

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-515172

(P2005-515172A)

(43) 公表日 平成17年5月26日(2005.5.26)

(51) Int.Cl.⁷

CO7D 401/14
A61K 31/4439
A61K 31/497
A61K 31/498
A61K 31/501

F 1

CO7D 401/14
A61K 31/4439
A61K 31/497
A61K 31/498
A61K 31/501

C S P

4 C063
4 C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-540176 (P2003-540176)
(86) (22) 出願日 平成14年10月30日 (2002.10.30)
(85) 翻訳文提出日 平成16年6月29日 (2004.6.29)
(86) 國際出願番号 PCT/EP2002/012176
(87) 國際公開番号 WO2003/037895
(87) 國際公開日 平成15年5月8日 (2003.5.8)
(31) 優先権主張番号 0126440.7
(32) 優先日 平成13年11月2日 (2001.11.2)
(33) 優先権主張国 英国(GB)
(31) 優先権主張番号 0203900.6
(32) 優先日 平成14年2月19日 (2002.2.19)
(33) 優先権主張国 英国(GB)
(31) 優先権主張番号 0219321.7
(32) 優先日 平成14年8月19日 (2002.8.19)
(33) 優先権主張国 英国(GB)

(71) 出願人 397009934
グラクソ グループ リミテッド
GLAXO GROUP LIMITED
イギリス ミドルセックス ユービー6
Oエヌエヌ グリーンフォード パークレー
アベニュー グラクソ ウエルカム
ハウス (番地なし)
Glaxo Wellcome House,
Berkeley Avenue Greenford,
Middlesex UB6 0NN, Great Britain
(74) 代理人 100081422
弁理士 田中 光雄

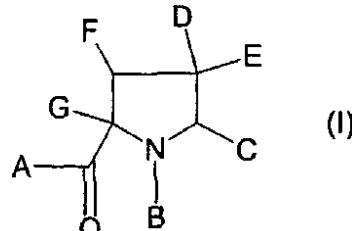
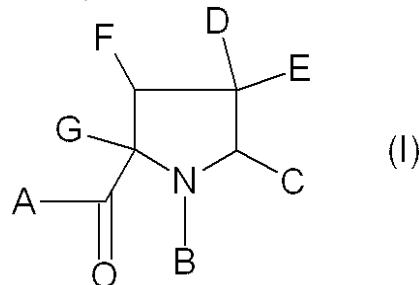
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 HCV阻害剤としての4-(6-員) -ヘテロアリールアシリルピロリジン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、式:

【化1】



[式中:

Aは、OR¹、NR¹R²またはR¹であり、ここに
R¹およびR²は、水素、C₁₋₆アルキル、アリー
ル、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロア
リールアルキルであるか；あるいは、R¹およびR²は
、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、5ま
たは6員の飽和サイクリック基を形成し；

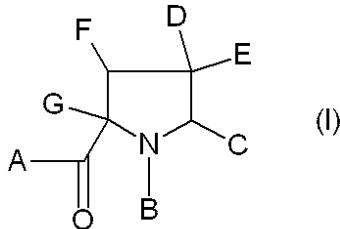
BはC(O)R³であり、ここに、R³は、C₁₋₆

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中：

A は、 OR^1 、 NR^1R^2 または R^1 であり、 ここに、 R^1 および R^2 は、 独立して、 水素、 C_{1-6} アルキル、 アリール、 ヘテロアリール、 アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか； あるいは、 R^1 および R^2 は、 それらが結合している窒素原子と一緒にになって、 5 または 6 員の飽和サイクリック基を形成し；

B は $C(O)R^3$ であり、 ここに、 R^3 は、 C_{1-6} アルキル、 アリール、 ヘテロアリール、 アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

C は、 C_{1-6} アルキル、 アリール、 ヘテロアリールまたはヘテロサイクリルであり；

D は、 各々独立して R^4 および R^5 により置換されていてもよい 3 個またはそれ以上の炭素原子、 および水素、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^3$ 、 SO_2R^3 、 アリール、 ヘテロアリール、 アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルにより置換されていてもよい N ； O ； および 1 または 2 個の酸素原子により置換されていてもよい S から独立して選択される、 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、 飽和または不飽和の 6 員ヘテロサイクリック環であり； ここに、 該 6 員環は、 いずれの環内炭素原子で結合していてもよく、 5 または 6 員のカルボサイクリックまたはヘテロサイクリック環に縮合していてもよく、 これは、 それ自体、 非縮合炭素原子上で、 C_{1-6} アルキル、 ハロ、 OR^8 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(O)R^3$ 、 CO_2H 、 CO_2R^3 、 NR^6R^7 、 $NHC(O)R^3$ 、 NHC_2R^3 、 $NHC(O)NR^1R^2$ 、 $SO_2NR^1R^2$ 、 SO_2R^3 、 ニトロ、 シアノ、 オキソ、 アリール、 ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルにより置換されていてもよく；

R^4 および R^5 は、 独立して、 水素、 C_{1-6} アルキル、 ハロ、 OR^8 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(O)R^3$ 、 CO_2H 、 CO_2R^3 、 NR^6R^7 、 $NHC(O)R^3$ 、 NHC_2R^3 、 $NHC(O)NR^1R^2$ 、 $SO_2NR^1R^2$ 、 SO_2R^3 、 ニトロ、 オキソ、 アリール、 ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルからなる群から選択され；

R^6 および R^7 は、 独立して、 水素、 C_{1-6} アルキル、 アリールおよびヘテロアリールから選択され；

R^8 は、 水素、 C_{1-6} アルキル、 アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり；

E は、 水素または C_{1-6} アルキルであり；

F は、 水素、 C_{1-6} アルキル、 アリールまたはヘテロアリールであり；

G は、 水素、 C_{1-6} アルキル、 ヘテロサイクリアルキル、 アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである：

ただし、 A が OR^1 である場合、 R^1 は tert-ブチル以外である]
で示される化合物またはその塩、 溶媒和物もしくはエステル。

【請求項 2】

B が $C(O)R^3$ であり、 R^3 がアリールまたはヘテロアリールである、 請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物。

【請求項 3】

B が $C(O)R^3$ であり、 R^3 が、 tert-ブチルによりパラ位で置換されており、 さらに、 メチル、 エチル、 メトキシ、 エトキシまたはハロにより置換されていてもよい、

20

30

40

50

請求項 1 または 2 記載の式 (I) で示される化合物。

【請求項 4】

C が C₁ - 6 アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される、前記請求項いずれか 1 項記載の式 (I) で示される化合物。

【請求項 5】

D が、ピリジル、ピラニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、2H-1, 2-オキサジニル、2H-1, 3-オキサジニル、2H-1, 4-オキサジニル、2H-1, 2-チアジニル、2H-1, 3-チアジニル、2H-1, 4-チアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、2H-1, 2, 4-オキサジアジニル、2H-1, 2, 5-オキサジアジニル、2H-1, 3, 4-オキサジアジニル、2H-1, 3, 4-オキサジアジニル、2H-1, 3, 5-オキサジアジニル、2H-1, 2, 4-チアジアジニル、2H-1, 2, 6-チアジアジニル、2H-1, 3, 4-チアジアジニル、2H-1, 3, 5-チアジアジニル、1, 4, 2-ジオキサジニル、4H-1, 3, 5-ジチアジニル、1, 4, 2-ジチアジニルおよび部分的または完全に飽和したその誘導体からなる群 (i) (これらは各々、適当な場合、炭素原子上で、R⁴ および R⁵ により、窒素原子上で、水素、C₁ - 6 アルキル、C(O)R³、SO₂R³、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルにより、硫黄原子上で、1 または 2 個の酸素原子により置換されていてもよく；これらは各々、2 つの隣接環炭素原子を介して、飽和または不飽和の 5 または 6 員のカルボサイクリックまたはヘテロサイクリック環に縮合していてもよく、これらは、それ自体、非縮合炭素原子上で、C₁ - 6 アルキル、ハロ、OR⁸、C(O)NR⁶R⁷、C(O)R³、CO₂H、CO₂R³、NR⁶R⁷、NHC(O)R³、NHCO₂R³、NHCO(O)NR¹R²、SO₂NR¹R²、SO₂R³、ニトロ、シアノ、オキソ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルにより置換されていてもよい) から選択される、前記請求項いずれか 1 項記載の式 (I) で示される化合物。

【請求項 6】

D が、トリフルオロメチルまたはシアノにより置換されていてもよいピリジル；ピリミジニル；メチルにより置換されていてもよいピラジニル；メチルにより置換されていてもよいピリダジニル；またはキノキサリニルである、前記請求項いずれか 1 項記載の式 (I) で示される化合物。

【請求項 7】

G が、C₁ - 6 アルキル、ベンジル、ピリジニルメチル、N-メチルアミノカルボニルメチルまたはアミノカルボニルメチルである、前記請求項いずれか 1 項記載の式 (I) で示される化合物。

【請求項 8】

real - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

real - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

real - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

real - (2S, 4R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

real - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

10

20

30

40

50

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (6 - メチル - ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - クロロベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (キノキサリン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (2 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イ

ル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - クロロベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (2 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (6 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - フェニル - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - フェニル - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (チエン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (2 - ジメチルアミノ - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (チアゾール - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸，

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (N - メチルアミノカルボニルメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (アミノカルボニルメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (3 - フェニルフェニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

(2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピ

ロリジン - 2 - カルボキサミド；

(2S, 4R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (1H - イミダゾール - 4 - イル - メチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - イソブロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (2 - (メチルチオ) エチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - クロロベンゾイル) 50

) - 2 - メチル - 4 - (ピラジン - 4 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 5 - イル)
ピロリジン - 2 - カルボン酸;

(2S, 4R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2
- イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン -
2 - カルボン酸;

re 1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メチルベンゾイル)
- 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 4 -
イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re 1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソ
ブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (2 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 4 -
イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸; 10

re 1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - エチルベンゾイル)
- 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 -
イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re 1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - エトキシベンゾイル)
- 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 -
イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re 1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル)
- 2 - (フェニルメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 -
イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸; 20

からなる群から選択される請求項 1 記載の化合物またはその塩、溶媒和物もしくはエステル、またはその個々のエナンチオマー。

【請求項 9】

前記請求項いずれか 1 項記載の式 (I) で示される化合物を、医薬上許容される希釈剤または単体と一緒に含む医薬処方。

【請求項 10】

ウイルス感染症の治療または予防方法であって、該治療または予防を必要とする対象に、有效量の請求項 1 記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 11】

HCV を阻害することを含む、請求項 10 記載の方法。 30

【請求項 12】

化合物を経口剤形で投与する、請求項 10 記載の方法。

【請求項 13】

医薬治療において用いるための請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物。

【請求項 14】

医薬治療がウイルス感染症の治療である、請求項 13 記載の化合物。

【請求項 15】

ウイルス感染症が HCV である、請求項 14 記載の化合物。

【請求項 16】

ウイルス感染症の治療のための医薬の製造における請求項 1 記載の化合物の使用。 40

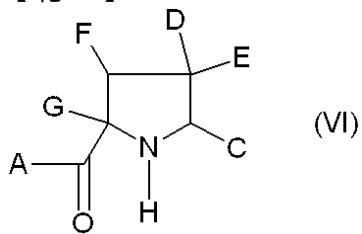
【請求項 17】

ウイルス感染症が HCV である請求項 16 記載の使用。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の式 (I) で示される化合物の製造方法であって：
式 (VI) :

【化2】



[式中、A、C、D、E、FおよびGは式(I)の記載と同意義であり、AがOR¹であり、R¹が水素である場合、Aは適当なヒドロキシ保護基により保護されていてもよい]で示される化合物を、適当なアシリル化剤、例えばH₂Alがハロ原子であるR³C(O)-H₂Alと反応させ、Aが保護ヒドロキシである場合、ついで脱保護工程を施すことを含む方法。

10

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、抗ウイルス剤として有用な新規アシリルピロリジン誘導体に関する。特に、本発明は、新規HCV阻害剤に関する。

20

【0002】

(発明の背景)

HCVによる感染症は、全世界のヒト肝臓疾患の主要な原因である。米国においては、推定450万人が慢性的にHCVに感染している。急性感染の30%のみが症候性であるが、感染個体の85%以上が慢性的持続性感染を発現している。HCV感染の治療コストは、1997年の米国において54億6千万ドルと見積もられた。世界中で2億を超える人々が慢性的に感染していると推測される。HCV感染は、全慢性肝疾患の40~60%および全肝臓移植の30%の原因である。慢性HCV感染は、米国における硬変症、末期肝疾患および肝臓癌の全体の30%を占める。CDCは、HCVに起因する死亡数が2010年までに最少で年間38,000人に増加するであろうと予測している。

30

【0003】

ウイルス表面抗原の高い可変性、複数のウイルスゲノタイプの存在、および免疫の明らかにされた特異性のため、近い将来、好結果のワクチンの開発の見込みはない。アルファ-インターフェロン(単独またはリバビリンと組み合わせて)は、慢性HCV感染の治療に対するその認可のために、幅広く使用されている。しかしながら、一般に、不都合な副作用がこの治療には付随する:流感様症状、白血球減少症、血小板減少症、インターフェロン由来の鬱ならびにリバビリンによって誘導される躁(Lindsay, K.L. (1997) Hepatology 26 (suppl 1):71S-77S)。該治療は、他の5つの主要なHCVゲノタイプによって引き起こされる感染と比べて、HCVゲノタイプ1(先進市場において全HCV感染の~75%を構成する)によって引き起こされる感染に対してあまり効果がないままである。不運にも、約50~80%の患者だけが該治療に応答し(血清HCV RNAレベルにおける減少および肝臓酵素による標準化によって測定される)、治療された個体の50~70%が治療の停止後6ヶ月以内に再発する。近年、PEG化インターフェロンの導入により、開始応答速度および維持応答速度が実質的に改善され、PEG-IFNとリバビリンの組合せ治療は、治療の優れた基準を構成する。しかしながら、組合せ治療に付随する副作用およびゲノタイプ1を有する患者における減少した応答は、該疾患の処置において改善の余地がある。

40

【0004】

1989年(Choo, Q-Lら、(1989) Science 244:359-362)に分子クローニングによって最初に同定されたC型肝炎ウイルス(HCV)は、現在、輸血後の非A非B型肝炎(NANBH)(Kuo, Gら、(1989) Science 244:362-364)を引き起こす最も一般的な作用因

50

として幅広く認められている。そのゲノム構造および配列ホモノロジーのため、該ウイルスはフラビウイルス (Flaviviridae) 科の新規な属として特定された。フラビウイルス (flavivirus) (例えば、黄熱ウイルスおよびデング熱ウイルス 1 - 4 型) およびペストウイルス (pestivirus) (例えば、ウシウイルス性下痢症ウイルス、国境病ウイルスおよび古典的な豚コレラウイルス) (Choo, Q-Lら、(1989) *Science* 244:359-3; Miller, R.H. 10 および R.H. Purcell (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:2057-2061) などのフラビウイルス属の他のメンバーのように、HCV は、正極性の 1 本鎖 RNA 分子を含有する外皮で覆われたウイルスである。HCV ゲノムは、内部リボソーム侵入部位 (IRES) として機能する約 340 ベースの長く、高く保存された、キャップのない 5' 非翻訳領域 (NTR) を有する約 9.6 キロベース (kb) である (Wang CYら、「An RNA pseudoknot 10 is an essential structural element of the internal ribosome entry site located within the hepatitis C virus 5' noncoding region」(記事) *RNA-A Publication of the RNA Society*. 1(5):526-537, 1995 Jul)。該エレメントの次には、構造性および非構造性ウイルス蛋白質の両方を含む約 3000 アミノ酸のポリペプチドをコードしている単一の長いオープンリーディングフレーム (ORF) をコードする領域がある。

【0005】

細胞が細胞質中に侵入する際、該 RNA は直接、構造性および非構造性ウイルス蛋白質の両方を含む約 3000 のアミノ酸のポリペプチドに翻訳される。該巨大ポリペプチドが、ついで、宿主およびウイルスにコードされるプロテイナーゼの組合せによって、個々の構造性および非構造性蛋白質にプロセッシングされる (Rice, C.M. (1996), B.N. Fields, D.M. Knipe および P.M. Howley (編) *Virology* 2nd Edition, p931-960; Raven Press, N.Y.)。長い ORF の末端の終止コドンの次に、およそ、3 つの領域：種々のゲノタイプの間であまり保存されていない約 40 ベース領域、可変長ポリ (U) / ポリピリミジントラクトおよび「3' X - 尾部」とも呼ばれる高く保存された 98 ベースエレメントからなる 3' NTR がある (Kolykhalov, A. ら (1996) *J. Virology* 70:3363-3371; Tanaka, T. ら (1995) *Biochem Biophys. Res. Commun.* 215:744-749; Tanaka, T. ら (1996) *J. Virology* 70:3307-3312; Yamada, N. ら (1996) *Virology* 223:255-261)。該 3' NTR は、チンパンジーにおいて HCV 生育に必須の安定な 2 次構造を形成すると予測され、ウイルス性 RNA 複製の開始および調節において機能すると考えられる。

【0006】

HCV の NS5B 蛋白質 (591 アミノ酸、65 kDa) (Behrens, S.E. ら、(1996) *EMBO J.* 15:12-22) は、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) 活性をコードし、他の RNA ウイルス性ポリメラーゼに存在する規範的なモチーフを含有する。該 NS5B 蛋白質は、タイプ内 (1b 単離株にわたって約 95 ~ 98 % アミノ酸 (aa) 同一性) およびタイプ間 (ゲノタイプ 1a と 1b 単離株との間ににおいて約 85 % aa 同一性) の両方で公平に保存される。感染性子孫ビリオンの発生のための HCV NS5B RdRp 活性の不可欠性は、チンパンジーにおいて正式に証明されている (A. A. Kolykhalov ら (2000) *Journal of Virology*, 74(4), p.2046-2051)。かくして、NS5B RdRp 活性の阻害 (RNA 複製の阻害) は、HCV 感染を治療すると予測される。

【0007】

前記に基づき、HCV を阻害する能力について合成または生物学的化合物を同定するための重大な要望が存在する。

【0008】

(発明の概要)

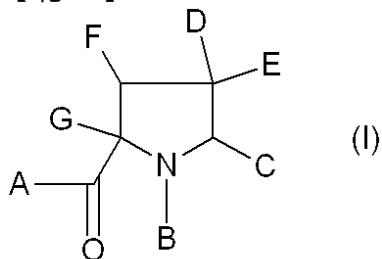
本発明は、下記に示す化合物、かかる化合物を含んでなる医薬組成物およびウイルス感染症、特に HCV 感染症の治療における該化合物の使用に関する。

【0009】

(発明の詳細な説明)

本発明は、式 (I) :

【化1】



[式中：

Aは、 OR^1 、 NR^1R^2 または R^1 であり、ここに、 R^1 および R^2 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；あるいは、 R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、5または6員の飽和サイクリック基を形成し；

Bは $C(O)R^3$ であり、ここに、 R^3 は、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

Cは、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリルであり；

Dは、各々独立して R^4 および R^5 により置換されていてもよい3個またはそれ以上の炭素原子、および水素、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^3$ 、 SO_2R^3 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルにより置換されていてもよいN；O；および1または2個の酸素原子により置換されていてもよいSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和の6員ヘテロサイクリック環であり；ここに、6員環は、環内の炭素原子で結合していてもよく、飽和または不飽和の5または6員カルボサイクリックまたはヘテロサイクリック環に縮合していてもよく、これらは、それ自体、非縮合炭素原子上で、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 OR^8 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(O)R^3$ 、 CO_2H 、 CO_2R^3 、 NR^6R^7 、 $NHC(O)R^3$ 、 $NHCO_2R^3$ 、 $NHC(O)NR^1R^2$ 、 $SO_2NR^1R^2$ 、 SO_2R^3 、ニトロ、シアノ、オキソ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルにより置換されていてもよく；

R^4 および R^5 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 OR^8 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(O)R^3$ 、 CO_2H 、 CO_2R^3 、 NR^6R^7 、 $NHC(O)R^3$ 、 $NHCO_2R^3$ 、 $NHC(O)NR^1R^2$ 、 $SO_2NR^1R^2$ 、 SO_2R^3 、ニトロ、オキソ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルから選択され；

R^6 および R^7 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され；

R^8 は、水素、 C_{1-6} アルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり；

Eは、水素または C_{1-6} アルキルであり；

Fは、水素、 C_{1-6} アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

Gは、水素、 C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリルアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである：

ただし、Aが OR^1 である場合、 R^1 はtert-ブチル以外である】

で示される化合物またはその塩、溶媒和物もしくはエステルを提供する。

【0010】

本明細書で用いられる場合、「アルキル」は、置換されていてもよい炭化水素基を意味する。アルキル炭化水素基は、直鎖、分枝鎖または環状、飽和または不飽和であってもよい。アルキル炭化水素基が環状である場合、それは基の中に最小限3個の炭素原子が存在することは理解できるだろう。好ましくは、基は飽和である。好ましいアルキル基は C_{1-4} アルキルである。任意の置換基は、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 OR^8 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(O)R^3$ 、 CO_2H 、 CO_2R^3 、 NR^6R^7 、 $NHC(O)R^3$ 、 $NHCO_2R^3$ 、 $NHC(O)NR^1R^2$ 、 $SO_2NR^1R^2$ 、 SR^3 、 SO_2R^3 、ニトロ、

10

20

30

40

50

オキソ、シアノおよびヘテロサイクリルを含む。

【0011】

本明細書で用いられる場合、「アリール」は、共役パイ電子系を有する少なくとも1つの環を有し、2つまでの共役または縮合環系を含む、置換されていてもよい芳香族基を意味する。「アリール」は、カルボサイクリックアリールおよびビアリール基を含み、それらはすべて置換されていてもよい。好ましい「アリール」基は、非置換、一置換、二置換または三置換フェニルである。好ましい「アリール」置換基は、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 OR^8 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(O)R^3$ 、 CO_2H 、 CO_2R^3 、 NR^6R^7 、 $NHC(O)R^3$ 、 $NHCO_2R^3$ 、 $NHC(O)NR^1R^2$ 、 $SO_2NR^1R^2$ 、 SO_2R^3 、ニトロ、オキソ、ヘテロサイクリル、 CF_3 、ピリジン、フェニル、シアノおよび NO_2 からなる群から選択される。
10

【0012】

本明細書で用いられる場合、「ヘテロアリール」は、共役パイ電子系を有する少なくとも1つの環を有し、2つまでの共役または縮合環系を含む、N、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含有する、置換されていてもよい5または6員の芳香族基を意味する。好ましい「ヘテロアリール」基は、非置換、一置換、二置換または三置換のチエニルおよびチアゾリルである。好ましい「ヘテロアリール」置換基は、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 OR^8 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $C(O)R^3$ 、 CO_2H 、 CO_2R^3 、 NR^6R^7 、 $NHC(O)R^3$ 、 $NHCO_2R^3$ 、 $NHC(O)NR^1R^2$ 、 $SO_2NR^1R^2$ 、 SO_2R^3 、ニトロ、オキソ、ヘテロサイクリル、 CF_3 、ピリジン、フェニル、シアノおよび NO_2 からなる群から選択される。
20

【0013】

本明細書で用いられる場合、「ヘテロサイクリック」および「ヘテロサイクリル」は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^3$ 、 SO_2R^3 、アリールまたはヘテロアリールにより置換されていてもよいN；O；および1または2個の酸素原子により置換されていてもよいSから選択される、1~4つ、好ましくは1または2つのヘテロ原子を含有する、置換されていてもよい5または6員の飽和環状炭化水素基を意味する。

【0014】

本発明の化合物は、1つまたはそれ以上の不斉炭素原子を含有し、ラセミ体、ジアステレオマーおよび光学活性形態で存在できることは明らかだろう。これらすべてのラセミ化合物、エナンチオマーおよびジアステレオマーは、本発明の範囲内に組み入れられる。
30

【0015】

好ましくは、Aは R^1 が水素である OR^1 であるか、またはAは R^1 および R^2 が両方ともHである NR^1R^2 である。より好ましくは、Aは R^1 が水素である OR^1 である。

好ましくは、Bが $C(O)R^3$ である場合、 R^3 はアリールまたはヘテロアリールであり；より好ましくは、 R^3 はフェニルであり；特に好ましくは、 R^3 は、パラ位でtert-ブチルにより置換されているフェニルであり；最も好ましくは、 R^3 はパラ位でtert-ブチルにより置換され、さらに、好ましくはメタ位で、メチル、エチル、メトキシ、エトキシまたはハロにより、より好ましくはメトキシにより置換されていてもよいフェニルである。
40

【0016】

好ましくは、Cは、 C_{1-6} アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；より好ましくは、Cはメチル；イソプロピル；フェニルまたは NMe_2 により置換されていてもよいフェニル；ピリジニル；ハロ、フェニルまたは NMe_2 により置換されていてもよい1,3-チアジニル；チエニル；またはベンゾチアゾリルからなる群から選択される。

【0017】

好ましくは、Dは、ピリジル、ピラニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、2H-1,2-オキサジニル、2H-1,3-オキサジニル、2H-1,4-オキサジニル、2H-1,2-チアジニル、2H-1,3-チアジニル、2H-1,4-チアジニル
50

、 1 , 2 , 3 - トリアジニル、 1 , 2 , 4 - トリアジニル、 1 , 3 , 5 - トリアジニル、 2 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアジニル、 2 H - 1 , 2 , 5 - オキサジアジニル、 2 H - 1 , 3 , 4 - オキサジアジニル、 2 H - 1 , 3 , 5 - オキサジアジニル、 2 H - 1 , 2 , 4 - チアジアジニル、 2 H - 1 , 2 , 6 - チアジアジニル、 2 H - 1 , 3 , 4 - チアジアジニル、 2 H - 1 , 3 , 5 - チアジアジニル、 1 , 4 , 2 - ジオキサジニル、 4 H - 1 , 3 , 5 - ジチアジニル、 1 , 4 , 2 - ジチアジニルおよび部分的または完全に飽和したその誘導体からなる群 (i) (ここに、これらは各々、適當である場合、炭素原子上で、R⁴ および R⁵ により、窒素原子上で、水素、C₁ - 6 アルキル、C(O)R³、SO₂R³、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルにより、および硫黄原子上で、1 または 2 個の酸素原子により置換されていてもよく；これらは各々、隣接する環炭素原子を介して、飽和または不飽和の 5 または 6 員のカルボサイクリックまたはヘテロサイクリック環に縮合し、これらは、それ自体、非縮合炭素原子上で、C₁ - 6 アルキル、ハロ、OR⁸、C(O)NR⁶R⁷、C(O)R³、CO₂H、CO₂R³、NR⁶R⁷、NHC(O)R³、NHCO₂R³、NHC(O)NR¹R²、SO₂NR¹R²、SO₂R³、ニトロ、シアノ、オキソ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルにより；より好ましくは、C₁ - 6 アルキル、ハロ、OR⁸、C(O)NR⁶R⁷、CO₂R³、NR⁶R⁷、NHC(O)R³、NHCO₂R³、NHC(O)NR¹R²、SO₂NR¹R²、SO₂R³、ニトロ、オキソ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルにより置換されていてもよい) から選択される。

10

20

30

40

【0018】

好ましくは、D が群 (i) から選択され、縮合環を有する場合、縮合環は、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジンおよびピラジンから選択される。より好ましくは、D が群 (i) から選択され、縮合環を有する場合、D はキノキサリニルである。

【0019】

より好ましくは、D は、置換されていてもよいピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニルまたはキノキサリニルから選択され；最も好ましくは、D は、トリフルオロメチルまたはシアノ置換されていてもよいピリジル；ピリミジニル；メチル置換されていてもよいピラジニル；メチル置換されていてもよいピリダジニル；またはキノキサリニルから選択される。

【0020】

好ましくは、E は水素である。

好ましくは、F は水素である。

好ましくは、G、C₁ - 6 アルキル、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；より好ましくは、G は C₁ - 6 アルキル、ベンジル、ピリジニルメチル、N-メチルアミノカルボニルメチルまたはアミノカルボニルメチルであり；最も好ましくは、G はイソブチル、ピリジン-2-イルメチルまたはベンジルである。

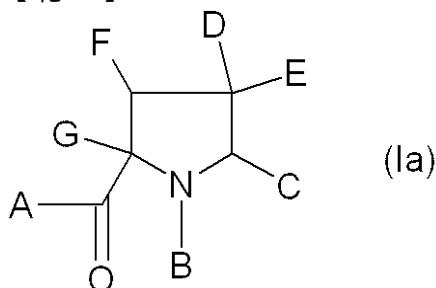
【0021】

本発明は、本明細書に記載される適當で、有利かつ好ましい基のすべての組み合わせを範囲内に含むことは理解できるだろう。

【0022】

また、本発明は、式 (Ia) :

【化2】



[式中：

10
Aは、 OR^1 、 NR^1R^2 または R^1 であり、ここに、 R^1 および R^2 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；あるいは、 R^1 および R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、5または6員の飽和サイクリック基を形成し；

Bは $C(O)R^3$ であり、ここに、 R^3 は、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

Cは、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリルであり；

Dは、各々独立して R^4 および R^5 により置換されていてもよい3個またはそれ以上の炭素原子、および水素、 C_{1-6} アルキル、 $C(O)R^3$ 、 SO_2R^3 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルにより置換されていてもよいN；O；および1または2個の炭素原子より置換されていてもよいSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む、飽和または不飽和の6員のヘテロサイクリック環であり；ここに、6員環はいずれの環内炭素原子で結合して、飽和または不飽和の5または6員のカルボサイクリックまたはヘテロサイクリック環に縮合していくよく、これらは、それ自体、非縮合炭素原子上で、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 OR^8 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 CO_2R^3 、 NR^6R^7 、 $NHC(O)R^3$ 、 $NHCO_2R^3$ 、 $NHC(O)NR^1R^2$ 、 $SO_2NR^1R^2$ 、 SO_2R^3 、ニトロ、オキソ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルにより置換されていてもよく；

10
 R^4 および R^5 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、ハロ、 OR^8 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 CO_2R^3 、 NR^6R^7 、 $NHC(O)R^3$ 、 $NHCO_2R^3$ 、 $NHC(O)NR^1R^2$ 、 $SO_2NR^1R^2$ 、 SO_2R^3 、ニトロ、オキソ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルから選択され；

R^6 および R^7 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択され；

R^8 は、水素、 C_{1-6} アルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルから選択され；

Eは、水素または C_{1-6} アルキルであり；

Fは、水素、 C_{1-6} アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

Gは、水素、 C_{1-6} アルキル、ヘテロサイクリルアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである；

40
ただし、Aが OR^1 である場合、 R^1 は、tert-ブチル以外である]

で示される化合物またはその塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0023】

本発明で用いられる好ましい化合物は：

re1-(2S,4S,5R)-1-(4-tert-ブチルベンゾイル)-2-イソブチル-4-(ピラジン-2-イル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

re1-(2S,4S,5R)-1-(4-tert-ブチルベンゾイル)-2-イソブチル-4-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

10

20

30

40

50

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (6 - メチル - ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸; 10

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸; 15

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸; 20

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

【0024】

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸; 30

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - クロロベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸; 40

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (キノキサリン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸;

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メチルベンゾイル) 50

) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

re1 - (2S , 4S , 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

【0025】

re1 - (2S , 4S , 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

re1 - (2S , 4S , 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (2 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ; 10

re1 - (2S , 4S , 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - クロロベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

re1 - (2S , 4S , 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (2 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

re1 - (2S , 4S , 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (6 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ; 20

re1 - (2S , 4S , 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - フェニル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

re1 - (2S , 4S , 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - フェニル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

re1 - (2S , 4S , 5S) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

re1 - (2S , 4S , 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ; 30

re1 - (2S , 4S , 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (チエン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

re1 - (2S , 4S , 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (チアゾール - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

re1 - (2S , 4S , 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (2 - ジメチルアミノ - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ; 40

re1 - (2S , 4S , 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (チアゾール - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

re1 - (2S , 4S , 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ,

re1 - (2S , 4S , 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 50

- チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;
 r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (N - メチルアミノカルボニルメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (アミノカルボニルメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (3 - フェニルフェニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

(2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

(2 S , 4 R , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド ;

【 0 0 2 7 】

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 4 - イル - メチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 S) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - イソプロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (2 - (メチルチオ) エチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

r e 1 - (2 S , 4 R , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

r e 1 - (2 S , 4 R , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

【 0 0 2 8 】

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリ

10

20

30

40

50

ジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - プチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (2 - (メチルスルホニル)エチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4R, 5R) - 1 - (4 - tert - プチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - プチル - 3 - メチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - プチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - プチル - 3 - クロロベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - (ピラジン - 4 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

(2S, 4R, 5R) - 1 - (4 - tert - プチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - プチル - 3 - メチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - プチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (2 - フェニル - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - プチル - 3 - エチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

【0029】

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - プチル - 3 - エトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；および

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - プチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (フェニルメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸；

またはその塩、溶媒和物もしくはエステル、またはその個々のエナンチオマーからなる群から選択される。

【0030】

好みしい態様において、本発明は下記する実施例1～25からなる群から選択される式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物およびエステル、適当な場合個々のエナンチオマーを提供する。さらなる好みしい態様において、本発明は、下記する実施例1～2からなる群から選択される式(I)で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物およびエステル、ならびに適当な場合、そのエナンチオマーを提供する。

【0031】

また、本発明は、医薬上許容される塩の複合体も含む。また、本発明は、式(I)で示される化合物の生理学的に許容される塩も範囲に含む。式(I)で示される化合物の適当な生理学的に許容される塩は、酸塩、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびテトラアルキルアンモニウム等、または、適当な酸、例えばカルボン酸、例えば酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、コハク酸；有機スルホン酸、例えばメタンスルホン酸エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびp-

トルエンスルホン酸および無機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸および硫酸等との、モノもしくはジ塩基性塩を含む。

また、本発明は式(I)で示される化合物の溶媒和物、例えば水和物にも関する。

【0032】

また、本発明は、式(I)および(Ia)で示される化合物の医薬上許容されるエステル、例えば、カルボン酸エステル-COO R (Rは直鎖または分枝鎖のアルキル、例えば、n-プロピル、n-ブチル、アルコキシアルキル(例えば、メトキシメチル)、アラルキル(例えば、ベンジル)、アリールオキシアルキル(例えば、フェノキシメチル)、アリール(例えば、ハロゲン、C₁~₄アルキルもしくはC₁~₄アルコキシまたはアミノにより置換されていてもよいフェニル)から選択される)にも関する。特記しない限り、かかるエステルに存在するいずれのアルキル基は、好ましくは、1~18個の炭素原子、特に1~4炭素原子を含有する。かかるエステル基に存在するいずれのアリール基は、好ましくは、フェニル基を含む。

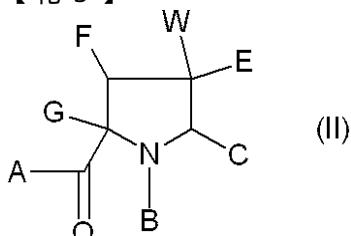
【0033】

本発明のある種の化合物は、異なる互変異性体形態で存在しうることは明らかだろう。すべての互変異性体は、本発明の範囲内に含まれる。

【0034】

式(I)で示される化合物は、式(II)：

【化3】



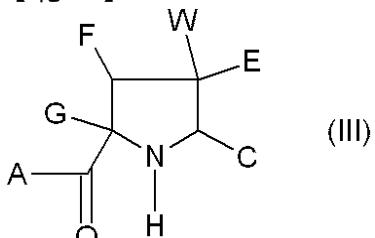
[式中、A、B、C、E、FおよびGは式(I)の記載と同意義であり；Wは、-CH₂O-、-C(O)Me、-CO₂H、-CO₂R⁹、-C(O)NR⁶R⁷、-CNまたは-C(O)Halであり；R⁹は、C₁~₆アルキルまたはアリールアルキルである]

で示される化合物から、式(I)のW基をD基に変換するためのいずれの適当な方法により調製することができる。W基をD基に変換するのに適当な方法は、化学文献で見られ、例えば、A.R. KatritzkyおよびC.W. Reesの Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Edited, Pergamon 1984; WO 2001/28996およびWO 99/54299に記載されている。

【0035】

式(II)で示される化合物は、式(III)：

【化4】



[式中、A、C、E、FおよびGは式(I)の記載と同意義であり；Wは式(II)の記載と同意義である]

で示される化合物を、適当なアシル化剤、例えばhalがハロ原子、好ましくはクロロまたはブロモであるR³C(O)-halと反応させることにより調製することができる。好ましくは、反応は、適当な溶媒中、例えば、ジクロロメタン中で、適当な塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で行われる。

10

20

30

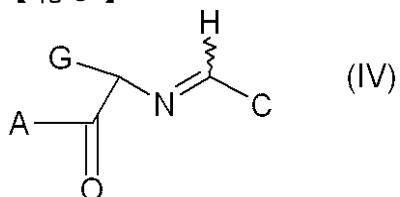
40

50

【0036】

式(I)で示される化合物は、式(IV)：

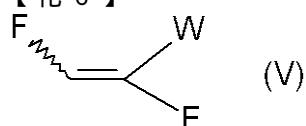
【化5】



[式中、A、CおよびGは式(I)の記載と同意義である]

で示される化合物を式(V)：

【化6】



[式中、EおよびFは式(I)の記載と同意義であり、Wは式(II)の記載と同意義である]

で示される化合物と反応させることにより調製することができる。好ましくは、反応は、適當な溶媒、例えばTHFまたはアセトニトリル中、任意にルイス酸、例えば臭化リチウムまたは酢酸銀および塩基、例えば、トリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデク-7-エン(DBU)またはテトラメチルグアニジンの存在下で行うことができる。別法として、反応は、適當な溶媒中、例えばTHFまたはアセトニトリル中で、酸、例えば酢酸の存在下で行うことができるか、あるいは、反応は、式(IV)および式(V)で示される化合物を、適當な溶媒、例えばトルエン、キシレンまたはアセトニトリル中で、触媒の非存在下で加熱することにより行うことができる。

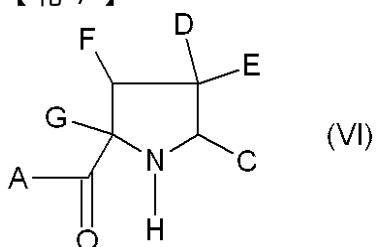
【0037】

式(IV)および(V)で示される化合物は当該分野で公知のものであるか、標準的な文献記載の方法により調製することができる。

【0038】

また、式(I)で示される化合物は、式(VI)：

【化7】



[式中、A、C、D、E、FおよびGは、式(I)の記載と同意義である]

で示される化合物を、適當なアシリル化剤、例えば、halがハロ原子、好ましくはクロロまたはブロモであるR³C(O)-halと反応させることにより調製することができる。好ましくは、反応は、適當な溶媒中、例えばジクロロメタン中で、適當な塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で行われる。

【0039】

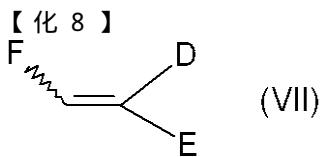
式(VI)で示される化合物は、式(VII)：

10

20

30

40



[式中、E、DおよびFは式(I)の記載と同意義である]

で示される化合物を、式(IV)で示される化合物と反応させることにより調製することができる。好ましくは、反応は、適当な溶媒中、例えばTHFまたはアセトニトリル中で、任意にルイス酸触媒、例えば臭化リチウムまたは酢酸銀、および塩基、例えばトリエチルアミン、DBUまたはテトラメチルグアニジンの存在下で行われる。別法として、反応は、適当な溶媒中、例えばTHFまたはアセトニトリル中、酸、例えば酢酸の存在下で行われるか、あるいは、反応は、式(VII)および式(IV)で示される化合物を、適当な溶媒、例えばトルエン、キシレンまたはアセトニトリル中で、触媒の非存在下で行うことができる。

【0040】

式(VII)で示される化合物は、式(VIII)または(IX)：

【化9】



10

20

[式中、Dは、上記式(I)の記載と同意義であり、halはハロゲンである]

で示される化合物から、当該分野でよく知られた方法、例えばWittig反応、Petersonオレフィン化またはJuliia反応により調製することができる。

【0041】

また、式(VII)で示せる化合物は、式(X)：

【化10】



[式中、Zはハロゲンまたはトリフラートである]

で示される化合物から、当該分野で公知の方法、例えば臭化ビニルマグネシウム、臭化亜鉛およびパラジウム触媒、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)で処理するか、あるいはアセチレンとのヘック反応、ついで、オレフィンへのリンドラー還元により調製することができる。

【0042】

ジアステレオマーとして存在する式(I)、(II)、(III)および/または(VI)で示される化合物は、当該分野でよく知られた方法、例えばカラムクロマトグラフィーにより分割してもよいことは明らかだろう。

【0043】

また、本発明は、Aが水素以外であり、Eが水素である式(I)または(II)で示される化合物のrel-(2S,4S,5R)-ジアステレオマーを、rel-(2S,4R,5R)-ジアステレオマーに相互変換する方法を提供することは明らかだろう。例えば、rel-(2S,4S,5R)-ジアステレオマーを、適当な溶媒、例えばメタノール中、適当な塩基、例えば水酸化ナトリウム水溶液で処理することによる塩基触媒エピマー化。

【0044】

式(I)、(II)、(III)および/または(VI)で示されるラセミ化合物は、その別個のエナンチオマーに分割してもよいことは明らかだろう。かかる分割は、有利には、当該分野で公知の標準的な方法により行うことができる。例えば、式(I)、(II)、(III)および/または(VI)で示されるラセミ化合物は、キラル分取HPLCにより分割することができる。別法として、式(I)、(II)、(III)および/ま

30

40

50

たは(VI)で示されるラセミ化合物は、適当なキラル酸または塩基試薬との標準的なジアステレオマー塩形成により分割することもできる。かかる方法は当該分野でよく知られた方法である。例えば、WがC(O)NR⁶R⁷であり、R⁶およびR⁷が両方とも水素である式(III)で示されるラセミ化合物は、キラル酸、例えば(-)-ジ-O,O'-p-トリル-L-酒石酸で処理することにより分割することができる。例えば、Dがピラジン-2-イルである式(VI)で示されるラセミ化合物は、キラル酸、例えば(R)-(-)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジイルリン酸水素で処理することにより分割することができる。

【0045】

いずれの化学官能基の適当な操作および保護を用いる、式(I)で示される化合物の合成は、上記したものおよび実験項に記載のものと類似の方法により行うことができる。適当な保護基は、限定するものではないが、T W GreeneおよびP G M Wutsの「Protective Groups in Organic Synthesis」, 3rd Ed (1999), J WileyおよびSonsに記載のものが見出される。

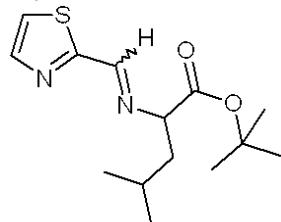
【0046】

実施例

中間体1

2-[N-(1,3-チアゾール-2-イルメチレン)アミノ]-4-メチルpentan酸, *tert*-ブチルエステル

【化11】



ジクロロメタン(60mL)中の2-アミノ-4-メチル-ペンタン酸*tert*-ブチルエステル、塩酸塩(5.00g、22.34mmol)、1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒド(2.53g、22.34mmol)およびトリエチルアミン(3.1mL、22.3mmol)の攪拌混合物を、窒素雰囲気下で19時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、水で2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、蒸発させて標題化合物を油として得た。

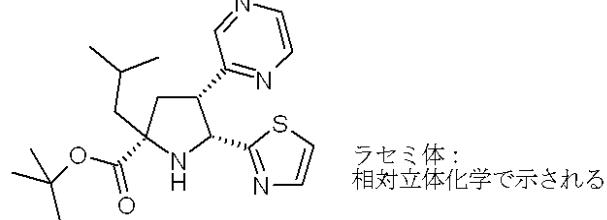
¹H NMR (CDCl₃): 8.46 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 4.07 (dd, 1H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.96 (d, 3H)および0.90 (d, 3H)。

【0047】

中間体2

tert-[(2S,4S,5R)-2-イソブチル-4-ピラジン-2-イル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸, *tert*-ブチルエステル

【化12】



無水THF(3mL)の中の中間体1(0.202g、0.72mmol)の冷(0)搅拌溶液に、窒素雰囲気下で、2-ビニルピラジン(104μL、1.1mmol)、つ

いで、臭化リチウム (0.131 g、1.51 mmol) およびトリエチルアミン (1.5 μ L、1.1 mmol) を加えた。反応物を冷却浴で5分間攪拌し、ついで、室温で一晩攪拌した。塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチル (20 mL) で抽出した。抽出物を合し、水およびブライൻで洗浄し、ついで、乾燥 (MgSO₄) した。溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。これを、溶出液としてシクロヘキサン - 酢酸エチル (1:1 v/v) を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物をガムとして得た。

MS 計算値 (C₂₀H₂₈N₄O₂S + H)⁺ : 389。

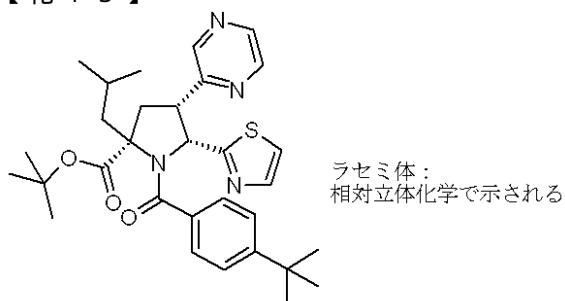
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 389。

【0048】

中間体3

real - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, tert - ブチルエステル

【化13】



無水ジクロロメタン (3 mL) 中の中間体2 (8.6 mg、0.22 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (3.8 μ L、0.28 mmol) および4 - tert - ブチルベンゾイルクロライド (4.7 μ L、0.24 mmol) を加えた。この混合物を16時間攪拌し、ついで、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で蒸発させた。残渣を溶出液として酢酸エチル - シクロヘキサン (2:3 v/v) を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を油として得た。

MS 計算値 (C₃₁H₄₀N₄O₃S + H)⁺ : 549。

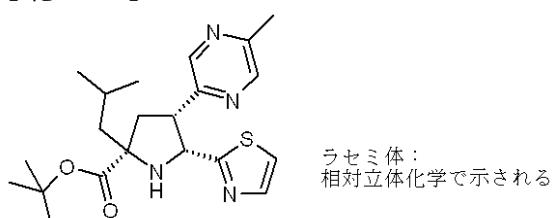
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 549。

【0049】

中間体4

real - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 4 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, tert - ブチルエステル

【化14】



2 - ビニルピラジンの代わりに2 - メチル - 5 - ビニルピラジンを用いて、中間体2に記載のものと類似の方法で標題化合物を調製した。

MS 計算値 (C₂₁H₃₀N₄O₂S + H)⁺ : 403

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 403

【0050】

10

20

30

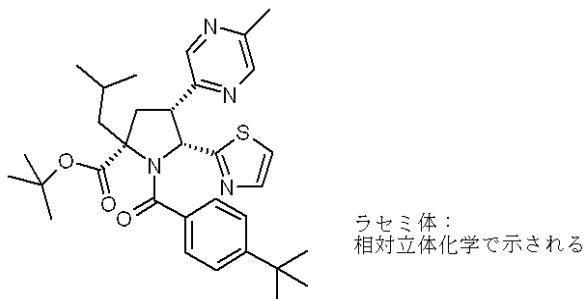
40

50

中間体 5

re 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t - ブチルエステル

【化 1 5】



10

中間体 3 に記載のものと類似の方法で中間体 4 から標題化合物を調製した。

MS 計算値 (C₃₂H₄₂N₄O₃S + H)⁺ : 563

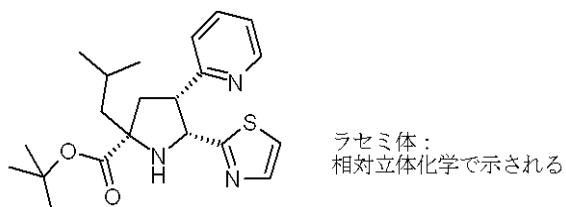
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 563

【0051】

中間体 6

re 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t - ブチルエステル

【化 1 6】



20

2 - ビニルピラジンの代わりに 2 - ビニルピリジンを用いて中間体 2 に記載のものと類似の方法で調製した。室温で一晩攪拌した後、反応物を 9 時間加熱還流した。生成物を、溶出液としてシクロヘキサン - 酢酸エチル (3 : 2 v / v) を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を液体として得た。

MS 計算値 (C₂₁H₂₉N₃O₂S + H)⁺ : 388

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 388

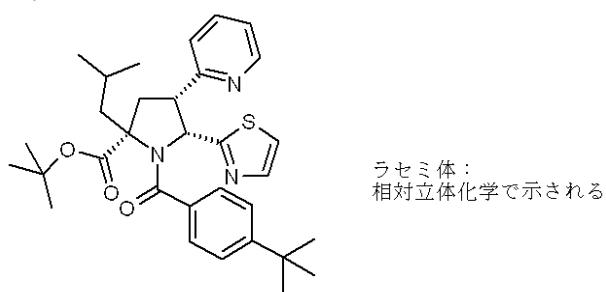
【0052】

中間体 7

re 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t - ブチルエステル

30

【化 1 7】



40

中間体 3 に記載のものと類似の方法で中間体 6 から標題化合物を調製した。生成物を、

50

溶出液としてシクロヘキサン - 酢酸エチル (7 : 3 v / v) を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を泡沫体として得た。

MS 計算値 (C₃₂H₄₁N₃O₃S + H)⁺ : 548

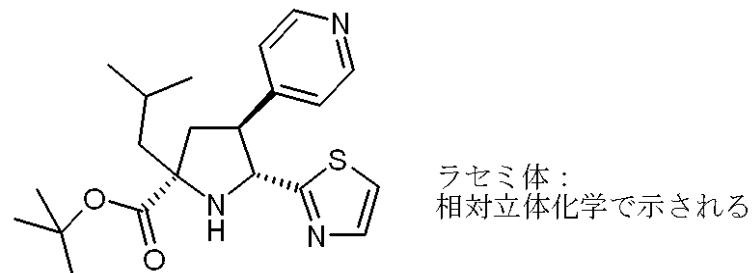
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 548

【 0053 】

中間体 8

rel - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, tert - ブチルエステル

【 化 18 】



2 - ビニルピラジンの代わりに 4 - ビニルピリジンを用いて上記した中間体 2 に記載のよう 20 に調製した。生成物を溶出液として酢酸エチルを用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を流体として得た。

MS 計算値 (C₂₁H₂₉N₃O₂S + H)⁺ : 388

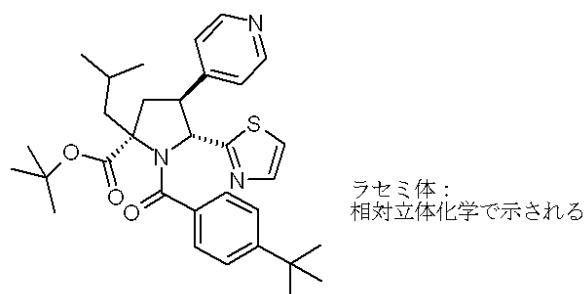
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 388

【 0054 】

中間体 9

rel - (2S, 4R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピリジン - 2 - イル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, tert - ブチルエステル

【 化 19 】



中間体 3 に記載のものと類似の方法で中間体 8 から標題化合物を調製した。生成物を溶出液としてシクロヘキサン - 酢酸エチル (3 : 2 v / v) を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物をガムとして得た。立体化学を nOe 実験により 40 確認した。

MS 計算値 (C₃₂H₄₁N₃O₃S + H)⁺ : 548

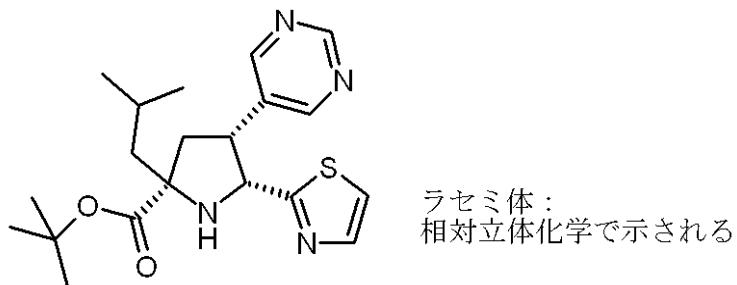
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 548

【 0055 】

中間体 10

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, tert - ブチルエステル

【化20】



2 - ビニルピラジンの代わりに 5 - ビニルピリミジンを用いて中間体 2 に記載のものと類似の方法で調製した^{*}。生成物を、溶出液としてシクロヘキサン - 酢酸エチル (7 : 3 v / v) を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物をガムとして得た。

^{*} { 5 - ビニルピリミジンを、ピリミジン 5 - カルボアルデヒド (Peakdale Fine Chemicals) から、Wittig 反応により合成した。ジオキサン (25 mL) および水 (0.378 mL) 中のアルデヒド (2.72 g, 25.2 mmol) に、(メチル) トリフェニルホスフィンプロマイド (9 g, 25.2 mmol) および炭酸カリウム (4.35 g, 31.5 mmol) を加えた。混合物を 6 時間加熱還流した。生成物は、減圧蒸留するか、またはシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製することができる}。

MS 計算値 (C₂₀H₂₈N₄O₂S + H)⁺ : 389

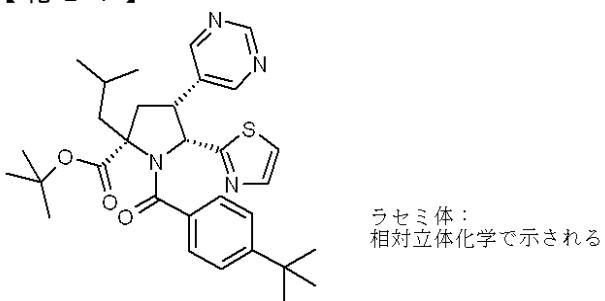
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 389

【0056】

中間体 1 1

real - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, tert - ブチルエステル

【化21】



中間体 3 に記載のものと類似の方法で中間体 10 から標題化合物を調製した。生成物を、溶出液としてシクロヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1 v / v) を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物をガムとして得た。

MS 計算値 (C₃₁H₄₀N₄O₃S + H)⁺ : 549

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 549

【0057】

中間体 1 2

real - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 4 - (6 - メチル - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, tert - ブチルエステル

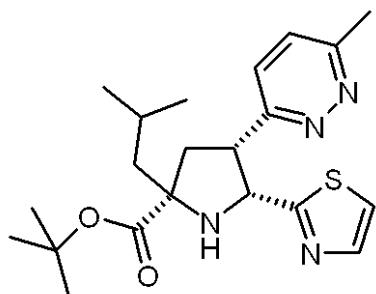
10

20

30

40

【化22】



ラセミ体：
相対立体化学で示される

10

2-ビニルピラジンの代わりに3-メチル-6-ビニルピリダジンを用いて中間体2に記載のものと類似の方法で調製した^{*}。標題化合物を、処理し、油として単離した後さらに精製することなく用いた。

^{*} {3-メチル-6-ビニルピラジンを、6-メチル-3(2H)-ピリダジノンから、Heterocycles, (1994) 38(6), 1273-1286に記載の方法に従って2工程で合成した。}

MS 計算値 (C₂₁H₃₀N₄O₂S + H)⁺ : 403

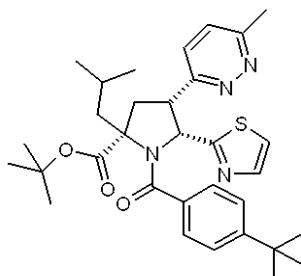
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 403

【0058】

中間体13

re1-(2S,4S,5R)-1-(4-tert-ブチルベンゾイル)-2-イソブチル-4-(6-メチル-ピリダジン-2-イル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸, tert-ブチルエステル 20

【化23】



ラセミ体：
相対立体化学で示される

30

中間体3に記載のものと類似の方法で中間体12から標題化合物を調製した。生成物を、溶出液としてシクロヘキサン-酢酸エチル(3:1v/v)を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した。さらに、溶出液として(A)ギ酸を含有する水(0.1%)および(B)ギ酸(0.05%)を含有するアセトニトリル-水(95:5v/v)での二溶媒勾配溶出を用いるC₁₈カラムの逆相HPLCにより精製し、溶出したフラクションをエレクトロスプレー質量分析により分析して、標題化合物固体として得た。

MS 計算値 (C₃₂H₄₂N₄O₃S + H)⁺ : 563

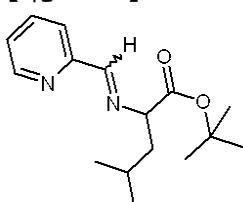
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 563

【0059】

中間体14

2-[N-(ピリジン-2-イルメチレン)アミノ]-4-メチルpentan酸, tert-ブチルエステル 40

【化24】



50

ジクロロメタン(75mL)中の2-アミノ-4-メチルpentan酸tert-ブチルエステル塩酸塩(5.00g、22.35mmol)、ピリジン-2-カルボアルデヒド(2.12mL、22.35mmol)およびトリエチルアミン(3.11mL、22.35mmol)の攪拌溶液を、窒素雰囲気下で2時間加熱還流した。反応混合物を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、蒸発させて標題化合物を油として得た。

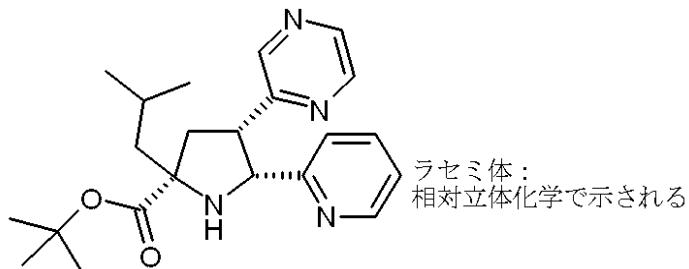
¹H NMR (CDCl₃): 8.65 (ddd, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (dt, 1H), 7.75 (ddt, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 1.79-1.85 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.95 (d, 3H)および0.91 (d, 3H)。

【0060】

中間体15

real-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-4-ピラジン-2-イル-5-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸, tert-ブチルエステル

【化25】



10

20

中間体2に記載のものと類似の方法で中間体14から調製した。生成物を、溶出液としてクロロホルム中の5%のメタノールを用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₂₂H₃₀N₄O₂ + H)⁺ : 383

MS 実測値(エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 383

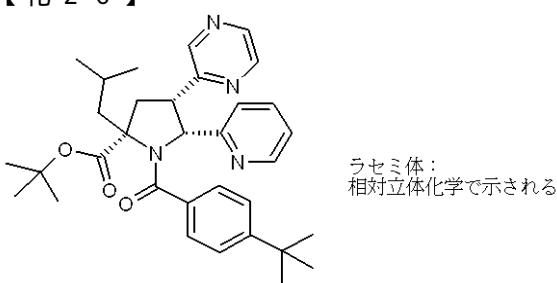
【0061】

中間体16

real-(2S,4S,5R)-1-(4-tert-ブチルベンゾイル)-2-イソブチル-4-ピラジン-2-イル-5-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸, tert-ブチルエステル

30

【化26】



40

中間体3に記載のものと類似の方法で中間体15から標題化合物を調製した。生成物を、溶出液としてシクロヘキサン-酢酸エチル(1:1v/v)を用いるSPE(シリカでの固体相抽出)により精製して、標題化合物を非晶質固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃): 8.20 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.12 (1H, d), 8.08 (1H, d), 7.7 (1H, d), 7.44 (1H, dt), 7.04 (2H, d), 6.92 (2H, d), 6.75 (1H, dd), 5.54 (1H, d), 4.38 (1H, m), 3.17 (1H, t), 2.46 (1H, dd), 2.38 (1H, dd), 2.17 (1H, dd), 2.10 (1H, m), 1.64 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.14 (3H, d), 1.13 (3H, d)。

【0062】

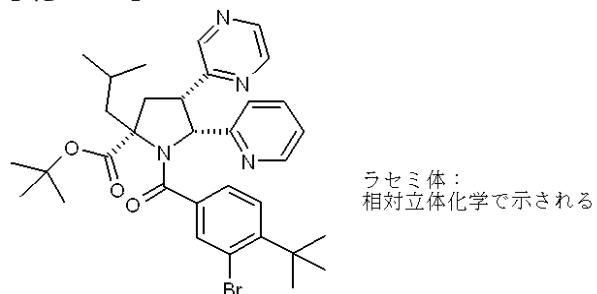
中間体17

real-(2S,4S,5R)-1-(3-ブロモ-4-tert-ブチルベンゾイル

50

4 - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , *tert* - プチルエステル

【化 27】



10

4 - *tert* - プチルベンゾイルクロライドの代わりに 3 - プロモ - 4 - *tert* - プチルベンゾイルクロライド { 3 - プロモ - 4 - *tert* - プチル安息香酸から合成した (Aust. J. Chem. (1990), 43(5), 807-14) } を用いて中間体 3 に記載のものと類似の方法で中間体 15 から標題化合物を調製した。生成物を、SPE (シリカ、80%から30%のシクロヘキサンの勾配としてシクロヘキサン / EtOAc で溶出する) により精製して、標題化合物をガムとして得た。

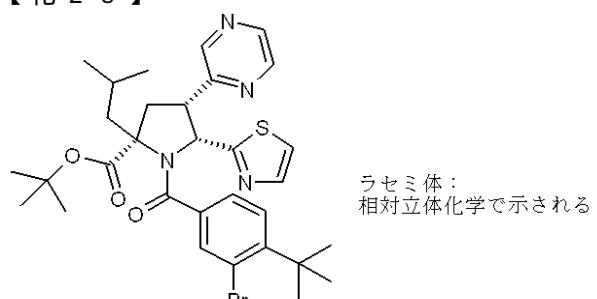
¹H NMR (CDCl₃): 8.23 (1H, d), 8.17 (1H, d), 8.14 (1H, m), 8.10 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.53 (1H, dt), 7.18 (1H, d), 6.96 (2H, m), 6.85 (1H, dd), 5.42 (1H, d), 4.37 (1H, m), 3.2 (1H, t), 2.50 (1H, dd), 2.42 (1H, dd), 2.17-2.06 (2H, m), 1.65 (9H, s), 1.35 (9H, s), 1.14 (3H, d), 1.13 (3H, d)。 20

【0063】

中間体 18

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - *tert* - プチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , *tert* - プチルエステル

【化 28】



30

4 - *tert* - プチルベンゾイルクロライドの代わりに 3 - プロモ - 4 - *tert* - プチルベンゾイルクロライドを用いて、中間体 3 に記載の方法と類似の方法で、中間体 2 から標題化合物を調製した。生成物を、溶出液としてシクロヘキサン : 酢酸エチル (1 : 1 v / v) SPE により精製して、ガムとして単離した。

MS 計算値 (C₃₁H₃₉BrN₄O₃S + H)⁺ : 627 / 629

40

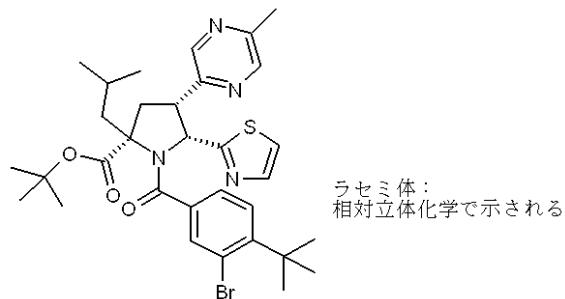
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 627 / 629。

【0064】

中間体 19

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - *tert* - プチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , *tert* - プチルエステル

【化29】



4 - t e r t - ブチルベンゾイルクロライドの代わりに 3 - プロモ - 4 - t e r t - ブチルベンゾイルクロライドを用いて、中間体 3 に記載の方法と類似の方法で、中間体 4 から標題化合物を調製した。生成物を、溶出液としてシクロヘキサン - 酢酸エチル (7 : 3 v / v) を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、泡沫体として単離した。
10

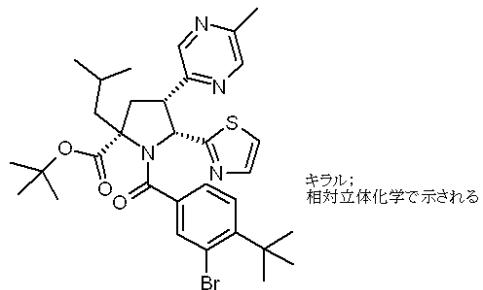
M S 計算値 (C₃₂H₄₁BrN₄O₃S + H)⁺ : 641 / 643
M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 641 / 643

【0065】

中間体 20

r e l - (2 S, 4 S, 5 R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t - ブチルエステル由来のエナンチオマー A
20

【化30】



中間体 19 を、溶出液としてヘプタン - イソプロパノール (70 : 30 v / v) を用いる分取 Chiralpak AD クロマトグラフィーカラムの HPLC により分割して、それぞれ、保持時間 4.0 分 (エナンチオマー A ; 標題化合物) および 6.9 分 (エナンチオマー B) で個々のエナンチオマーを得た。エナンチオマー A は、LCMS が、中間体 19 に記載のラセミ化合物と同一である。
30

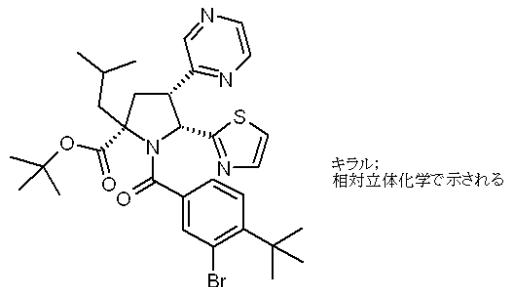
M S 計算値 (C₃₂H₄₁BrN₄O₃S + H)⁺ : 641 / 643
M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 641 / 643

【0066】

中間体 21

r e l - (2 S, 4 S, 5 R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t - ブチルエステル由来のエナンチオマー A
40

【化31】



中間体18を、溶出液としてヘプタン-イソプロパノール(85:15v/v)を用いる分取Chiralpak ADクロマトグラフィーカラムのHPLCにより分割して、それぞれ、保持時間5.9分(エナンチオマーA；標題化合物)および10.7分(エナンチオマーB)で個々のエナンチオマーを得た。エナンチオマーAは、LCMSが、中間体18に記載のラセミ化合物と同一である。

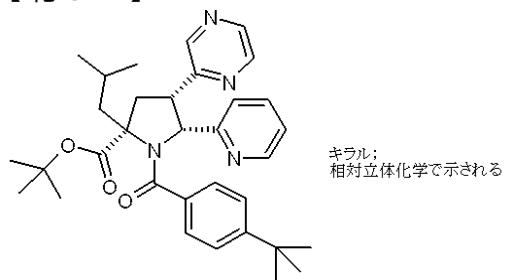
¹H NMR (CDCl₃): 8.26 (3H, m), 7.26 (1H, m), 7.18 (1H, d), 7.13 (1H, d), 7.06 (1H, d), 6.99 (1H, dd), 5.75 (1H, d), 4.33 (1H, m), 3.28 (1H, t), 2.53 (1H, dd), 2.45 (1H, dd), 2.17 (1H, dd), 2.05 (1H, m), 1.61 (9H, s), 1.41 (9H, s), 1.12 (6H, d)。

【0067】

中間体22

re1-(2S,4S,5R)-1-(4-tert-butylbenzyl)-2-イソブチル-4-ピラジン-2-イル-5-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸, tert-ブチルエステル由来のエナンチオマーA

【化32】



中間体16を、溶出液としてヘプタン-イソプロパノール(90:10v/v)を用いる分取Chiralpak ADクロマトグラフィーカラムのHPLCにより分割して、それぞれ、保持時間7.5分(エナンチオマーA；標題化合物)および10.1分(エナンチオマーB)で個々のエナンチオマーを得た。エナンチオマーAは、¹H NMRが中間体16に記載のラセミ化合物と同一である。

【0068】

中間体23

re1-(2S,4S,5R)-1-(3-ブロモ-4-tert-butylbenzyl)-2-イソブチル-4-ピラジン-2-イル-5-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸, tert-ブチルエステル由来のエナンチオマーA

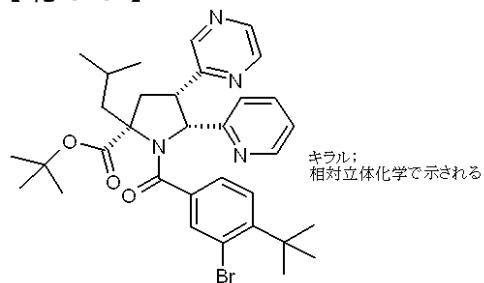
10

20

30

40

【化33】



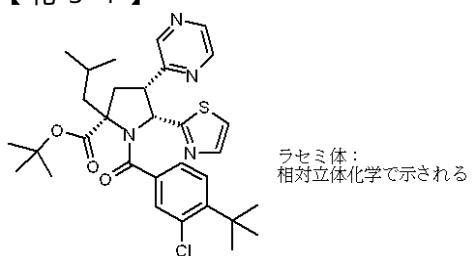
中間体17を、溶出液としてヘプタン-イソプロパノール(90:10v/v)を用いる分取Chiralpak ADクロマトグラフィーカラムのHPLCにより分割して、それぞれ、保持時間6.5分(エナンチオマーA; 標題化合物)および10.7分(エナンチオマーB)で個々のエナンチオマーを得た。エナンチオマーAは、¹H NMRが中間体17に記載のラセミ化合物と同一である。

【0069】

中間体24

real - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - クロロベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, tert - ブチルエステル

【化34】



4 - tert - ブチル - ベンゾイルクロライドの代わりに4 - tert - ブチル - 3 - クロロベンゾイルクロライド^{*}を用いて、中間体3に記載の方法と類似の方法で、中間体2から標題化合物を調製した。生成物を、溶出液としてシクロヘキサン - 酢酸エチル(1:1v/v)を用いるSPEにより精製して、標題化合物を泡沫体として得た。

* {4 - tert - ブチル - 3 - クロロ - ベンゾイルクロライドは、4 - tert - ブチル - 3 - クロロ安息香酸から合成した(J.Org.Chem. 30, 1965, 1581-1588)}。

MS 計算値(C₃₁H₃₉C₁N₄O₃S + H)⁺ : 583/585

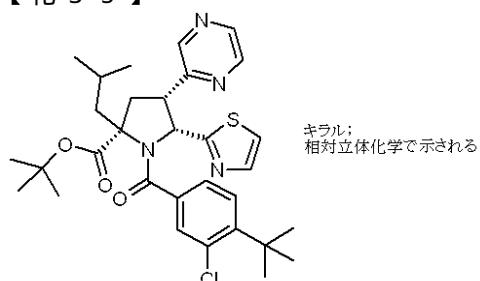
MS 実測値(エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 583/585

【0070】

中間体25

real - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - クロロベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, tert - ブチルエステル由来のエナンチオマーA

【化35】



中間体24を、溶出液としてヘプタン - エタノール(95:5v/v)を用いる分取C

10

20

30

40

50

h i r a l p a k A D クロマトグラフィーカラムの H P L C により分割して、それぞれ、保持時間 8.9 分 (エナンチオマー A、標題化合物) および 13.9 分 (エナンチオマー B) でエナンチオマーを得た。エナンチオマー A は、¹ H N M R が中間体 24 に記載のラセミ化合物と同一である。

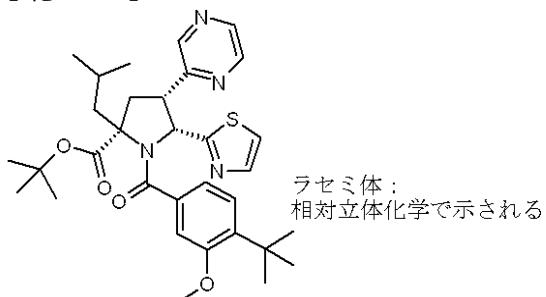
¹ H N M R (C D C l₃): 8.26 (3H, m), 7.25 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.05 (1H, d), 6.93 (2H, m), 5.77 (1H, d), 4.34 (1H, m), 3.29 (1H, t), 2.52 (1H, dd), 2.45 (1H, dd), 2.18 (1H, dd), 2.05 (1H, m), 1.60 (9H, s), 1.38 (9H, s), 1.12 (6H, d)。

【 0 0 7 1 】

中間体 26

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t - ブチルエステル 10

【 化 3 6 】



20

4 - t e r t - ブチル - ベンゾイルクロライドの代わりに 4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイルクロライド^{*} を用いて、中間体 3 に記載の方法と類似の方法で、中間体 2 から標題化合物を調製した。生成物を、溶出液としてシクロヘキサン - 酢酸エチル (1 : 2 v / v) を用いる S P E により精製し、泡沢体として単離した。

* { 4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシ安息香酸から合成した (J.Org.Chem., 26, 1961, 1732-1737) }

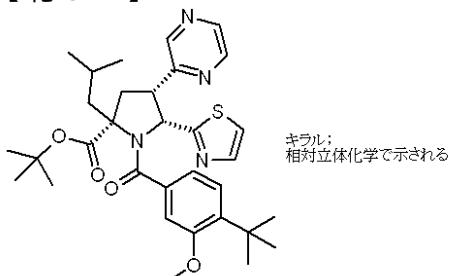
¹ H N M R (C D C l₃): 8.25 (3H, m), 7.18 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.02 (1H, d), 6.71 (1H, dd), 6.38 (1H, d), 5.82 (1H, d), 4.33 (1H, m), 3.54 (3H, s), 3.29 (1H, t), 2.52 (1H, dd), 2.47 (1H, dd), 2.20 (1H, dd), 2.06 (1H, m), 1.60 (9H, s), 1.26 (9H, s), 1.13 (6H, d)。 30

【 0 0 7 2 】

中間体 27

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t - ブチルエステル 由来のエナンチオマー A

【 化 3 7 】



40

中間体 26 を、溶出液としてヘプタン - イソプロパノール (85 : 15 v / v) を用いる分取 Chiralpak AD クロマトグラフィーカラムの H P L C により分割して、それぞれ、保持時間 8.5 分 (エナンチオマー A ; 標題化合物) および 13.8 分 (エナンチオマー A) で、エナンチオマーを得た。エナンチオマー A は、¹ H N M R が中間体 26 に記載のラセミ化合物と同一である。

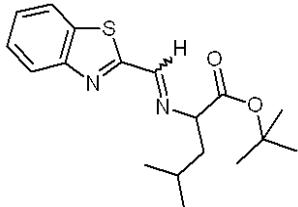
50

【0073】

中間体28

2-[N-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメチレン)アミノ]-4-メチルペニタン酸, *tert*-ブチルエステル

【化38】



10

ピリジン-2-カルボアルデヒドの代わりに1,3-ベンゾチアゾール-2-カルボアルデヒドを用いて、中間体14に記載のものと類似の方法で調製した。標題化合物を油として単離した。

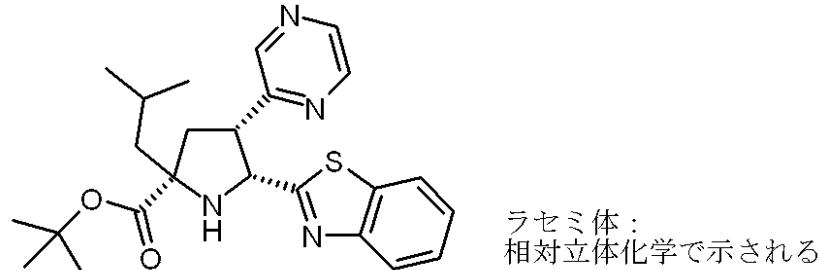
¹H NMR (CDCl₃): 8.56 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 4.16 (dd, 1H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.97 (d, 3H) および0.92 (d, 3H)。

【0074】

中間体29

re1-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-4-ピラジン-2-イル-5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸, *tert*-ブチルエステル

【化39】



30

中間体1の代わりに中間体28を用いて中間体2に記載のものと類似の方法で調製した。室温で一晩攪拌した後、反応物を9時間加熱還流した。生成物を、溶出液としてシクロヘキサン-酢酸エチル(1:1 v/v)を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより、ついで、シクロヘキサンでトリチュレートすることにより精製して標題化合物を得た。

MS 計算値 (C₂₄H₃₀N₄O₂S+H)⁺ : 439

MS 実測値(エレクトロスプレー) : (M+H)⁺ = 439

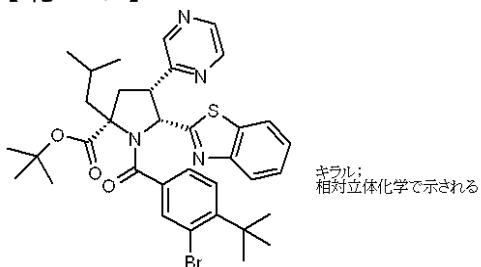
【0075】

中間体30

re1-(2S,4S,5R)-1-(3-ブロモ-4-*tert*-ブチルベンゾイル)-2-イソブチル-4-ピラジン-2-イル-5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸, *tert*-ブチルエステル由来のエナンチオマーA

40

【化40】



工程 A : 4 - t e r t - ブチル - ベンゾイルクロライドの代わりに 3 - ブロモ - 4 - t e r t - ブチルベンゾイルクロライドを用いて中間体 3 に記載の方法と類似の方法で中間体 29 からラセミ化合物を調製した。反応物を 40 で 7 時間加熱し、ついで、室温で一晩攪拌した。生成物を、溶出液としてシクロヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1 v / v) を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製してラセミ生成物を得た。 10

MS 計算値 (C₃₅H₄₁BrN₄O₃S + H)⁺ : 677 / 679。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 677 / 679

【0076】

工程 B : ついで、ラセミ物質を、溶出液としてヘプタン - イソプロパノール (90 : 10 v / v) を用いる分取 Chiralpak AD クロマトグラフィーカラムの HPLC により分割して、それぞれ、保持時間 6.6 分 (エナンチオマー A、標題化合物) および 7.9 分 (エナンチオマー B) でエナンチオマーを得た。エナンチオマー A は、LCMS がラセミ物質と同一である。 20

MS 計算値 (C₃₅H₄₁BrN₄O₃S + H)⁺ : 677 / 679

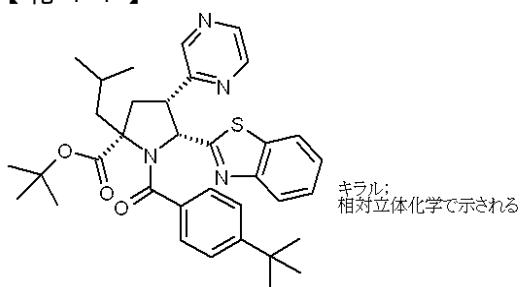
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 677, 679

【0077】

中間体 31

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t - ブチルエステルからのエナンチオマー A

【化41】



工程 A : 中間体 3 に記載のものと類似の方法で、中間体 29 からラセミ化合物を調製した。反応物を 40 で 7 時間加熱した。生成物を、溶出液としてシクロヘキサン - 酢酸エチル (1 : 1 v / v) を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーを用いて精製してラセミ化合物を得た。 40

MS 計算値 (C₃₅H₄₂N₄O₃S + H)⁺ : 599

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 599

【0078】

工程 B : ついで、ラセミ物質を、溶出液としてヘプタン - イソプロパノール (90 : 10 v / v) を用いる分取 Chiralpak AD クロマトグラフィーカラムの HPLC により分割して、それぞれ、保持時間 8 分 (エナンチオマー A ; 標題化合物) および 10 分 (エナンチオマー B) で、エナンチオマーを得た。エナンチオマー A は、LCMS がラセミ物質と同一である。 50

M S 計算値 (C₃H₅N₄O₃S + H)⁺ : 599

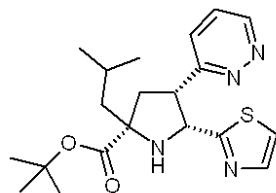
M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 599

【 0079 】

中間体 3 2

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 2 - イソブチル - 4 - ピリダジン - 3 - イル - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t - ブチルエステル

【 化 4 2 】



ラセミ体：
相対立体化学で示される

10

2 - ビニルピラジンの代わりに 3 - ビニルピリダジン^{*} を用いて、中間体 2 に記載のものと類似の方法で調製した。生成物を、ジクロロメタン、ついで、ジクロロメタン - メタノール中の 1 - 10 % のメタノールの勾配、ついで、メタノールで溶出する S P E により精製して、標題化合物を油として得た。

* { 3 - ビニルピリダジンは、Heterocycles (1994) 38(6), 1273-1286 } の方法に従って
、 3 - (2 H) - ピリダジノンから 2 工程で合成した }

M S 計算値 (C₂₀H₂₈N₄O₂S + H)⁺ : 389

M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 389

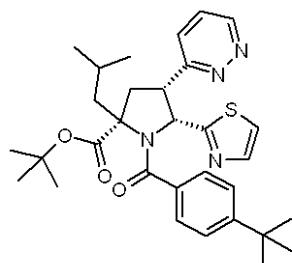
20

【 0080 】

中間体 3 3

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピリダジン - 3 - イル - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t - ブチルエステル

【 化 4 3 】



ラセミ体：
相対立体化学で示される

30

これを、中間体 3 に記載のものと類似の方法で中間体 3 2 から調製した。生成物を、溶出液として (A) ギ酸を含有する水 (0 . 1 %) および (B) ギ酸 (0 . 05 %) を含有するアセトニトリル - 水 (95 : 5 v / v) での二溶媒勾配溶出を用いる C₁₈ カラムの逆相 H P L C により精製し、エレクトロスプレー質量分析により溶出されたフラクションを分析した。標題化合物を固体として得た。

40

M S 計算値 (C₃₁H₄₀N₄O₃S + H)⁺ : 549

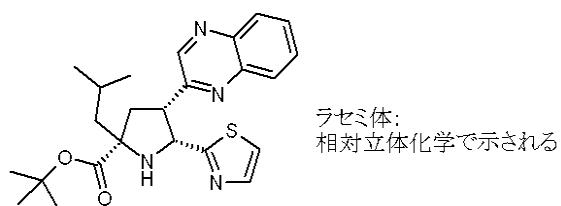
M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 549

【 0081 】

中間体 3 4

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 2 - イソブチル - 4 - キノキサリン - 2 - イル - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t - ブチルエステル

【化44】



2-ビニルピラジンの代わりに2-ビニルキノキサリン^{*}を用いて、中間体2に記載のものと類似の方法で調製した。生成物を、溶出液としてシクロヘキサン：酢酸エチル(2:1 v/v)を用いるSPEにより精製して標題化合物を油として得た。 10

* {2-ビニルキノキサリンを、キノキサリン-2-カルボアルデヒドから、5-ビニルピリミジンに関する中間体10に記載の方法に従って合成した}。

MS 計算値 (C₂₄H₃₀N₄O₂S + H)⁺ : 439

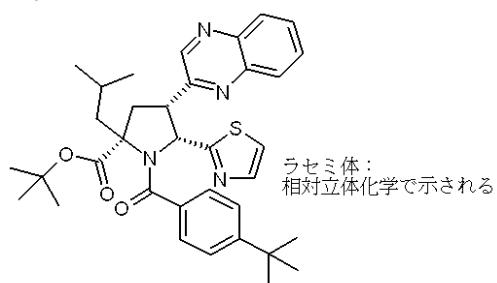
MS 実測値(エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 439

【0082】

中間体35

re1-(2S,4S,5R)-1-(4-tert-ブチルベンゾイル)-2-イソブチル-4-キノキサリン-2-イル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸, tert-ブチルエステル

【化45】



これを、中間体3に記載のものと類似の方法で中間体34から調製した。生成物を、溶出液としてシクロヘキサン-酢酸エチル(9:1 v/v)を用いるSPEにより精製して、標題化合物を泡沫体として得た。 30

MS 計算値 (C₃₅H₄₂N₄O₃S + H)⁺ : 599

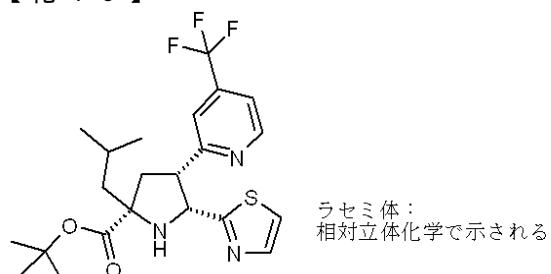
MS 実測値(エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 599

【0083】

中間体36

re1-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-4-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸, tert-ブチルエステル

【化46】



2-ビニルピラジンの代わりに2-ビニル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン^{*}を用いて、中間体2に記載のものと類似の方法で調製した。生成物を、溶出液としてジエチルエーテルを用いるSPEにより精製して、標題化合物を油として得た。 50

* { 2 - ビニル - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジンは、2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ピリジンから、Heterocycles (1994) 38(6), 1273-1286 の方法に従って合成した }。

MS 計算値 (C₂₂H₂₈F₃N₃O₂S + H)⁺ : 456

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 456

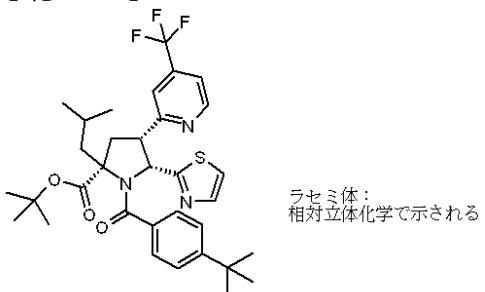
【 0084 】

中間体 37

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (4 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t - ブチルエステル

10

【 化47 】



これを、中間体 3 に記載のものと類似の方法で中間体 36 から調製した。生成物を、溶出液としてシクロヘキサン : 酢酸エチル (9 : 1 v / v) を用いるシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物をガムとして得た。

20

MS 計算値 (C₃₃H₄₀F₃N₃O₃S + H)⁺ : 616

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 616

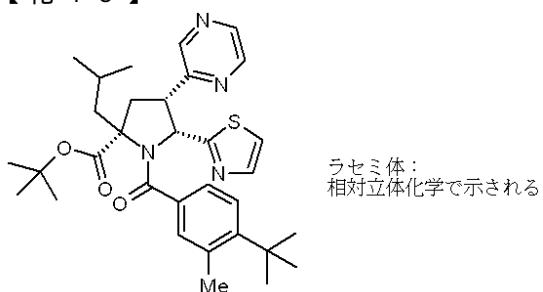
【 0085 】

中間体 38

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t - ブチルエステル

30

【 化48 】



これを、4 - t e r t - ブチル - ベンゾイルクロライドの代わりに 4 - t e r t - ブチル - 3 - メチルベンゾイルクロライド (中間体 39 から調製) を用いて、中間体 3 に記載の方法と類似の方法で中間体 2 から調製した。反応物を 40 で 6 時間加熱した。生成物を、溶出液としてシクロヘキサン - 酢酸エチル (95 : 5 - 50 : 50 v / v) の勾配を用いる S P E により精製して、標題化合物をガムとして得た。

40

MS 計算値 (C₃₂H₄₂N₄O₃S + H)⁺ : 563。

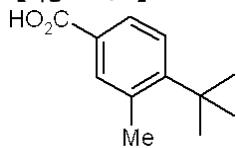
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 563。

【 0086 】

中間体 39

4 - t e r t - ブチル - 3 - メチル - 安息香酸

【化49】



トルエン (10 mL) 中の 3 - プロモ - 4 - tert - ブチル安息香酸 (500 mg, 1.94 mmol) (Aust.J.Chem. (1990), 43(5), 807-14) に、N, N - ジメチルホルムアミド - ジ - tert - ブチルアセタール (1.86 mL, 7.76 mmol) を加えた。混合物を 110 で 24 時間加熱した。さらに、N, N - ジメチルホルムアミド - ジ - tert - ブチルアセタール (2 mL, 8.38 mmol) を加え、反応物を 24 時間加熱還流した。溶媒を減圧下で蒸発させて、残渣を SPE (シリカ、シクロヘキサン中のエーテル、1% - 3% で溶出する) により精製して、無色の油 (89%) を得た。油を、無水 THF (4 mL) 中に溶解し、窒素雰囲気下で -78 に冷却した。tert - ブチルリチウム (ペンタン中 1.7 M, 0.55 mL, 0.94 mmol) を -70 に保持しながら滴下した。15 分後、ヨウ化メチル (0.53 mL, 8.45 mmol) を、-70 以下に維持しながら滴下した。反応混合物を 3 時間室温にした。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、混合物を、ジエチルエーテルで抽出した。有機抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、溶媒を減圧下で蒸発させて、褐色油を得た。これを、(A) ギ酸を含有する水 (0.1%) および (B) ギ酸 (0.05%) を含有するアセトニトリル - 水 (95:5 v/v) での二溶媒勾配溶出を用いる C₁₈ カラムの逆相 HPLC により精製し、質量分析によりフラクションを分析して、無色の油 (38%) を得た。続いて、この油 (80 mg, 0.32 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 mL) で処理し、反応物を室温で 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、残渣をトルエンと共に沸して、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₁₂H₁₆O₂ + H)⁺ : 191

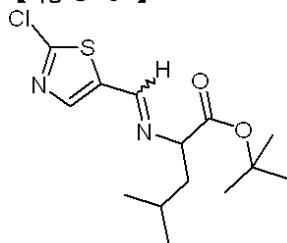
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M - H)⁺ = 191。

【0087】

中間体 40

2 - [N - (2 - クロロ - 1,3 - チアゾール - 5 - イルメチレン) アミノ] - 4 - メチルペンタン酸, tert - ブチルエステル

【化50】



1,3 - チアゾール - 2 - カルボキシアルデヒドの代わりに 2 - クロロ - 1,3 - チアゾール - 5 - カルボアルデヒドを用いて、中間体 1 に記載のものと類似の方法で調製した。

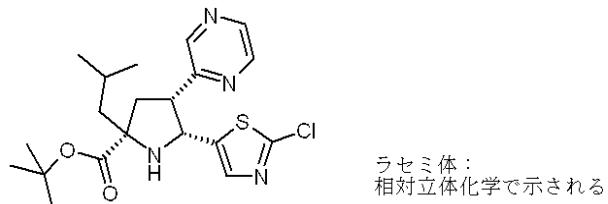
¹H NMR (CDCl₃): 8.31 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 3.96 (dd, 1H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.94 (d, 3H) および 0.89 (d, 3H)。

【0088】

中間体 41

re1 - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (2 - クロロ - 1,3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, tert - ブチルエステル

【化51】



中間体1の代わりに中間体40を用いて中間体2に記載のものと類似の方法で調製した。

MS 計算値 (C₂₀H₂₇C₁N₄O₂S + H)⁺ : 423 / 425
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 423 / 425。

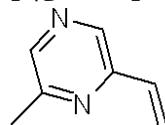
10

【0089】

中間体42

2-ビニル-6-メチルピラジン

【化52】



三塩化炭素(150mL)中の2,6-ジメチルピラジン(5.0g、46.2mmol)の溶液に、N-クロロスクシニミド(6.17g、46.2mmol)およびAIBN(152mg)を加え、混合物を、窒素雰囲気下85で6時間攪拌した。混合物を冰浴で冷却し、固体を濾過し、冷三塩化炭素で洗浄した。合した濾液を減圧下で蒸発させ、残渣を、シクロヘキサン/酢酸エチル(1:1v/v)で溶出するBiotopeカートリッジを用いるシリカクロマトグラフィーにより精製した。2-クロロメチル-6-メチルピラジンを含有するフラクションを合し、さらに、ジクロロメタン/酢酸エチル(9:1v/v)で溶出する第2のシリカカラムにより精製した。乾燥DMF(100mL)中の2-クロロメチル-6-メチルピラジン(1.81g、12.6mmol)に、トリフェニルホスフィン(3.97g、15.1mmol)を加え、混合物を70に6時間加熱した。室温で3日間静置した後、得られた沈殿物を濾過により単離し、メタノール中に溶解し、蒸発させて、エーテルでトリチュレートして、2-トリフェニルホスホニウムメチル-6-メチルピラジンクロライドを得た。乾燥メタノール(100mL)中の2-トリフェニルホスホニウムメチル-6-メチルピラジンクロライド(2.16g、5.3mmol)およびパラホルムアルデヒド(1.6g、53mmol)に、トリエチルアミン(1.85mL、13.3mmol)を加え、混合物を5.5時間加熱還流した。冷却した後、残渣を酢酸エチル(80mL)に溶解し、水(3×80mL)で洗浄した。残渣を、シクロヘキサン/酢酸エチル(1:1)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を油として得た。

20

¹H NMR (CDCl₃): 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 2.56 (s, 3H)。

30

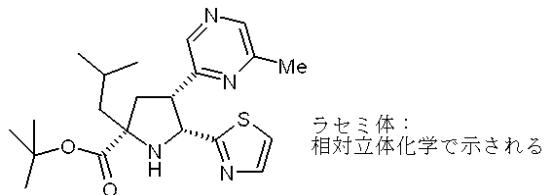
【0090】

中間体43

re1-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-4-(6-メチル-ピラジン-2-イル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸, tert-ブチルエステル

40

【化53】



2 - ビニルピラジンの代わりに 2 - ビニル - 6 - メチルピラジンを用いて、中間体 2 に記載のものと類似の方法で調製した。

MS 計算値 (C₂₁H₃₀N₄O₂S + H)⁺ : 403

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 403

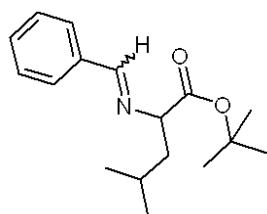
10

【0091】

中間体 44

2 - [N - (フェニルメチレン)アミノ] - 4 - メチルペンタン酸, *tert* - ブチルエステル

【化54】



20

1, 3 - チアゾール - 2 - カルボキシアルデヒドの代わりにベンズアルデヒドを用いて、中間体 1 に記載のものと類似の方法で調製した。

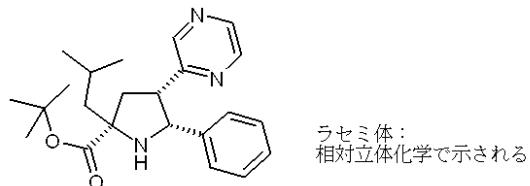
¹H NMR (CDCl₃): 8.29 (s, 1H), 7.83-7.72 (m, 2H), 7.48-7.32 (m, 3H), 4.00-3.88 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.95 (d, 3H) および 0.90 (d, 3H)。

【0092】

中間体 45

tert - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - フェニル - ピロリジン - 2 - カルボン酸, *tert* - ブチルエステル

【化55】



中間体 1 の代わりに中間体 44 を用いて中間体 2 に記載のものと類似の方法で調製した

40

MS 計算値 (C₂₃H₃₁N₃O₂ + H)⁺ : 382

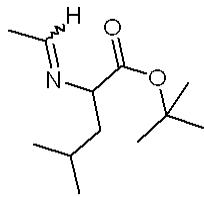
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 382。

【0093】

中間体 46

2 - [N - (メチルメチレン)アミノ] - 4 - メチルペンタン酸, *tert* - ブチルエステル

【化56】



ロイシン *tert* - ブチルエステル (2.0 g, 8.9 mmol) およびアセトアルデヒド (999 μ l, 17.9 mmol) の溶液を、室温で5分間攪拌した。無水硫酸ナトリウムを加え、混合物を室温で18時間攪拌した。固体を濾過により除去し、溶媒を減圧下で蒸発させて標題化合物を油として得た。

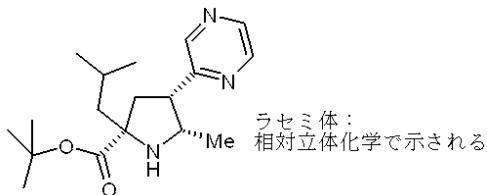
¹H NMR (CDCl₃): 7.72 (q, 1H), 3.70 (dd, 1H), 2.02 (d, 3H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.46 (m, 10H), 0.93 (d, 3H) および 0.85 (d, 3H)。

【0094】

中間体47

re1 - (2S, 4S, 5S) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸, *tert* - ブチルエステル

【化57】



トリエチルアミンの代わりに 1, 8 - ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデク - 7 - エン (DBU) を、中間体1の代わりに中間体46を用いて、中間体2に記載のものと類似の方法で調製した。

MS 計算値 (C₁₈H₂₉N₃O₂ + H)⁺ : 320。

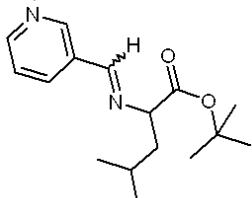
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 320

【0095】

中間体48

2 - [N - (ピリジン - 3 - イルメチレン) アミノ] - 4 - メチルペンタン酸, *tert* - ブチルエステル

【化58】



1, 3 - チアゾール - 2 - カルボアルデヒドの代わりに 3 - ピリジンカルボアルデヒドを用いて中間体1に記載のものと類似の方法で調製した。

¹H NMR (CDCl₃): 8.88 (d, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (dt, 1H), 7.35 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.96 (d, 3H) および 0.91 (d, 3H)。

【0096】

中間体49

re1 - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸, *tert* - ブチルエステル

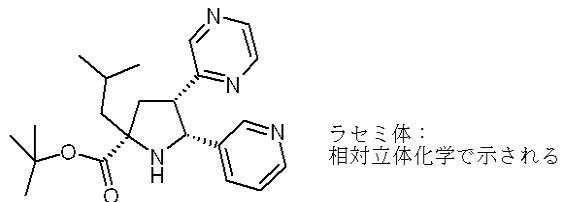
10

20

30

40

【化59】



中間体1の代わりに中間体48を用いて、中間体2に記載のものと類似の方法で調製した。

MS 計算値 (C₂₂H₃₀N₄O₂+H)⁺ : 383

10

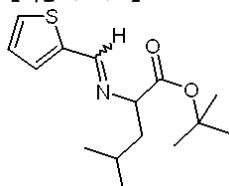
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M+H)⁺ = 383

【0097】

中間体50

2-[N-(チオフェン-2-イルメチレン)アミノ]-4-メチルpentan酸, *tert*-ブチルエステル

【化60】



20

1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒドの代わりに2-チオフェンカルボアルデヒドを用いること以外は中間体1に記載のものと類似の方法で調製した。

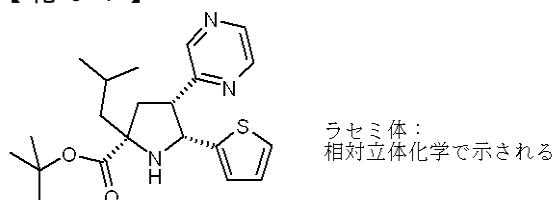
¹H NMR (CDCl₃): 8.38 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.94 (d, 3H)および0.89 (d, 3H)。

【0098】

tert- (2S,4S,5R)-2-イソブチル-4-(ピラジン-2-イル)-5-(チエン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸, *tert*-ブチルエステル

30

【化61】



中間体1の代わりに中間体50を用いて中間体2に記載のものと類似の方法で調製した。

MS 計算値 (C₂₁H₂₉N₃O₂S+H)⁺ : 388

40

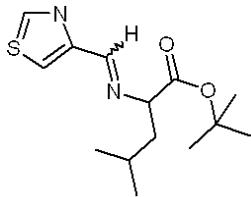
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M+H)⁺ = 388

【0099】

中間体52

2-[N-(1,3-チアゾール-4-イルメチレン)アミノ]-4-メチルpentan酸, *tert*-ブチルエステル

【化62】



1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒドの代わりに1,3-チアゾール4-カルボアルデヒド(中間体57)を用いて中間体1に記載のものと類似の方法で調製した。

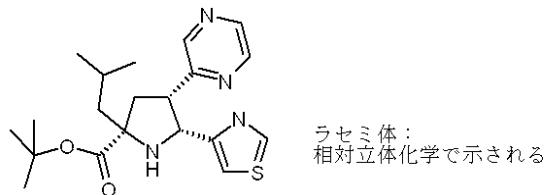
¹H NMR (CDCl₃): 8.84 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.00 (dd, 1H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.96 (d, 3H)および0.91 (d, 3H)。

【0100】

中間体53

re 1 - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1,3-チアゾール - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t - ブチルエス

【化63】



中間体1の代わりに中間体52を用いて中間体2に記載のものと類似の方法で調製した。

MS 計算値 (C₂₀H₂₈N₄O₂S + H)⁺ : 389

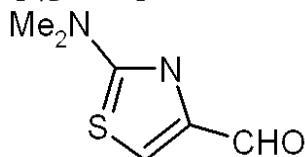
MS 実測値(エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 389

【0101】

中間体54

2-ジメチルアミノ-1,3-チアゾール-4-カルボアルデヒド

【化64】



濃塩酸(150mL)中の2-アミノチアゾール(30g、0.3mmol)の溶液に、0で、水中の硝酸ナトリウム(20.7g)の飽和溶液を滴下した。0で75分後、塩化銅(I)(29.7g)を加え、混合物を0でさらに150分攪拌した。混合物を濃水酸化ナトリウム溶液で中和し、ジエチルエーテルおよび水間で分配した。有機相を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させて、2-クロロチアゾール油を得た。THF(200mL)中の2-クロロチアゾール(15.9g、133mmol)の溶液に、-74で、n-BuLi(ヘキサン中の1.6M、90mL)を加えた。10分後、THF(90mL)中のDMF(14mL)の溶液を加え、混合物を室温で2時間静置した。ついで、混合物を、塩酸(2M、400mL)中にゆっくりと注ぎ、水酸化アンモニウムで塩基性化し、ジクロロメタン(2×300mL)で抽出した。合した有機フラクションを硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させ、2-クロロ-チアゾール-4-カルボアルデヒド固体として得た。2.5%の水性THF(400mL)中の2-クロロ-チアゾール-4-カルボアルデヒド(20g)およびTHF(150mL)

) 中のジメチルアミン (13 g、2.5等量) を合し、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて、残渣を水およびジクロロメタン間で分配し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させて、標題化合物を固体として得た。

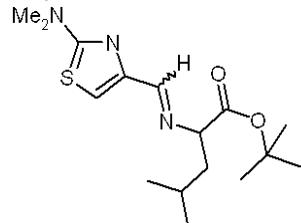
¹H NMR (CDCl₃): 9.75 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 3.3 (s, 6H)。

【0102】

中間体55

2-[N-(2-ジメチルアミノ)-1,3-チアゾール-4-イルメチレン]アミノ]-4-メチル pentan-4-yl acetate, *tert*-ブチルエステル

【化65】



10

1,3-チアゾール-2-カルボアルデヒドの代わりに2-ジメチルアミノ-1,3-チアゾール4-カルボアルデヒド(中間体54)を用いて中間体1に記載のものと類似の方法で調製した。

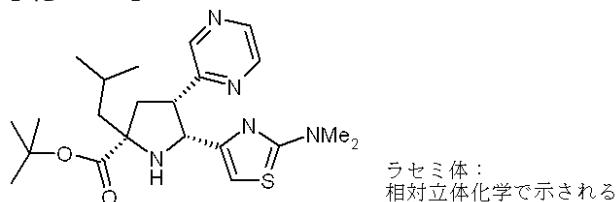
¹H NMR (CDCl₃): 8.21 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.87 (t, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.94 (d, 3H)および0.88 (d, 3H)。

【0103】

中間体56

tert-((2S,4S,5R)-2-イソブチル-4-(ピラジン-2-イル)-5-(2-ジメチルアミノ-1,3-チアゾール-4-イル)ピロリジン-2-カルボン酸, *tert*-ブチルエステル

【化66】



30

中間体1の代わりに中間体55を用いて中間体2に記載のものと類似の方法で調製した。

MS 計算値 (C₂₂H₃₃N₅O₂S + H)⁺ : 432

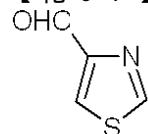
MS 実測値(エレクトロスプレー): (M + H)⁺ = 432

【0104】

中間体57

1,3-チアゾール-4-カルボアルデヒド

【化67】



40

50%の酢酸(10mL)中の4-クロロメチルチアゾール(1g、5.88mmol)およびヘキサアミン(1.64g、11.76mmol、2等量)の攪拌混合物を、3時間加熱還流した。反応混合物を、5分間冷却し、ついで、濃塩酸(2.5mL)を加えた。得られた反応混合物をさらに5分間還流し、反応混合物を水(50mL)で希釈した

50

。得られた反応混合物をジクロロメタン (6 × 50 mL) で抽出した。抽出物を合し、重炭酸ナトリウム (50 mL) で 1 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、蒸発させて標題化合物をガムとして得た。

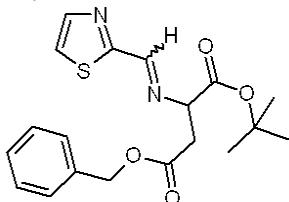
¹H NMR (CDCl₃): 10.14 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.28 (s, 1H)。

【0105】

中間体 5 8

2 - [N - (1, 3 - チアゾール - 2 - イルメチレン) アミノ] - コハク酸, 1 - t e r t - ブチルエステル, 4 - ベンジルエステル。

【化 6 8】



10

2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸, t e r t - ブチルエステル塩酸塩の代わりに 2 - アミノ - コハク酸, 1 t e r t - ブチルエステル, 4 - ベンジルエステルを用いて、中間体 1 に記載のものと類似の方法で調製した。

¹H NMR (CDCl₃): 8.51 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.35-7.29 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.47 (dd, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.92 (dd, 1H), 1.43 (s, 9H)。

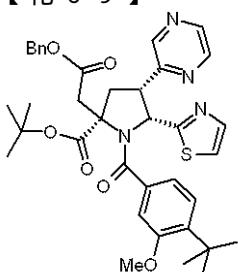
20

【0106】

中間体 5 9

r e l - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (2 - ベンジルオキシカルボニルメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t - ブチルエステル

【化 6 9】



ラセミ体:
相対立体化学で示される

30

中間体 2 の代わりに中間体 6 6 を、4 - t e r t - ブチル - ベンゾイルクロライドの代わりに 3 - t e r t - ブチル - 4 - メトキシベンゾイルクロライドを用いて、中間体 3 に記載のものと類似の方法で調製した。

MS 計算値 (C₃₇H₄₂N₄O₆S + H)⁺ : 671

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 671。

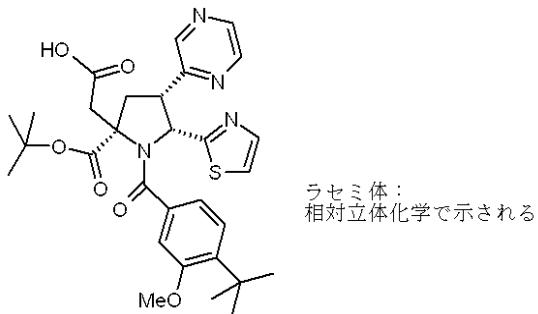
40

【0107】

中間体 6 0

r e l - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (カルボキシメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t - ブチルエステル

【化70】



10

エタノール (45 mL) 中の中間体 59 (0.696 mg, 1.04 mmol) の溶液に、10% の炭素担持パラジウム触媒 (100 mg)、ついで、エタノール (40 mL) 中のギ酸アンモニウム (2 g) の溶液を加えた。混合物を、2 時間加熱還流した。触媒を濾過により除去し、エタノールで洗浄した。濾液を蒸発させて乾燥し、水および酢酸エチル間で分配した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₃₀H₃₆N₄O₆S + H)⁺ : 581

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 581

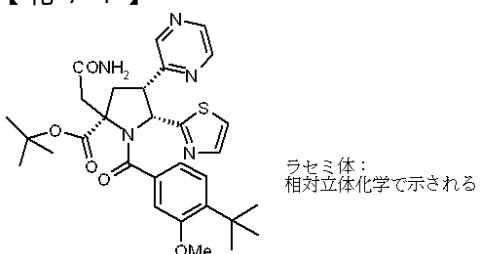
【0108】

中間体 61

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (アミノカルボニルメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t - ブチルエステル

20

【化71】



30

実施例 20 に記載のものと類似の方法で、中間体 60 から標題化合物を固体として調製した。粗生成物を、酢酸エチルおよび水間で分配し、有機フラクションを蒸発させ、ついで、メタノール / 酢酸エチル (1 : 10) で溶出するシリカのSPEクロマトグラフィーに付して精製した。

MS 計算値 (C₃₀H₃₇N₅O₅S + H)⁺ : 580

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 580。

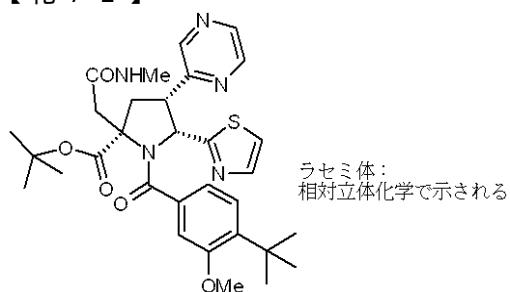
【0109】

中間体 62

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (N - メチルアミノカルボニルメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t - ブチルエステル

40

【化 7.2】



実施例 20 に記載のものと類似の方法で中間体 60 およびメチルアミン塩酸塩から標題化合物を固体として調製した。粗成生物を、酢酸エチルおよび水間で分配し、有機フラクションを蒸発させ、ついで、メタノール / 酢酸エチル (1 : 20) で溶出するシリカの S P E クロマトグラフィーにより精製した。

MS 計算値 (C₃H₉N₅O₅S + H)⁺ : 594

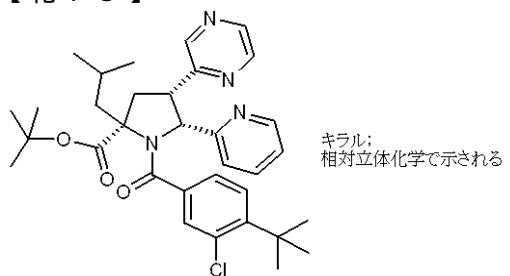
MS 実測値(エレクトロスプレー) : $(M + H)^+$ = 594

[0 1 1 0]

中間体 6 3

rel - (2S , 4S , 5R) - 1 - (4 - tert - プチル - 3 - クロロベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , tert - プチルエステルのエナンチオマー - A

【化 7 3】



工程 A : 中間体 15 を、 4 - tert - プチル - 3 - クロロベンゾイルクロライドと、
中間体 3 の調製に記載したものと類似の方法で反応させて、 *rel* - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - プチル - 3 - クロロベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, tert - プチルエステルを得た。 30

MS 計算値 (C₂H₃C₁N₄O₃S + H)⁺ : 521 / 523。MS 実測値
(エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 521 / 523。

[0 1 1 1]

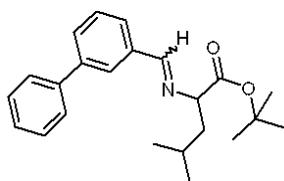
工程 B : 工程 A からのラセミ体を chiral pak AD カラムおよび溶出液としてヘプタン - イソプロパノール (85 : 15 v/v) を用いて分割した。最初に溶出されたエナンチオマー (エナンチオマー A) が標題化合物であり、ラセミ体と同一の LCMS を有していた。 40

[0 1 1 2]

中間体 6 4

2 - [N - (3 - フェニル - フェニル) メチレンアミノ] - 4 - メチルペンタン酸 , t - e r t - ブチルエステル

【化74】



1, 3 - チアゾール - 2 - カルボアルデヒドの代わりに 3 - フェニル - ベンズアルデヒドを用いて中間体 1 に記載のものと類似の方法で調製した。

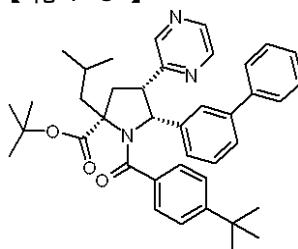
¹H NMR (CDCl₃): 8.35 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.67-7.59 (m, 3H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 1H), 3.99 (dd, 1H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.96 (d, 3H) および 0.91 (d, 3H)。 10

【0113】

中間体 6 5

re 1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (3 - フェニル - フェニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t - ブチルエステル

【化75】



ラセミ体:
相対立体化学で示される

20

工程 A : 中間体 1 の代わりに中間体 6-4 を用いて中間体 2 に記載のものと類似の方法で、re 1 - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (3 - フェニル - フェニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t - ブチルエステルを調製した。

MS 計算値 (C₂₉H₃₅N₃O₂ + H)⁺ : 458。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 458。 30

【0114】

工程 B : 工程 A からのエステルを、中間体 3 に記載のものと類似の方法で、4 - t e r t - ブチルベンゾイルクロライドでアシル化して、re 1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (3 - フェニル - フェニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t - ブチルエステルを得た。

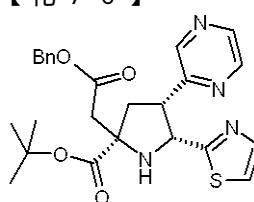
MS 計算値 (C₄₀H₄₇N₃O₃ + H)⁺ : 618。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 618。 40

【0115】

中間体 6 6

re 1 - (2S, 4S, 5R) - 2 - (2 - ベンジルオキシカルボニルメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t - ブチルエステル

【化76】



ラセミ体:
相対立体化学で示される

40

50

中間体 1 の代わりに中間体 5 8 を用いて中間体 2 に記載のものと類似の方法で調製した。

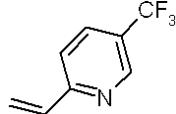
MS 計算値 (C₂₅H₂₈N₄O₄S + H)⁺ : 481
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 481。

【0116】

中間体 6 7

2 - ビニル - 5 - トリフルオロメチルピリジン

【化77】



10

THF (29 mL) 中の臭化ビニルマグネシウムの溶液 (1 M, 7.38 mL, 7.3 mmol) に、無水臭化亜鉛 (1.66 g, 7.38 mmol) を -78 で加えた。この温度で 1 時間経過後、混合物を室温に暖めた。1 時間後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (147 mg) および 2 - ブロモ - 5 - トリフルオロメチルピリジン (1 g, 4.42 mmol) を加え、混合物を 5.25 時間 50 に加熱した。混合物を塩化アンモニウム溶液 (10%, 29 mL) で希釈し、酢酸エチル (70 mL × 2) で抽出した。合した有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、シクロヘキサン、ついで、シクロヘキサン / 酢酸エチル (95:5 v/v)、ついで (9:1 v/v) で溶出するカラムクロマトグラフィー (SPE カラム、シリカ) により精製して、標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃): 8.85 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.65 (d, 1H)。

【0117】

中間体 6 8

(2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, tert - ブチルエステル

【化78】



30

工程 A : 2 - ビニルピラジンの代わりに中間体 6 7 を用いて中間体 2 に記載のものと類似の方法で、(2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 4 - (5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, tert - ブチルエステルを調製した。

MS 計算値 (C₂₂H₂₈F₃N₃O₂S + H)⁺ : 456。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 456。

【0118】

工程 B : 中間体 2 の代わりに工程 A に記載の化合物を用いて中間体 3 に記載のものと類似の方法で、標題化合物を調製した。

MS 計算値 (C₃₃H₄₀F₃N₃O₃S + H)⁺ : 616。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 616。

【0119】

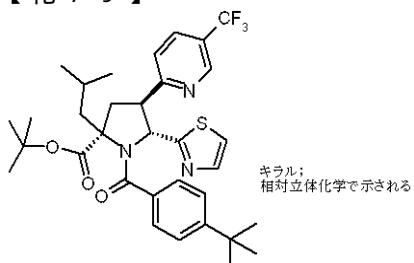
40

50

中間体 6 9

(2 S , 4 R , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t - ブチルエステル

【化 7 9】



10

中間体 6 8 (1 1 1 m g 、 0 . 1 8 m m o l) の溶液を、メタノール中の N a O H の溶液 (0 . 1 N 、 1 . 8 m L) に加え、溶液を 3 日間室温で静置した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を塩酸 (2 N 、 9 0 μ l) を添加することにより中和した。水 (5 m L) およびジクロロメタン (5 m L) を加えた。水相を、さらにジクロロメタン (5 m L) で抽出し、有機フラクションを合し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。生成物を、シクロヘキサン / 酢酸エチル (4 : 1 v / v) で溶出する分取 T L C により精製した。より速く進行したバンドを酢酸エチルで抽出して、標題化合物を得た。立体化学を n O e 実験により確認した。

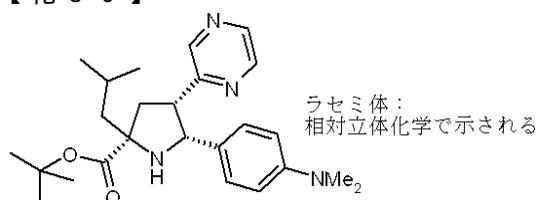
M S 計算値 (C ₃₃ H ₄₀ F ₃ N ₃ O ₃ S + H) ⁺ : 616
M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H) ⁺ = 616

【 0 1 2 0 】

中間体 7 0

r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t - ブチルエステル

【化 8 0】



30

1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボアルデヒドの代わりに 4 - ジメチルアミノベンズアルデヒドを用いて中間体 1 に記載のものと類似の方法で調製した。

M S 計算値 (C ₂₅ H ₃₆ N ₄ O ₂ + H) ⁺ : 425。
M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H) ⁺ = 425。

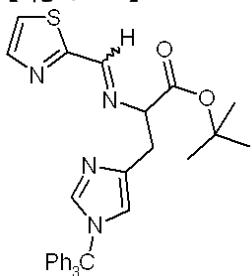
【 0 1 2 1 】

中間体 7 1

2 - [N - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルメチレン) アミノ] - 3 - (1 - トリフェニルメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - プロピオン酸 , t e r t - ブチルエステル

40

【化 8 1】



2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸 *tert* - ブチルエステル, 塩酸塩の代わりに 2 - アミノ 3 - (1 - トリフェニルメチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - プロピオン酸, *tert* - ブチルエステル塩酸塩を用いて、中間体 1 に記載のものと類似の方法で調製した。 10

¹H NMR (CDCl₃): 8.20 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28-7.18 (m, 9H), 7.05-6.99 (m, 6H), 6.51 (s, 1H), 4.37 (dd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 1.45 (s, 9H)。

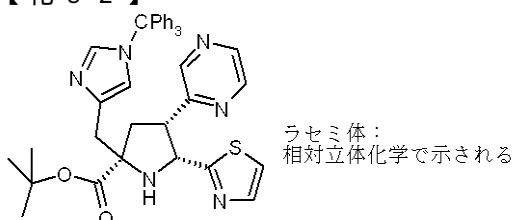
1

【0 1 2 2】

中間体 7 2

re 1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - *tert* - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (1 - トリフェニルメチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル - メチル) - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸, *tert* - ブチルエステル 20

【化 8 2】



30

中間体 1 の代わりに中間体 7 1 を用いて中間体 2 に記載のものと類似の方法で調製した

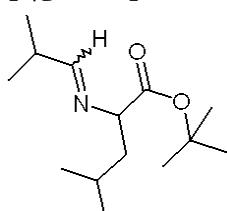
。 MS 計算値 (C₂₅H₃₂N₆O₄S + H)⁺ : 846。
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 846。

【0 1 2 3】

中間体 7 3

2 - [N - (2 - メチルプロピレン)アミノ] - 4 - メチルペンタン酸, *tert* - ブチルエステル

【化 8 3】



40

アセトアルデヒドの代わりに 2 - メチルプロピオンアルデヒドを用いて中間体 4 6 に記載のものと類似の方法で調製した。

¹H NMR (CDCl₃): 7.50 (d, 1H), 3.66 (dd, 1H), 2.56-2.41 (m, 1H), 1.78-1.61 (m, 2H), 1.56-1.45 (s + m, 10H), 1.08 (d, 6H), 0.92 (d, 3H), 0.84 (d, 3H)。

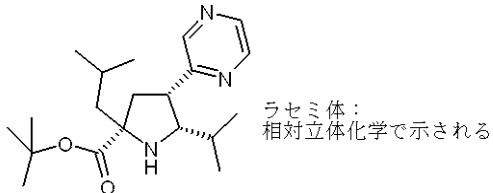
【0 1 2 4】

50

中間体 7 4

re 1 - (2 S , 4 S , 5 S) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - イソプロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t - プチルエステル

【化 8 4】



10

トリエチルアミンの代わりに 1 , 8 - ジアザビシクロ [5 , 4 , 0] ウンデク - 7 - エン (D B U) を、中間体 1 の代わりに中間体 7 3 を用いて、中間体 2 に記載のものと類似の方法で調製した。

MS 計算値 (C₂₀H₃₃N₃O₂ + H)⁺ : 348

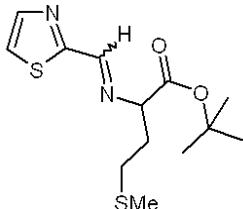
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 348 。

【0125】

中間体 7 5

2 - [N - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルメチレン) アミノ] - 4 - (メチルチオ) - ブタン酸 , t e r t - プチルエステル

【化 8 5】



20

2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸 t e r t - プチルエステル , 塩酸塩の代わりにメチオニン t e r t - プチルエステル塩酸塩を用いて中間体 1 に記載のものと類似の方法で調製した。

¹H NMR (CDCl₃): 8.49 (s , 1H) , 7.95 (d , 1H) , 7.45 (d , 1H) , 4.18 (dd , 1H) , 2.63-2.55 (m , 1H) , 2.51-2.42 (m , 1H) , 2.29-2.19 (m , 2H) , 2.09 (s , 3H) , 1.47 (s , 9H) 。

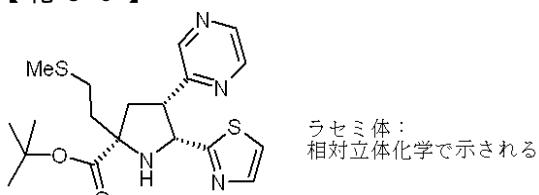
30

【0126】

中間体 7 6

re 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 2 - (2 - (メチルチオ) エチル) - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t - プチルエステル

【化 8 6】



40

中間体 1 の代わりに中間体 7 5 を用いて、中間体 2 に記載のものと類似の方法で調製した。

MS 計算値 (C₁₉H₂₆N₄O₂S₂ + H)⁺ : 407 。

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 407 。

【0127】

中間体 7 7

50

real - (2S, 4R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, tert - ブチルエステル

【化87】



10

中間体68の代わりに中間体3を用いて、中間体69に記載のものと類似の方法で調製した。反応物を5日間55℃に加熱し、酢酸エチルで溶出する分取TLCにより精製した。

MS 計算値 (C₃₁H₄₀N₄O₃S + H)⁺ : 549。

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 549。

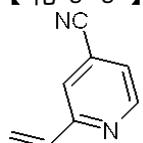
【0128】

中間体78

4 - シアノ - 2 - ビニルピリジン

20

【化88】



工程A: 4 - シアノピリジン (5.08 g, 48.8 mmol)、過硫酸アンモニウム (22.9 g, 100 mmol)、メタノール (75 mL)、水 (35 mL) および濃硫酸 (2.7 mL) の混合物を、20時間62℃に加熱した。メタノールを減圧下で除去し、ついで、水酸化ナトリウム溶液 (2 M, 60 mL) およびクロロホルム (70 mL) を加えた。水相をさらに3回クロロホルム、ついで、酢酸エチルで抽出した。有機フラクションを合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。生成物を、シクロヘキサン / 酢酸エチル (2:1 v/v)、ついで (1:1 v/v) で溶出する Biotage カートリッジ (90 g) を用いるシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、4 - シアノ - 2 - ヒドロキシメチルピリジンを固体として得た。

30

【0129】

工程B: 乾燥DMSO (18 mL) 中の工程Aからの4 - シアノ - 2 - ヒドロキシメチルピリジン (1.1 g, 8.2 mmol) に、N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミド (5.08 g, 24.6 mmol) およびリン酸 (0.4 g, 4.1 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。固体を濾過により除去し、エーテルおよび水で洗浄した。濾液および洗浄液を合し、有機相を分離した。水相をさらに4回エーテルで抽出し、有機相を合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残渣を、ジクロロメタン、ついでクロロホルム、ついでジエチルエーテルで溶出するSPEシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、適当なフラクションを蒸発させて、4 - シアノピリジン - 2 - カルボアルデヒドを固体として得た。

40

【0130】

工程C: 4 - シアノピリジン - 2 - カルボアルデヒド (0.916 g, 6.93 mmol)、メチルトリフェニルホスホニウムブロマイド (2.48 g, 6.93 mmol)、炭酸カリウム (1.2 g, 8.66 mmol)、1,4ジオキサン (9.5 mL) および水 (0.13 mL) の混合物を5時間加熱還流した。混合物を水 (30 mL) および酢酸エチル (70 mL) で希釈し、有機相を分離した。水相をさらに酢酸エチル (2 × 40 mL)

50

L) で抽出し、有機フランクションを合し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を除去した後、残渣を、シクロヘキサン / �酢酸エチル (7 : 3 v / v) 、ついで (1 : 1 v / v) で溶出する Biologe カートリッジを用いるシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を油として得た。

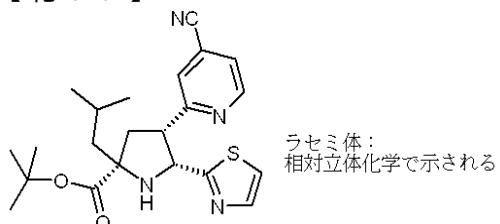
¹H NMR (CDCl₃): 8.74 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.64 (d, 1H).

(0 1 3 1)

中間体 7 9

р е 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 2 - イソブチル - 4 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t - 10
ブチルエステル

【化 8 9】



2 - ビニルピラジンの代わりに 4 - シアノ - 2 - ビニルピリジンを用いて中間体 2 に記載のものと類似の方法で調製した。 20

MS 計算值 (C₂H₈N₄O₂S + H)⁺ : 413。

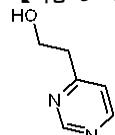
MS 寒測値(エレクトロスプレード): $(M + H)^+ = 413$ 。

[0 1 3 2]

中間体 8 0

4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピリミジン

【化 9 0】



4-メチルピリミジン(10g, 106mmol)およびパラ-ホルムアルデヒド(3g)の混合物を、50mLの密封加圧容器で、165度で3.5時間攪拌した。冷却した後、エーテルを加え、溶媒を蒸発させて油を得た。これを、ジクロロメタン、ついでクロロホルム、エーテルおよび最後に酢酸エチルで溶出するFlashmaster系を用いるシリカカラムクロマトグラフィーにより精製した。酢酸エチルフラクションを蒸発させて標題化合物を油として得た。

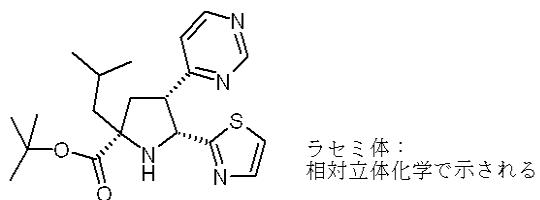
¹H NMR (CDCl₃): 9.13 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.07-4.05 (m, 2H), 3.48 (brt, 1H), 3.04-3.01 (m, 2H).

【 0 1 3 3 】

中間体 8 1

р е 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 2 - иソブチル - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t - ブチルエステル

【化91】



乾燥ジクロロメタン (12 mL) 中の 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピリミジン、中間体 80、(0.605 g、4.87 mmol) に、0 °C でトリエチルアミン (1.02 mL、7.3 mmol) およびメタンスルホニルクロライド (0.57 mL、7.3 mmol) を加えた。この温度で 10 分経過後、混合物を室温にし、16 時間攪拌した。混合物を 0 °C に冷却した。乾燥 THF (12 mL) 中の中間体 1 (1.37 g、4.85 mmol)、ついで、臭化リチウム (0.846 g、9.74 mmol) およびトリエチルアミン (1.02 mL、7.3 mmol) を加えた。室温で 2 日間攪拌した後、処理、中間体 2 に記載のように精製して、標題化合物をガムとして得た。

MS 計算値 (C₂₀H₂₈N₄O₂S + H)⁺ : 389。

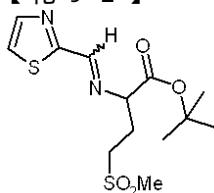
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 389。

【0134】

中間体 82

2 - [N - (1,3 - チアゾール - 2 - イルメチレン) アミノ] - 4 - メチルスルホニル - ブタン酸, *tert* - ブチルエステル 20

【化92】



2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸 *tert* - ブチルエステル、塩酸塩の代わりにメチオニンスルホン *tert* - ブチルエステルを用いて、中間体 1 に記載のものと類似の方法で調製した。

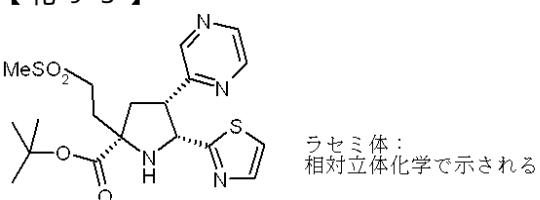
¹H NMR (CDCl₃): 8.52 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.17 (dd, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.51-2.46 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0135】

中間体 83

tert - (2S, 4S, 5R) - 2 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (1,3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸, *tert* - ブチルエステル

【化93】



中間体 1 の代わりに中間体 82 を用いて、中間体 2 に記載のものと類似の方法で調製した。

MS 計算値 (C₃₀H₃₈N₄O₅S₂ + H)⁺ : 599。

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 599。

【0136】

10

30

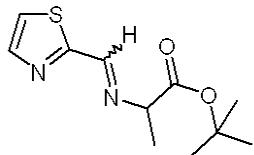
40

50

中間体 8 4

2 - [N - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルメチレン) アミノ] - プロピオン酸 , t e r t - ブチルエステル

【化 9 4】



2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸 t e r t - ブチルエステル , 塩酸塩の代わりにアラニン , t e r t ブチルエステル塩酸塩を用いて中間体 1 に記載のものと類似の方法で調製した。 10

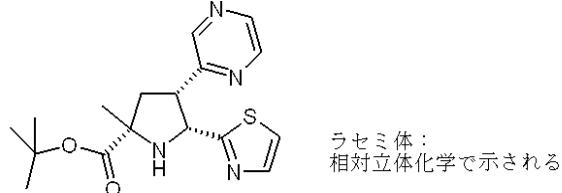
NMR (CDCl₃) ; 8.5 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 4.15 (q, 1H), 1.6 (s, 3H) および 1.45 (s, 9H)。

【0 1 3 7】

中間体 8 5

r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 2 - メチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t - ブチルエステル

【化 9 5】



中間体 1 の代わりに中間体 8 4 を用いて中間体 2 に記載のものと類似の方法で調製した。

M S 計算値 (C₁₇H₂₂N₄O₂S + H)⁺ : 347。

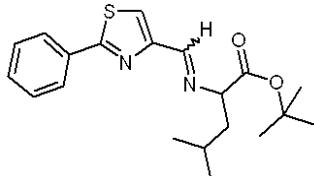
M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 347。

【0 1 3 8】

中間体 8 6

2 - [N - (2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イルメチレン) アミノ] - プロピオン酸 , t e r t - ブチルエステル

【化 9 6】



1 , 3 - チアゾール - 2 - カルボアルデヒドの代わりに 2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - カルボアルデヒドを用いて、中間体 1 に記載のものと類似の方法で調製した。 40

NMR (CDCl₃) NMR (CDCl₃) ; 8.5 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (m, 3H), 7.45 (m, 3H), 4.0 (q, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.5 (s, 9H) 0.94 (m, 6H)。 ; 8.5 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.0 (m, 3H), 7.45 (m, 3H), 4.0 (q, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.5 (s, 9H) 0.94 (m, 6H)。

【0 1 3 9】

中間体 8 7

r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t - ブチルエステル

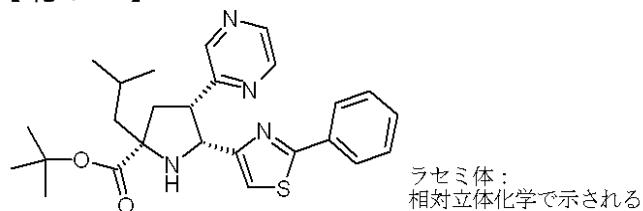
20

30

40

50

【化97】



中間体1の代わりに中間体8-6を用いて中間体2に記載のものと類似の方法で調製した。

MS 計算値 (C₂₆H₃₂N₄O₂S + H)⁺ : 465。

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 465。

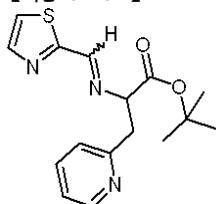
10

【0140】

中間体8-8

2-[N-(1,3-チアゾール-4-イルメチレン)アミノ]-3-(ピリジン-2-イル)プロピオン酸, *tert*-ブチルエステル

【化98】



20

2-アミノ-4-メチル-ペンタン酸*tert*-ブチルエステル, 塩酸塩の代わりに2-アミノ-3-(2-ピリジル)プロピオン酸, *tert*-ブチルエステルを用いて、中間体1に記載のものと類似の方法で調製した。

NMR (CDCl₃): 8.5 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 4.6 (q, 1H), 3.5 (dd, 1H), 3.3 (dd, 1H), 1.4 (s, 9H)。

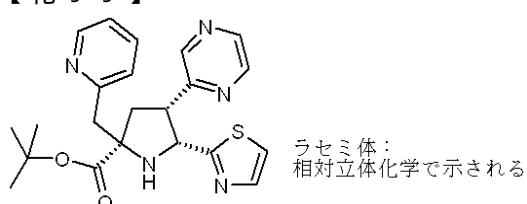
【0141】

中間体8-9

30

re1-(2S,4S,5R)-2-(2-ピリジン-2-イルメチル)-4-(ピラジン-2-イル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸, *tert*-ブチルエステル

【化99】



40

中間体1の代わりに中間体8-8を、トリエチルアミンの代わりにDBUを用いて、中間体2に記載のものと類似の方法で調製した。

MS 計算値 (C₂₂H₃₅N₅O₂S + H)⁺ : 424。

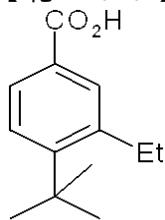
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 424。

【0142】

中間体9-0

4-*tert*-ブチル-3-エチル安息香酸

【化 1 0 0】



n-ブチルリチウムの溶液(ヘキサン中1.6M、2.67mL、4.27mmol)を、THF中有の4-tert-ブチル-3-プロモ安息香酸(500mg、1.94mmol)の溶液に-78度、-70度以下の温度を維持しながら滴下した。40分後、ヨウ化エチル(1.55mL、19.4mmol)を、-65度以下に温度を維持しながら滴下した。-70度で1時間後、混合物を室温にし、一晩攪拌した。反応を、飽和塩化アンモニウム溶液(30mL)を添加することによりクエンチし、エーテル(30mL)で抽出した。有機フラクションを硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。溶出液として(A)ギ酸を含有する水(0.1%)および(B)ギ酸(0.05%)を含有するアセトニトリル-水(95:5v/v)での二溶媒勾配溶出を用いるC₁₈カラムの逆相HPLCにより精製し、フラクションをエレクトロスプレー質量分析により分析して、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値(C₁₃H₁₈O₂-H)⁻: 205。

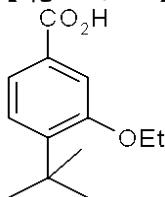
MS 実測値(エレクトロスプレー): (M-H)⁻ = 205。

【0 1 4 3】

中間体91

4-tert-ブチル-3-エトキシ安息香酸

【化 1 0 1】



ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用いて、4-tert-ブチル-3-メトキシ安息香酸(J. Org. Chem. (1961) 26, 1732)に関する記載のものと類似の方法で調製した。

MS 計算値(C₁₃H₁₈O₃-H)⁻: 221。

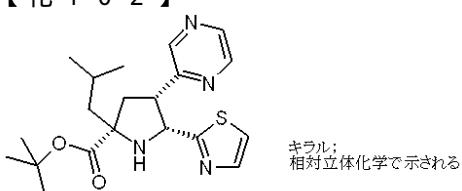
MS 実測値(エレクトロスプレー): (M-H)⁻ = 221。

【0 1 4 4】

中間体92

re1-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-4-ピラジン-2-イル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸, tert-ブチルエステルのエナンチオマーA

【化 1 0 2】



中間体2(7.0g)をヘプタン(700mL)中に溶解し、約10mLのアリコートを、Chiralpac AD固定層を充填した分取HPLCカラム(50mmid)に注入

10

20

30

40

50

した。各々の注入物を、ヘブタン中の 5% v / v のエタノールで、流速 80 mL / 分で溶出した。各々の注入からの生成物を、経時的に、波長 270 nm で UV - 可視検出を用いて分析し、フラクションは各々のエナンチオマーを含んでいた。繰り返して注入した後、2 番目に溶出されたエナンチオマーを含むすべてのフラクションを合し、減圧下で蒸発させて、標題化合物を固体として得た。このエナンチオマーは、LC - MS により、ラセミ化合物と同一であった。

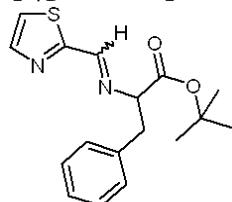
【0145】

中間体 9 3

2 - [N - (1 , 3 - チアゾール - 4 - イルメチレン) アミノ] - 3 - (フェニル) プロピオン酸, *tert* - ブチルエステル

10

【化 103】



2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸 *tert* - ブチルエステル, 塩酸塩の代わりに 2 - アミノ - 3 - (2 - フェニル) - プロピオン酸, *tert* - ブチルエステル塩酸塩を用いて、中間体 1 に記載のものと類似の方法で調製した。

NMR (CDCl₃) ; 8.1 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.2 (m, 5H), 7.10 (t, 1H), 4.2 (q, 1H), 3.3 (dd, 1H), 3.1 (dd, 1H), 1.4 (s, 9H)。

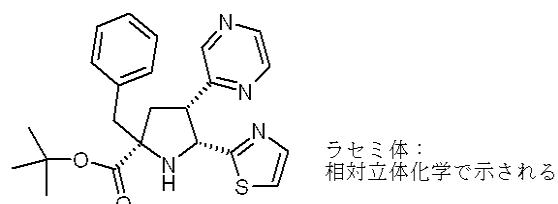
【0146】

中間体 9 4

tert - (2S , 4S , 5R) - 2 - フェニルメチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, *tert* - ブチルエステル

20

【化 104】



30

中間体 1 の代わりに中間体 9 3 を用いて中間体 2 に記載のものと類似の方法で調製した。

MS 計算値 (C₂₃H₂₆N₄O₂S + H)⁺ : 423。

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 423。

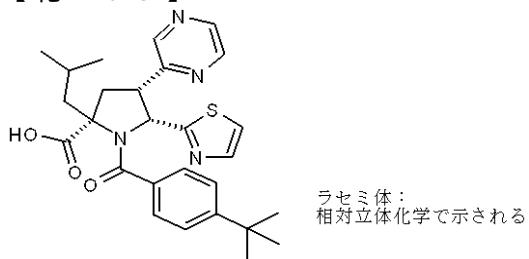
40

【0147】

実施例 1

tert - (2S , 4S , 5R) - 1 - (4 - *tert* - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化105】



中間体3(88mg、0.16mmol)を、トリフルオロ酢酸(5mL)中に溶解した。この反応物を室温で6時間攪拌した。ついで、溶媒を減圧下で蒸発させて残渣をジエチルエーテルでトリチュレートした。得られた固体を濾過により回収し、減圧下で乾燥して、標題化合物を得た。

MS 計算値(C₂₇H₃₂N₄O₃S+H)⁺ : 493。

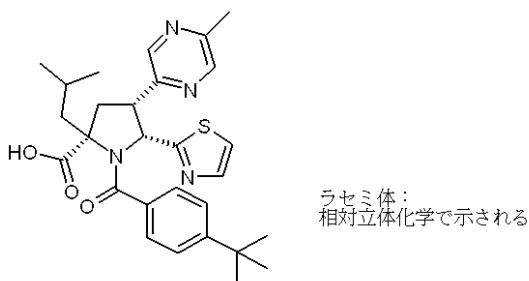
MS 実測値(エレクトロスプレー) : (M+H)⁺ = 493。

【0148】

実施例2

re1-(2S,4S,5R)-1-(4-tert-ブチルベンゾイル)-2-イソブチル-4-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

【化106】



実施例1に記載のものと類似の方法で、中間体5から標題化合物を調製した。

MS 計算値(C₂₈H₃₄N₄O₃S+H)⁺ : 507。

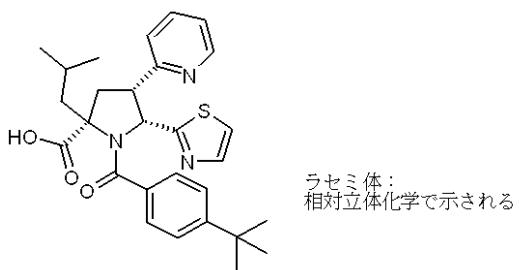
MS 実測値(エレクトロスプレー) : (M+H)⁺ = 507。

【0149】

実施例3

re1-(2S,4S,5R)-1-(4-tert-ブチルベンゾイル)-2-イソブチル-4-(ピリジン-2-イル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

【化107】



実施例1に記載のものと類似の方法で、中間体7から標題化合物を調製した。

MS 計算値(C₂₈H₃₃N₃O₃S+H)⁺ : 492。

MS 実測値(エレクトロスプレー) : (M+H)⁺ = 492。

【0150】

実施例4

10

20

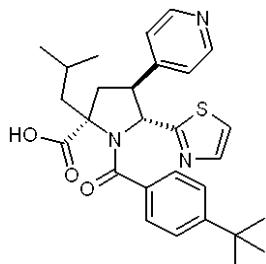
30

40

50

re 1 - (2 S , 4 R , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化 108】



ラセミ体：
相対立体化学で示される

10

実施例 1 に記載のものと類似の方法で、中間体 9 から標題化合物を調製した。プロトン NMR δ 実験は、立体化学は 2 S、4 R、5 R であることを示した。

MS 計算値 (C₂₈H₃₃N₃O₃S + H)⁺ : 492。

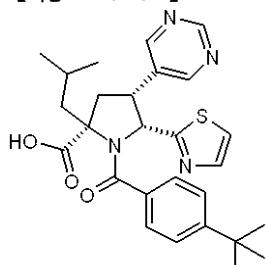
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 492。

【0151】

実施例 5

re 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化 109】



ラセミ体：
相対立体化学で示される

30

実施例 1 に記載のものと類似の方法で、中間体 11 から標題化合物を調製した。

MS 計算値 (C₂₇H₃₂N₄O₃S + H)⁺ : 493。

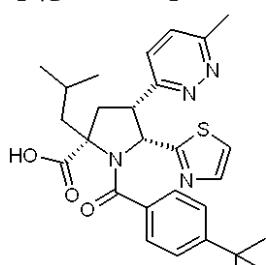
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 493。

【0152】

実施例 6

re 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (6 - メチル - ピリダジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化 110】



ラセミ体：
相対立体化学で示される

40

実施例 1 に記載のものと類似の方法で、中間体 13 から標題化合物を調製した。

MS 計算値 (C₂₈H₃₄N₄O₃S + H)⁺ : 507。

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 507。

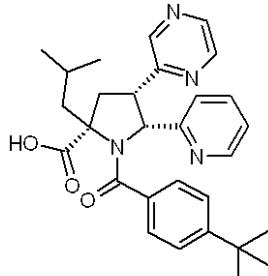
50

【0153】

実施例7

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化111】



ラセミ体：
相対立体化学で示される

10

実施例1に記載のものと類似の方法で、中間体16から標題化合物を調製した。

MS 計算値 (C₂₉H₃₄N₄O₃ + H)⁺ : 487

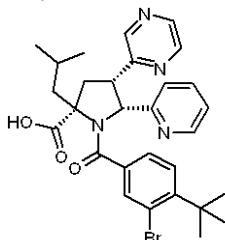
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 487

【0154】

実施例8

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化112】



ラセミ体：
相対立体化学で示される

30

実施例1に記載のものと類似の方法で、中間体17から標題化合物を調製した。

MS 計算値 (C₂₉H₃₃BrN₄O₃ + H)⁺ : 565 / 567。

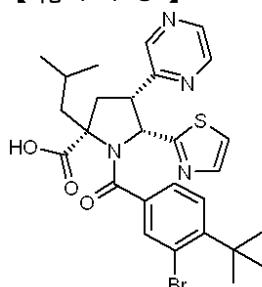
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 565 / 567。

【0155】

実施例9

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化113】



ラセミ体：
相対立体化学で示される

40

実施例1に記載のものと類似の方法で、中間体18から標題化合物を調製した。

MS 計算値 (C₂₇H₃₁BrN₄O₃S + H)⁺ : 571 / 573。

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 571 / 573。

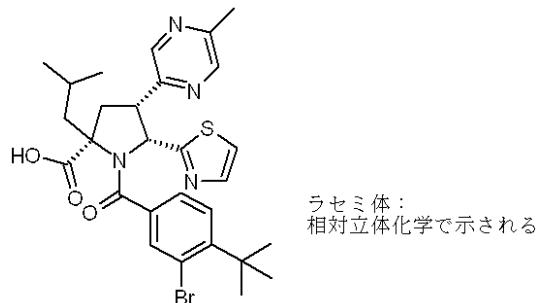
50

【 0 1 5 6 】

実施例 10

real - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化 1 1 4 】



0

実施例 1 に記載のものと類似の方法で、中間体 19 から標題化合物を調製した。

MS 計算値 (C₂H₃N₄O₃S + H)⁺ : 585 / 587。

M S 実測値(エレクトロスプレー): $(M + H)^+ = 585 / 587$ 。

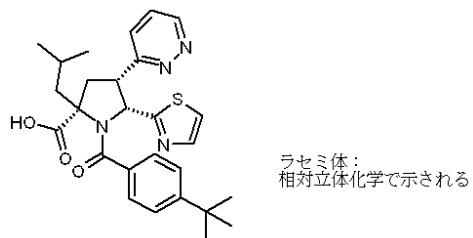
〔 0 1 5 7 〕

実施例 1 1

• 0

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラダジン - 3 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化 1 1 5 】



• 0

これを、中間体 33 から、実施例 1 に記載のものと類似の方法で調製した。溶出液として (A) ギ酸を含有する水 (0.1%) および (B) ギ酸 (0.05%) を含有するアセトニトリル - 水 (95:5 v/v) での二溶媒勾配溶出を用いる C18 カラムの逆相 HPLC により精製して、フラクションを質量分析により分析して、標題化合物を固体として得た。

M S 計算值 (C₂H₃N₄O₃S + H)⁺ : 4 9 3

MS 実測値(エレクトロスプレー) : $(M + H)^+$ = 493

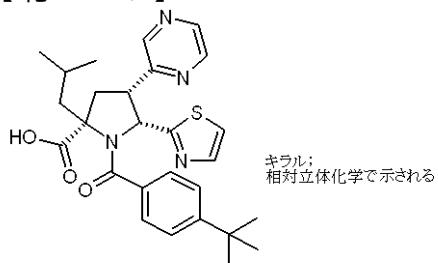
[0 1 5 8]

寒 施 例 1 2

0

re 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - tert - プチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸の第 2 の溶出された異性体

【化116】



re 1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (実施例 1) を、溶出液として 0.1 % のトリフルオロ酢酸を含有するヘプタン - エタノール (70 : 30 v / v) を用いる分取 Chiralpak AD クロマトグラフィーカラムの HPLC により分割して、それぞれ、保持時間 5 分 (第 1 の溶出されたエナンチオマー) および 6 分 (第 2 の溶出されたエナンチオマー、標題化合物) で、個々のエナンチオマーを得た。第 2 の溶出されたエナンチオマーは、LCMS が実施例 1 に記載のラセミ化合物と同一である。 10

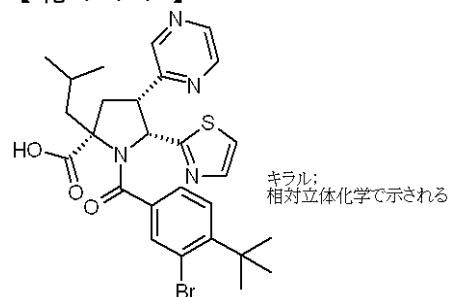
¹H NMR (CD₃OD): 8.44 (1H, s), 8.21 (1H, d), 8.16 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.18 (3H, m), 6.94 (2H, d), 5.94 (1H, d), 4.51-4.44 (1H, m), 3.17 (1H, t), 2.41 (1H, dd), 2.31-2.19 (2H, m), 2.12-2.02 (1H, m), 1.13 (9H, s), 1.10 (3H, d), 1.05 (3H, d). 20

【0159】

実施例 1 3

re 1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸のエナンチオマー A

【化117】



実施例 1 に記載のものと類似の方法で、中間体 21 (エナンチオマー A) から標題化合物を調製した。 30

MS 計算値 (C₂₇H₃₁BrN₄O₃S + H)⁺ : 571 / 573

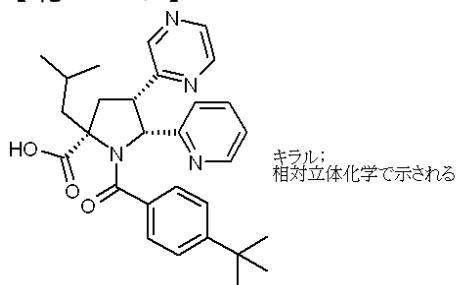
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 571 / 573

【0160】

実施例 1 4

re 1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸のエナンチオマー A 40

【化118】



中間体 22 (エナンチオマー A) から、実施例 1 に記載のものと類似の方法で標題化合物を調製した。 10

M S 計算値 (C₂₉H₃₄N₄O₃ + H)⁺ : 487

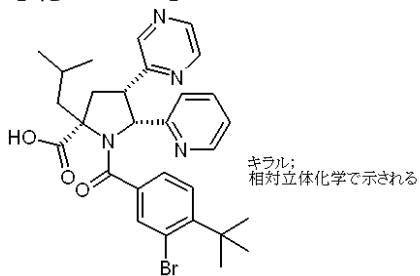
M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 487

【0161】

実施例 15

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - ブロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸のエナンチオマー A

【化119】



中間体 23 (エナンチオマー A) から、実施例 1 に記載のものと類似の方法で標題化合物を調製した。 20

M S 計算値 (C₂₉H₃₃BrN₄O₃S + H)⁺ : 565 / 567

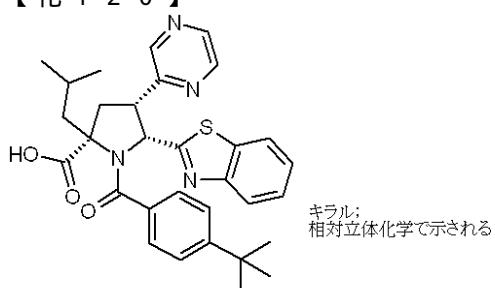
M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 565 / 567

【0162】

実施例 16

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸のエナンチオマー A

【化120】



中間体 31 (エナンチオマー A) から、実施例 1 に記載のものと類似の方法で標題化合物を調製した。これを、水ついでメタノールで溶出する、水中の試料を充填した S P E (C₁₈) により精製した。さらに、溶出液として (A) ギ酸を含有する水 (0.1%) および (B) ギ酸 (0.05%) を含有するアセトニトリル - 水 (95 : 5 v / v) での二溶媒勾配溶出を用いる C₁₈ カラムの逆相 HPLC により精製し、フラクションを質量分 40

析により分析した。

M S 計算値 (C₃H₃N₄O₃S + H)⁺ : 543

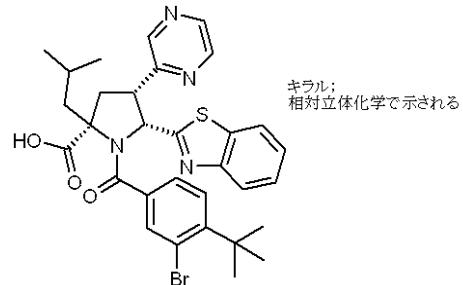
M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 543

【0163】

実施例 1 7

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (3 - プロモ - 4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸のエナンチオマー A

【化 121】



中間体 30 (エナンチオマー A) から、実施例 1 に記載のものと類似の方法で標題化合物を調製した。標題化合物を、水ついでメタノールで溶出する、水中の試料を充填した S P E (C₁₈) により精製した。

M S 計算値 (C₁₈H₃₃BrN₄O₃S + H)⁺ : 621 / 623

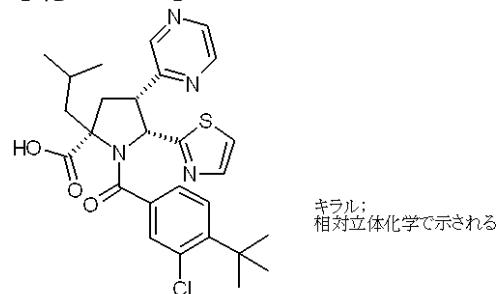
M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 621 / 623

【0164】

実施例 1 8

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - クロロベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸のエナンチオマー A

【化 122】



中間体 25 (エナンチオマー A) から、実施例 1 に記載のものと類似の方法で標題化合物を調製した。

M S 計算値 (C₂₇H₃₁ClN₄O₃S + H)⁺ : 527 / 529

M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 527 / 529

【0165】

実施例 1 9

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸のエナンチオマー A

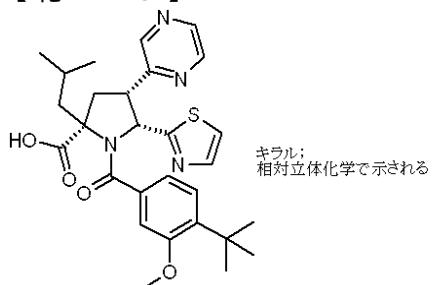
10

20

30

40

【化123】



中間体27（エナンチオマーA）から、実施例1に記載のものと類似の方法で標題化合物を調製した。 10

MS 計算値 (C₂₈H₃₄N₄O₄S + H)⁺ : 523

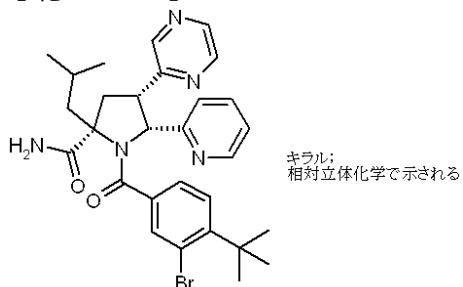
MS 実測値（エレクトロスプレー）：(M + H)⁺ = 523

【0166】

実施例20

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - ブロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドのエナンチオマーA

【化124】



D M F (1mL) 中の実施例15 (28.2mg、0.05mmol) および塩化アンモニウム (10mg、0.19mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (20 μ L、0.11mmol) および HATU (O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート) (25mg、0.07mmol) を加えた。得られた溶液を、窒素雰囲気下室温で攪拌した。反応が不十分だったので、さらに塩化アンモニウム (10mg、0.19mmol)、D I P E A (20 μ L、0.11mmol) および HATU (25mg、0.07mmol) を加え、混合物を窒素雰囲気下でさらに24時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、生成物を、酢酸エチルで溶出する分取TLCで精製して、標題化合物を得た。 30

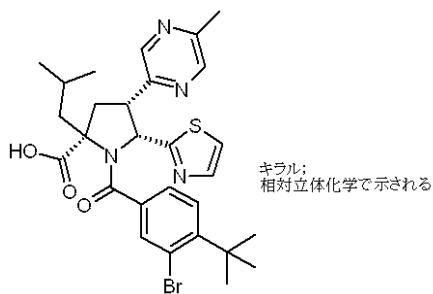
¹H NMR (CDCl₃) : 10.19 (1H, brs), 8.46 (1H, d), 8.27-8.24 (2H, m), 8.10 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.12-7.01 (2H, m), 6.88 (1H, m), 6.80 (1H, m), 6.00 (1H, d), 5.46 (1H, brs), 5.34 (1H, d), 4.45-4.34 (1H, m), 3.31 (1H, t), 2.56-2.48 (2H, m), 2.42 (1H, dd), 2.12-1.99 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.19 (3H, d), 1.15 (3H, d)。 40

【0167】

実施例21

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3 - ブロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (5 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸のエナンチオマーA

【化125】



中間体20(エナンチオマーA)から、実施例1に記載のものと類似の方法で標題化合物を調製した。 10

MS 計算値 (C₂₈H₃₃BrN₄O₃S + H)⁺ : 585 / 587

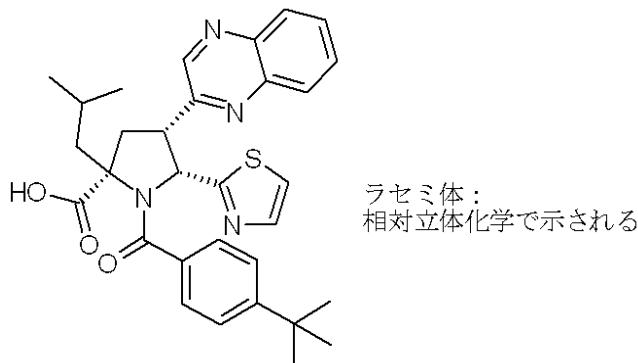
MS 実測値(エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 585 / 587

【0168】

実施例22

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (キノキサリン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化126】



これを、中間体35から、実施例1に記載のものと類似の方法で調製した。溶出液として(A)ギ酸を含有する水(0.1%)および(B)ギ酸(0.05%)を含有するアセトニトリル-水(95:5v/v)での二溶媒勾配溶出を用いるC18カラムの逆相HPLCにより精製し、フラクションを質量分析により分析して、標題化合物を固体として得た。 30

MS 計算値 (C₃₁H₃₄N₄O₃S + H)⁺ : 543

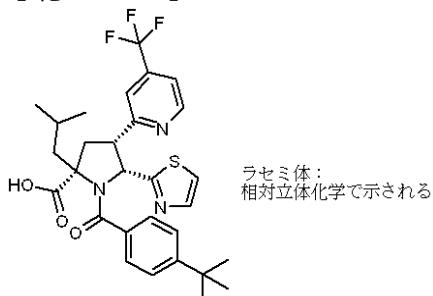
MS 実測値(エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 543。

【0169】

実施例23

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 40

【化127】



中間体 3 7 から、実施例 1 に記載のものと類似の方法で標題化合物を固体として調製した。

MS 計算値 (C₂₉H₃₂F₃N₃O₃S + H)⁺ : 560

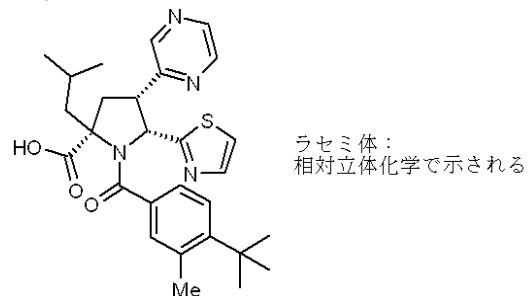
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 560

【0170】

実施例 2 4

real - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチル-3-メチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン-2-イル) - 5 - (1,3-チアゾール-2-イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化128】



中間体 3 8 から、実施例 1 に記載のものと類似の方法で標題化合物を固体として調製した。溶出液として (A) ギ酸を含有する水 (0.1%) および (B) ギ酸 (0.05%) を含有するアセトニトリル - 水 (95 : 5 v/v) での二溶媒勾配溶出を用いる C18 カラムの逆相 HPLC により精製し、フラクションを質量分析により分析した。

MS 計算値 (C₂₈H₃₄N₄O₃S + H)⁺ : 507

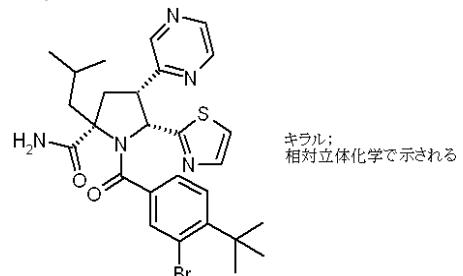
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 507。

【0171】

実施例 2 5

real - (2S, 4S, 5R) - 1 - (3-ブロモ-4-tert-ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン-2-イル) - 5 - (1,3-チアゾール-2-イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドのエナンチオマー A

【化129】



実施例 2 0 に記載の方法と類似の方法で、実施例 1 3 から、標題化合物を固体として調製した。

MS 計算値 (C₂₇H₃₂BrN₅O₂S + H)⁺ : 570 / 572

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 570 / 572

【0172】

実施例 2 6

real - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン-2-イル) - 5 - (ピリジン-2-イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸のエナンチオマー A

【化130】



工程 A : 中間体 15 を、4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸、t e r t ブチルエステルを得た。 10

M S 計算値 (C₃₄H₄₄N₄O₄ + H)⁺ : 573。M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 573

【0173】

工程 B : 工程 A からのラセミ体を、ヘプタン - イソプロパノール (90 / 10, v / v) を用いる Chiral pack AD クロマトグラフィーカラムの分取 H P L C により分割した。2 番目に溶出された成分を含有するフラクションを蒸発させて、標題化合物を泡沫体として得た。 20

M S 計算値 (C₃₀H₃₆N₄O₄ + H)⁺ : 517

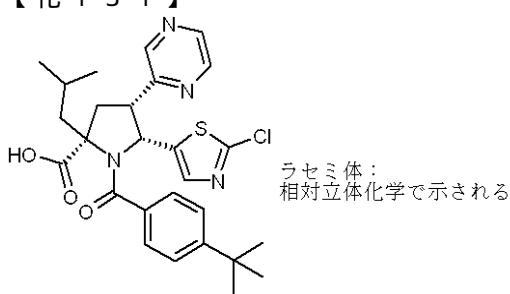
M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 517

【0174】

実施例 27

r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (2 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化131】



工程 A : 中間体 41 を、4 - t e r t - ブチルベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (2 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸、t e r t ブチルエステルを得た。 40

M S 計算値 (C₃₁H₃₉C₁N₄O₃S + H)⁺ : 583 / 585。M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 583 / 585。

【0175】

工程 B : 工程 A からの t e r t - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、T F A で脱保護して標題化合物を固体として得た。

M S 計算値 (C₂₇H₃₁C₁N₄O₃S + H)⁺ : 527 / 529

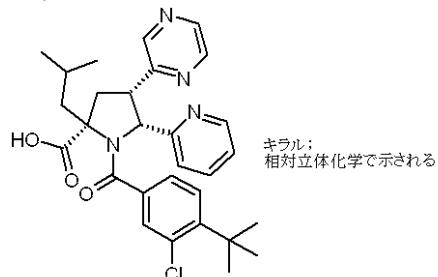
M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 527 / 529。

【0176】

実施例 28

r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - クロロベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸のエナンチオマー A

【化 132】



10

中間体 63 から、実施例 1 に記載のものと類似の方法で標題化合物を固体として調製した。

MS 計算値 (C₂₉H₃₃C₁N₄O₃ + H)⁺ : 521 / 523

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 521 / 523

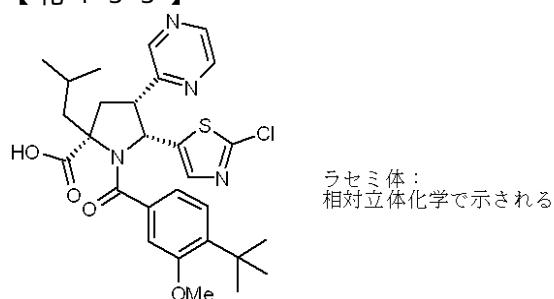
【0177】

実施例 29

r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (2 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

20

【化 133】



30

工程 A : 中間体 41 を、4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (2 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸、t e r t ブチルエステルを得た。

MS 計算値 (C₃₁H₃₉C₁N₄O₃S + H)⁺ : 583 / 585。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 583 / 585。

【0178】

工程 B : 工程 A からの t e r t - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護して標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₂₈H₃₃C₁N₄O₄S + H)⁺ : 557 / 559

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 557 / 559

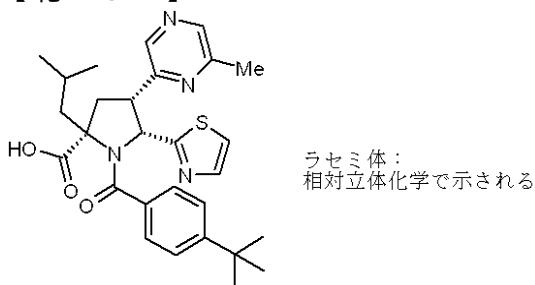
【0179】

実施例 30

r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (6 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

40

【化134】



工程 A：中間体 43 を、4 - t e r t - ブチルベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (6 - メチル - ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸、t e r t ブチルエステルを得た。 10

MS 計算値 (C₃₂H₄₂N₄O₃S + H)⁺ : 563。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 563。

【0180】

工程 B：工程 A からの t e r t - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護して標題化合物を固体として得た。 20

MS 計算値 (C₂₈H₃₄N₄O₃S + H)⁺ : 507

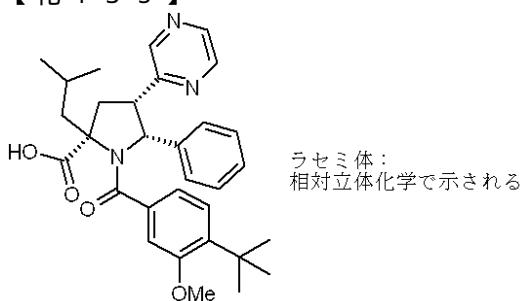
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 507

【0181】

実施例 3 1

r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - フェニル - ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化135】



工程 A：中間体 45 を、4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - フェニル - ピロリジン - 2 - カルボン酸、t e r t - ブチルエステルを得た。 30

MS 計算値 (C₃₅H₄₅N₃O₄ + H)⁺ : 572。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 572。

【0182】

工程 B：工程 A からの t e r t - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護して標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₃₁H₃₇N₃O₄ + H)⁺ : 516

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 516。

【0183】

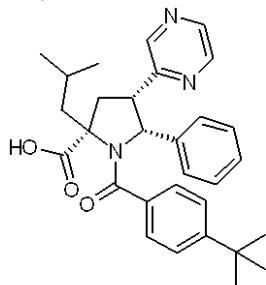
実施例 3 2

r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソ

50

ブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - フェニル - ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化 136】



ラセミ体：
相対立体化学で示される

10

工程 A : 中間体 45 を、 4 - t e r t - ブチル - 3 - ベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、 r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - フェニル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t ブチルエステルを得た。

MS 計算値 (C₃₄H₄₃N₃O₃ + H)⁺ : 542。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 542

【0184】

工程 B : 工程 A からの t e r t - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、 TFA で脱保護して標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₃₀H₃₅N₃O₃ + H)⁺ : 486

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 486

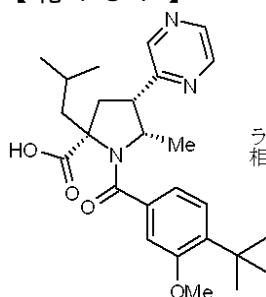
20

【0185】

実施例 33

r e l - (2 S , 4 S , 5 S) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化 137】



ラセミ体：
相対立体化学で示される

30

工程 A : 中間体 47 を、 4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、 r e l - (2 S , 4 S , 5 S) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t ブチルエステルを得た。

40

MS 計算値 (C₃₀H₄₃N₃O₄ + H)⁺ : 510。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 510

【0186】

工程 B : 工程 A からの t e r t - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、 TFA で脱保護して標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₂₆H₃₅N₃O₄ + H)⁺ : 454

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 454

【0187】

実施例 34

r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイ

50

ル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸, トリフルオロ酢酸

【化138】



10

工程 A : 中間体 49 を、4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、r e l - (2 S, 4 S, 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (ピリジン - 3 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t ブチルエステルを得た。

MS 計算値 (C₃₄H₄₄N₄O₄ + H)⁺ : 573。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 573。

【0188】

工程 B : 工程 A からの t e r t - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護して標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₃₀H₃₆N₄O₄ + H)⁺ : 517

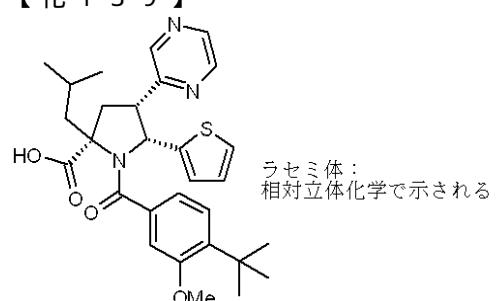
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 517

【0189】

実施例 35

r e l - (2 S, 4 S, 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (チエン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化139】



30

工程 A : 中間体 51 を、4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、r e l - (2 S, 4 S, 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (チオフェン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, t e r t ブチルエステルを得た。

MS 計算値 (C₃₃H₄₃N₃O₄ + H)⁺ : 578。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 578

【0190】

工程 B : 工程 A からの t e r t - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護して、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₂₉H₃₅N₃O₄S + H)⁺ : 522

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 522

【0191】

40

50

実施例 3 6

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン-2-イル) - 5 - (1, 3-チアゾール-4-イル) ピロリジン-2-カルボン酸

【化140】



10

工程 A : 中間体 5 3 を、4-tert-ブチルベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン-2-イル) - 5 - (1, 3-チアゾール-4-イル) ピロリジン-2-カルボン酸、tert-ブチルエステルを得た。

MS 計算値 (C₃₁H₄₀N₄O₃ + H)⁺ : 549。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 549

【0192】

工程 B : 工程 A からの tert-ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護して、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₂₇H₃₂N₄O₃S + H)⁺ : 493

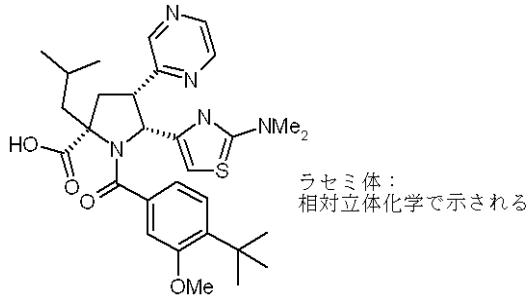
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 493

【0193】

実施例 3 7

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン-2-イル) - 5 - (2-ジメチルアミノ-1, 3-チアゾール-4-イル) ピロリジン-2-カルボン酸

【化141】



30

工程 A : 中間体 5 6 を、4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン-2-イル) - 5 - (2-ジメチルアミノ-1, 3-チアゾール-4-イル) ピロリジン-2-カルボン酸、tert-ブチルエステルを得た。

MS 計算値 (C₃₄H₄₇N₅O₄S + H)⁺ : 622。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 622。

【0194】

工程 B : 工程 A からの tert-ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護して標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₃₀H₃₉N₅O₄S + H)⁺ : 566

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 566。

40

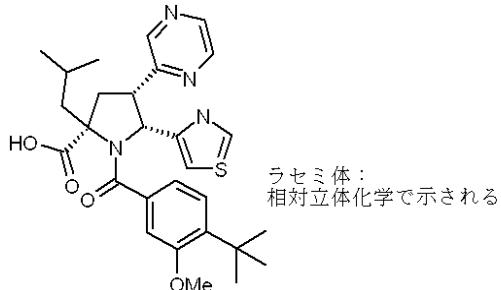
50

【0195】

実施例38

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン-2-イル) - 5 - (チアゾール-4-イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化142】



10

工程A：中間体53を、4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイルクロライドと、中間体3に記載のものと類似の方法で反応させて、re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン-2-イル) - 5 - (チアゾール-4-イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸、tert-ブチルエステルを得た。

MS 計算値 (C₃₂H₄₂N₄O₄S + H)⁺ : 579。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 579。

【0196】

工程B：工程Aからのtert-ブチルエステルを、実施例1に記載のものと類似の方法で、TFAで脱保護して標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₂₈H₃₄N₄O₄S + H)⁺ : 523。

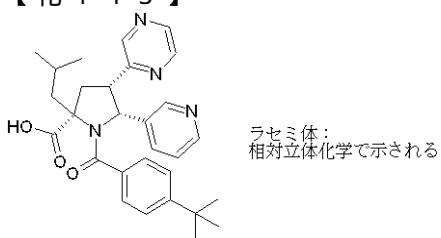
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 523。

【0197】

実施例39

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン-2-イル) - 5 - (ピリジン-3-イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸、トリフルオロ酢酸塩。

【化143】



30

工程A：中間体49を、4-tert-ブチルベンゾイルクロライドと中間体3に記載のものと類似の方法で反応させて、re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチル-3-ベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン-2-イル) - 5 - (チアゾール-4-イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸、tert-ブチルエステルを得た。

MS 計算値 (C₃₃H₄₂N₄O₃ + H)⁺ : 543。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 543。

【0198】

工程B：工程Aからのtert-ブチルエステルを、実施例1に記載のものと類似の方法で、TFAで脱保護して、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₂₉H₃₄N₄O₃ + H)⁺ : 487

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 487。

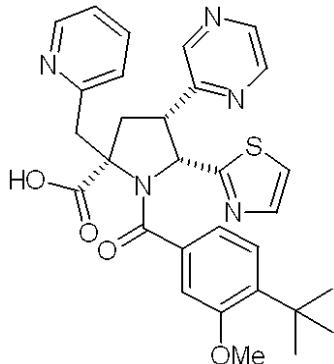
50

【0199】

実施例40

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化144】



ラセミ体：
相対立体化学で示される

10

工程 A : 中間体 8 9 を、 4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、 r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t - ブチルエステルを得た。 20

MS 計算値 (C₃₄H₃₉N₅O₄S + H)⁺ : 614。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 614。

【0200】

工程 B : 工程 A からの t e r t - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、 TFA で脱保護して標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₃₀H₃₁N₅O₄S + H)⁺ : 558

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 558

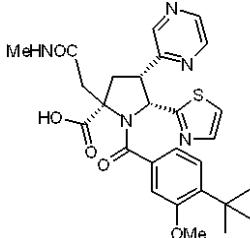
30

【0201】

実施例41

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (N - メチルアミノカルボニルメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化145】



ラセミ体：
相対立体化学で示される

40

中間体 6 2 から、実施例 1 に記載のものと類似の方法で標題化合物を固体として調製した。

MS 計算値 (C₂₇H₃₁N₅O₅S + H)⁺ : 538

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 538

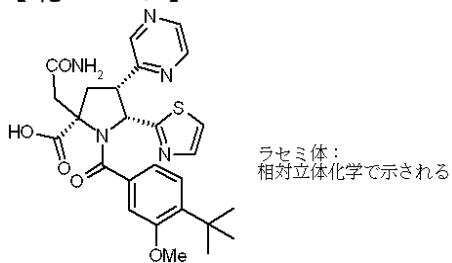
50

【0202】

実施例42

r e 1 - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (アミノカルボニルメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化146】



中間体61から、実施例1に記載のものと類似の方法で標題化合物を固体として調製した。

10

MS 計算値 (C₂₆H₂₉N₅O₅S + H)⁺ : 524

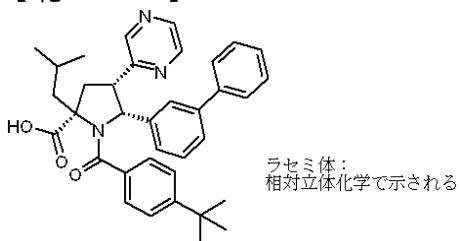
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 524

【0203】

実施例43

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (3 - フェニルフェニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化147】



工程A：中間体65を、4-tert-ブチルベンゾイルクロライドと、中間体3に記載のものと類似の方法で反応させて、re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (3 - フェニルフェニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸、tert-ブチルエステルを得た。

MS 計算値 (C₄₀H₄₇N₃O₃ + H)⁺ : 618。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 618

20

【0204】

工程B：工程Aからのtert-ブチルエステルを、実施例1に記載のものと類似の方法で、TFAで脱保護し、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₃₆H₃₉N₃O₃ + H)⁺ : 562

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 562

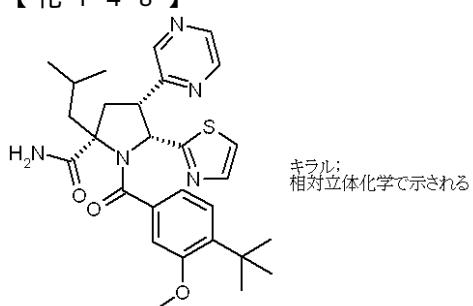
【0205】

実施例44

(2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド

40

【化148】



50

実施例 19 から、実施例 20 に記載のものと類似の方法で、標題化合物を固体として調製した。

M S 計算値 (C₂₈H₃₅N₅O₃S + H)⁺ : 522

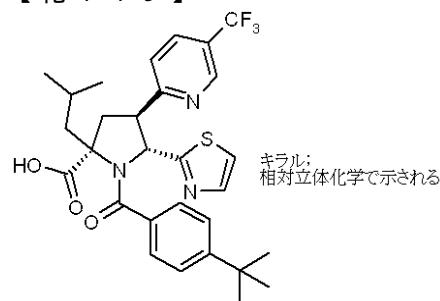
M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 522

【0206】

実施例 45

(2S, 4R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化149】



10

中間体 69 から、実施例 1 に記載のものと類似の方法で標題化合物を調製した。

M S 計算値 (C₂₉H₃₂F₃N₃O₃S + H)⁺ : 560

20

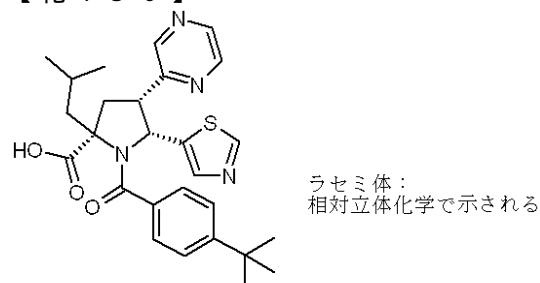
M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 560

【0207】

実施例 46

r e 1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化150】



30

エタノール (5 mL) 中の実施例 27 (40 mg、0.076 mmol) および 10 % の炭素担持パラジウム触媒 (40 mg) の混合物を、5 日間水素化した。触媒を濾過により除去し、エタノールで洗浄した。溶媒を蒸発させた後、標題化合物を、溶出液として (A) ギ酸を含有する水 (0.1 %) および (B) ギ酸 (0.05 %) を含有するアセトニトリル - 水 (95 : 5 v/v) での二溶媒勾配溶出を用いる C18 カラムの逆相 HPLC により精製し、フラクションを質量分析により分析した。

M S 計算値 (C₂₇H₃₂N₄O₃S + H)⁺ : 493

M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 493

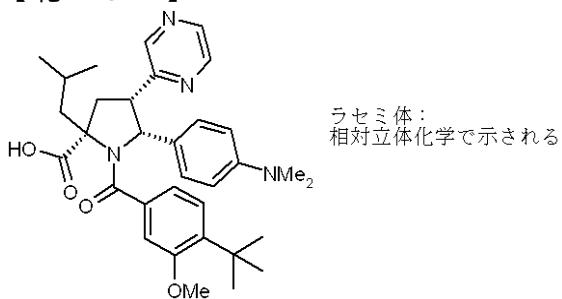
【0208】

実施例 47

r e 1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (4 -ジメチルアミノフェニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸

40

【化151】



工程 A：中間体 70 を、4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、rel-(2S, 4S, 5R)-1-(4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイル)-2-イソブチル-4-ピラジン-2-イル-5-(4-ジメチルアミノフェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸, tert-ブチルエステルを得た。 10

MS 計算値 (C₃₇H₅₀N₄O₄ + H)⁺ : 615。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 615。

【0209】

工程 B：工程 A からの tert-ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護して、標題化合物を固体として得た。 20

MS 計算値 (C₃₃H₄₂N₄O₄ + H)⁺ : 559

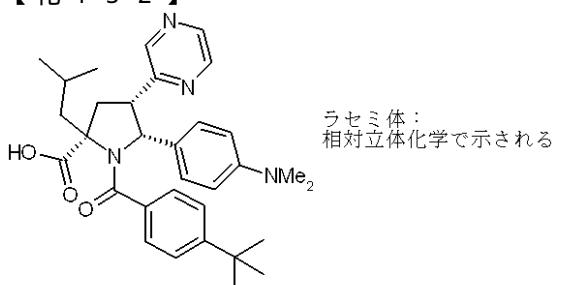
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 559

【0210】

実施例 48

rel-(2S, 4S, 5R)-1-(4-tert-ブチルベンゾイル)-2-イソブチル-4-(ピラジン-2-イル)-5-(4-ジメチルアミノフェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸

【化152】



工程 A：中間体 70 を、4-tert-ブチルベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、rel-(2S, 4S, 5R)-1-(4-tert-ブチルベンゾイル)-2-イソブチル-4-ピラジン-2-イル-5-(4-ジメチルアミノフェニル)-ピロリジン-2-カルボン酸, tert-ブチルエステルを得た。 30

MS 計算値 (C₃₆H₄₈N₄O₃ + H)⁺ : 585。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 585。 40

【0211】

工程 B：工程 A からの tert-ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護して、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₃₂H₄₀N₄O₃ + H)⁺ : 529

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 529

【0212】

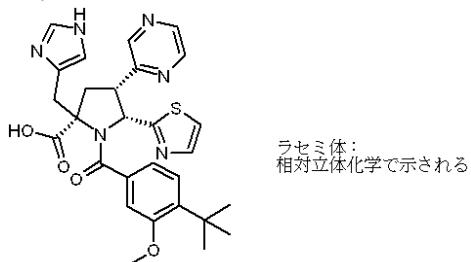
実施例 49

rel-(2S, 4S, 5R)-1-(4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイル)-2-(1H-イミダゾール-4-イル-メチル)-4-(ピラジン-2-イル)-

50

5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化 153】



10

工程 A : 中間体 72 を、 4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、 r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (1 H - 1 - トリフェニルメチル - イミダゾール - 4 - イル - メチル) - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t ブチルエステルを得た。

MS 計算値 (C₂₈H₃₀N₆O₄S + H)⁺ : 845。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 845。

【0213】

工程 B : 工程 A からの t e r t - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、 TFA で脱保護した。溶出液として (A) ギ酸を含有する水 (0.1%) および (B) ギ酸 (0.05%) を含有するアセトニトリル - 水 (95 : 5 v / v) での二溶媒勾配溶出を用いる C₁₈ カラムの逆相 HPLC により精製して、フラクションをエレクトロスプレー質量分析により分析して、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₂₈H₃₀N₆O₄S + H)⁺ : 547

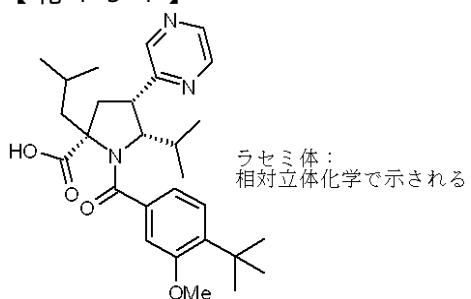
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 547

【0214】

実施例 5 0

r e l - (2 S , 4 S , 5 S) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - イソプロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化 154】



20

工程 A : 中間体 74 を、 4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、 r e l - (2 S , 4 S , 5 S) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - イソプロピル - ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t ブチルエステルを得た。

MS 計算値 (C₃₂H₄₇N₃O₄ + H)⁺ : 538。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 538。

【0215】

工程 B : 工程 A からの t e r t - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、 TFA で脱保護した。溶出液として (A) ギ酸を含有する水 (0.1%) および (B) ギ酸 (0.05%) を含有するアセトニトリル - 水 (95 : 5 v / v) での二溶媒勾配溶出を用いる C₁₈ カラムの逆相 HPLC により精製して、フラクションをエレクトロスプレー質量分析により分析して、標題化合物を固体として得た。

40

50

B) ギ酸(0.05%)を含有するアセトニトリル-水(95:5v/v)での二溶媒勾配溶出を用いるC18カラムの逆相HPLCにより精製し、エレクトロスプレー質量分析により分析して、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値(C₂₈H₃₉N₃O₄+H)⁺: 482

MS 実測値(エレクトロスプレー): (M+H)⁺ = 482

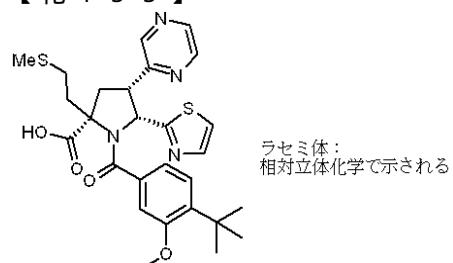
【0216】

実施例51

re1-(2S,4S,5R)-1-(4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイル)-2-(2-(メチルチオ)エチル)-4-(ピラジン-2-イル)-5-(1,3-チアゾール-5-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸

10

【化155】



工程A: 中間体76を、4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイルクロライドと、中間体3に記載のものと類似の方法で、re1-(2S,4S,5R)-1-(4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイル)-2-(2-(メチルチオ)エチル)-4-ピラジン-2-イル-5-(1,3-チアゾール-5-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸、tertブチルエステルを得た。

20

MS 計算値(C₃₁H₄₀N₄O₄S₂+H)⁺: 597。MS 実測値(エレクトロスプレー): (M+H)⁺ = 597。

【0217】

工程B: 工程Aからのtert-ブチルエステルを、実施例1に記載のものと類似の方法で、TFAで脱保護した。溶出液として(A)ギ酸を含有する水(0.1%)および(B)ギ酸(0.05%)を含有するアセトニトリル-水(95:5v/v)での二溶媒勾配溶出を用いるC18カラムの逆相HPLCにより精製し、フラクションをエレクトロスプレー質量分析により分析して、標題化合物を固体として得た。

30

MS 計算値(C₂₇H₃₂N₄O₄S₂+H)⁺: 541

MS 実測値(エレクトロスプレー): (M+H)⁺ = 541

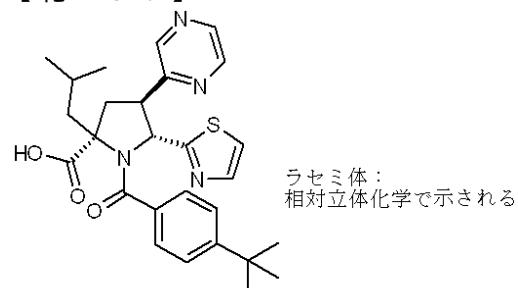
【0218】

実施例52

re1-(2S,4R,5R)-1-(4-tert-ブチルベンゾイル)-2-イソブチル-4-(ピラジン-2-イル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

40

【化156】



中間体77から、実施例1に記載のものと類似の方法で、標題化合物を固体として調製した。

50

MS 計算値 (C₂₇H₃₂N₄O₃S + H)⁺ : 493

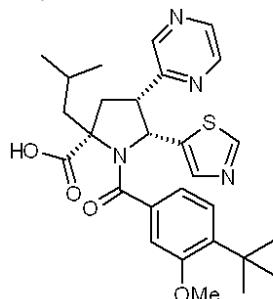
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 493

【0219】

実施例 53

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化157】



ラセミ体：
相対立体化学で示される

工程 A : 中間体 41 を、 4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、 re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (2 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert ブチルエステルを得た。 20

MS 計算値 (C₃₂H₄₁C₁N₄O₄S + H)⁺ : 613 / 615。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 613 / 615

【0220】

工程 B : 工程 A からの tert - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護した。溶出液として (A) ギ酸を含有する水 (0.1%) および (B) ギ酸 (0.05%) を含有するアセトニトリル - 水 (95 : 5 v / v) での二溶媒勾配溶出を用いる C₁₈ カラムの逆相 HPLC により精製し、フラクションをエレクトロスプレー質量分析により分析して、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₂₈H₃₃C₁N₄O₄S + H)⁺ : 557 / 559。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 557 / 559。 30

【0221】

工程 C : 工程 A からの酸を、実施例 46 に記載のものと類似の方法で水素化した。溶出液として (A) ギ酸を含有する水 (0.1%) および (B) ギ酸 (0.05%) を含有するアセトニトリル - 水 (95 : 5 v / v) での二溶媒勾配溶出を用いる C₁₈ カラムの逆相 HPLC により精製し、フラクションをエレクトロスプレー質量分析により分析して、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₂₈H₃₄N₄O₄S + H)⁺ : 523

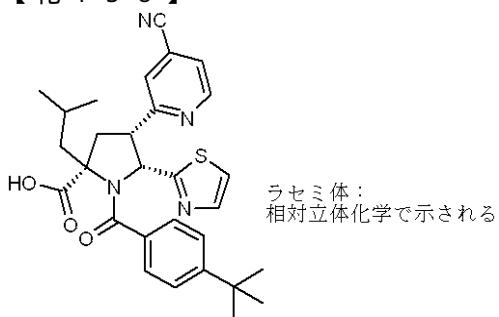
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 523

【0222】

実施例 54

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化158】



10

工程 A : 中間体 79 を、 4 - t e r t - ブチルベンゾイルクロライドと中間体 3 に記載のものと類似の方法で、 r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 t e r t ブチルエステルを得た。

MS 計算値 (C₃₃H₄₀N₄O₃S + H)⁺ : 573。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 573。

【0223】

工程 B : 工程 A からの t e r t - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、 TFA で脱保護した。溶出液として (A) ギ酸を含有する水 (0 . 1 %) および (B) ギ酸 (0 . 05 %) を含有するアセトニトリル - 水 (95 : 5 v / v) での二溶媒勾配溶出を用いる C18 カラムの逆相 HPLC により精製して、フラクションをエレクトロスプレー質量分析により分析して、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₂₉H₃₂N₄O₃S + H)⁺ : 517

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 517

【0224】

実施例 55

r e l - (2 S , 4 R , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化159】



30

工程 A : 中間体 81 を、 4 - t e r t - ブチルベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、 r e l - (2 S , 4 R , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t ブチルエステルを得た。

MS 計算値 (C₃₁H₄₀N₄O₃S + H)⁺ : 549。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 549。

【0225】

工程 B : 工程 A からの t e r t - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、 TFA で脱保護した。溶出液として 45 - 50 % のアセトニトリル / 水の勾配を用いて Supelco A B Z プラスカラムの逆相 HPLC により精製して、エレクトロスプレー質量分析により分析した。2 番目に溶出された成分を回収し、 n O e 実験により、標題化合物であることを確認し、固体として単離した。最初に溶出された成分は 4 - エピ

40

50

マ- (実施例 5 6) であった。

MS 計算値 (C₂₇H₃₂N₄O₃S + H)⁺ : 493

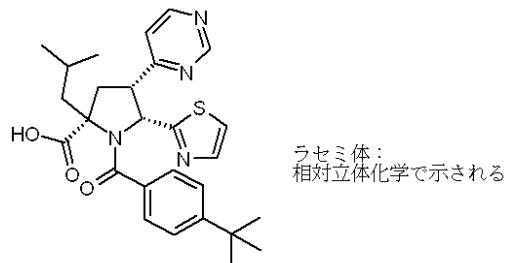
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 493

【0226】

実施例 5 6

real - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化160】



10

実施例 5 5、工程 B からの最初に溶出された成分を回収し、nOe 実験で標題化合物であることを確認し、固体として単離した。

MS 計算値 (C₂₇H₃₂N₄O₃S + H)⁺ : 493

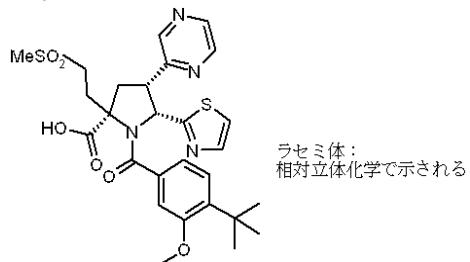
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 493。

【0227】

実施例 5 7

real - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (2 - (メチルスルホニル)エチル) - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化161】



30

工程 A : 中間体 8 3 を、4-tert-ブチル - 3 - メトキシベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、real - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (2 - (メチルスルホニル)エチル) - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (4 -ジメチルアミノフェニル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸、tert-ブチルエステルを得た。

MS 計算値 (C₃₁H₄₀N₄O₆S₂ + H)⁺ : 629。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 629。

【0228】

工程 B : 工程 A からのtert-ブチルエステルを、実施例 1 に記載の方法と類似の方法で、TFA で脱保護して、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₂₇H₃₂N₄O₆S₂ + H)⁺ : 573

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 573

【0229】

実施例 5 8

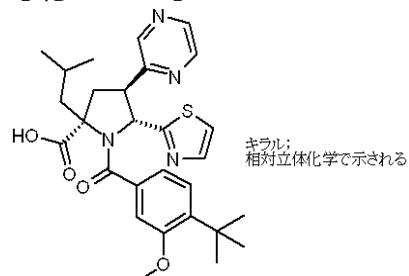
real - (2S, 4R, 5R) - 1 - (4-tert-ブチル - 3 - メトキシベンゾイ

40

50

ル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸のエナンチオマー

【化162】



10

工程 A : 中間体 27 を、メタノール性水酸化ナトリウムを用いて、中間体 77 に記載の方法と類似の方法で、C4 位でエピマー化した。シクロヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1, v / v) で溶出する分取 TLC により精製して、*rel* - (2S, 4R, 5R) - 1 - (4 - *tert* - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, *tert* ブチルエステルのエナンチオマーを固体として得た。

MS 計算値 (C₃₂H₄₂N₄O₄S + H)⁺ : 579。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 579。

【0230】

工程 B : 工程 A からの *tert* - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護して、標題化合物を固体として得た。

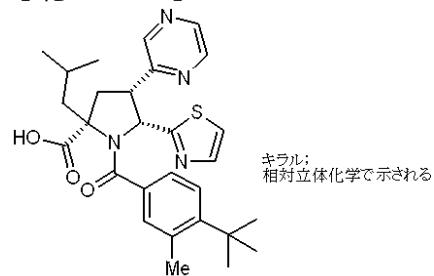
MS 計算値 (C₂₈H₃₄N₄O₄S + H)⁺ : 523

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 523

【0231】

実施例 59 *rel* - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - *tert* - ブチル - 3 - メチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸のエナンチオマー A

【化163】



30

工程 A : 中間体 92 を、4 - *tert* - ブチル - 3 - メチルベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させ、*rel* - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - *tert* - ブチル - 3 - メチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, *tert* ブチルエステルのエナンチオマー A を得た。

MS 計算値 (C₃₂H₄₂N₄O₃S + H)⁺ : 563。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 563。

【0232】

工程 B : 工程 A からの *tert* - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護した。化合物を、水ついでアセトニトリルで溶出する SPE (C₁₈) により精製して、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₂₈H₃₄N₄O₃S + H)⁺ : 507

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 507

40

50

【0233】

実施例 6 0

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - (ピラジン-2-イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール-5-イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化164】



10

工程 A : 中間体 85 を、 4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、 re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - (ピラジン-2-イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール-5-イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, tert ブチルエステルを得た。

MS 計算値 (C₂₉H₃₆N₄O₄S + H)⁺ : 537。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 537。

20

【0234】

工程 B : 工程 A からの tert - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護して、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₂₅H₂₈N₄O₄S + H)⁺ : 481

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 481

30

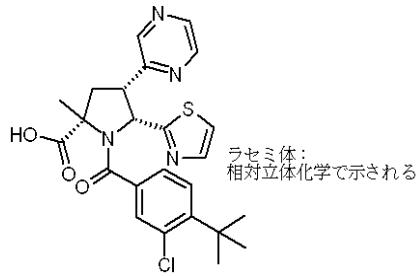
【0235】

実施例 6 1

re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチル-3-クロロベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - (ピラジン-4-イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール-5-イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

30

【化165】



工程 A : 中間体 85 を、 4 - tert - ブチル - 3 - クロロベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、 re1 - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチル-3-クロロベンゾイル) - 2 - メチル - 4 - (ピラジン-4-イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール-5-イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸, tert ブチルエステルを得た。

40

MS 計算値 (C₂₈H₃₃ClN₄O₃S + H)⁺ : 541 / 543。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 541 / 543

40

【0236】

工程 B : 工程 A からの tert - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護して、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₂₄H₂₅ClN₄O₃S + H)⁺ : 485 / 487

50

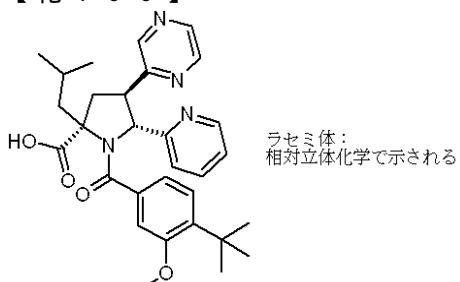
MS 実測値(エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 485 / 487

【0237】

実施例 6 2

(2S, 4R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸ナトリウム塩

【化166】



10

工程 A : 実施例 2 6、工程 A からの r e l - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸、tertブチルエステルを、メタノール性水酸化ナトリウムを用いて、中間体 7 7 に記載のものと類似の方法で、C 4 位でエピマー化した。反応物を、55 で 8 日間加熱した。抽出した後、有機相を蒸発させて、さらに精製は必要でなく、かくして、(2S, 4R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸、tertブチルエステルを固体として得た。

20

MS 計算値 (C₃₄H₄₃N₄O₄ + H)⁺ : 573。MS 実測値(エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 573。

【0238】

工程 B : 工程 A からの tert - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護し、減圧下で TFA を除去し、残渣を THF (6 mL) 中に溶解し、水酸化ナトリウム溶液 (0.1N、1.9 mL) で処理した。THF を減圧下で除去し、残渣を水中に溶解し、凍結乾燥して、標題化合物を固体として得た。

30

MS 計算値 (C₃₀H₃₅N₄O₄ + H)⁺ : 517

MS 実測値(エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 517

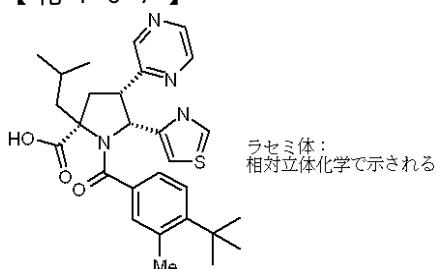
【0239】

実施例 6 3

r e l - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

40

【化167】



工程 A : 中間体 5 3 を、4 - tert - ブチル - 3 - メチルベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させて、r e l - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - メチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2

50

- イル - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t ブチルエステルを得た。

M S 計算値 (C₃H₄N₄O₃S + H)⁺ : 563。M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 563。

【 0240 】

工程 B : 工程 A からの t e r t - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護した。化合物を、水ついでアセトニトリルで溶出する S P E (C₁₈) により精製して、標題化合物を固体として得た。

M S 計算値 (C₂H₃N₄O₃S + H)⁺ : 507

M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 507

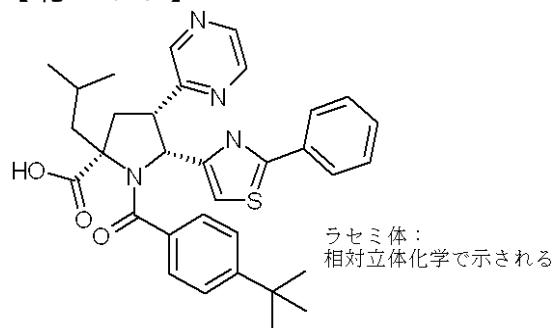
10

【 0241 】

実施例 6 4

r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【 化 168 】



20

工程 A : 中間体 86 を、 4 - t e r t - ブチルベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させ、 r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (2 - フェニル - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t ブチルエステルを得た。

M S 計算値 (C₃H₄N₄O₃S + H)⁺ : 625。M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 625。

30

【 0242 】

工程 B : 工程 A からの t e r t - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護し、逆相 HPLC により精製して、標題化合物を固体として得た。

M S 計算値 (C₃H₃N₄O₃S + H)⁺ : 569

M S 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 569

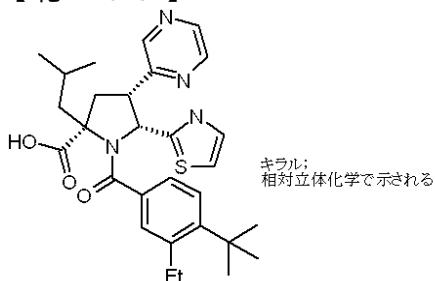
【 0243 】

実施例 6 5

r e l - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - エチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸のエナンチオマー A

40

【化169】



工程 A : 中間体 92 を、4 - tert - ブチル - 3 - エチルベンゾイルクロライドと (10
4 - tert - ブチル - 3 - エチル安息香酸、中間体 90 から調製した) 、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させ、rel - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert -
- ブチル - 3 - エチルベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , tert - ブチルエステルのエナンチオマー A を得た。

MS 計算値 (C₃₃H₄₄N₄O₃S + H)⁺ : 577。MS 実測値 (エレクトロス
プレー) : (M + H)⁺ = 577。

【0244】

工程 B : 工程 A からの tert - ブチルエステルを、実施例 1 記載のものと類似の方法
で、TFA で脱保護して、標題化合物を固体として得た。 20

MS 計算値 (C₂₉H₃₆N₄O₃S + H)⁺ : 521

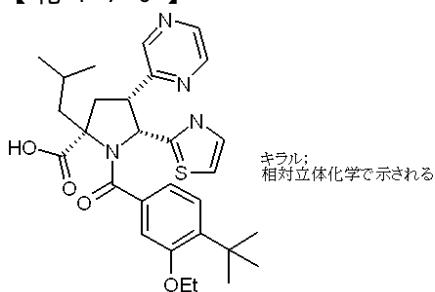
MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 521

【0245】

実施例 6 6

rel - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチル - 3 - エトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸のエナンチオマー A

【化170】



工程 A : 中間体 92 を、4 - tert - ブチル - 3 - エトキシベンゾイルクロライド (4 - tert - ブチル - 3 - エトキシル安息香酸、中間体 91 から調製した) と、中間体
3 に記載のものと類似の方法で反応させて、rel - (2S, 4S, 5R) - 1 - (4 -
- tert - ブチル - 3 - エトキシベンゾイル) - 2 - イソブチル - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , tert - ブ
チルエステルのエナンチオマー A を得た。 40

MS 計算値 (C₃₃H₄₄N₄O₄S + H)⁺ : 593。MS 実測値 (エレクトロ
スプレー) : (M + H)⁺ = 593。

【0246】

工程 B : 工程 A からの tert - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法
で、TFA で脱保護し、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₂₉H₃₆N₄O₄S + H)⁺ : 537。

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 537。

【0247】

10

20

30

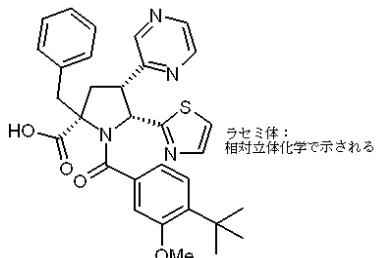
40

50

実施例 6 7

rel - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (フェニルメチル) - 4 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

【化 1 7 1】



10

工程 A : 中間体 9 4 を、 4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイルクロライドと、中間体 3 に記載のものと類似の方法で反応させ、 rel - (2 S , 4 S , 5 R) - 1 - (4 - t e r t - ブチル - 3 - メトキシベンゾイル) - 2 - (フェニルメチル) - 4 - ピラジン - 2 - イル - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 , t e r t - ブチルエステルを得た。

MS 計算値 (C₃₅H₄₀N₄O₄S + H)⁺ : 613 を得た。MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 613 。

20

【0 2 4 8】

工程 B : 工程 A からの t e r t - ブチルエステルを、実施例 1 に記載のものと類似の方法で、TFA で脱保護して、標題化合物を固体として得た。

MS 計算値 (C₃₁H₃₂N₄O₄S + H)⁺ : 557

MS 実測値 (エレクトロスプレー) : (M + H)⁺ = 557

30

【0 2 4 9】

本発明の化合物は、いずれの慣用的な方法で投与するために処方することができ、しがつて、本発明は、式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩もしくは溶媒和物を、1つまたはそれ以上の医薬上許容される希釈剤または単体と混合して含む、治療に用いる医薬組成物をその範囲内に含む。

【0 2 5 0】

本発明の化合物は、静脈、腹腔内、皮下、筋肉内、経口、局所、経皮または経粘膜投与を含む異なる経路により投与することができる。全身性投与に関しては、経口投与が好ましい。経口投与に関しては、化合物は、慣用的な経口剤形、例えば、カプセル、錠剤および液体製剤、例えばシロップ、エリキシルおよび濃縮滴剤に処方することができる。

40

【0 2 5 1】

別法として、注射 (非経口投与) 、例えば筋肉内、静脈内、腹腔内および皮下注射も用いることができる。注射に関して、本発明の化合物は、液体溶液、好ましくは、生理学的に適合した緩衝液または溶液、例えば生理食塩水、Hank 溶液または Ringer 溶液に処方される。加えて、該化合物は、固体形態に処方されてもよく、使用直前に再溶解されるか懸濁される。また、凍結乾燥形態にも製造することができる。

【0 2 5 2】

また、全身性投与は、経粘膜または経皮法により行うことができる。経粘膜または経皮投与に関しては、浸透すべきバリアに適当な浸透剤が、処方に用いられる。かかる浸透剤は、一般的に当該分野で公知のものであり、例えば、経粘膜投与に関しては、胆汁酸塩およびフシジン酸誘導体を含む。加えて、浸透を容易にするために界面活性剤を用いることができる。経粘膜投与は、例えば、鼻腔スプレー、直腸坐剤または膣坐剤であってもよい。

局所投与に関しては、本発明の化合物は、軟膏、ゲルまたはクリームに処方することができ、これらは当該分野で一般的に知られている。

50

【0253】

種々の化合物の投与されるべき量は、化合物の効力 (IC₅₀)、効果 (EC₅₀) および生物学的半減期 (化合物の)、患者の年齢、大きさおよび体重、ならびに患者が患っている疾患または障害のような因子を考慮して、標準的な方法により決定することができる。考えるべきこれらおよび他の因子の重要性は、当業者に公知のものである。

【0254】

また、投与される量は、投与経路および経口生物学的利用能に依存する。例えば、低経口生物学的利用能を有する化合物は、相対的により高い投与量で投与しなければならない。経口投与は、本発明の化合物の投与の好ましい方法である。

【0255】

好ましくは、組成物は単位剤形である。経口投与に関しては、例えば錠剤またはカプセルで投与され、鼻腔投与に関しては、計量エアロゾル形態で投与することができ、経皮投与に関しては、局所処方またはパッチで投与することができ、経粘膜デリバリーに関しては、パックルパッチで投与することができる。各々の場合において、投与量は、患者が単回投与で投与できるものである。

【0256】

経口投与の各々の投与単位は、適当には、遊離塩基として測定して 0.01 ~ 500 mg / Kg、好ましくは、0.1 ~ 50 mg / Kg の式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩を含有する。非経口、鼻腔、経口吸入、経粘膜または経皮投与の 1 日の投与量は、適当には、0.01 mg ~ 100 mg / Kg の式 (I) で示される化合物を含有する。局所処方は、適当には、0.01 ~ 5.0 % の式 (I) で示される化合物を含有する。活性成分は、所望の活性を十分に示すように、1 日あたり 1 ~ 6 回、好ましくは 1 回で投与することができ、これは当業者には明らかである。

【0257】

経口で投与した場合に活性である式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩は、シロップ、錠剤、カプセルおよびロゼンジとして処方することができる。シロップ処方は、一般的に、液体担体、例えばエタノール、ピーナッツオイル、オリーブオイル、グリセリンまたは水中の、フレーバーまたは着色剤を含む、化合物または塩の懸濁液または溶液からなる。組成物が錠剤の形態である場合、固体処方を調製するのに典型的に用いられるいずれの医薬担体を用いることができる。かかる担体の例としては、ステアリン酸マグネシウム、テラアルバ、タルク、ゼラチン、アカシア、ステアリン酸、スターク、ラクトースおよびシュークロースが挙げられる。組成物がカプセルの形態である場合、いずれの慣用的なカプセル化が適当であり、例えばハードゼラチンカプセル殻に上記担体を用いる。組成物がソフトゼラチン殻カプセルである場合、分散液または懸濁液を調製するのに慣用的に用いられるいずれの医薬担体、例えば、水性ガム、セルロール、シリケートまたはオイルが考えられ、ソフトゼラチン殻中に入れられる。

【0258】

典型的な非経口組成物は、非経口に許容される油、例えばポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、レシチン、落花生油またはゴマ油を含有していてもよい、滅菌水性または非水性担体中の化合物または塩の溶液または懸濁液からなる。

【0259】

吸入の典型的な組成物は、乾燥粉末として投与することができる、溶液、懸濁液またはエマルジョンの形態であるか、あるいは、慣用的な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタンまたはトリクロロフルオロメタンを用いるエアロゾルの形態である。

【0260】

典型的な坐剤処方は、この方法で投与した場合に活性な式 (I) で示される化合物またはその医薬上許容される塩を、結合剤および / または滑沢剤、例えばポリマーグリコール、ゼラチン、ココアバターまたは他の低融点植物性ワックスまたは脂肪あるいはその合成類似物と一緒に含む。

【0261】

10

20

30

40

50

典型的な皮膚または経皮処方は、慣用的な水性または非水性ビヒクル、例えばクリーム、軟膏、ローションまたはペーストを含み、医薬プラスター、パッチまたは膜の形態である。

許容されない毒性効果は、本発明の化合物を本発明に従って投与した場合には考えられない。

【0262】

アッセイ

本発明の化合物の NS5B 野生型 HCV ポリメラーゼ活性を拮抗する能力は、例えば下記インビトロアッセイを用いて測定することができる：

【0263】

HCV RNA - 依存 RNA ポリメラーゼ活性の阻害剤のインビトロ検出

[³H] - UMP の RNA への組み込みを、 RNA ポリマーを DEAE グラスファイバーフィルター上に吸着させることで追跡した。ポリ r A にハイブリダイゼーションした 16 量体のオリゴ U (10 : 1 w/w) からなる合成テンプレートを、ホモポリマー基質として用いた。

反応条件は、 22 μM の [³H] - UTP (0.75 Ci/mMol) 、 1 mM - ジチオスレイトール、 3.2 mM - MgCl₂ 、 20 mM - Tris - HCl 、 pH 7.0 、 10 μg / mL のポリ A - オリゴ U および 90 mM - NaCl であった。 50 mM - NaCl を酵素と一緒に加えることに注意されたい。

【0264】

HCV RNA ポリメラーゼ (バキュロウイルスにおいて発現し、均質に精製した、組み換え全長 NS5B (Lohmannら、J. Virol. 71 (11), 1997, 8416 「Biochemical properties of hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase and identification of amino acid sequence motifs essential for enzymatic activity」) を、 50 mM - HEPES 、 pH 7.0 、 0.5 M - NaCl 、 20% - グリセロール、 0.05% - Triton X-100 、 5 mM - ジチオスレイトール、 0.1 mM - EDTA 中に、約 50 μg 蛋白質 / mL (特異活性に応じて) に希釈した。

【0265】

5 × の濃縮緩衝液混合物を、 1 M - Tris - HCl (pH 7.0 、 1 mL) 、 1 M - MgCl₂ (0.16 mL) 、 1 M - ジチオスレイトール (0.05 mL) 、 5 M - NaCl (0.4 mL) および水 (8.4 mL) 、総量 10 mL を用いて調製した。

基質混合物を、 5 × の濃縮緩衝液混合物 (12 μL) 、 [³H] - UTP (1 μCi / μL ; 21.7 μM 、 1 μL) 、 22 μM - UTP (100 μM 、 13.2 μL) 、 10 μg / mL のポリ A - オリゴ U (100 μg / mL 、 6 μL) および水 (12.8 μL) 、総量 45 μL を用いて調製した。

【0266】

アッセイを、基質混合物 (45 μL) 、化合物 (10 μL) および希釈酵素 (反応開始直後に加える) (5 μL) 、総量 60 μL を用いて設定した。

反応を、 U - 底、透明 96 - ウェルプレートで行った。反応物を、プレート - 振盪器で混合し、ついで、酵素を加え、 22 で 2 時間インキュベーションした。この後、反応を、 25 μL の 100 mM - EDTA を添加することにより停止させた。

【0267】

DEAE Filtermat (Pharmaciaからの Part No. 1205-405) を、水およびアルコールで予備洗浄し、乾燥させた。 2 × 20 μL の停止アッセイ混合物を、四角の DEAE Filtermat にスポットした。 DEAE Filtermat を、 SSC 緩衝液 (0.3 M - NaCl 、 30 mM - クエン酸 Na) 中で 2 × 15 分、ついで、水中で 2 × 2 分およびアルコール中で 1 × 1 分洗浄した。 Filtermat を乾燥し、バッグ中に 10 mL の OptiScint Hisafe シンチレーション流体と一緒に封入した。 Filtermat 上に存在する放射活性を、 Wallac 1205 Beta plate カウンターでのシンチレーションカウンティングにより測定した。酵素なしでのバック

10

20

30

40

50

グラウンドレベルを差し引いた後、化合物の存在下での組み込まれた放射活性の量のいずれの減少を、化合物の非存在下でのものと比較して、阻害レベルを測定した。10の濃度の化合物を2または3倍希釈液で試験した。カウントから、試験した最も高濃度での阻害パーセントまたは化合物のIC50を、Grafit3またはGrafit4ソフトウェアパッケージを用いて計算した。

【0268】

実施例の化合物はすべて50μM未満のIC50を有していた。したがって、本発明の化合物には、HCVの治療および予防において潜在的な治療的有用性がある。好ましい化合物は0.3μM未満のIC50を有していた。

【0269】

かくして、本発明のさらなる態様として、ヒトまたは獣医学、特にウイルス感染症、特にHCV感染症の治療または予防において用いるための式(I)で示される化合物またはその生理学上許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0270】

本明細書において言及される治療は、限定するものではないが、疾患の防止、緩和、予防、治療および治癒を含むことは明らかだろう。本明細書において言及される治療または予防は、HCV-関連疾患、例えば、肝線維症、硬変症および肝細胞癌の治療または予防を含むことは明らかだろう。

【0271】

本発明の他の態様により、ウイルス感染症、特にHCV感染症の治療および/または予防のための医薬の製造における、式(I)で示される化合物またはその生理学上許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0272】

さらなる別の態様において、ウイルス感染症、特にHCV感染症を患っているヒトまたは動物の治療方法であって、該ヒトまたは動物対象に、有効量の式(I)で示される化合物またはその生理学上許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法を提供する。

【0273】

また、本発明の医薬組成物は、他の治療剤、例えば免疫療法(例えば、インターフェロン)、治療ワクチン、抗線維剤、抗炎症剤、例えばコルチコステロイドまたはNSAID、気管支拡張剤、例えばベータ-2アドレナリンアゴニストおよびキサンチン(例えば、テオフェリン)、粘液溶解剤、抗ムスカリン剤、抗ロイコトリエン、細胞癒着阻害剤(例えば、ICAMアンタゴニスト)、酸化防止剤(例えば、N-アセチルシステイン)、サイトカインアゴニスト、サイトカインアンタゴニスト、肺表面活性剤および/または抗菌剤および抗ウイルス剤(例えば、リバビリンおよびアマンチジン(amantidine))と組み合わせて用いることができる。

【0274】

かくして、本発明は、さらなる態様において、式(I)で示される化合物またはその生理学上許容される塩もしくは溶媒和物を別の治療上活性な薬剤と一緒に含む組合せを提供する。

上記の組合せは、有利には、医薬処方の形態において使用するために提供され、かくして、その医薬上許容される担体と共に上記の組合せを含んでなる医薬処方が、本発明のさらなる態様を示す。

かかる組合せの個々の成分は、別個の、または組み合わせた医薬処方において、連続的にまたは同時に投与されてもよい。抗体の治療剤の適当な投与量は、当業者には明らかだろう。

【0275】

限定するものではないが、本明細書に示された特許および特許出願を含む、すべての刊行物は、出典明示により本明細書に組み入れられる。

10

20

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP 02/12176												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D417/14 C07D401/14 C07D403/04 C07D409/14 A61K31/4025 A61P1/16 A61P31/12														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category ^a</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">WO 01 28996 A (ABBOTT LAB) 26 April 2001 (2001-04-26) examples 32,38 claims 1,20 ----</td> <td style="padding: 2px;">1,9,10</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">WO 99 54299 A (ABBOTT LAB) 28 October 1999 (1999-10-28) examples 13,15,22 claims 1,43 ----</td> <td style="padding: 2px;">1,9,10</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">WO 93 18765 A (WELLCOME FOUND) 30 September 1993 (1993-09-30) claims 1,2 ----</td> <td style="padding: 2px;">1,9,10</td> </tr> </tbody> </table>			Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	WO 01 28996 A (ABBOTT LAB) 26 April 2001 (2001-04-26) examples 32,38 claims 1,20 ----	1,9,10	A	WO 99 54299 A (ABBOTT LAB) 28 October 1999 (1999-10-28) examples 13,15,22 claims 1,43 ----	1,9,10	A	WO 93 18765 A (WELLCOME FOUND) 30 September 1993 (1993-09-30) claims 1,2 ----	1,9,10
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	WO 01 28996 A (ABBOTT LAB) 26 April 2001 (2001-04-26) examples 32,38 claims 1,20 ----	1,9,10												
A	WO 99 54299 A (ABBOTT LAB) 28 October 1999 (1999-10-28) examples 13,15,22 claims 1,43 ----	1,9,10												
A	WO 93 18765 A (WELLCOME FOUND) 30 September 1993 (1993-09-30) claims 1,2 ----	1,9,10												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.												
^a Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search 6 February 2003		Date of mailing of the international search report 17/02/2003												
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seitner, I												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/12176

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 10-12 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/12176

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0128996	A		NONE	
WO 9954299	A	28-10-1999	AU 3554599 A BG 104962 A BR 9909870 A CA 2329422 A1 CN 1328546 T HU 0101224 A2 JP 2002512224 T NO 20005301 A PL 343678 A1 SK 15092000 A3 TR 200003065 T2 WO 9954299 A1	08-11-1999 31-07-2001 19-12-2000 28-10-1999 26-12-2001 28-08-2001 23-04-2002 08-12-2000 27-08-2001 10-05-2001 21-02-2001 28-10-1999
WO 9318765	A	30-09-1993	AT 175873 T AU 3761393 A AU 685389 B2 AU 3761493 A CA 2130836 A1 DE 69323183 D1 DE 69323183 T2 EP 0630241 A1 EP 0630242 A1 ES 2125976 T3 WO 9318765 A1 WO 9318766 A1 JP 7504673 T JP 7504674 T US 5547976 A	15-02-1999 21-10-1993 22-01-1998 21-10-1993 30-09-1993 04-03-1999 27-05-1999 28-12-1994 28-12-1994 16-03-1999 30-09-1993 30-09-1993 25-05-1995 25-05-1995 20-08-1996

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/506	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 31/12	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/14	A 6 1 P 31/14	
C 0 7 D 403/04	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 409/14	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 417/14	C 0 7 D 417/14	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (74)代理人 100106518
弁理士 松谷 道子
- (74)代理人 100116311
弁理士 元山 忠行
- (74)代理人 100122301
弁理士 富田 憲史
- (74)代理人 100127638
弁理士 志賀 美苗
- (72)発明者 ジャンパオロ・プラヴィ
イギリス、エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソソミスクライン
- (72)発明者 ロッセッラ・グイデッティ
イギリス、エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソソミスクライン
- (72)発明者 デイビッド・ハイ
イギリス、エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソソミスクライン
- (72)発明者 チャールズ・デイビッド・ハートリー
イギリス、エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソソミスクライン
- (72)発明者 ピーター・デイビッド・ハウズ
イギリス、エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソソミスクライン
- (72)発明者 デボラ・リネット・ジャクソン
イギリス、エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソソミスクライン
- (72)発明者 ピクトリア・ルーシー・ヘレン・ラブグローブ
イギリス、エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソソミスクライン
- (72)発明者 ブリトム・シャー
イギリス、エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソソミスクライン
- (72)発明者 マーティン・ジョン・スレイター

イギリス、エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者 カトリーナ・ジェーン・ウェアリング

イギリス、エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 CC34 CC62 CC92 DD03 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC48 BC82 BC84 GA04 GA07 GA08
GA10 MA01 MA04 MA52 NA01 NA14 ZB33 ZC20

【要約の続き】

アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルであり；

Cは、C₁～₆アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリルであり；

Dは、飽和または不飽和の置換されていてもよい6-員のヘテロサイクリック環であり；

Eは、水素またはC₁～₆アルキルであり；

Fは、水素、C₁～₆アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

Gは、水素、C₁～₆アルキル、ヘテロサイクリルアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである]

で示される新規抗ウイルス剤、またはその塩、溶媒和物もしくはエステル、その製造方法、および、HCV治療におけるその使用方法を提供する。