]-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl)-propionamid (99 mg, 54 %) als farblosen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₉N₃O₅S (M+H)⁺ 448,1901, gefunden 448,1900.

Beispiel 61

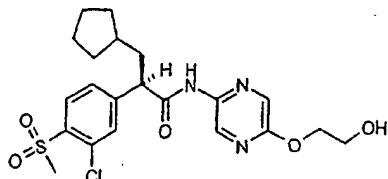
3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(3-hydroxy-3-methyl-but-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0306] Ein Gemisch aus 2(R)-(4-Methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-5-brom-pyrazin-2-yl-propionamid (hergestellt gemäß Beispiel 3, 226 mg, 0,5 mmol) in Toluol (6 ml) wurde mit N,N-Diisopropylethylamin (2 ml), 3-Hydroxy-3-methylbutin (84 mg, 1,0 mmol), Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II)palladium (19 mg) und Kupfer(I)-iodid (9 mg) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C über Nacht gerührt, und ein öliger schwarzer Niederschlag wurde erhalten. Die oberste klare Lösung wurde dekantiert, und der ölige Niederschlag wurde zuerst mit Toluol (8 ml) und dann mit Hexanen/Ethylacetat (2 × 8 ml, 8:1) gespült. Der Rest wurde in Methylenechlorid gelöst und mit Methylenchlorid und einer 0,2N wässrigeren Salzsäurelösung extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigeren Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 1/1 Ethylacetat/Hexane) ergab 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(3-hydroxy-3-methyl-but-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (100 mg, 44 %) als lockeren Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₄H₂₉N₃O₄S (M+H)⁺ 456,1952, gefunden 456,1943.

Beispiel 62

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0307] Eine Lösung aus 5-Chlor-pyrazin-2-carbonsäure (hergestellt wie in Beispiel 29, 3,15 g, 19,94 mmol) in Methylenechlorid (50 ml) wurde mit 2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethanol (2,91 g, 19,94 mmol) behandelt. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit Triethylamin (5,60 ml, 39,88 mmol) und Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinsäurechlorid (5,07 g, 19,94 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde bei 0 °C für 15 min und dann bei 25 °C für 24 h gerührt. Das Gemisch wurde mit Methylenechlorid und Wasser extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 2/1 Hexane/Ethylacetat) ergab 5-Chlor-pyrazin-2-carbonsäure-2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethylester als farbloses Öl (3,41 g, 60 %).

[0308] Eine Lösung aus 2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethanol (5,22 g, 35,77 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran bei 0 °C wurde mit Natriumhydrid (1,43 g, 35,75 mmol, 60%ige Dispersion in Mineralöl, vorgeswaschen mit Hexan) behandelt. Das Gemisch wurde bei 0 °C für 10 min und dann bei 25 °C für 2 h gerührt, bis das gesamte Natriumhydrid verbraucht war. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer Lösung aus 5-Chlor-pyrazin-2-carbonsäure-2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethylester (3,41 g, 11,92 mmol) in Tetrahydrofuran (15 ml) behandelt. Das Gemisch wurde bei 0 °C für 20 min und bei 25 °C über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dunkel, und Dünnschichtchromatographie zeigte den vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne konzentriert. Der Rest wurde mit Wasser (30 ml) und einer 1N wässrigen Natriumhydroxidlösung (15 ml) verdünnt, und dann wurde das Gemisch unter Rückfluß für 2 h erhitzt. Die resultierende Lösung wurde mit Wasser (30 ml) verdünnt und dann mit Diethylether (3 × 30 ml) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit einer 1N wässrigen Salzsäurelösung angesäuert und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch ein Öl (2,11 g) erhalten wurde. ¹H-NMR zeigte ein Gemisch aus 5-[2-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethoxy]-pyrazin-2-carbonsäure und dem nicht umgesetzten 2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)ethanol (Verhältnis von 1,4/1). Dieses Öl wurde in Wasser (20 ml) suspendiert, und dann wurde eine 1N wässrige Natriumhydroxidlösung (6,5 ml) zugegeben, um den pH auf einen Wert von 8,0 einzustellen. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde getrocknet. Das resultierende Material wurde in Diethylether suspendiert und filtriert, wodurch das Natriumsalz der 5-[2-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethoxy]-pyrazin-2-carbonsäure (1,74 g, 50,3 %) als Feststoff erhalten wurde.

[0309] Eine Suspension des Natriumsalzes der 5-[2-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethoxy]-pyrazin-2-carbonsäure (1,72 g, 5,93 mmol) in N,N-Dimethylformamid (20 ml) wurde mit Diphenylphosphorylazid (1,40 ml, 6,50 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C über Nacht gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Ethylacetat suspendiert, und der Feststoff wurde durch Filtration entfernt. Das organische Filtrat wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch das Acylazid (1,80 g) als Öl erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. Dieses Acylazid (1,80 g) wurde mit Benzylalkohol (0,64 g) in Toluol (15 ml) behandelt. Das Gemisch wurde bei 90 °C für 1 h erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet war. Das Reaktionsgemisch wurde auf 25 °C abgekühlt, und das Reaktionsgemisch verfestigte sich. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 2/1 Hexane/Ethylacetat) ergab {5-[2-(Tetrahydro-pyran-2-yl)-ethoxy]-pyrazin-2-yl}-carbamidsäurebenzylester (1,12 g, 51 %) als Feststoff.

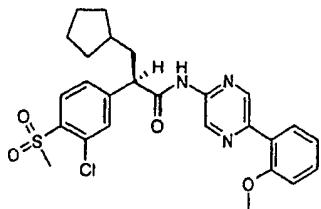
[0310] Eine Lösung aus {5-[2-(Tetrahydro-pyran-2-yl)-ethoxy]-pyrazin-2-yl}-carbamidsäurebenzylester (560 mg, 1,5 mmol) in Tetrahydrofuran (5 ml) und Methanol (15 ml) wurde mit 10 % Palladium auf Aktivkohle (110 mg) in Methanol (5 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde unter einem positiven Wasserstoffgasdruck (Ballon) bei 25 °C für 2 h gerührt, wobei Dünnschichtchromatographie zu diesem Zeitpunkt die vollständige Entfernung der Schutzgruppe zeigte. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 5-[2-(Tetrahydro-pyran-2-yl)-ethoxy]-pyrazin-2-ylamin als Öl erhalten wurde, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0311] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 495 mg, 1,5 mmol) in Methylenechlorid (5 ml) wurde mit Oxalylchlorid (262 µl, 3,0 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde im Vakuum über Nacht getrocknet. Der Rest wurde dann in Benzol gelöst, und die Lösungsmittel wurden im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde im Vakuum konzentriert. Dieses Material wurde in Methylenechlorid (5 ml) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und dann mit einem Gemisch aus 5-[2-(Tetrahydro-pyran-2-yl)-ethoxy]-pyrazin-2-ylamin und Pyridin (240 µl) in Methylenechlorid (7 ml) behandelt. Das Eisbad wurde entfernt, und die Lösung wurde bei 25 °C für 2 h gerührt. Das Gemisch wurde mit Methylenechlorid und einer 0,1N wässrigen Salzsäurelösung extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 1,5/1 Hexane/Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-tetrahydropyran-2-yloxy)ethoxy-pyrazin-2-yl]-propionamid (594 mg, 72 %) als weißen Schaum.

[0312] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-tetrahydropyran-2-yloxy)ethoxy-pyrazin-2-yl]-propionamid (300 mg) in Methanol (8 ml) wurde mit einer 6N wässrigen Salzsäurelösung (0,2 ml) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 2 h gerührt, bis das gesamte Ausgangsmaterial verbraucht war. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde mit Ethylacetat und einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamid (254 mg, 100 %) als weißer Schaum erhalten wurde: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₆CIN₃O₅S (M+H)⁺ 468,1355, gefunden 468,1339.

Beispiel 63

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-methoxyphenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid

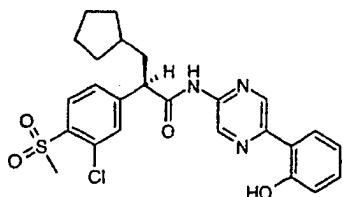


[0313] Eine Lösung aus 2-Amino-5-brompyrazin (1,16 g, 6,67 mmol) und 2-Methoxyphenylboronsäure (1,17 g, 7,70 mmol) in N,N-Dimethylformamid (15 ml) wurde mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (193 mg, 0,17 mmol) und Kaliumcarbonat (1,87 g, 13,34 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde bei 110 °C über Nacht erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Chloroform und Wasser extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 2/1 Ethylacetat/Hexane (Verhältnis von 2/1) ergab 5-(2-Methoxy-phenyl)-pyrazin-2-ylamin (210 mg, 16 %).

[0314] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 343 mg, 1,04 mmol) in Methylenechlorid (5 ml) wurde mit Oxalylchlorid (182 µl, 2,08 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde im Vakuum über Nacht getrocknet. Der Rest wurde dann in Benzol gelöst, und die Lösungsmittel wurden im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde im Vakuum getrocknet. Dieses Material wurde in Methylenechlorid (5 ml) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und dann mit einem Gemisch aus 5-(2-Methoxy-phenyl)-pyrazin-2-ylamin und Pyridin (130 µl) in Methylenechlorid (10 ml) behandelt. Das Eisbad wurde entfernt, und die Lösung wurde bei 25 °C über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit Methylenechlorid und einer 0,3N wässrigen Salzsäurelösung extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 2/1 Hexane/Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-methoxy-phenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (378 mg, 71 %) als gebrochen-weißen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₆H₂₈CIN₃O₄S (M+H)⁺ 514,1562, gefunden 514,1547.

Beispiel 64

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxyphenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid

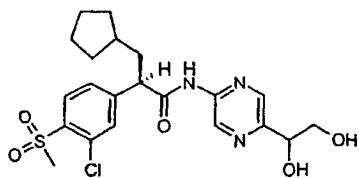


[0315] Zu jedem von 8 Mikrowellenrörchen wurden 2-Amino-5-brompyrazin (174 mg, 1,00 mmol), 2-Hydroxyphenylboronsäure (151 mg, 1,10 mmol), Acetonitril (3 ml), Dichlor-bis(triphenylphosphin)palladium(II) (36 mg, 0,05 mmol) und eine 1M wässrige Natriumbicarbonatlösung (1 ml) zugegeben. Die 8 Rörchen wurden bei 150 °C für 15 min mikrowellenerhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und dann in eine Lösung aus Ethylacetat und Wasser gegossen. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in heißem Methanol (100 ml) gelöst. Die Methanollösung wurde im Vakuum konzentriert, bis ein Niederschlag zu beobachten war. Der Niederschlag wurde filtriert. Das Filtrat wurde ferner konzentriert und filtriert, wodurch 5-(2-Hydroxy-phenyl)-pyrazin-2-ylamin (478 mg, 32 %) als Feststoff erhalten wurde.

[0316] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 330 mg, 1,0 mmol) in Methylenechlorid (5 ml) wurde mit Oxalychlorid (175 µl, 2,0 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde im Vakuum getrocknet. Der Rest wurde dann in Benzol gelöst, und die Lösungsmittel wurden im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde im Vakuum getrocknet. Dieses Material wurde in Methylenechlorid (5 ml) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und dann mit einem Gemisch aus 5-(2-Hydroxy-phenyl)-pyrazin-2-ylamin und Pyridin (125 µl) in Methylenechlorid (10 ml) behandelt. Das Eisbad wurde entfernt, und die Lösung wurde bei 25 °C über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit Methylenechlorid und einer 0,3N wässrigen Salzsäurelösung extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 2/1 Hexane/Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxyphenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (256 mg, 51 %) als gebrochen-weißen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₅H₂₆ClN₃O₄S (M+H)⁺ 500,1406, gefunden 500,1395.

Beispiel 65

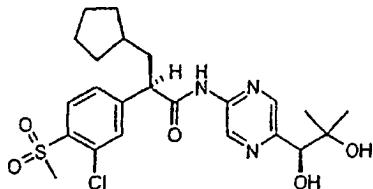
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1,2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0317] Eine Lösung aus N-Methylmorpholinoxid (27 mg, 0,23 mmol) und einer 0,2M-Lösung aus Osmiumtetroxid in Toluol (5 µl, 0,001 mmol) in Aceton (0,5 ml) und Wasser (0,5 ml) wurde mit 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-vinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 54, 50 mg, 0,115 mmol) behandelt. Zwei Tropfen Tetrahydrofuran wurden zugegeben, um das Substrat vollständig zu lösen, und das resultierende Gemisch wurde bei 25 °C über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde mit Wasser (10 ml) und Methylenechlorid (25 ml) behandelt. Die organische Phase wurde mit einer 1 N wässrigen Salzsäurelösung (10 ml) gewaschen, und jede wässrige Phase wurde mit einem kleinen Teil Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 12M, Silica, Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1,2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (48 mg) als farblosen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₁H₂₆N₃O₅S (M+H)⁺ 468,1355, gefunden 468,1357.

Beispiel 66

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0318] Eine Suspension aus Magnesium (2,64 g, 110 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (60 ml) wurde mit einer kleinen Menge Iod behandelt, und dann wurde 1-Brom-2-methylpropen (13,5 g, 100 mmol) in Tetrahydrofuran (30 ml) in mehreren Teilen zugegeben. Das Gemisch wurde unter Rückfluß für 3 min erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 25 °C abgekühlt und dann mit Iodmethan (0,2 ml, 3,0 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 30 min gerührt und dann unter Rückfluß für 2 h erhitzt, bis das gesamte Magnesium verbraucht war. Das Gemisch wurde auf 25 °C abgekühlt, dann mit einer Lösung aus Tributylzinnchlorid (27 ml, 100 mmol) in Tetrahydrofuran (30 ml) behandelt. Das Gemisch wurde unter Rückfluß für 19 h erhitzt und dann auf 25 °C abgekühlt. Die Lösung wurde mit Diethylether und einer gesättigten wässerigen Ammoniumchloridlösung extrahiert. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch Isobutenyltri-n-butylzinn (31,95 g) als rohes Öl erhalten wurde. Die ¹H-NMR-Daten des rohen Öls zeigten eine 58%ige Reinheit des gewünschten Isobutenyltri-n-butylzinns.

[0319] Ein Gemisch aus dem rohen Isobutenyltri-n-butylzinn (6,90 g, 58%ige Reinheit), 2-Amino-5-brompyrazin (1,92 g, 11 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (5 ml) in N,N-Dimethylformamid (50 ml) wurde mit Lithiumchlorid (2,0 g) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (381 mg, 0,33 mmol) behandelt. Das Gemisch wurde bei 130 °C für 4 h gerührt, wobei Dünnenschichtchromatographie zu diesem Zeitpunkt den vollständigen Verbrauch des Ausgangsmaterials zeigte. Das Gemisch wurde im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde mit einer gesättigten Kaliumfluoridlösung behandelt und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 1,5/1 Hexane/Ethylacetat) ergab 2-Amino-5-(2,2-dimethylvinyl)-pyrazin (420 mg, 26 %).

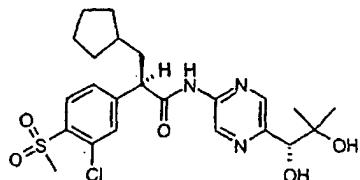
[0320] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 930 mg, 2,82 mmol) in Methylenchlorid (10 ml) wurde mit Oxalylchlorid (490 µl, 5,64 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde im Vakuum getrocknet. Der Rest wurde dann in Benzol gelöst, und die Lösungsmittel wurden im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde im Vakuum getrocknet. Dieses Material wurde in Methylenchlorid (10 ml) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und dann mit einem Gemisch aus 2-Amino-5-(2,2-dimethylvinyl)-pyrazin (420 mg, 2,82 mmol) und Pyridin (340 µl) in Methylenchlorid (10 ml) behandelt. Das Eisbad wurde entfernt, und die Lösung wurde bei 25 °C über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit Methylenchlorid und einer 0,1 N wässerigen Salzsäurelösung extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 2/1 Hexane/Ethylacetat) ergab das 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-methylpropenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (1,10 g, 85 %) als hellgelben Schaum.

[0321] Ein Gemisch aus Kaliumhexacyanoferrat(III) (738 mg, 2,24 mmol), Kaliumcarbonat (310 mg, 2,24 mmol) und (DHQ)₂PHAL (11,7 mg, 0,015 mmol) wurde mit einer Lösung aus Wasser/tert-Butylalkohol (15 ml, 1:1) behandelt und bei 25 °C gerührt, wodurch eine klare Lösung erhalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit einer 0,2M-Lösung aus Osmiumtetroxid in Toluol (37,4 µl) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-methylpropenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (345 mg, 0,748 mmol) behandelt, gefolgt von der Zugabe von Methansulfonamid (71 mg, 0,747 mmol). Das Gemisch wurde bei 0 °C für 18 h gerührt, bis das gesamte Olefin umgesetzt war. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (30 ml) verdünnt und mit Natriumsulfid (1,0 g) behandelt. Die Lösung wurde mit Ethylacetat und Wasser extrahiert. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 1/5 Hexane/Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (255 mg, 69 %) als gebrochen-weißen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber.

für $C_{23}H_{30}ClN_3O_5S$ ($M+H$)⁺ 496,1668, gefunden 496,1657.

Beispiel 67

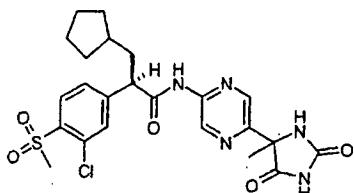
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(R),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0322] Ein Gemisch aus Kaliumhexacyanoferrat(III) (738 mg, 2,24 mmol), Kaliumcarbonat (310 mg, 2,24 mmol) und $(DHQD)_2PHAL$ (11,7 mg, 0,015 mmol) wurde mit einer Lösung aus Wasser/tert-Butylalkohol (15 ml, 1:1) behandelt und bei 25 °C gerührt, wodurch eine klare Lösung erhalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit einer 0,2M-Lösung aus Osmiumtetroxid in Toluol (37,4 µl) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-methyl-propenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 66, 345 mg, 0,748 mmol) behandelt, gefolgt von der Zugabe von Methansulfonamid (71 mg, 0,747 mmol). Das Gemisch wurde bei 0 °C für 18 h gerührt, bis das gesamte Olefin umgesetzt war. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (30 ml) verdünnt und mit Natriumsulfid (1,0 g) behandelt. Die Lösung wurde mit Ethylacetat und Wasser extrahiert. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 1/5 Hexane/Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(R),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (328 mg, 89 %) als gebrochen-weißen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{23}H_{30}ClN_3O_5S$ ($M+H$)⁺ 496,1668, gefunden 496,1654.

Beispiel 68

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0323] Eine Suspension aus N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2,2-dimethyl-propionamid (hergestellt wie in Beispiel 28, 884 mg, 4,0 mmol) in Ethanol (32 ml) wurde erhitzt, wodurch eine klare Lösung erhalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Natriumcyanid (294 mg, 6,0 mmol) und Ammoniumcarbonat (1,54 g, 16 mmol) behandelt, gefolgt von der Zugabe von Wasser (32 ml). Das Gemisch wurde bei 65 °C für 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer 1N wässerigen Salzsäure neutralisiert, um den pH auf etwa 3,0 einzustellen. Das resultierende Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 2,2-Dimethyl-N-[5-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-pyrazin-2-yl]propionamid (1,16 g, 100 %) als gebrochen-weißer Feststoff erhalten wurde.

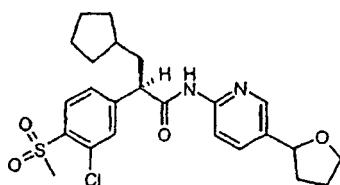
[0324] Eine Suspension aus 2,2-Dimethyl-N-[5-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (1,16 g, 4,0 mmol) in Methanol (30 ml) wurde mit einer 1N wässerigen Natriumhydroxidlösung (15 ml) behandelt. Das Gemisch wurde bei 65 °C für 4 h und bei 25 °C über Nacht erhitzt. Das Gemisch wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde über Nacht im Vakuum getrocknet, wodurch ein roher Feststoff erhalten wurde. Dieses feste Material wurde in einem Gemisch aus Ethylacetat und Methanol (100 ml, 1:1) suspendiert und vorsichtig erhitzt. Das Gemisch wurde filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 10 % bis 30 % Methanol/Ethylacetat) ergab 5-(5-Amino-pyrazin-2-yl)-5-methyl-imidazolidin-2,4-dion (841 mg, 100 %) als Feststoff.

[0325] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 200 mg, 0,606 mmol) in Methylenechlorid (5 ml) wurde mit Oxalylchlorid (116 µl, 1,212 mmol) und

N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) behandelt. Das Gemisch wurde bei 25 °C für 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, und der Rest wurde im Vakuum getrocknet. Der Rest wurde dann in Benzol gelöst, und die Lösungsmittel wurden im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde im Vakuum getrocknet. Dieses Material wurde in Methylenechlorid (5 ml) gelöst, auf 0 °C abgekühlt und dann mit einem Gemisch aus 5-(5-Amino-pyrazin-2-yl)-5-methyl-imidazolidin-2,4-dion (150 mg, 0,727 mmol) und Pyridin (98 µl) in Methylenchlorid (1 ml) und Dimethylsulfoxid (1 ml) behandelt. Das Eisbad wurde entfernt, und die Lösung wurde bei 25 °C über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert und dann mit Ethylacetat und einer 0,1 N wässrigen Salzsäurelösung extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flashchromatographie (Merck Kieselgel 60, 230–400 Mesh, 1/4 Hexane/Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (82 mg, 26 %) als hellgelben Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₃H₂₆CIN₅O₅S (M+H)⁺ 520,1416, gefunden 520,1403.

Beispiel 69

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(tetrahydro-furan-2-yl)-pyridin-2-yl]-propionamid



[0326] Eine Lösung aus 2-Amino-5-brompyridin (5,00 g, 28,90 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (80 ml) gelöst, auf –78 °C abgekühlt und dann mit einer 2,5M-Lösung aus n-Butyllithium in Hexanen (11,68 ml, 29,19 mmol) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde für 1 h gerührt, wobei zu diesem Zeitpunkt eine Lösung aus 1,2-Bis(chlormethylsilyl)ethan (6,22 g, 28,90 mmol) in Tetrahydrofuran (15 ml) tropfenweise zu der Reaktion zugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde für weitere 90 min bei –78 °C gerührt und dann mit einem weiteren Teil einer 2,5M-Lösung aus n-Butyllithium in Hexanen (11,68 ml, 29,19 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde langsam auf 25 °C erwärmt, während sie 2 h gerührt wurde. Die Reaktion wurde dann durch die Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (50 ml) gequencht und dann mit Diethylether (2 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Kugelrohr-Destillation bei 125–135 °C bei 0,5 mmHg ergab 5-Brom-2-(2,2,5,5-tetramethyl-[1,2,5]azadisilolidin-1-yl)-pyridin (5,38 g, 59 %) als weißen Feststoff: Smp. 50,4–55,8 °C.

[0327] Ein Gemisch aus 2,3-Dihydrofuran (1,40 g, 19,97 mmol) und Benzolsulfinsäure (3,12 g, 21,97 mmol) in Methylenchlorid (80 ml) wurde bei 25 °C für 2 h gerührt. Die Reaktion wurde dann in einen Trenntrichter übertragen und mit einer gesättigten wässrigen Natriumcarbonatlösung (15 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der resultierende Feststoff wurde dann unter Verwendung von Diethylether/Petroleumether umkristallisiert, wodurch 2-Benzolsulfonyltetrahydro-furan als weißer Feststoff erhalten wurde: Smp. 55,9–56,8 °C.

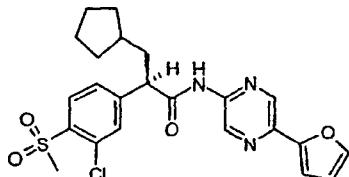
[0328] Eine Lösung aus 5-Brom-2-(2,2,5,5-tetramethyl-[1,2,5]azadisilolidin-1-yl)pyridin (1,26 g, 3,99 mmol) in Tetrahydrofuran (6 ml) bei –78 °C wurde tropfenweise mit einer 1,7M-Lösung aus tert-Butyllithium in Pentan (4,93 ml, 8,39 mmol) behandelt und dann für 10 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Zinkbromid (539 mg, 2,39 mmol) und Magnesiumbromiddiethyletherat (1,03 g, 3,99 mmol) behandelt, und das Reaktionsgemisch konnte sich auf 25 °C erwärmen, während es 30 min gerührt wurde. Diese Lösung wurde dann mit dem 2-Benzolsulfonyl-tetrahydro-furan (424 mg, 1,99 mmol) in Tetrahydrofuran (10 ml) behandelt, und die Reaktion wurde bei 25 °C für 20 h gerührt. Die Reaktion wurde dann mit einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung (10 ml) gequencht und dann mit Ethylacetat (3 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 95/5 Methylenchlorid/Methanol) ergab ein untrennbares Gemisch aus 5-(Tetrahydrofuran-2-yl)-pyridin-2-ylamin und 2-Aminopyridin (227 mg) als wachsartigen Feststoff.

[0329] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 250 mg, 0,76 mmol) in Methylenchlorid (5 ml) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 2,0M-Lösung aus Oxalylchlorid in Methylenchlorid (435 µl, 0,87 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Das

resultierende Öl wurde in Tetrahydrofuran (2 ml) bei 25 °C gelöst und dann tropfenweise mit einer Lösung aus dem untrennbaren Gemisch aus 5-(Tetrahydro-furan-2-yl)-pyridin-2-ylamin und 2-Aminopyridin (224 mg, 1,36 mmol) und 2,6-Lutidin (263 µl, 2,27 mmol) in Tetrahydrofuran (3 ml) mittels eines Zugabetrinters behandelt. Die resultierende wolkige Lösung wurde dann über Nacht für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion mit Wasser (10 ml) verdünnt und dann mit Methylenchlorid (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 12M, Silica, 65/35 zu 50/50 Hexane/Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(tetrahydro-furan-2-yl)-pyridin-2-yl]-propionamid (86 mg, 24 %) als weißen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₄H₂₉CIN₂O₄S (M+H)⁺ 477,1610, gefunden 477,1616.

Beispiel 70

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-furan-2-yl-pyrazin-2-yl)-propionamid

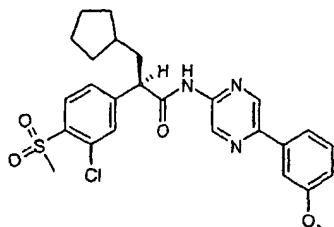


[0330] Eine Lösung aus 2-Amino-5-brompyrazin (500 mg, 2,87 mmol) in N,N-Dimethylformamid (15 ml) wurde mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (66 mg, 0,06 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (1,25 ml, 7,18 mmol), Lithiumchlorid (426 mg, 10,06 mmol) und 2-(Tributylstannyl)furan (905 µl, 2,87 mmol) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 120 °C für 4 h erhitzt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion auf 25 °C abgekühlt, mit einer gesättigten Kaliumfluoridlösung (10 ml) behandelt und dann bei 25 °C über Nacht für 16 h gerührt. Die Lösung wurde dann mit Methylenchlorid (25 ml) verdünnt und mit Methylenchlorid (3 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 98/2 zu 96/4 Methylenchlorid/Methanol) ergab 5-Furan-2-yl-pyrazin-2-ylamin (356 mg, 77 %) als braunen Feststoff: Smp. 80,2–83,8 °C.

[0331] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 125 mg, 0,38 mmol) in Methylenchlorid (2,5 ml), abgekühlt auf 0 °C, wurde mit einer 2,0M-Lösung aus Oxalylchlorid in Methylenchlorid (217 µl, 0,44 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt, im Vakuum konzentriert und mit Toluol (2 ml) zweimal azeotrop gemacht. Das resultierende Öl wurde dann in Tetrahydrofuran (1 ml) bei 25 °C gelöst. Diese Lösung wurde dann tropfenweise mit 5-Furan-2-yl-pyrazin-2-ylamin (91 mg, 0,57 mmol) und 2,6-Lutidin (66 µl, 0,57 mmol) in Tetrahydrofuran (1,5 ml) mittels eines Zugabetrinters behandelt. Die resultierende wolkige Lösung wurde dann über Nacht für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion mit Wasser (10 ml) verdünnt und dann mit Methylenchlorid (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 12M, Silica, 80/20 zu 60/40 Hexane/Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-furan-2-yl-pyrazin-2-yl)-propionamid (124 mg, 69 %) als gelben Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₃H₂₄CIN₃O₄S (M+H)⁺ 474,1249, gefunden 474,1254.

Beispiel 71

2(R)-(3-Chlor-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-methoxy-phenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid



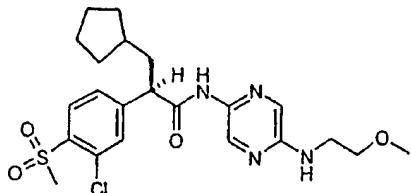
[0332] Stickstoff wurde durch eine Lösung aus 3-Methoxyphenylboronsäure (393 mg, 2,59 mmol), 2-Amino-5-brompyrazin (300 mg, 1,72 mmol), Natriumcarbonat (603 mg, 5,69 mmol), Dimethoxyethan (10 ml) und Wasser (3 ml) für 15 min gepert. Nach dieser Zeit wurde die Lösung mit Dichlorbis(triphenylphosphin)palladi-

um(II) (121 mg, 0,17 mmol) behandelt, und das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 90 °C für 2 Tage erhitzt. Die Reaktion wurde dann in Wasser (50 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 40/60 Hexane/Ethylacetat) ergab 5-(3-Methoxy-phenyl)-pyrazin-2-ylamin (218 mg, 63 %) als hellgelben Feststoff: Smp. 113,2–115,5 °C; EI-HRMS m/e ber. für C₁₁H₁₁N₃O (M⁺) 201,0902, gefunden 201,0905.

[0333] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 300 mg, 0,91 mmol) in Methylenchlorid (15 ml), abgekühlt auf 0 °C, wurde mit einer 2,0M-Lösung aus Oxalylchlorid in Methylenchlorid (522 µl, 1,04 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt, im Vakuum konzentriert und mit Methylenchlorid (2 ml) zweimal azeotrop gemacht. Das resultierende Öl wurde in Tetrahydrofuran (5 ml) bei 25 °C gelöst und dann tropfenweise mit einer Lösung aus 5-(3-Methoxy-phenyl)-pyrazin-2-ylamin (201 mg, 1,00 mmol) und 2,6-Lutidin (126 µl, 1,09 mmol) in Tetrahydrofuran (6 ml) mittels eines Zugabetrinters behandelt. Die resultierende wolkige Lösung wurde dann über Nacht für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion mit Wasser (10 ml) verdünnt und dann mit Methylenchlorid (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 75/25 zu 60/40 Hexane/Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-methoxy-phenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (388 mg, 83 %) als hellgelben Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₆H₂₈CIN₃O₄S (M+H)⁺ 514,1562, gefunden 514,1567.

Beispiel 72

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-methoxy-ethylamino)-pyrazin-2-yl]-propionamid



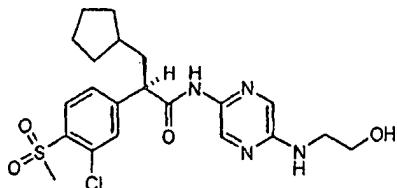
[0334] Ein Gemisch aus 2-Brom-5-nitropyrazin (500 mg, 2,45 mmol) und 2-Methoxyethylamin (276 mg, 3,67 mmol) in Methanol (15 ml) wurde bei 25 °C für 5 h gerührt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 40/60 zu 20/80 Hexane/Ethylacetat) ergab (2-Methoxy-ethyl)-(5-nitro-pyrazin-2-yl)-amin (291 mg, 60 %) als gelben Feststoff: Smp. 116,0–117,3 °C; EI-HRMS m/e ber. für C₇H₁₀N₄O₃ (M⁺) 198,0753, gefunden 198,0751.

[0335] Eine Lösung aus (2-Methoxy-ethyl)-(5-nitro-pyrazin-2-yl)-amin (290 mg, 1,46 mmol) in Ethylacetat (25 ml) wurde mit 10 % Palladium auf Aktivkohle (40 mg) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf einen Parr-Schüttler unter einer Wasserstoffatomsphäre von 50 psi für 4 h gegeben. Der Katalysator wurde dann durch ein Pad aus Celite abfiltriert, und das Celitepad wurde dann gründlich mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wurde dann im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 12M, Silica, 98/2 zu 95/5 Methylenchlorid/Methanol) ergab N-(2-Methoxy-ethyl)-pyrazin-2,5-diamin (198 mg, 80 %) als orangefarbenen Feststoff: EI-HRMS m/e ber. für C₇H₁₂N₄O (M⁺) 168,1011, gefunden 168,1018.

[0336] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 325 mg, 0,33 mmol) in Methylenchlorid (15 ml), abgekühlt auf 0 °C, wurde mit einer 2,0M-Lösung aus Oxalylchlorid in Methylenchlorid (565 µl, 1,13 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt, im Vakuum konzentriert und mit Methylenchlorid (2 ml) zweimal azeotrop gemacht. Das resultierende Öl wurde in Tetrahydrofuran (5 ml) bei 25 °C gelöst und dann tropfenweise mit einer Lösung aus N-(2-Methoxy-ethyl)-pyrazin-2,5-diamin (182 mg, 1,08 mmol) und 2,6-Lutidin (137 µl, 1,18 mmol) in Tetrahydrofuran (6 ml) mittels eines Zugabetrinters behandelt. Die resultierende wolkige Lösung wurde dann über Nacht für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion mit Wasser (10 ml) verdünnt und dann mit Methylenchlorid (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 40/60 zu 20/80 Hexane/Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-methoxy-ethylamino)-pyrazin-2-yl]-propionamid (295 mg, 62 %) als weißen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₉CIN₄O₄S (M+H)⁺ 481,1671, gefunden 481,1678.

Beispiel 73

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylamino)-pyrazin-2-yl]-propionamid



[0337] Ein Gemisch aus 2-Brom-5-nitropyrazin (500 mg, 2,45 mmol) und Ethanolamin (225 mg, 3,67 mmol) in Methanol (15 ml) wurde bei 25 °C für 5 h gerührt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 20/80 Hexane/Ethylacetat zu 97/3 Ethylacetat/Methanol) ergab 2-(5-Nitro-pyrazin-2-ylamino)-ethanol (375 mg, 83 %) als gelben Feststoff: Smp. 157,5–159,8 °C; EI-HRMS m/e ber. für $C_6H_8N_4O_3$ (M^+) 184,0596, gefunden 184,0603.

[0338] Eine Lösung aus 2-(5-Nitro-pyrazin-2-ylamino)-ethanol (370 mg, 2,01 mmol) in N,N-Dimethylformamid (10 ml) bei 0 °C wurde mit Chlortriethylsilan (371 µl, 2,21 mmol) und Imidazol (342 mg, 5,02 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch konnte sich dann auf 25 °C erwärmen, während es über Nacht 16 h gerührt wurde. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion mit Ethylacetat (20 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (10 ml) verdünnt und dann ferner mit Ethylacetat (2 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 25/75 Hexane/Ethylacetat) ergab (5-Nitro-pyrazin-2-yl)-(2-triethylsilyloxy-ethyl)-amin (531 mg, 89 %) als hellgelben Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{12}H_{22}N_4O_3Si$ ($M+H$)⁺ 299,1534, gefunden 299,1538.

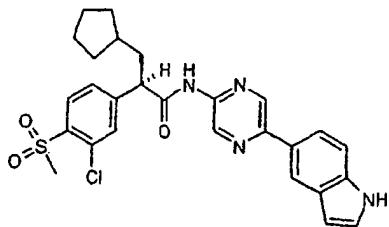
[0339] Eine Lösung aus (5-Nitro-pyrazin-2-yl)-(2-triethylsilyloxy-ethyl)-amin (530 mg, 1,78 mmol) in Ethylacetat (25 ml) wurde mit 10 % Palladium auf Aktivkohle (60 mg) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf einen Parr-Schüttler unter einer Wasserstoffatomsphäre von 50 psi für 4 h gegeben. Der Katalysator wurde dann durch ein Pad aus Celite abfiltriert, und das Celitepad wurde dann gründlich mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wurde dann im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, Ethylacetat) ergab N-(2-Triethylsilyloxy-ethyl)-pyrazin-2,5-diamin (459 mg, 96 %) als orange-braunen Feststoff: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{12}H_{24}N_4O_2Si$ ($M+H$)⁺ 269,1792, gefunden 269,1794.

[0340] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 500 mg, 1,51 mmol) in Methylenechlorid (20 ml), abgekühlt auf 0 °C, wurde mit einer 2,0M-Lösung aus Oxalylchlorid in Methylenechlorid (869 µl, 1,74 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt, im Vakuum konzentriert und mit Methylenechlorid (2 ml) zweimal azeotrop gemacht. Das resultierende Öl wurde dann in Tetrahydrofuran (10 ml) bei 25 °C gelöst und dann tropfenweise mit einer Lösung aus N-(2-Triethylsilyloxy-ethyl)-pyrazin-2,5-diamin (446 mg, 1,66 mmol) und 2,6-Lutidin (211 µl, 1,81 mmol) in Tetrahydrofuran (15 ml) mittels eines Zugabeträgers behandelt. Die resultierende wolkige Lösung wurde dann über Nacht für 16 h bei 25 °C gerührt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion mit Wasser (10 ml) verdünnt und dann mit Methylenechlorid (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 85/15 zu 50/50 Hexane/Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-triethylsilyloxy-ethylamino)-pyrazin-2-yl]-propionamid (606 mg, 69 %) als hellgelben Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{27}H_{41}ClN_4O_4SSi$ ($M+H$)⁺ 581,2379, gefunden 581,2386.

[0341] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-triethylsilyloxy-ethylamino)-pyrazin-2-yl]-propionamid (100 mg, 0,17 mmol) in Tetrahydrofuran (2 ml), Wasser (0,5 ml) und Essigsäure (2 ml) wurde bei 25 °C für 6 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Wasser (10 ml) verdünnt und mit Ethylacetat (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung (10 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 12M, Silica, 40/60 Hexane/Ethylacetat bis 100 % Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylamino)-pyrazin-2-yl]-propionamid (69 mg, 86 %) als weißen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{21}H_{27}ClN_4O_4S$ ($M+H$)⁺ 467,1515, gefunden 467,1517.

Beispiel 74

2(R)-(3-Chlor-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1H-indol-5-yl)-pyrazin-2-yl]- propionamid

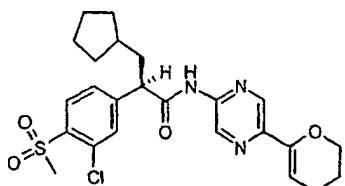


[0342] Stickstoff wurde durch eine Lösung aus 5-Indolylboronsäure (340 mg, 2,11 mmol), 2-Amino-5-brompyrazin (245 mg, 1,41 mmol), Natriumcarbonat (493 mg, 4,65 mmol), Dimethoxyethan (12 ml) und Wasser (4 ml) für 15 min gepert. Nach dieser Zeit wurde die Lösung mit Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (98 mg, 0,14 mmol) behandelt, und das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 90 °C für 2 Tage erhitzt. Die Reaktion wurde dann in Wasser (50 ml) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 35/65 Hexane/Ethylacetat) ergab 5-(1H-Indol-5-yl)-pyrazin-2-ylamin (122 mg, 41 %) als braunen Feststoff: EI-HRMS m/e ber. für $C_{21}H_{10}N_4$ (M^+) 210,0905, gefunden 210,0901.

[0343] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 180 mg, 0,54 mmol) in Methylenchlorid (8 ml), abgekühlt auf 0 °C, wurde mit einer 2,0M-Lösung aus Oxalylchlorid in Methylenchlorid (313 µl, 0,63 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt, im Vakuum konzentriert und mit Methylenchlorid (2 ml) zweimal azeotrop gemacht. Das resultierende Öl wurde in Tetrahydrofuran (4 ml) bei 25 °C gelöst und dann tropfenweise mit einer Lösung aus 5-(1H-Indol-5-yl)-pyrazin-2-ylamin (126 mg, 0,60 mmol) und 2,6-Lutidin (76 µl, 0,65 mmol) in Tetrahydrofuran (6 ml) mittels eines Zugabettichters behandelt. Die resultierende wolkige Lösung wurde dann bei 25 °C über Nacht für 16 h gerührt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion mit Wasser (10 ml) verdünnt und dann mit Methylenchlorid (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das aus der Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 50/50 Hexane/Ethylacetat) erhaltene Material wurde in Methylenchlorid (30 ml) gelöst. Diese organische Schicht wurde mit 1N wässriger Zitronensäurelösung (15 ml) und einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung (15 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch 2(R)-(3-Chlor-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1H-indol-5-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (203 mg, 71 %) als gebrochen-weißer Schaum erhalten wurde: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{27}H_{27}ClN_4O_3S$ ($M+H$)⁺ 523,1565, gefunden 523,1567.

Beispiel 75

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(5,6-dihydro-4H-pyran-2-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid

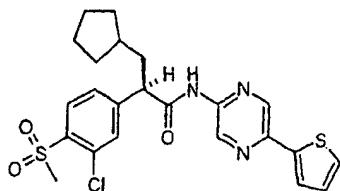


[0344] Eine Lösung aus 2-Amino-5-brompyrazin (100 mg, 0,58 mmol) in N,N-Dimethylformamid (6 ml) wurde mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (13 mg, 0,01 mmol), N,N-Diisopropylethylamin (250 µl, 1,43 mmol), Lithiumchlorid (85 mg, 2,01 mmol) und 5,6-Dihydro-2-(tributylstanny)-4H-pyran (214 mg, 0,58 mmol) behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 120 °C für 4 h erhitzt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion auf 25 °C abgekühlt, mit einer gesättigten Kaliumfluoridlösung (10 ml) behandelt und bei 25 °C über Nacht für 16 h gerührt. Die Lösung wurde dann mit Methylenchlorid (25 ml) verdünnt und mit Methylenchlorid (3 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 12M, Silica, 50/50 zu 25/75 Hexane/Ethylacetat) ergab 5-(5,6-Dihydro-4H-pyran-2-yl)-pyrazin-2-ylamin (25 mg, 25 %) als Schaum: EI-HRMS m/e ber. für $C_9H_{11}N_3O$ (M^+) 177,0902, gefunden 177,0906.

[0345] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 40 mg, 0,12 mmol) in Methylenchlorid (2 ml), abgekühlt auf 0 °C, wurde mit einer 2,0M-Lösung aus Oxalylchlorid in Methylenchlorid (70 µl, 1,63 mmol) und N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min gerührt, im Vakuum konzentriert und mit Methylenchlorid (2 ml) dreimal azeotrop gemacht. Das resultierende Öl wurde in Tetrahydrofuran (1 ml) bei 25 °C gelöst und dann tropfenweise mit einer Lösung aus 5-(5,6-Dihydro-4H-pyran-2-yl)-pyrazin-2-ylamin (24 mg, 0,13 mmol) und 2,6-Lutidin (17 µl, 0,15 mmol) in Tetrahydrofuran (1,5 ml) mittels eines Zugabettichters behandelt. Die resultierende wolkige Lösung wurde dann über Nacht bei 25 °C für 16 h gerührt. Nach dieser Zeit wurde die Reaktion mit Wasser (10 ml) verdünnt und dann mit Methylenchlorid (3 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 12M, Silica, 80/20 zu 70/30 Hexane/Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(5,6-dihydro-4H-pyran-2-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (25 mg, 42 %) als weißen Schaum: (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₄H₂₈CIN₃O₄S (M+H)⁺ 490,1562, gefunden 490,1562.

Beispiel 76

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-thiophen-2-yl-pyrazin-2-yl)-propionamid

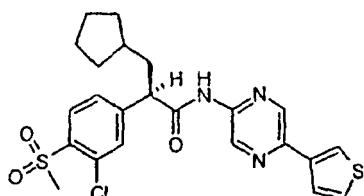


[0346] Ein Gemisch aus 2-Amino-5-brompyrazin (500 mg, 2,874 mmol), Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (290 mg, 0,413 mmol), 2-Thiophenboronsäure (500 mg, 3,907 mmol) und einer gesättigten wässrigen Natriumcarbonatlösung (4 ml) in Ethylenglycoldimethylether (8 ml) und Ethanol (8 ml) wurde unter Rückfluß über Nacht erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, mit Ethylacetat, Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung verdünnt. Nach dem Mischen wurden die Schichten getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica 1/1 Hexane/Ethylacetat) ergab 5-Thiophen-2-yl-pyrazin-2-yl-amin (267 mg, 52,4 %) als gelben Feststoff: EI-HRMS m/e ber. für C₈H₇N₃S (M⁺) 177,0361, gefunden 177,0355.

[0347] Eine Lösung aus Triphenylphosphin (230,0 mg, 0,877 mmol) in Methylenchlorid (15 ml), abgekühlt auf 0 °C, wurde mit N-Bromsuccinimid (160,0 mg, 0,899 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 5 min gerührt und dann mit 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 232,0 mg, 0,701 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch konnte sich über 15 min auf 25 °C erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 5-Thiophen-2-yl-pyrazin-2-ylamin (260,0 mg, 1,467 mmol), gefolgt von Pyridin (0,24 ml, 2,967 mmol), behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Methylenchlorid verdünnt und mit einer verdünnten wässrigen Salzsäurelösung gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit Methylenchlorid rückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 3/1 zu 3/2 Hexane/Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-thiophen-2-yl-pyrazin-2-yl)-propionamid (202,3 mg, 58,9 %) als gelben Schaum: Smp. 97–99 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₃H₂₄CIN₃O₃S₂ (M+H)⁺ 490,1021, gefunden 490,1026.

Beispiel 77

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-thiophen-3-yl-pyrazin-2-yl)-propionamid

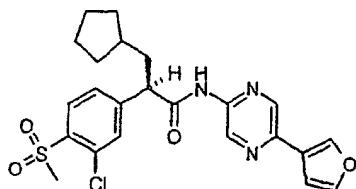


[0348] Ein Gemisch aus 2-Amino-5-brompyrazin (500 mg, 2,874 mmol), Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (290 mg, 0,413 mmol), 3-Thiophenboronsäure (500 mg, 3,908 mmol) und einer gesättigten wässrigen Natriumcarbonatlösung (4 ml) in Ethylenglycoldimethylether (8 ml) und Ethanol (8 ml) wurde unter Rückfluß für 45 min erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann abgekühlt, mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 1/1 Hexane/Ethylacetat) ergab 5-Thiophen-3-yl-pyrazin-2-ylamin (351,3 mg, 69 %) als hellen violetten Feststoff: EI-HRMS m/e ber. für $C_8H_7N_3S$ (M^+) 177,0361, gefunden 177,0358.

[0349] Eine Lösung aus Triphenylphosphin (149,0 mg, 0,568 mmol) in Methylenchlorid (8 ml), abgekühlt auf 0 °C, wurde mit N-Bromsuccinimid (103,0 mg, 0,579 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 5 min gerührt und dann mit 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 150,0 mg, 0,453 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch konnte sich über 15 min auf 25 °C erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 5-Thiophen-3-yl-pyrazin-2-ylamin (168,0 mg, 0,948 mmol), gefolgt von Pyridin (0,16 ml, 1,97 mmol), behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 1,5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Methylenchlorid verdünnt und mit einer verdünnten wässrigen Salzsäurelösung gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 3/1 zu 2/1 Hexane/Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-thiophen-3-yl-pyrazin-2-yl)-propionamid (105,6 mg, 47,5 %) als hellgelben Schaum: Smp. 96–102 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{23}H_{24}ClN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 490,1021, gefunden 490,1023.

Beispiel 78

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-furan-3-yl-pyrazin-2-yl)-propionamid

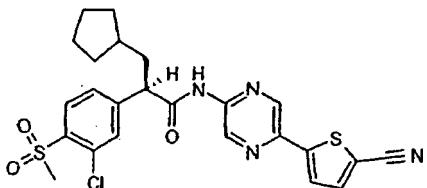


[0350] Ein Gemisch aus 2-Amino-5-brompyrazin (300 mg, 1,724 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (340 mg, 0,294 mmol), Furan-3-boronsäure (300 mg, 2,681 mmol) und einer gesättigten wässrigen Natriumcarbonatlösung (2 ml) in Ethylenglycoldimethylether (5 ml) und Ethanol (5 ml) wurde unter Rückfluß für 45 min erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 2/3 Hexane/Ethylacetat zu Ethylacetat) ergab 5-Furan-3-yl-pyrazin-2-ylamin (256,9 mg, 92,5 %) als gelben Feststoff: LRMS für $C_8H_7N_3O$ ($M+H^+$) bei $m/z = 162$.

[0351] Eine Lösung aus Triphenylphosphin (230,0 mg, 0,877 mmol) in Methylenchlorid (14 ml), abgekühlt auf 0 °C, wurde mit N-Bromsuccinimid (160,0 mg, 0,899 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 5 min gerührt und dann mit 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 232,0 mg, 0,701 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch konnte sich über 15 min auf 25 °C erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 5-Furan-3-yl-pyrazin-2-ylamin (250,0 mg, 1,551 mmol), gefolgt von Pyridin (0,12 ml, 1,484 mmol), behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 2,5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Methylenchlorid verdünnt und mit einer verdünnten wässrigen Salzsäurelösung gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 3/2 zu 45/55 Hexane/Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-furan-3-yl-pyrazin-2-yl)-propionamid (161,1 mg, 48,5 %) als hellgelben Schaum: Smp. 97–101 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{23}H_{24}ClN_3O_3S_2$ ($M+H^+$) 474,1249, gefunden 474,1252.

Beispiel 79

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(5-cyano-thiophen-2-yl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamid

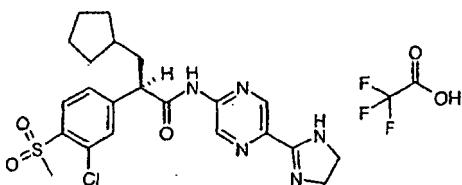


[0352] Ein Gemisch aus 2-Amino-5-brompyrazin (300 mg, 1,724 mmol), Dichlorbis(triphenylphosphin)palladium(II) (175 mg, 0,249 mmol), 5-Cyanothiophen-2-boronsäure (540 mg, 3,53 mmol) und einer gesättigten wässerigen Natriumcarbonatlösung (2 ml) in Ethylenglycoldimethylether (5 ml) und Ethanol (5 ml) wurde unter Rückfluß über Nacht erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, mit Ethylacetat verdünnt und mit Wasser und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40S, Silica, 2/3 zu 1/9 Hexane/Ethylacetat) ergab 5-(5-Aminopyrazin-2-yl)-thiophen-2-carbonitrit (49,1 mg, 14,1 %) als gelben Feststoff: LRMS für $C_9H_6N_4S$ ($M+H$)⁺ bei m/z = 203.

[0353] Eine Lösung aus Triphenylphosphin (50,0 mg, 0,191 mmol) in Methylenechlorid (2 ml), abgekühlt auf 0 °C, wurde mit N-Bromsuccinimid (35,0 mg, 0,197 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 5 min gerührt und dann mit 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 51,0 mg, 0,154 mmol) behandelt. Das Reaktionsgemisch konnte sich über 15 min auf 25 °C erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 5-(5-Amino-pyrazin-2-yl)-thiophen-2-carbonitrit (47,0 mg, 0,232 mmol), gefolgt von Pyridin (30,0 µl, 0,371 mmol), behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 25 °C für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Methylenechlorid verdünnt und mit einer verdünnten wässerigen Salzsäurelösung gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässerigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH, 40S, Silica, 1/1 Hexane/Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(5-cyano-thiophen-2-yl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamid (44,4 mg, 55,9 %) als gelben Schaum: Smp. 101–107 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für $C_{24}H_{23}ClN_4O_3S_2$ ($M+H$)⁺ 515,0973, gefunden 515,0974.

Beispiel 80

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamidtrifluoressigsäuresalz



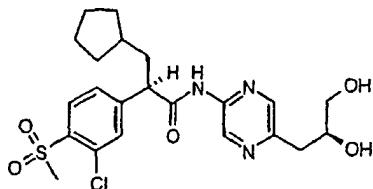
[0354] Ein Gemisch aus 2-Amino-5-cyanopyrazin (500,0 mg, 4,163 mmol), Ethylenediamin (3,0 ml, 44,88 mmol) und Phosphorpentasulfid (185,1 mg, 0,416 mmol) wurde in ein Bombenrohr gegeben und bei 120 °C für 3 h erhitzt. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion auf Eis gegossen. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde mit Chloroform (50 ml), Wasser (10 ml) und einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung (20 ml) verdünnt. Die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten wässerigen Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert, wodurch 5-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-pyrazin-2-ylamin (327,0 mg, 48,1 %) als weißer Feststoff erhalten wurde, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

[0355] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 288,0 mg, 0,871 mmol) in Methylenechlorid (4 ml), abgekühlt auf 0 °C, wurde mit N,N-Dimethylformamid (1 Tropfen), gefolgt von Oxalylchlorid (0,16 ml, 1,834 mmol), behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 15 min und dann bei 25 °C für 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert, wodurch ein Öl erhalten wurde. Eine Lösung aus diesem Öl in Methylenechlorid (4 ml) wurde auf 0 °C ab-

gekühlt und dann mit einer Aufschämmung aus 5-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-pyrazin-2-ylamin (150,0 mg, 0,919 mmol) und Pyridin (0,08 ml, 0,989 mmol) in Tetrahydrofuran (4 ml) behandelt, gefolgt von einer Tetrahydrofuranspülung (2 ml) der Aufschämmung in das Reaktionsgemisch. Das resultierende orangefarbene Reaktionsgemisch wurde mit Pyridin (0,08 ml, 0,989 mmol) behandelt, bei 0 °C für 30 min und dann bei 25 °C über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 90/10/1 Methylchlorid/Methanol/konzentrierter wässriger Ammoniumhydroxidlösung verdünnt und mit Wasser und einer gesättigten wässrigeren Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit 90/10/1 Methylchlorid/Methanol/konzentrierter wässriger Ammoniumhydroxidlösung extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit einer gesättigten wässrigeren Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Das rohe Produkt wurde durch Umkehrphasenhochleistungsfüssigchromatographie gereinigt, wodurch 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid; Verbindung mit Trifluor-essigsäure (1,1 mg, 0,21 %) als weißer Feststoff erhalten wurde: LRMS für $C_{22}H_{26}ClN_5O_3S$ ($M+H$)⁺ bei m/z = 476

Beispiel 81

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2(S),3-dihydroxy-propyl)- pyrazin-2-yl]-propionamid



[0356] Ein Gemisch aus 2-Amino-5-brompyrazin (1,00 g, 5,746 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (132 mg, 0,114 mmol), Allyltri-n-butylzinn (2,2 ml, 7,096 mmol), Lithiumchlorid (875,0 mg, 20,64 mmol) und N,N-Diisopropylethylamin (2,6 ml, 14,93 mmol) in N,N-Dimethylformamid (29 ml) wurde bei 120 °C für 45 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 25 °C abgekühlt und dann mit einer gesättigten wässrigeren Kaliumfluoridlösung (20 ml) behandelt. Das Gemisch wurde für 3 h gerührt, mit einer Lösung aus Wasser und einer gesättigten wässrigeren Natriumchloridlösung behandelt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40L, Silica, 1/1 Hexane/Ethylacetat) ergab 5-Allyl-pyrazin-2-ylamin (378,2 mg, 48,7 %) als gelben Feststoff: LRMS für $C_7H_9N_3$ ($M+H$)⁺ bei m/z = 136.

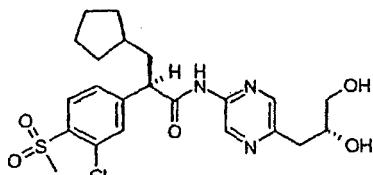
[0357] Eine Lösung aus 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionsäure (hergestellt wie in Beispiel 1, 800,0 mg, 2,418 mmol) in Methylchlorid (12 ml), abgekühlt auf 0 °C unter Stickstoff, wurde mit Oxalylchlorid (0,64 ml, 7,336 mmol), gefolgt von N,N-Dimethylformamid (2 Tropfen), behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 20 min und dann bei 25 °C für 1,25 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum konzentriert. Der Rest wurde in Methylchlorid (12 ml) gelöst, unter Stickstoff auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer Lösung aus 5-Allyl-pyrazin-2-ylamin (0,37 g, 2,737 mmol) und Pyridin (0,59 ml, 7,295 mmol) in Methylchlorid (12 ml) über 1 min behandelt. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 30 min und dann bei 25 °C für 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Ethylacetat verdünnt und mit einer 1N wässrigeren Salzsäurelösung gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH, 40L, Silica, 1/1 Hexane/Ethylacetat) ergab N-(5-Allyl-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentylpropionamid (965 mg, 89,1 %) als weißen Schaum: LRMS für $C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$ ($M-H$)⁺ bei m/z = 446.

[0358] Eine gelbe Lösung aus Kaliumhexacyanoferrat(III) (1,00 g, 3,037 mmol), Kaliumcarbonat (430,0 mg, 3,111 mmol) und (DHQ)₂PHAL (19,0 mg, 0,0244 mmol) in tert-Butylalkohol/Wasser (16,0 ml, 1:1) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 0,2M-Lösung aus Osmiumtetroxid in Toluol (0,048 ml, 0,0096 mmol), gefolgt von dem N-(5-Allyl-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentylpropionamid (446,0 mg, 0,996 mmol), behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Ethylacetat und Natriummetabisulfid (0,45 g, 2,37 mmol) verdünnt und konnte sich auf 25 °C erwärmen, während es 15 min gerührt wurde. Das Gemisch wurde dann mit einer gesättigten wässrigeren Natriumchloridlösung und Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biotage-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 2/3 Hexane/Ethylacetat zu Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phe-

nyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2(S),3-dihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (370,2 mg, 77,1 %) als weißen Schaum: Smp. 61–65 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₈CIN₃O₅S (M+H)⁺ 482,1511, gefunden 482,1516.

Beispiel 82

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2(R),3-dihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid

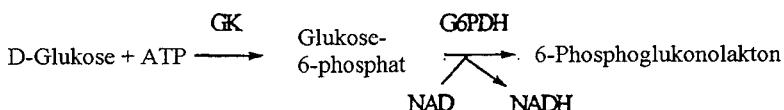


[0359] Eine gelbe Lösung aus Kaliumhexacyanoferrat(III) (1,00 g, 3,037 mmol), Kaliumcarbonat (430,0 mg, 3,111 mmol) und (DHQD)₂PHAL (19,0 mg, 0,0244 mmol) in tert-Butylalkohol/Wasser (16,0 ml, 1:1) wurde auf 0 °C abgekühlt und dann mit einer 0,2M-Lösung aus Osmiumtetroxid in Toluol (0,048 ml, 0,0096 mmol), gefolgt von N-(5-Allyl-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentylpropionamid (hergestellt wie in Beispiel 81, 446,0 mg, 0,996 mmol), behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C für 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Ethylacetat und Natriummetabisulfid (0,45 g, 2,37 mmol) verdünnt und konnte sich auf 25 °C erwärmen, während es 15 min gerührt wurde. Das Gemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung und Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Biologe-Chromatographie (FLASH 40M, Silica, 2/3 Hexane/Ethylacetat zu Ethylacetat) ergab 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2(R),3-dihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid (469,2 mg, 89 %) als weißen Schaum: Smp. 64–69 °C (Schaum bis Gel); (ES)⁺-HRMS m/e ber. für C₂₂H₂₈CIN₃O₅S (M+H)⁺ 482,1511, gefunden 482,1511.

Biologische Aktivität

Beispiel A: In-Vitro-Glukokinaseaktivität

[0360] Glukokinase-In-Vitro-Assay-Protokoll: Glukokinase (GK) wurde durch Verknüpfen der Herstellung von Glukose-6-phosphat mit der Erzeugung von NADH mit Glukose-6-phosphatdehydrogenase (G6PDH, 0,75–1k-Einheiten/mg; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) aus Leuconostoc mesenteroides als Verknüpfungsenzym (Schema 2) bewertet.



Schema 2

[0361] Rekombinante menschliche Leber-GK1 wurde in *E. coli* als ein Glutathion-S-transferasefusionsprotein (GST-GK) exprimiert [Liang et al., 1995] und wurde durch Chromatographie über eine Glutathion-Sepharose-4B-Affinitätssäule unter Verwendung des Verfahrens, das durch den Hersteller (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ) bereitgestellt wurde, gereinigt. Vorhergehende Studien zeigten, daß die enzymatischen Eigenschaften von nativem GK und GST-GK im wesentlichen identisch sind (Liang et al., 1995; Neet et al., 1990).

[0362] Der Assay wurde bei 25 °C in einer flachen 96-Loch-Gewebekulturplatte von Costar (Cambridge, MA) mit einem Endinkubationsvolumen von 120 µl durchgeführt. Das Inkubationsgemisch enthielt folgendes: 25 mM Hepes-Puffer (1H, 7,1), 25 mM KCl, 5 mM D-Glukose, 1 mM ATP, 1,8 mM NAD, 2 mM MgCl₂, 1 µM Sorbitol-6-phosphat, 1 mM Dithiothreitol, Testarzneimittel oder 10 % DMSO, 1,8 Einheiten/ml G6PDH und GK (siehe nachstehend).

[0363] Alle organischen Reagenzien waren zu > 98 % rein und waren von Boehringer Mannheim mit der Ausnahme von D-Glukose und Hepes, die waren von Sigma Chemical Co., St Louis, MO. Die Testverbindungen wurden in DMSO gelöst, und wurden zu dem Inkubationsgemisch minus GST-GK in einem Volumen von 12 µl

zugegeben, wodurch eine DMSO-Endkonzentration von 10 % erhalten wurde. Diese Mischung wurde in der Temperatur-kontrollierten Kammer eines SPECTRAmax 250 Mikroplatten-Spektrophotometers (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) für 10 Minuten vorinkubiert, um das Temperaturlgleichgewicht zu ermöglichen, und dann wurde die Reaktion durch die Zugabe von 20 µl GST-GK gestartet.

[0364] Nach der Zugabe des Enzyms wurde die Erhöhung der optischen Dichte (OD) bei 340 nm über einen Inkubationszeitraum von 10 Minuten als ein Maß der GK-Aktivität überwacht. Es wurde ausreichend GST-GK zugegeben, um eine Erhöhung der OD₃₄₀ von 0,08 auf 0,1 Einheiten über einen Inkubationszeitraum von 10 Minuten in den Löchern, die 10 % DMSO, aber keine Testverbindung enthielten, zu erzeugen. Vorhergehende Experimente erreichten, daß die GK-Reaktion über diesen Zeitraum selbst in Gegenwart von Aktivatoren, die eine fünffache Erhöhung der GK-Aktivität erzeugten, linear war. Die GK-Aktivität in den Kontrolllöchern wurde mit der Aktivität in den Löchern, die die Test-GK-Aktivatoren enthielten, verglichen, und die Konzentration des Aktivators, der eine 50%ige Erhöhung der Aktivität von GK erzeugte, d. h. die SC_{1,5} wurde berechnet. Alle Verbindungen der Formel I und II, die in den Synthesebeispielen beschrieben wurden, wiesen eine SC_{1,5} von weniger oder gleich 100 µM auf.

Referenzen:

- Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Niswender, K., Tanizawa, Y., Permut, M. A., Magnuson, M. und Matschinsky, F. M. Variable effects of maturity-onset-diabetes-of-youth (MODY)-associated glucokinase mutations on the substrate interactions and stability of the enzyme. Biochem. J. 309: 167–173, 1995.
 Neet, K., Keenan, R. P. und Tippett, P. S. Observation of a kinetic slow transition in monomeric glucokinase. Biochemistry 29; 770–777, 1990.

Beispiel für die biologische Aktivität B: In-Vivo-Glukokinase-Aktivität

[0365] Glukokinaseaktivator-in-vivo-Screenprotokoll: C57BL/6J-Mäuse wurden oral mittels Sondenfütterung nach einem zweistündigen Hungerzeitraum mit Glukokinase-Aktivator (GK-Aktivator) bei 50 mg/kg Körpergewicht versorgt. Blutglukose-Bestimmungen wurden fünfmal während des sechsständigen Nachdosierungszeitraums vorgenommen.

[0366] Die Mäuse (n = 6) wurden gewogen und vor der oralen Behandlung zwei Stunden hungrig gelassen. GK-Aktivatoren wurden bei 6,76 mg/ml in Gelucire-Vehikel (Ethanol: Gelucire 44/14:PEG 400 q. s. 4:66:30 V/Gew./V) formuliert. Den Mäusen wurden oral 7,5 µl Formulierung pro Gramm Körpergewicht verabreicht, was einer Dosis von 50 mg/kg entspricht. Kurz vor der Dosierung wurde eine Vordosis-Blutglukoseablesung (Zeit Null) durch Abschneiden eines kleinen Teils vom Schwanz der Tiere (~1 mm) und Sammeln von 15 µl Blut in einem heparinisierten Kapillarröhrchen zur Analyse erhalten. Nach der GK-Aktivatorverabreichung wurden zusätzliche Blutglukoseablesungen 1, 2, 4 und 6 Stunden nach der Dosierung aus derselben Schwanzwunde genommen. Die Ergebnisse wurden durch den Vergleich der Blutglukosemittelwerte für sechs Vehikel-behandelte Mäuse mit sechs GK-Aktivatorbehandelten Mäusen über eine Dauer einer sechsständigen Studie ausgewertet. Bevorzugte Verbindungen wurden als die betrachtet, die eine statistisch signifikante Verringerung (p ≤ 0,05) der Blutglukose im Vergleich zu dem Vehikel für zwei aufeinanderfolgende Assayzeitpunkte zeigten.

Galenisches Beispiel A

[0367] Tabletten, enthaltend die folgenden Bestandteile, können in einer konventionellen Weise hergestellt werden:

Bestandteile	mg pro Tablette
Verbindung der Formel I	10,0–100,0
Lactose	125,0
Maisstärke	75,0
Talc	4,0
Magnesiumstearat	1,0

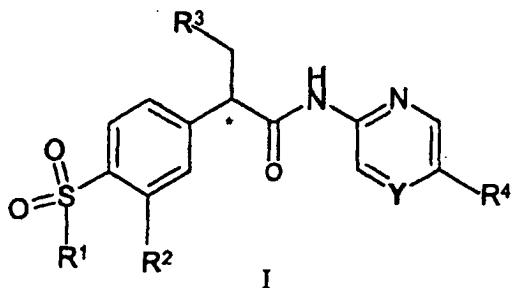
Galenisches Beispiel B

[0368] Kapseln, enthaltend die folgenden Bestandteile, können in einer konventionellen Weise hergestellt werden:

Bestandteile	mg pro Kapsel
Verbindung der Formel I	25,0
Lactose	150,0
Maisstärke	20,0
Talk	5,0

Patentansprüche

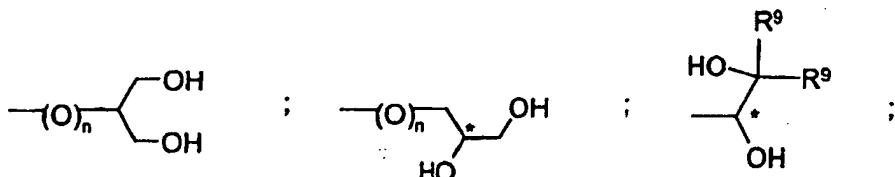
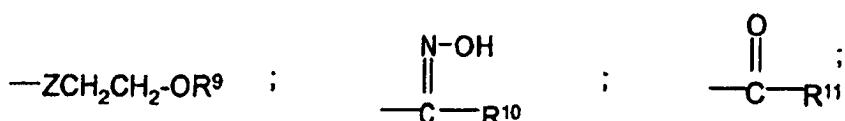
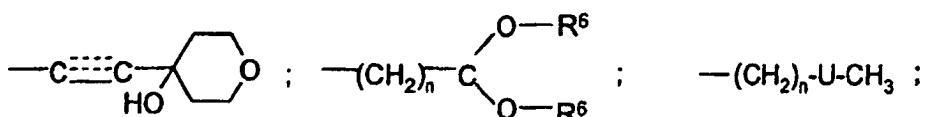
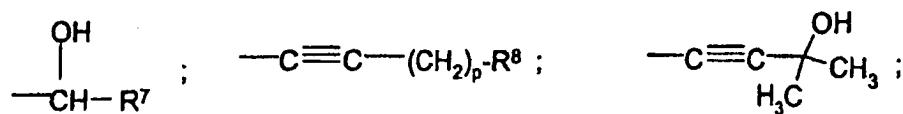
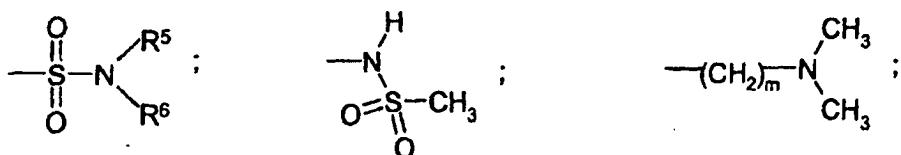
1. Verbindung gemäß Formel I



,

worin R¹ ein Niederalkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen ist;R² Wasserstoff, Halogen, Nitro, Cyano, Methyl, Trifluormethyl, Hydroxy oder Methoxy ist;R³ Cycloalkyl mit 4 bis 6 Kohlenstoffen ist;

Y unabhängig aus der Gruppe von CH und N ausgewählt ist, so daß ein Pyridin- bzw. Pyrazinring gebildet wird;

R⁴ ein Substituent in 5-Stellung des Pyridin- oder Pyrazinrings ist, ausgewählt aus

-(CH₂)_n-Q, worin Q ein 5-gliedriger, gesättigter, substituierter, heterocyclischer Ring ist, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms verbunden ist, wobei der heterocyclische Ring zwei Heteroatome enthält, ausgewählt aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff, und an jeweils zwei Ringkohlenstoffen mit einer Oxogruppe substituiert ist, und gegebenenfalls an dem Verbindungsringkohlenstoff mit einem Substituenten substituiert ist, der Methyl

oder Amino ist;

$-(CH_2)_n-V$, worin V ein unsubstituierter oder mono-substituierter fünf- oder sechsgliedriger, gesättigter oder ungesättigter, heterocyclischer Ring ist, der mittels eines Ringkohlenstoffes verbunden ist, wobei der heterocyclische Ring ein bis drei Heteroatome enthält, ausgewählt aus Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff; wobei der mono-substituierte heterocyclische Ring ein heterocyclischer Ring ist, der mit einem Substituenten mono-substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogen, Nitro, Amino, Methyl, Methoxy und Hydroxy;

oder einem neun- oder zehngliedrigen bicyclischen heterocyclischen Ring, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms verbunden ist, wobei der bicyclische heterocyclische Ring ein Heteroatom enthält, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel;

oder einem unsubstituierten oder mono-substituierten sechsgliedrigen Arylring, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms verbunden ist, wobei der mono-substituierte Arylring an einer Stellung an einem anderen Ringkohlenstoffatom als dem Verbindungskohlenstoffatom mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Cyano, Halogen, Nitro, Amino, Methyl, Methoxy und Hydroxy, mono-substituiert ist;

R^5 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen ist;

R^6 Alkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen ist;

R^7 Alkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cyano oder $-C(=O)NH_2$ ist;

R^8 Hydroxy, Methoxy oder Dimethylamin ist;

R^9 Wasserstoff oder Methyl ist;

R^{10} Alkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Cyano oder $-NH_2$ ist;

R^{11} Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder NHOH ist;

m 0, 1, 2 oder 3 ist;

n 0 oder 1 ist;

p 1 oder 2 ist;

U S, SO oder SO_2 ist;

Z O, S oder NH ist;

---- eine optionale Bindung angibt;

* ein asymmetrisches Kohlenstoffatom angibt;

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^1 Methyl ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^2 Wasserstoff oder Halogen ist.

4. Verbindung nach Anspruch 3, wobei Halogen Chlor ist.

5. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R^3 Cyclopentyl ist.

6. Verbindung nach Anspruch 1, wobei $R^4 -(CH_2)_n-U-CH_3$ ist.

7. Verbindung nach Anspruch 6, wobei U S ist.

8. Verbindung nach Anspruch 7, die ausgewählt ist aus

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamid und 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamid.

9. Verbindung nach Anspruch 6, wobei U SO ist.

10. Verbindung nach Anspruch 9, die 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methanesulfinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid ist.

11. Verbindung nach Anspruch 6, wobei U SO_2 ist.

12. Verbindung nach Anspruch 1, wobei $R^4 -ZCH_2CH_2-OR^9$ ist.

13. Verbindung nach Anspruch 9, wobei $R^4 -SCH_2CH_2OH$ ist.

14. Verbindung nach Anspruch 10, die 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylsulfanyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid ist.

15. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁴-NHSO₂CH₃ ist.

16. Verbindung nach Anspruch 15, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfonylamino-pyridin-2-yl)-propionamid und
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfonylamino-pyrazin-2-yl)-propionamid.

17. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁴-(CH₂)_m-N(CH₃)CH₃ ist.

18. Verbindung nach Anspruch 17, die 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyridin-2-yl)-propionamid ist.

19. Verbindung nach Anspruch 17, die 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyrazin-2-yl)-propionamid ist.

20. Verbindung nach Anspruch 17, die 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid ist.

21. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁴-C(=O)R¹¹ ist.

22. Verbindung nach Anspruch 21, die 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-formyl-pyrazin-2-yl)-propionamid ist.

23. Verbindung nach Anspruch 21, die N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid ist.

24. Verbindung nach Anspruch 21, die 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-isobutyl-pyrazin-2-yl)-propionamid ist.

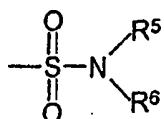
25. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁴-(CH₂)_n-C(OCH₃)OCH₃ ist.

26. Verbindung nach Anspruch 25, die 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethoxymethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid ist.

27. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁴-C(OH)R⁷ ist.

28. Verbindung nach Anspruch 27, die ausgewählt ist aus
 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamid und
 N-[5-(Carbamoyl-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid.

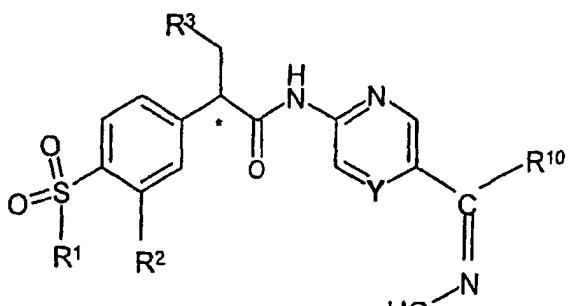
29. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁴



ist.

30. Verbindung nach Anspruch 29, die ausgewählt ist aus
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfamoyl-pyrazin-2-yl)-propionamid und
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylsulfamoyl-pyrazin-2-yl)-propionamid.

31. Verbindung von Anspruch 1 gemäß Formel II



32. Verbindung nach Anspruch 31, wobei R¹⁰ Methyl oder -NH₂ ist.

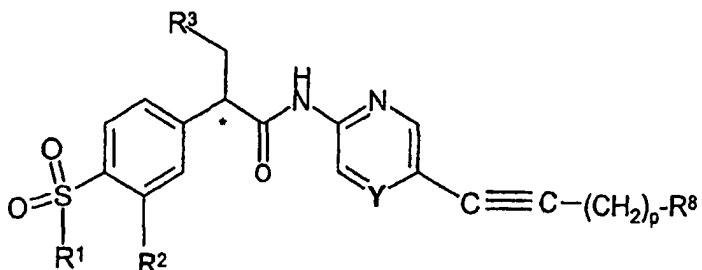
33. Verbindung nach Anspruch 32, die 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid ist.

34. Verbindung nach Anspruch 32, die 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyridin-2-yl]-propionamid ist.

35. Verbindung nach Anspruch 32, die 3-Cyclopentyl-2(R)-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-2-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid ist.

36. Verbindung nach Anspruch 32, die 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-(Z)-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid ist.

37. Verbindung von Anspruch 1 gemäß Formel III



38. Verbindung nach Anspruch 37, wobei p 1 ist.

39. Verbindung nach Anspruch 37, wobei R⁸ Hydroxy oder Dimethylamin ist.

40. Verbindung nach Anspruch 37, die 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid ist.

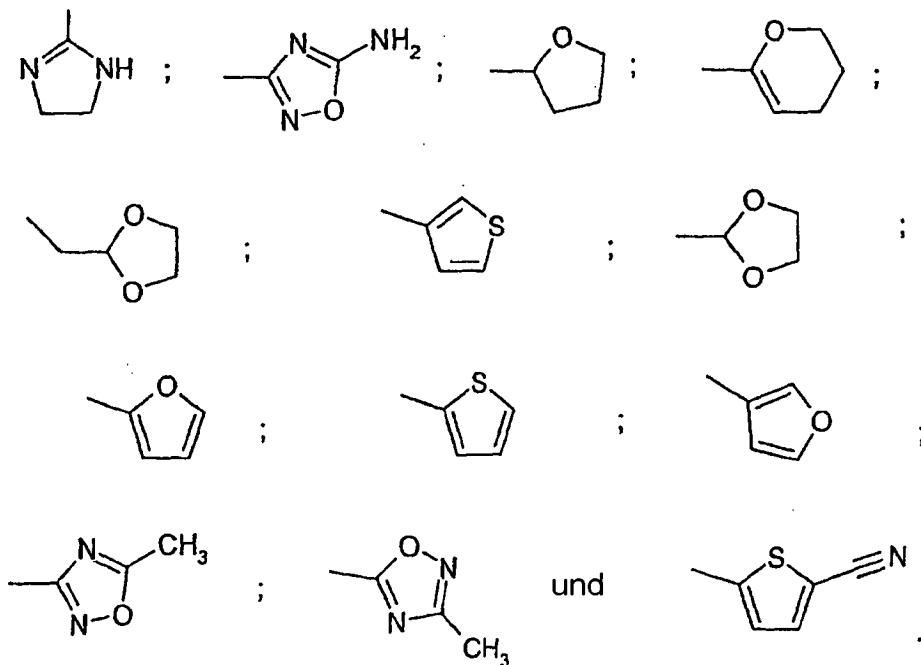
41. Verbindung nach Anspruch 37, die 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid ist.

42. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁴ ausgewählt ist aus einem unsubstituierten fünf- oder sechsgliedrigen heteroaromatischen Ring, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms verbunden ist, wobei der fünf- oder sechsgliedrige heteroaromatische Ring ein Heteroatom enthält, ausgewählt aus Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff; oder einem unsubstituierten oder mono-substituierten 6-gliedrigen Arylring, der mittels eines Ringkohlenstoffatoms verbunden ist, wobei der mono-substituierte Arylring an einer Stellung an einem anderen Ringkohlenstoffatom als dem Verbindungskohlenstoffatom mit einem Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Chlor, Brom, Nitro, Amino, Methyl, Methoxy oder Hydroxy, mono-substituiert ist.

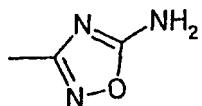
43. Verbindung nach Anspruch 42, wobei R⁴ ein unsubstituierter oder mono-substituierter 6-gliedriger Aryl-

ring ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus unsubstituiertem Aryl, Aryl, substituiert mit Methoxy, und Aryl, substituiert mit Hydroxy.

44. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁴ ein unsubstituierter oder substituierter heteroaromatischer Ring ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:



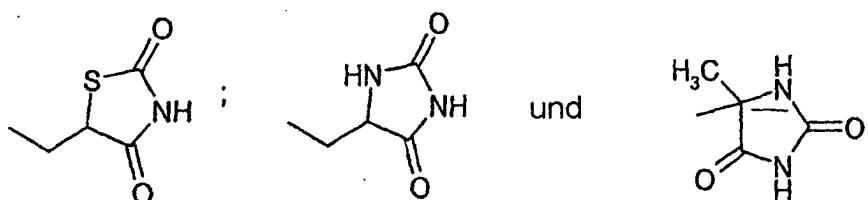
45. Verbindung nach Anspruch 44, wobei R⁴



ist.

46. Verbindung nach Anspruch 45, die N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid ist.

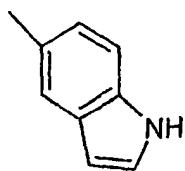
47. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁴ ein substituierter heteroaromatischer Ring ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:



48. Verbindung nach Anspruch 47, die 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid ist.

49. Verbindung nach Anspruch 47, die 2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,5-dioxoimidazolidin-4-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid ist.

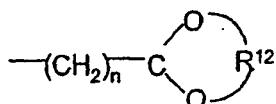
50. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁴ ein bicyclischer heteroaromatischer Ring ist, der



ist.

51. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁶ Methyl oder Ethyl ist.

52. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁴

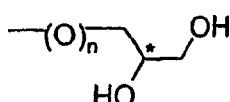


ist, worin R¹² eine unverzweigte Alkylkette mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen ist, wobei die Kette in Kombination mit den Sauerstoffatomen, an die sie gebunden ist, einen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bildet.

53. Verbindung nach Anspruch 1, die an dem chiralen Kohlenstoff, an dem -CH₂R³ ein Substituent ist, ein racemisches Gemisch ist.

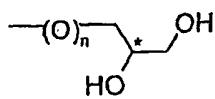
54. Verbindung nach Anspruch 1, die an dem chiralen Kohlenstoff, an dem -CH₂R³ ein Substituent ist, in der R-Konfiguration vorliegt.

55. Verbindung nach Anspruch 1, die an dem chiralen Kohlenstoff von R⁴, wo R⁴



ist, ein racemisches Gemisch ist.

56. Verbindung nach Anspruch 1, wobei, wenn R⁴



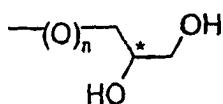
ist und n 1 ist, die Konfiguration



ist.

57. Verbindung nach Anspruch 56, wobei R⁴ in der R-Konfiguration vorliegt.

58. Verbindung nach Anspruch 1, wobei, wenn R⁴



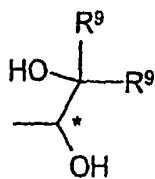
ist und n null ist, die Konfiguration



ist.

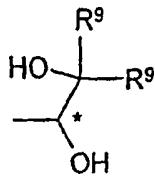
59. Verbindung nach Anspruch 58, wobei R⁴ in der R-Konfiguration vorliegt.

60. Verbindung nach Anspruch 1, die an dem chiralen Kohlenstoff von R⁴, wo R⁴

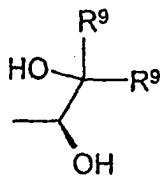


ist, ein racemisches Gemisch ist.

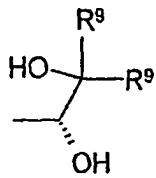
61. Verbindung nach Anspruch 1, wobei, wenn R⁴



ist, die Konfiguration



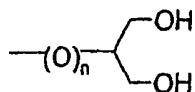
oder



ist.

62. Verbindung nach Anspruch 61, wobei R⁴ in der S-Konfiguration vorliegt.

63. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁴



ist.

64. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyridin-2-yl]-propionamid,
 3-Cyclopentyl-2(R)-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-2-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylsulfanyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfamoyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylsulfamoyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfonylamino-pyridin-2-yl)-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfonylamino-pyrazin-2-yl)-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyridin-2-yl)-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyrazin-2-yl)-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,

N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid,
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-formyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethoxymethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentylpropionamid,
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-isobutyryl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamid,
N-[5-(Carbamoyl-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(Z)-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
5-[2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazin-2-carbonsäure-hydroxyamid,
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfanyl-methyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfonyl-methyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylaminomethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
3-Cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfanyl-methyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxyimino-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfinyl-methyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-[1,3]dioxolan-2-yl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-5-(2-methoxyethoxy-pyrazin-2-yl)-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-2(R),3-dihydroxy-propoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,2-dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
3-Cyclopentyl-N-5-[(4-hydroxy-tetrahydropyran-4-yl-ethinyl)pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-methoxy-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(3-methoxyprop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2(S),3-dihydroxy-propoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-tetrahydropyran-4-yl-ethinyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-tetrahydropyran-4-yl-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-3-methyl-but-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-but-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-1(R),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid

mid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 3-Cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-3-methyl-but-1-inyl)pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl-phenyl)-propionamid,
 3-Cyclopentyl-N-[5-1(S),2-dihydroxy-ethyl]-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl)-propionamid,
 3-Cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-ylethinyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl-phenyl)-propionamid,
 3-Cyclopentyl-N-[5-1(R),2-dihydroxy-ethyl]-2(R)-(4-methansulfonyl-3-methyl)-propionamid,
 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(3-hydroxy-3-methyl-but-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-methoxyphenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxyphenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1,2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(R),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(tetrahydro-furan-2-yl)-pyridin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(furan-2-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-methoxy-phenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-methoxy-ethylamino)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylamino)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1H-indol-5-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(5,6-dihydro-4H-pyran-2-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-thiophen-2-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-thiophen-3-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-furan-3-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(5-cyano-thiophen-2-yl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamidtrifluoressigsäuresalz,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2(S),3-dihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2(R),3-dihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid und
 pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon.

65. Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus:

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
 3-Cyclopentyl-2(R)-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-2-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(methylsulfanyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylsulfanyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(5-methansulfinyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(methansulfonylamino-pyridin-2-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(dimethylamino-pyridin-2-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(dimethylamino-pyrazin-2-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(dimethylamino-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;

N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid;
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-formyl-pyrazin-2-yl)-propionamid;
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethoxymethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid;
N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1Z)-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1S),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1S),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid und
pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon.

66. Verbindung nach Anspruch 1, die die Verbindung 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1S),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.

67. Verbindung nach Anspruch 1, die die Verbindung 2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1S),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon ist.

68. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 67 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger.

69. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 68, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus:
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
3-Cyclopentyl-2(R)-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-2-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylsulfanyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfinyl-pyrazin-2-yl)-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methansulfonylamino-pyridin-2-yl)-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyridin-2-yl)-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyrazin-2-yl)-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid;
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-formyl-pyrazin-2-yl)-propionamid;
2-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethoxymethyl-pyrazin-2-yl)-propionamid;
N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2-(3-chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1Z)-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1S),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;
2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1S),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid und
pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon

und ein pharmazeutisch akzeptabler Träger.

70. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 69, wobei die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;

3-Cyclopentyl-2(R)-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-2-(4-methansulfonyl-phenyl)-propionamid;

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-prop-1-inyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid;

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(Z)-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid und

pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon

und ein pharmazeutisch akzeptabler Träger.

71. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 69, wobei die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, bestehend aus:

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid und

2(R)-(3-Chlor-4-methansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid und

pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon

und ein pharmazeutisch akzeptabler Träger.

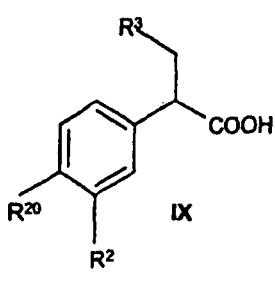
72. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 67 zur Verwendung als therapeutischer Wirkstoff.

73. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 67 zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Diabetes Typ II.

74. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 67 zur Herstellung eines Medikaments für die Prophylaxe von Diabetes Typ II.

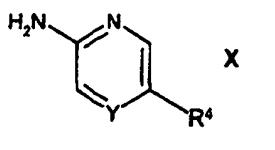
75. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 67, wobei das Verfahren:

das Umsetzen einer Verbindung der Formel



,

worin R²⁰ Niederalkylsulfonyl oder eine funktionelle Gruppe ist, die in ein Niederalkylsulfon umgewandelt wird, R² und R³ wie in Anspruch 1 definiert sind; mit einer Verbindung der Formel X



,

worin Y und R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind, zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 umfaßt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen