(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2017-2068
(P2017-2068A)
(43)公開日　平成29年1月5日(2017.1.5)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 471/14	(2006.01)	C07D	471/14	102	4B063
C07D 487/14	(2006.01)	C07D	487/14	CSP	4C050
C07D 519/00	(2006.01)	C07D	519/00	311	4C065
A61K 31/437	(2006.01)	A61K	31/437	ZNA	4C072
A61K 31/4985	(2006.01)	A61K	31/4985		4C084

審査請求 有　請求項の数 2　OL　（全 680 頁）　最終頁に続く

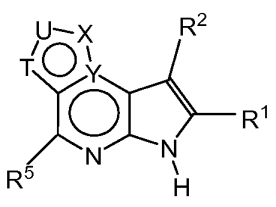
(21)出願番号　特願2016-151711 (P2016-151711)
(22)出願日　平成28年8月2日 (2016.8.2)
(62)分割の表示　特願2014-171336 (P2014-171336)の分割
原出願日　平成22年12月1日 (2010.12.1)
(31)優先権主張番号　61/265,563
(32)優先日　平成21年12月1日 (2009.12.1)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　61/364,116
(32)優先日　平成22年7月14日 (2010.7.14)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　512212195
アッヴィ・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国、イリノイ・６００６４、ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロード・１
(74)代理人　110001173
特許業務法人川口國際特許事務所
(72)発明者　ニール・ウイシヤート
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０１５２２、ジエフアーソン、スターリング・ロード・４０６
(72)発明者　マリア・エイ・アージリアデイ
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０１７７８、ウエイランド、メイン・ストリート・２７３

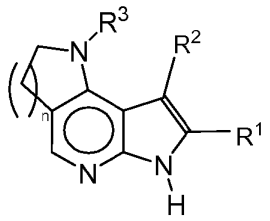
最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規な三環式化合物

(57)【要約】　（修正有）
【課題】１種以上の蛋白質キナーゼの活性を阻害して、免疫学的及び腫瘍学的状態を治療するために有用な化合物の提供。
【解決手段】式（Ｉ）及び式（ＩＩ）で表される化合物、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、生物活性代謝産物、立体異性体および異性体。



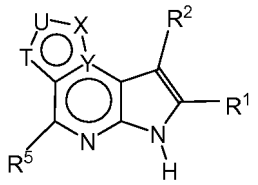
式 (I)



式 (II)

（ＴはＮ又は置換炭素；ＵはＮ又は置換炭素等；ＸはＮ又は置換炭素等、ＹはＮ又はＣの組み合わせ；Ｒ1～Ｒ３、及びＲ５は、各々独立してＨ又は置換基）
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



式 (I)

の化合物、該化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、生物活性代謝産物、立体異性体および異性体（式中、
ＴはＮであり、ＵはＮであり、ＸはＣＲ^{3}でありならびにＹはＮであり；または
ＴはＣＲ^{6}であり、ＵはＮであり、ＸはＣＲ^{3}でありならびにＹはＮであり；または
ＴはＮであり、ＵはＣＲ^{4}であり、ＸはＣＲ^{3}でありならびにＹはＮであり；または
ＴはＣＲ^{6}であり、ＵはＣＲ^{4}であり、ＸはＣＲ^{3}でありならびにＹはＮであり；または
ＴはＣＲ^{6}であり、ＵはＮであり、ＸはＮＲ^{3}でありならびにＹはＣであり；または
ＴはＯであり、ＵはＮであり、ＸはＣＲ^{3}でありならびにＹはＣであり；または
ＴはＮＲ^{6}であり、ＵはＮであり、ＸはＣＲ^{3}でありならびにＹはＣであり；または
ＴはＣＲ^{6}であり、ＵはＣＲ^{4}であり、ＸはＮＲ^{3}でありならびにＹはＣであり；または
ＴはＳであり、ＵはＮであり、ＸはＣＲ^{3}でありならびにＹはＣであり；または
ＴはＮであり、ＵはＣＲ^{4}であり、ＸはＮＲ^{3}でありならびにＹはＣであり；または
ＴはＮであり、ＵはＮであり、ＸはＮＲ^{3}でありならびにＹはＣであり；
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、およびＲ^{5}は、それぞれ独立して、水素、重水素、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、ハロゲン、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（ＯＨ）Ｒ^{a}Ｒ^{b}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{b}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリル、もしく場合によって置換された（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリールであり；
ここで、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）を有する部分において、窒素、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）が、窒素によって連結された場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルまたは場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；
Ｒ^{3}は、水素、場合によって置換された架橋（Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、場合によって置換された架橋（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリル、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$）アルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$）シクロアルケニル、場合によって置換された（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリール、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルであり；または
Ｒ^{3}は、－Ａ－Ｄ－Ｅ－Ｇであり、ここで、
Ａは、結合、－Ｃ（Ｏ）－、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニレン、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニレン、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$）シクロアルキレン、場合によ

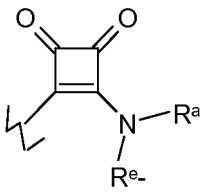
って置換された（C_2－C_6）ヘテロシクリレン、－C（O）N（R^a）－R^e－、－N（R^a）C（O）－R^e－、－O－R^e－、－N（R^a）－R^e－、－S－R^e－、S（O）$_2$－R^e－、－S（O）R^e－、－C（O－R^a）（R^b）－R^e－、－S（O）$_2$N（R^a）－R^e－、－N（R^a）S（O）$_2$－R^e－もしくは－N（R^a）C（O）N（R^b）－R^e－であり；

Dは、場合によって置換された（C_1－C_8）アルキレン、場合によって置換された架橋（C_5－C_{12}）シクロアルキレン、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキレン、場合によって置換された架橋（C_5－C_{10}）シクロアルケニレン、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルケニレン、場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリーレン、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリーレン、場合によって置換された架橋（C_2－C_{10}）ヘテロシクリレンもしくは場合によって置換された（C_2－C_{10}）ヘテロシクリレンであり；

Eは、結合、－R^e－、－R^e－C（＝NCN）－R^e－、－R^e－C（O）－R^e－、－R^e－C（O）C（O）－R^e－、－R^e－C（O）O－R^e－、－R^e－C（O）C（O）N（R^a）－R^e－、－R^e－N（R^a）－C（O）C（O）－R^e－、－R^e－O－R^e－、－R^e－S（O）$_2$－R^e－、－R^e－S（O）－R^e－、－R^e－S－R^e－、－R^e－N（R^a）－R^e－、＝N－R^e－、－R^e－N（R^a）C（O）－R^e－、－R^eC（O）N（R^a）R^e－、－R^e－OC（O）N（R^a）－R^e－、－R^e－N（R^a）C（O）OR^e－、－R^e－OC（O）－R^e、－R^e－OC（O）－O－R^e、－R^e－N（R^a）C（O）N（R^b）－R^e－、－R^e－N（R^a）S（O）$_2$－R^e－、－R^e－S（O）$_2$N（R^a）－R^e－もしくは－R^e－N（R^a）S（O）$_2$N（R^a）－R^e－であり；または

Eは、

【化２】



であり；

ここで、すべての場合に、Eは、Dにおける炭素または窒素原子に連結されており；

Gは、水素、重水素、－N（R^a）（R^b）、ハロゲン、－OR^a、－SR^a、－S（O）R^a、－S（O）$_2R^a$、－NO_2、－C（O）OR^a、－CN、－C（O）N（R^a）（R^b）、－N（R^a）C（O）R^b、－N（R^a）C（O）OR^b、－OC（O）N（R^a）、－N（R^a）C（O）N（R^b）$_2$、－C（O－R^a）（R^b）$_2$、－C（O）R^a、－CF_3、－OCF_3、－N（R^a）S（O）$_2R^b$、－S（O）$_2$N（R^a）（R^b）、－S（O）$_2$N（R^a）C（O）R^b、場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキル、場合によって置換された－（C_2－C_6）アルケニル、場合によって置換された－（C_2－C_6）アルキニル、場合によって置換された－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、場合によって置換された－（C_1－C_{10}）ヘテロアリール、場合によって置換された－（C_1－C_{10}）ヘテロシクリル、場合によって置換された－（C_6－C_{10}）アリールであり；

ここで、－N（R^a）（R^b）を有する部分において、窒素、R^aおよびR^bは、－N（R^a）（R^b）が、窒素によって連結された場合によって置換された（C_2－C_{10}）ヘテロシクリルもしくは場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

R^4およびR^6は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、重水素、CF_3、CHF_2、CH_2F、CH_2CF_3、C（O）OH、C（O）OCH_3、CN、場合によって置換された架橋（C_5－C_{12}）シクロアルキル基、場合によって置換された架橋（C_2－C_1

$_{0}$）ヘテロシクリル基、場合によって置換された（C_1－C_8）アルキル、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキル、場合によって置換された（C_3－C_8）シクロアルケニル、場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリール、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリール、場合によって置換された（C_2－C_{10}）ヘテロシクリルもしくは－Ｊ－Ｌ－Ｍ－Ｑであり；

ここで：

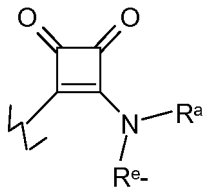
Ｊは、結合、－Ｃ（Ｏ）－、場合によって置換された（C_1－C_6）アルキレン、場合によって置換された（C_2－C_6）アルケニレン、場合によって置換された（C_2－C_6）アルキニレン、場合によって置換された（C_3－C_{12}）シクロアルキレン、場合によって置換された（C_2－C_6）ヘテロシクリレン、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）－R^e－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）－R^e－、－Ｏ－R^e－、－Ｎ（R^a）－R^e－、－Ｓ－R^e－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^e－、－Ｓ（Ｏ）R^e－、－Ｃ（Ｏ－R^a）（R^b）－R^e－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^a）－R^e－、－Ｎ（R^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－R^e－もしくは－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^b）－R^e－であり；

Ｌは、結合、場合によって置換された（C_1－C_8）アルキレン、場合によって置換された架橋（C_5－C_{12}）シクロアルキレン、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキレン、場合によって置換された架橋（C_5－C_{10}）シクロアルケニレン、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルケニレン、場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリーレン、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリーレン、場合によって置換された架橋（C_2－C_{10}）ヘテロシクリレンもしくは場合によって置換された（C_2－C_{10}）ヘテロシクリレンであり；

Ｍは、結合、－R^e－、－R^e－Ｃ（Ｏ）－R^e－、－R^e－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）－R^e－、－R^e－Ｃ（Ｏ）Ｏ－R^e－、－R^e－ＯＣ（Ｏ）－R^e、－R^e－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）－R^e－、－R^e－Ｎ（R^a）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）－R^e－、－R^e－Ｏ－R^e－、－R^e－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^e－、－R^e－Ｓ（Ｏ）－R^e－、－R^e－Ｓ－R^e－、－R^e－Ｎ（R^a）－R^e－、－R^e－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）－R^e－、－R^e－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）R^e－、－R^e－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（R^a）－R^e－、－R^e－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^e－、－R^e－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^b）－R^e－、－R^e－Ｎ（R^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－R^e－もしくは－R^e－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^a）－R^e－であり；または

Ｍは、

【化３】



であり；

ここで、すべての場合に、Ｍは、Ｌにおける炭素もしくは窒素原子に連結されており；

Ｑは、水素、重水素、－Ｎ（R^a）（R^b）、ハロゲン、－ＯR^a、－ＳR^a、－Ｓ（Ｏ）R^a、－Ｓ（Ｏ）$_2R^a$、－NO_2、－Ｃ（Ｏ）ＯR^a、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）R^b、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）ＯR^b、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^b）$_2$、－Ｃ（Ｏ－R^a）（R^b）$_2$、－Ｃ（Ｏ）R^a、－CF_3、－ＯCF_3、－Ｎ（R^a）Ｓ（Ｏ）$_2R^b$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）R^b、場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキル、場合によって置換された－（C_2－C_6）アルケニル、場合によって置換された（C_2－C_6）アルキニル、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキル、場合によって置換された－（C_1－C_{10}）ヘテロアリール、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロシクリル、場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリールであり；

ここで、－Ｎ（R^a）（R^b）を有する部分において、窒素、R^aおよびR^bは、－Ｎ

（R^a）（R^b）が、窒素によって連結された場合によって置換された（C_2－C_{10}）ヘテロシクリルまたは場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、水素、重水素、ＣＮ、場合によって置換された（C_1－C_{10}）アルキル、場合によって置換された（C_2－C_{10}）アルケニル、場合によって置換された（C_2－C_{10}）アルキニル、場合によって置換された（C_1－C_{10}）アルキル－Ｏ－（C_1－C_{10}）アルキル、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキル、場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリール、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリール、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロシクリル、場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキレン－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキレン－（C_6－C_{10}）アリール、場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキレン－（C_1－C_{10}）ヘテロアリール、もしくは場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキレン－（C_1－C_{10}）ヘテロシクリルであり；ならびに

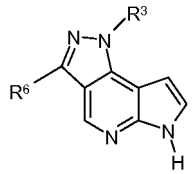
それぞれの出現についてR^eは、独立して、結合、場合によって置換された（C_1－C_{10}）アルキレン、場合によって置換された（C_2－C_{10}）アルケニレン、場合によって置換された（C_2－C_{10}）アルキニレン、場合によって置換された－（C_1－C_{10}）アルキレン－Ｏ－（C_1－C_{10}）アルキレン基、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキレン、場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリーレン、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリーレン、もしくは場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロシクリレンであり；

但し、ＴがＮであり、ＮがＣR^4であり、ＸがＮR^3でありならびにＹがＣである場合、R^4はＯＨではなく；

但し、ＴがＮであり、ＵがＣR^4であり、ＸがＮR^3でありならびにＹがＣである場合、R^1はＨであり；

但し、前記化合物が、

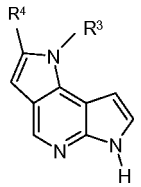
【化４】



である場合、R^3は、上記のとおりに定義されておりならびにR^6は、窒素原子または酸素原子によってピラゾール環に連結されておらず、ならびに

但し、前記化合物が、

【化５】



である場合、R^3が、Ｈ、CH_3、または－Ｃ（Ｏ）ＯＨである場合、R^4は、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣH_2ＣH_3、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－場合によって置換されたフェニル、－ＮＨＣ（Ｏ）－場合によって置換されたフェニルまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－フェニルでない。）。

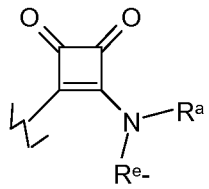
【請求項２】

R^3が、－Ａ－Ｄ－Ｅ－Ｇであり、ならびに

Ａが、結合、場合によって置換された（C_1－C_6）アルキレン、場合によって置換された（C_3－C_{12}）シクロアルキレンまたは場合によって置換された（C_2－C_6）ヘテロシクリレンである、

請求項１の化合物。

【請求項３】
R^3が、－Ａ－Ｄ－Ｅ－Ｇであり、ならびにＤが、場合によって置換された（C_1－C_8）アルキレン、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキレン、場合によって置換された架橋（C_5－C_{10}）シクロアルケニレン、場合によって置換された（C_3－C_{10}）架橋ヘテロシクリレンまたは場合によって置換された（C_2－C_{10}）ヘテロシクリレンである、請求項１の化合物。
【請求項４】
Ｄが、場合によって置換された（C_1－C_6）アルキレン、場合によって置換された（C_3－C_6）シクロアルキレン、場合によって置換されたビシクロ［２．２．２］オクタニ－１－イル、場合によって置換された２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン、場合によって置換された２，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン、場合によって置換されたオクタヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール、場合によって置換されたオクタヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピリジン、場合によって置換された１，４－ジアゼパン、場合によって置換されたクバン、場合によって置換された１，４－ジオキサン－スピロ［４．４］ノナン、場合によって置換された２，５－ジアザスピロ［３，５］ノナン、場合によって置換されたピペリジン、場合によって置換されたピペラジン、場合によって置換されたピロリジン、場合によって置換されたテトラヒドロフランまたは場合によって置換されたテトラヒドロピランである、請求項３の化合物。
【請求項５】
R^3が、－Ａ－Ｄ－Ｅ－Ｇであり、ならびにＥが、結合、$-R^e-$、$-R^e-C(O)-R^e-$、$-R^e-O-R^e-$、$-R^e-S(O)_2-R^e-$、$-R^e-N(R^a)-R^e-$、$=N-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)O-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$、$-R^eC(O)N(R^a)R^e-$、$-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$、$-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)S(O)_2N(R^a)-R^e-$、$-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$、$-R^e-C(O)O-R^e$、$-R^e-OC(O)-R^e$；または
【化６】



であり；
ここで、
それぞれの出現についてR^aは、独立して、水素、ＣＮ、場合によって置換された（C_1－C_{10}）アルキルまたは場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキレン－（C_3－C_{10}）シクロアルキルであり、ならびに
それぞれの出現についてR^eは、独立して、結合、場合によって置換された（C_1－C_{10}）アルキレン、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキレン、場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリーレン、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリーレン、または場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロシクリレンである、請求項１の化合物。
【請求項６】
R^3が、－Ａ－Ｄ－Ｅ－Ｇであり、ならびにＧが、水素、重水素、$-N(R^a)(R^b)$、ハロゲン、$-OR^a$、$-S(O)_2R^a$、－ＣＮ、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)R^b$、$-CF_3$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキル、場合によって置換された－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、場合によって置換された－（C_1－C_{10}）ヘテロアリール、場合によって置換された－（C_1－C_{10}）ヘテロシクリル、または場合によって置換された－（C_6

－Ｃ$_{10}$）アリールであり；
ここで、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）を有する部分において、窒素、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）が、窒素によって連結された場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルまたは場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；
Ｒ^{a}は、独立して、水素、ＣＮ、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）アルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、または場合によって置換された（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリールである、請求項１の化合物。
【請求項７】
Ｇが、水素、重水素、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、ハロゲン、－ＯＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）２Ｒ^{a}、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b}、－ＣＦ$_{3}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、場合によって置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$）アルキル、場合によって置換された－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、場合によって置換されたアゼパニル、場合によって置換されたアゼチジニル、場合によって置換されたベンゾ［ｄ］イソオキサゾリル、場合によって置換された４，５－ジヒドロイソオキサゾリル、場合によって置換されたイソチアゾリジニル、場合によって置換されたイソチアゾリル、場合によって置換されたイソオキサゾリル、場合によって置換されたモルホリニル、場合によって置換されたオキサジアゾリル、場合によって置換されたオキサゾリル、場合によって置換されたオキセタニル、場合によって置換されたフェニル、場合によって置換されたピペラジニル、場合によって置換されたピペリジニル、場合によって置換されたピラジニル、場合によって置換されたピラゾリル、場合によって置換されたピリダジニル、場合によって置換されたピリジニル、場合によって置換されたピリミジニル、場合によって置換されたピロリジニル、場合によって置換されたピロリル、場合によって置換されたテトラヒドロフラニル、場合によって置換されたテトラヒドロピラニル、場合によって置換されたテトラヒドロチオピラニル、場合によって置換されたチエニル、場合によって置換されたチオモルホリニル、場合によって置換された１，１－ジオキソ－チオモルホリニル、場合によって置換されたチアゾリルまたは場合によって置換されたトリアゾリルである、請求項６の化合物。
【請求項８】
Ｒ^{3}が、水素、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$）アルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、または場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルである、請求項１の化合物。
【請求項９】
Ｒ^{6}が、－Ｊ－Ｌ－Ｍ－Ｑであり、ならびにＪが、結合、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン、または場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニレンである、請求項１の化合物。
【請求項１０】
Ｒ^{6}が、－Ｊ－Ｌ－Ｍ－Ｑであり、ならびにＬが、結合、または場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$）アルキレンである、請求項１の化合物。
【請求項１１】
Ｒ^{6}が、－Ｊ－Ｌ－Ｍ－Ｑであり、ならびにＭが、結合、－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｏ－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｓ（Ｏ）－Ｒ^{e}－、Ｒ^{e}－Ｓ－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{e}－、または－Ｒ^{e}－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－であり；ここで、すべての場合に、Ｍは、Ｌにおける炭素または窒素原子に連結されている、請求項１の化合物。
【請求項１２】
Ｒ^{6}が、－Ｊ－Ｌ－Ｍ－Ｑであり、ならびにＱが、水素、重水素、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、ハロゲン、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－ＮＯ$_{2}$、－

Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{b}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ－Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b}、場合よって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリル、場合によって置換された（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリールであり；

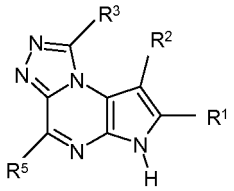
ここで、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）を有する部分において、窒素、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）が、窒素によって連結された場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルまたは場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、それぞれ独立して、水素、重水素、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）アルケニル、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$）シクロアルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリール、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、または場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルである、請求項１の化合物。

【請求項１３】

ＴがＮであり、ＵがＮであり、ＸがＣＲ^{3}であり、およびＹがＮであり、ならびに式（Ｉａ）

【化７】



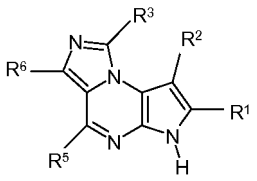
式(Ia)

の化合物を形成する、請求項１の化合物。

【請求項１４】

ＴがＣＲ^{6}であり、ＵがＮであり、ＸがＣＲ^{3}であり、およびＹがＮであり、ならびに式（Ｉｂ）

【化８】



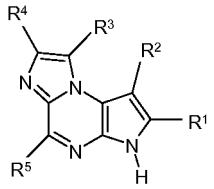
式(Ib)

の化合物を形成する、請求項１の化合物。

【請求項１５】

ＴがＮであり、ＵがＣＲ^{4}であり、ＸがＣＲ^{3}であり、およびＹがＮであり、ならびに式（Ｉｃ）

【化９】



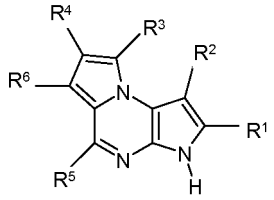
式(Ic)

の化合物を形成する、請求項１の化合物。

【請求項１６】

ＴがＣＲ^{6}であり、ＵがＣＲ^{4}であり、ＸがＣＲ^{3}であり、およびＹがＮであり、ならびに式（Ｉｄ）

【化１０】



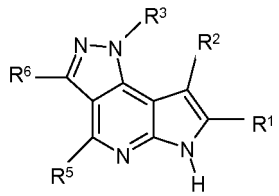
式(Id)

の化合物を形成する、請求項１の化合物。

【請求項１７】

ＴがＣＲ^{6}であり、ＵがＮであり、ＸがＮＲ^{3}であり、およびＹがＣであり、ならびに式（Ｉｅ）

【化１１】



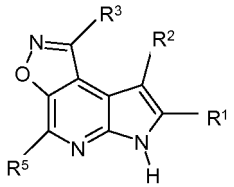
式(Ie)

の化合物を形成する、請求項１の化合物。

【請求項１８】

ＴがＯであり、ＵがＮであり、ＸがＣＲ^{3}であり、およびＹがＣであり、ならびに式（Ｉｆ）

【化１２】



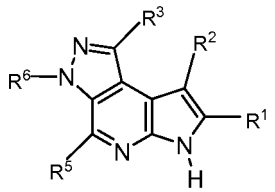
式(If)

の化合物を形成する、請求項１の化合物。

【請求項１９】

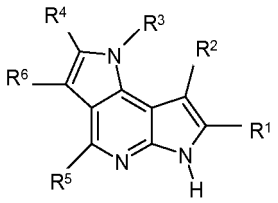
ＴがＮＲ^{6}であり、ＵがＮであり、ＸがＣＲ^{3}であり、およびＹがＣであり、ならびに

式（Ｉｇ）
【化１３】



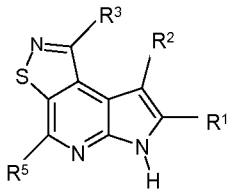
式 (Ig)

の化合物を形成する、請求項１の化合物。
【請求項２０】
ＴがＣＲ^{6}であり、ＵがＣＲ^{4}であり、ＸがＮＲ^{3}であり、およびＹがＣであり、ならびに式（Ｉｈ）
【化１４】



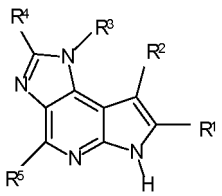
式 (Ih)

の化合物を形成する、請求項１の化合物。
【請求項２１】
ＴがＳであり、ＵがＮであり、ＸがＣＲ^{3}であり、およびＹがＣであり、ならびに式（Ｉｉ）
【化１５】



式 (Ii)

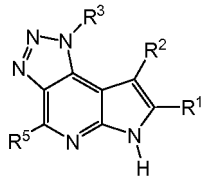
の化合物を形成する、請求項１の化合物。
【請求項２２】
ＴがＮであり、ＵがＣＲ^{4}であり、ＸがＮＲ^{3}であり、およびＹがＣであり、ならびに式（Ｉｊ）
【化１６】



式 (Ij)

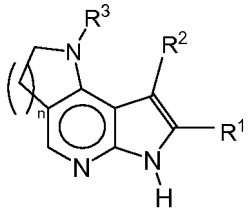
の化合物を形成する、請求項１の化合物。
【請求項２３】
ＴがＮであり、ＵがＮであり、ＸがＮＲ^{3}であり、およびＹがＣであり、ならびに式（

Ｉｋ）
【化１７】



式(Ik)

の化合物を形成する、請求項１の化合物。
【請求項２４】
式（ＩＩ）の化合物であって、化合物は
【化１８】



式(II)

該化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、生物学的に活性な代謝産物、立体異性体および異性体であり、式中、
R^1、およびR^2は、独立して、水素、重水素、－Ｎ（R^a）（R^b）、ハロゲン、－OR^a、－SR^a、－Ｓ（Ｏ）R^a、－Ｓ（Ｏ）$_2R^a$、－NO_2、－Ｃ（Ｏ）OR^a、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）R^a、－Ｃ（ＯＨ）R^aR^b、－Ｎ（R^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－R^b、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^a）（R^b）、－CF_3、－OCF_3、場合によって置換された（C_1－C_6）アルキル、場合によって置換された（C_2－C_6）アルケニル、場合によって置換された（C_2－C_6）アルキニル、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキル、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリール、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロシクリル、もしくは場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリールであり；
ここで、－Ｎ（R^a）（R^b）を有する部分において、窒素、R^aおよびR^bは、－Ｎ（R^a）（R^b）が、窒素によって連結された場合によって置換された（C_2－C_{10}）ヘテロシクリルまたは場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；
R^3は、水素、場合によって置換された架橋（C_5－C_{12}）シクロアルキル、場合によって置換された架橋（C_2－C_{10}）ヘテロシクリル、場合によって置換された（C_1－C_8）アルキル、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキル、場合によって置換された（C_3－C_8）シクロアルケニル、場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリール、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリール、場合によって置換された（C_2－C_{10}）ヘテロシクリルであり；または
R^3は、－Ａ－Ｄ－Ｅ－Ｇであり、ここで、
Ａは、結合、－Ｃ（Ｏ）－、場合によって置換された（C_1－C_6）アルキレン、場合によって置換された（C_2－C_6）アルケニレン、場合によって置換された（C_2－C_6）アルキニレン、場合によって置換された（C_3－C_{12}）シクロアルキレン、場合によって置換された（C_2－C_6）ヘテロシクリレン、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）－R^e－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）－R^e－、－Ｏ－R^e－、－Ｎ（R^a）－R^e－、－Ｓ－R^e－、－Ｓ（Ｏ）$_2R^e$－、－Ｓ（Ｏ）R^e－、－Ｃ（Ｏ－R^a）（R^b）－R^e－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^a）－R^e－、－Ｎ（R^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－R^e－もしくは－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ

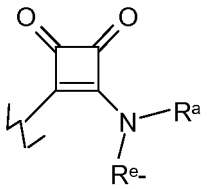
（R^b）－R^e－であり；

Dは、場合によって置換された（C_1－C_8）アルキレン、場合によって置換された架橋（C_5－C_{12}）シクロアルキレン、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキレン、場合によって置換された架橋（C_5－C_{10}）シクロアルケニレン、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルケニレン、場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリーレン、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリーレン、場合によって置換された架橋（C_2－C_{10}）ヘテロシクリレンもしくは場合によって置換された（C_2－C_{10}）ヘテロシクリレンであり；

Eは、結合、－R^e－、－R^e－C（＝NCN）－R^e－、－R^e－C（O）－R^e－、－R^e－C（O）C（O）－R^e－、－R^e－C（O）O－R^e－、－R^e－C（O）C（O）N（R^a）－R^e－、－R^e－N（R^a）－C（O）C（O）－R^e－、－R^e－O－R^e－、－R^e－S（O）$_2$－R^e－、－R^e－S（O）－R^e－、－R^e－S－R^e－、－R^e－N（R^a）－R^e－、＝N－R^e－、－R^e－N（R^a）C（O）－R^e－、－R^eC（O）N（R^a）R^e－、－R^e－OC（O）N（R^a）－R^e－、－R^e－N（R^a）C（O）OR^e－、－R^e－OC（O）－R^e、－R^e－OC（O）－O－R^e、－R^e－N（R^a）C（O）N（R^b）－R^e－、－R^e－N（R^a）S（O）$_2$－R^e－、－R^e－S（O）$_2$N（R^a）－R^e－，または－R^e－N（R^a）S（O）$_2$N（R^a）－R^e－であり；または

Eは、

【化１９】



であり；

ここで、すべての場合に、Eは、Dにおける炭素または窒素原子に連結されており；

Gは、水素、重水素、－N（R^a）（R^b）、ハロゲン、－OR^a、－SR^a、－S（O）R^a、－S（O）$_2R^a$、－NO_2、－C（O）OR^a、－CN、－C（O）N（R^a）（R^b）、－N（R^a）C（O）R^b、－N（R^a）C（O）OR^b、－OC（O）N（R^a）、－N（R^a）C（O）N（R^b）$_2$、－C（O－R^a）（R^b）$_2$、－C（O）R^a、－CF_3、－OCF_3、－N（R^a）S（O）$_2R^b$、－S（O）$_2$N（R^a）（R^b）、－S（O）$_2$N（R^a）C（O）R^b、場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキル、場合によって置換された－（C_2－C_6）アルケニル、場合によって置換された－（C_2－C_6）アルキニル、場合によって置換された－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、場合によって置換された－（C_1－C_{10}）ヘテロアリール、場合によって置換された－（C_1－C_{10}）ヘテロシクリル、場合によって置換された－（C_6－C_{10}）アリールであり；

ここで、－N（R^a）（R^b）を有する部分において、窒素、R^aおよびR^bは、－N（R^a）（R^b）が、窒素によって連結された場合によって置換された（C_2－C_{10}）ヘテロシクリルまたは場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、水素、重水素、CN、場合によって置換された（C_1－C_{10}）アルキル、場合によって置換された（C_2－C_{10}）アルケニル、場合によって置換された（C_2－C_{10}）アルキニル、場合によって置換された（C_1－C_{10}）アルキル－O－（C_1－C_{10}）アルキル、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキル、場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリール、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリール、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロシクリル、場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキレン－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキレン－（C_6－C_{10}

）アリール、場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキレン－（C_1－C_{10}）ヘテロアリール、もしくは場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキレン－（C_1－C_{10}）ヘテロシクリルであり；ならびに

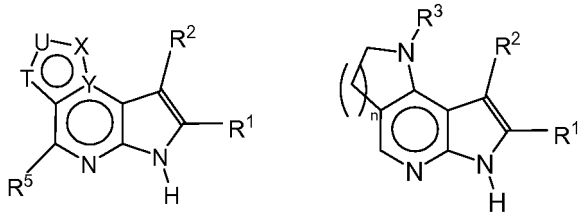
それぞれの出現についてR^eは、独立して、結合、場合によって置換された（C_1－C_{10}）アルキレン、場合によって置換された（C_2－C_{10}）アルケニレン、場合によって置換された（C_2－C_{10}）アルキニレン、場合によって置換された－（C_1－C_{10}）アルキレン－O－（C_1－C_{10}）アルキレン基、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキレン、場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリーレン、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリーレン、もしくは場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロシクリレンである

式（ＩＩ）の化合物。

【請求項２５】

医薬組成物であって、請求項１に定義される式（Ｉ）または請求項２４に定義される式（ＩＩ）の化合物、

【化２０】



式 (I)　　式 (II)

薬学的に許容される担体および賦形剤、ならびにサイトカイン抑制性抗炎症薬、他のヒトサイトカインまたは増殖因子に対する抗体またはそれらの拮抗薬、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－２１、ＩＬ－２３、インターフェロン、ＥＭＡＰ－ＩＩ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＦＧＦ、ＰＤＧＦ、ＣＴＬＡまたはこれらのリガンド（ＣＤ１５４を含む）、ＨＵＭＩＲＡ（商標）、ＲＥＭＩＣＡＤＥ（商標）、ＳＩＭＰＯＮＩ（商標）（ゴリムマブ）、ＣＩＭＺＩＡ（商標）、ＡＣＴＥＭＲＡ（商標）、ＣＤＰ５７１、可溶性ｐ５５またはｐ７５ＴＮＦ受容体、ＥＮＢＲＥＬ（商標）、Ｌｅｎｅｒｃｅｐｔ、ＴＮＦα変換酵素阻害剤、ＩＬ－１阻害剤、インターロイキン１１、ＩＬ－１８拮抗薬、ＩＬ－１２拮抗薬、ＩＬ－１２抗体、可溶性ＩＬ－１２受容体、ＩＬ－１２結合タンパク質、非欠失抗ＣＤ４阻害剤ＦＫ５０６、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、ＮＳＡＩＤ、イブプロフェン、コルチコステロイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作動薬、ＩＬ－１β変換酵素阻害剤、Ｔ細胞シグナル伝達阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、６－メルカプトプリン、誘導体ｐ７５ＴＮＦＲＩｇＧ、ｓＩＬ－１ＲＩ、ｓＩＬ－１ＲＩＩ、ｓＩＬ－６Ｒ、セレコキシブ、硫酸ヒドロキシクロロキン、ロフェコキシブ、インフリキシマブ、ナプロキセン、バルデコキシブ、スルファサラジン、メロキシカム、酢酸塩、チオリンゴ酸金ナトリウム、アスピリン、トリアムシノロンアセトニド、プロポキシフェンナプシレート／ａｐａｐ、葉酸塩、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナクナトリウム、オキサプロジン、オキシコドンＨＣｌ、酒石酸水素ヒドロコドン／ａｐａｐ、ジクロフェナクナトリウム／ミソプロストール、フェンタニル、アナキンラ、トラマドールＨＣｌ、サルサラート、スリンダク、シアノコバラミン／ｆａ／ピリドキシン、アセトアミノフェン、アレンドロン酸ナトリウム、硫酸モルヒネ、塩酸リドカイン、インドメタシン、硫酸グルコサミン／コンドロイチン、アミトリプチリンＨＣｌ、スルファジアジン、オキシコドンＨＣｌ／アセトアミノフェン、オロパタジンＨＣｌ　ミソプロストール、ナプロキセンナトリウム、オメプラゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ、ＩＬ－１ＴＲＡＰ、ＭＲＡ、ＣＴＬＡ４－ＩＧ、ＩＬ－１８ＢＰ、抗－ＩＬ－

１２、抗－ＩＬ１５、ＶＸ－７４０、ロフルミラスト、ＩＣ－４８５、ＣＤＣ－８０１、Ｓ１Ｐ１作動薬、ＦＴＹ７２０、ＰＫＣファミリー阻害剤、ルボキシスタウリン、ＡＥＢ－０７１、メソプラム、メトトレキサート、レフルノミド、コルチコステロイド、ブデソニド、デキサメタゾン、スルファサァジン、５－アミノサリチル酸、オルサラジン、ＩＬ－１β変換酵素阻害剤、ＩＬ－１ｒａ、Ｔ細胞シグナル伝達阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、６－メルカプトプリン、ＩＬ－１１、メサラミン、プレドニゾン、アザチオプリン、メルカプトプリン、インフリキシマブ、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、ジフェノキシレート／アトロプ硫酸塩、ロペラミド塩酸塩、オメプラゾール、葉酸塩、シプロフロキサシン／デキストロース－水、ヒドロコドン酒石酸水素／ａｐａｐ、テトラサイクリン塩酸塩、フルオシノニド、メトロニダゾール、チメロサール／ホウ酸、コレスチラミン／ショ糖、シプロフロキサシン塩酸塩、ヒオスシアミン硫酸塩、メペリジン塩酸塩、ミダゾラム塩酸塩、オキシコドンＨＣｌ／アセトアミノフェン、プロメタジン塩酸塩、リン酸ナトリウム、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、ポリカルボフィル、ナプシル酸プロポキシフェン、ヒドロコルチゾン、総合ビタミン剤、バルサラジド二ナトリウム、リン酸コデイン／ａｐａｐ、コレセベラムＨＣｌ、シアノコバラミン、葉酸、レボフロキサシン、ナタリズマブ、インターフェロン－ガンマ、メチルプレドニゾロン、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、メトトレキサート、４－アミノピリジン、チザニジン、インターフェロン－β１ａ、ＡＶＯＮＥＸ（登録商標）、インターフェロンβ１ｂ、ＢＥＴＡＳＥＲＯＮ（登録商標）、インターフェロンα－ｎ３、インターフェロン－α、インターフェロンβ１Ａ－ＩＦ、Ｐｅｇインターフェロンα２ｂ、コポリマー１、ＣＯＰＡＸＯＮＥ（登録商標）、高圧酸素、静脈免疫グロブリン、クラブリビン、シクロスポリン、ＦＫ５０６、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、ＮＳＡＩＤ、コルチコステロイド、プレドニゾロン、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作動薬、抗炎症サイトカイン、インターフェロン－β、ＩＦＮβＩａ、ＩＦＮβＩｂ、コパクソン、コルチコステロイド、カスパーゼ阻害剤、カスパーゼ－１の阻害剤、ＣＤ４０リガンドおよびＣＤ８０に対する抗体、アレムツヅマブ、ドロナビノール、ダクリツマブ、ミトキサントロン、キサリプロデン塩酸塩、ファムプリジン、酢酸グラチラマー、ナタリツマブ、シンナビドール、α－イムノカインＮＮＳ０３、ＡＢＲ－２１５０６２、アレルギＸ．ＭＳ、ケモカイン受容体拮抗薬、ＢＢＲ－２７７８、カラグアリン、ＣＰＩ－１１８９、リポソーム封入ミトキサントロン、ＴＨＣ．ＣＢＤ、カンナビノイド作動薬、ＭＢＰ－８２９８、メソプラム、ＭＮＡ－７１５、抗－ＩＬ－６受容体抗体、ニューロバクス、ピルフェニドンアロトラップ１２５８（ＲＤＰ－１２５８）、ｓＴＮＦ－Ｒ１、タラミパネル、テリフルノミド、ＴＧＦ－ベータ２、チプリモチド、ＶＬＡ－４拮抗薬、インターフェロンガンマ拮抗薬、ＩＬ－４作動薬、ジクロフェナク、ミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、メトトレキセート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、エタネルセプト、ロフェコキシブ、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メチルプレドニゾロン、インドメタシン、硫酸ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、スリンダク、ベタメタゾン二プロピオン酸塩増量、インフリキシマブ、メトトレキセート、葉酸塩、トリアムシノロンアセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾロン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシポトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナクナトリウム／ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、チオリンゴ酸金ナトリウム、酒石酸水素ヒドロコドン／ａｐａｐ、リセドロン酸ナトリウム、スルファジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、およびエファリズマブ、ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、インドメタシン、ＣＯＸ２阻害剤、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ヒドロキシクロロキン、ステロイド、プレドニゾン、ブデソニド、デキサメタゾン、細胞傷害剤、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、ＰＤＥ４の阻害剤、プリン合成阻害剤、スルファサラジン、５－アミノサリチル酸、オルサラジン、Ｉｍｕｒａｎ（登録商標）、ＣＴＬＡ

－４－ＩｇＧ、抗－Ｂ７ファミリー抗体、抗－ＰＤ－１ファミリー抗体、抗－サイトカイン抗体、フォノトリズマブ、抗－ＩＦＮｇ抗体、抗－受容体受容体抗体、抗ＩＬ－６受容体抗体、Ｂ細胞表面分子に対する抗体、ＬＪＰ３９４、リツキシマブ、抗ＣＤ２０抗体、ならびにリンフォスタット－Ｂからなる群から選択される第２の治療薬を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【０００１】

本発明は、新規なクラスの化合物、このような化合物を含む医薬組成物、および異常なまたは脱制御されたキナーゼ活性と関連する疾患または障害、特に、Ｊａｋ１、Ｊａｋ２、Ｊａｋ３、Ｔｙｋ２、ＫＤＲ、Ｆｌｔ－３、ＣＤＫ２、ＣＤＫ４、ＴＡＮＫ、Ｔｒｋ、ＦＡＫ、Ａｂｌ、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、ｃＭｅｔ、ｂ－ＲＡＦ、ＦＧＦＲ３、ｃ－ｋｉｔ、ＰＤＧＦ－Ｒ、Ｓｙｋ、ＢＴＫ、ＣＳＦ１Ｒ、ＰＫＣキナーゼまたはオーロラキナーゼの異常な活性化と関連する疾患または障害を治療または予防するためにこのような化合物を使用する方法を提供する。

【０００２】

タンパク質キナーゼは、多種多様な細胞プロセスの制御および細胞機能の維持に中心的な役割を果たすタンパク質の大きなファミリーに相当する。これらのキナーゼの部分的で、非限定的なリストには、非受容体チロシンキナーゼ、例えば、Ｊａｎｕｓキナーゼファミリー（Ｊａｋ１、Ｊａｋ２、Ｊａｋ３およびＴｙｋ２など）；融合キナーゼ、例えば、ＢＣＲ－Ａｂｌ、焦点接着キナーゼ（ＦＡＫ）、Ｆｅｓ、ＬｃｋおよびＳｙｋ；受容体チロシンキナーゼ、例えば、血小板由来増殖因子受容体キナーゼ（ＰＤＧＦ－Ｒ）、幹細胞因子の受容体キナーゼ、ｃ－ｋｉｔ、肝細胞増殖因子受容体、ｃ－Ｍｅｔ、および線維芽細胞増殖因子受容体、ＦＧＦＲ３；ならびにセリン／トレオニンキナーゼ、例えば、ｂ－ＲＡＦ、マイトジェン－活性化タンパク質キナーゼ（例えば、ＭＫＫ６）およびＳＡＰＫ２βが含まれる。異常なキナーゼ活性は、良性および悪性の増殖性疾患ならびに免疫および神経系の不適切な活性化に起因する疾患を含む多くの疾患状態で観察されている。本発明の新規な化合物は、１種以上のタンパク質キナーゼの活性を阻害し、したがって、キナーゼ介在疾患の治療に有用であると期待される。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

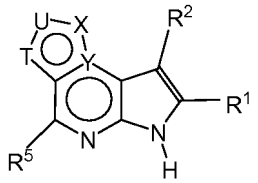
【０００３】

（発明の要旨）

第１の実施形態において、本発明は、式（Ｉ）

【０００４】

【化１】



式(I)

の化合物、該化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、生物活性代謝産物、立体異性体および異性体（式中、

ＴはＮであり、ＵはＮであり、ＸはＣＲ^{3}であり、ＹはＮであり；または

ＴはＣＲ^{6}であり、ＵはＮであり、ＸはＣＲ^{3}であり、ＹはＮであり；または

ＴはＮであり、ＵはＣＲ^{4}であり、ＸはＣＲ^{3}であり、ＹはＮであり；または

ＴはＣＲ^{6}であり、ＵはＣＲ^{4}であり、ＸはＣＲ^{3}であり、ＹはＮであり；または

ＴはＣＲ^{6}であり、ＵはＮであり、ＸはＮＲ^{3}であり、ＹはＣであり；または

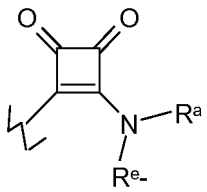
ＴはＯであり、ＵはＮであり、ＸはＣＲ^{3}であり、ＹはＣであり；または
ＴはＮＲ^{6}であり、ＵはＮであり、ＸはＣＲ^{3}であり、ＹはＣであり；または
ＴはＣＲ^{6}であり、ＵはＣＲ^{4}であり、ＸはＮＲ^{3}であり、ＹはＣであり；または
ＴはＳであり、ＵはＮであり、ＸはＣＲ^{3}であり、ＹはＣであり；または
ＴはＮであり、ＵはＣＲ^{4}であり、ＸはＮＲ^{3}であり、ＹはＣであり；または
ＴはＮであり、ＵはＮであり、ＸはＮＲ^{3}であり、ＹはＣであり；
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、およびＲ^{5}は、それぞれ独立して、水素、重水素、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、ハロゲン、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（ＯＨ）Ｒ^{a}Ｒ^{b}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{b}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリル、もしくは場合によって置換された（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリールであり；
ここで、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）を有する部分において、窒素、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）が、窒素によって連結された場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルまたは場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；
Ｒ^{3}は、水素、場合によって置換された架橋（Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、場合によって置換された架橋（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリル、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$）アルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$）シクロアルケニル、場合によって置換された（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリール、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルであり；または
Ｒ^{3}は、－Ａ－Ｄ－Ｅ－Ｇであり、ここで、
Ａは、結合、－Ｃ（Ｏ）－、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニレン、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニレン、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$）シクロアルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロシクリレン、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{e}－、－Ｏ－Ｒ^{e}－、－Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－、－Ｓ－Ｒ^{e}－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{e}－、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{e}－、－Ｃ（Ｏ－Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）－Ｒ^{e}－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{e}－もしくは－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）－Ｒ^{e}－であり；
Ｄは、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$）アルキレン、場合によって置換された架橋（Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{12}$）シクロアルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキレン、場合によって置換された架橋（Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルケニレン、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルケニレン、場合によって置換された（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリーレン、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリーレン、場合によって置換された架橋（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリレンもしくは場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリレンであり；
Ｅは、結合、－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｃ（＝ＮＣＮ）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｏ－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｓ（Ｏ）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｓ－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－、＝Ｎ－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{e}－、－Ｒ^{e}－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{e}、－Ｒ^{e}－ＯＣ（Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{e}、－Ｒ^{e}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）

$_2$－R^e－、－R^e－S（O）$_2$N（R^a）－R^e－もしくは－R^e－N（R^a）S（O）$_2$N（R^a）－R^e－であり；または

Eは、

【０００５】

【化２】



であり；

ここで、すべての場合に、Eは、Dにおける炭素または窒素原子に連結されており；

Gは、水素、重水素、－N（R^a）（R^b）、ハロゲン、－OR^a、－SR^a、－S（O）R^a、－S（O）$_2$R^a、－NO$_2$、－C（O）OR^a、－CN、－C（O）N（R^a）（R^b）、－N（R^a）C（O）R^b、－N（R^a）C（O）OR^b、－OC（O）N（R^a）、－N（R^a）C（O）N（R^b）$_2$、－C（O－R^a）（R^b）$_2$、－C（O）R^a、－CF$_3$、－OCF$_3$、－N（R^a）S（O）$_2$R^b、－S（O）$_2$N（R^a）（R^b）、－S（O）$_2$N（R^a）C（O）R^b、場合によって置換された－（C$_1$－C$_6$）アルキル、場合によって置換された－（C$_2$－C$_6$）アルケニル、場合によって置換された－（C$_2$－C$_6$）アルキニル、場合によって置換された－（C$_3$－C$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された－（C$_1$－C$_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された－（C$_1$－C$_{10}$）ヘテロシクリル、場合によって置換された－（C$_6$－C$_{10}$）アリールであり；

ここで、－N（R^a）（R^b）を有する部分において、窒素、R^{a}およびR^{b}は、－N（R^a）（R^b）が、窒素によって連結された場合によって置換された（C$_2$－C$_{10}$）ヘテロシクリルまたは場合によって置換された（C$_1$－C$_{10}$）ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

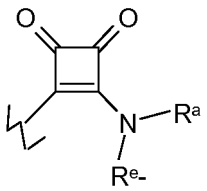
R^{4}およびR^{6}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、重水素、CF$_3$、CHF$_2$、CH$_2$F、CH$_2$CF$_3$、C（O）OH、C（O）OCH$_3$、CN、場合によって置換された架橋（C$_5$－C$_{12}$）シクロアルキル基、場合によって置換された架橋（C$_2$－C$_{10}$）ヘテロシクリル基、場合によって置換された（C$_1$－C$_8$）アルキル、場合によって置換された（C$_3$－C$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された（C$_3$－C$_8$）シクロアルケニル、場合によって置換された（C$_6$－C$_{10}$）アリール、場合によって置換された（C$_1$－C$_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された（C$_2$－C$_{10}$）ヘテロシクリルもしくは－J－L－M－Qであり；

ここで、Jは、結合、－C（O）－、場合によって置換された（C$_1$－C$_6$）アルキレン、場合によって置換された（C$_2$－C$_6$）アルケニレン、場合によって置換された（C$_2$－C$_6$）アルキニレン、場合によって置換された（C$_3$－C$_{12}$）シクロアルキレン、場合によって置換された（C$_2$－C$_6$）ヘテロシクリレン、－C（O）N（R^a）－R^e－、－N（R^a）C（O）－R^e－、－O－R^e－、－N（R^a）－R^e－、－S－R^e－、－S（O）$_2$－R^e－、－S（O）R^e－、－C（O－R^a）（R^b）－R^e－、－S（O）$_2$N（R^a）－R^e－、－N（R^a）S（O）$_2$－R^e－もしくは－N（R^a）C（O）N（R^b）－R^e－であり；

Lは、結合、場合によって置換された（C$_1$－C$_8$）アルキレン、場合によって置換された架橋（C$_5$－C$_{12}$）シクロアルキレン、場合によって置換された（C$_3$－C$_{10}$）シクロアルキレン、場合によって置換された架橋（C$_5$－C$_{10}$）シクロアルケニレン、場合によって置換された（C$_3$－C$_{10}$）シクロアルケニレン、場合によって置換された（C$_6$－C$_{10}$）アリーレン、場合によって置換された（C$_1$－C$_{10}$）ヘテロアリーレン、場合によって置換された架橋（C$_2$－C$_{10}$）ヘテロシクリレンもしくは場合によっ

て置換された（C_2－C_{10}）ヘテロシクリレンであり；
Mは、結合、－R^e－、－R^e－C（O）－R^e－、－R^e－C（O）C（O）－R^e－、－R^e－C（O）O－R^e－、－R^e－OC（O）－R^e、－R^e－C（O）C（O）N（R^a）－R^e－、－R^e－N（R^a）－C（O）C（O）－R^e－、－R^e－O－R^e－、－R^e－S（O）$_2$－R^e－、－R^e－S（O）－R^e－、－R^e－S－R^e－、－R^e－N（R^a）－R^e－、－R^e－N（R^a）C（O）－R^e－、－R^e－C（O）N（R^a）R^e－、－R^e－OC（O）N（R^a）－R^e－、－R^e－N（R^a）C（O）OR^e－、－R^e－N（R^a）C（O）N（R^b）－R^e－、－R^e－N（R^a）S（O）$_2$－R^e－もしくは－R^e－S（O）$_2$N（R^a）－R^e－であり；または
Mは、

【０００６】
【化３】



であり；
ここで、すべての場合に、Mは、Lにおける炭素もしくは窒素原子に連結されており；
Qは、水素、重水素、－N（R^a）（R^b）、ハロゲン、－OR^a、－SR^a、－S（O）R^a、－S（O）$_2R^a$、－NO_2、－C（O）OR^a、－CN、－C（O）N（R^a）（R^b）、－N（R^a）C（O）R^b、－N（R^a）C（O）OR^b、－N（R^a）C（O）N（R^b）$_2$、－C（O－R^a）（R^b）$_2$、－C（O）R^a、－CF_3、－OCF_3、－N（R^a）S（O）$_2R^b$、－S（O）$_2$N（R^a）（R^b）、－S（O）$_2$N（R^a）C（O）R^b、場合によって置換された（C_1－C_6）アルキル、場合によって置換された（C_2－C_6）アルケニル、場合によって置換された（C_2－C_6）アルキニル、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキル、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリール、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロシクリル、場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリールであり；
ここで、－N（R^a）（R^b）を有する部分において、窒素、R^aおよびR^bは、－N（R^a）（R^b）が、窒素によって連結された場合によって置換された（C_2－C_{10}）ヘテロシクリルまたは場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；
R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、水素、重水素、CN、場合によって置換された（C_1－C_{10}）アルキル、場合によって置換された（C_2－C_{10}）アルケニル、場合によって置換された（C_2－C_{10}）アルキニル、場合によって置換された（C_1－C_{10}）アルキル－O－（C_1－C_{10}）アルキル、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキル、場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリール、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリール、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロシクリル、場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキレン－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキレン－（C_6－C_{10}）アリール、場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキレン－（C_1－C_{10}）ヘテロアリール、もしくは場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキレン－（C_1－C_{10}）ヘテロシクリルであり；
それぞれの出現についてR^eは、独立して、結合、場合によって置換された（C_1－C_{10}）アルキレン、場合によって置換された（C_2－C_{10}）アルケニレン、場合によって置換された（C_2－C_{10}）アルキニレン、場合によって置換された－（C_1－C_{10}）アルキレン－O－（C_1－C_{10}）アルキレン基、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキレン、場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリーレン、場合に

よって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリーレン、もしくは場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロシクリレンであり；

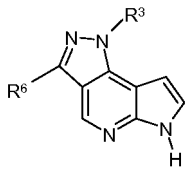
但し、TがNであり、UがCR^4であり、XがNR^3であり、YがCである場合、R^4はOHではなく；

但し、TがNであり、UがCR^4であり、XがNR^3であり、YがCである場合、R^1はHであり；

但し、前記化合物が、

【０００７】

【化４】

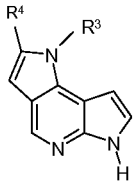


である場合、R^3は、上記のとおりに定義されており、R^6は、窒素原子または酸素原子によってピラゾール環に連結されておらず、

但し、前記化合物が、

【０００８】

【化５】



である場合、R^3が、H、CH_3、または－C（O）OHである場合、R^4は、H、－C（O）OCH_2CH_3、－C（O）NH－場合によって置換されたフェニル、－NHC（O）－場合によって置換されたフェニルまたは－S（O）$_2$－フェニルでない。）

を提供する。

【０００９】

第２の実施形態において、本発明は、R^3が、－A－D－E－Gであり、Aが、結合、場合によって置換された（C_1－C_6）アルキレン、場合によって置換された（C_3－C_{12}）シクロアルキレンまたは場合によって置換された（C_2－C_6）ヘテロサイクリレンである、第１の実施形態に記載の化合物を提供する。

【００１０】

第３の実施形態において、本発明は、R^3が、－A－D－E－Gであり、Dが、場合によって置換された（C_1－C_8）アルキレン、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキレン、場合によって置換された架橋（C_5－C_{10}）シクロアルケニレン、場合によって置換された（C_3－C_{10}）架橋ヘテロサイクリレンまたは場合によって置換された（C_2－C_{10}）ヘテロサイクリレンである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【００１１】

第４の実施形態において、本発明は、Dが、場合によって置換されたC（C_1－C_6）アルキレン、場合によって置換された（C_3－C_6）シクロアルキレン、場合によって置換されたビシクロ［２．２．２］オクタニ－１－イル、場合によって置換された２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン、場合によって置換された２，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン、場合によって置換されたオクタヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール、場合によって置換されたオクタヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピリジン、場合によって置換された１，４－ジアゼパン、場合によって置換されたクバン、場合によって置換された１，４－ジオキサン－スピロ［４．４］ノナン、場合によって置換された２，５－ジアザスピロ［３．５］ノナン、場合によって置換されたピペリジン、場合によって置

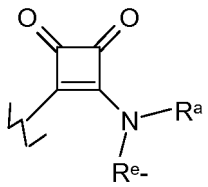
換されたピペラジン、場合によって置換されたピロリジン、場合によって置換されたテトラヒドロフランまたは場合によって置換されたテトラヒドロピランである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【００１２】

第５の実施形態において、本発明は、R^3が、－Ａ－Ｄ－Ｅ－Ｇであり、Ｅが、結合、$-R^e-$、$-R^e-C(O)-R^e-$、$-R^e-O-R^e-$、$-R^e-S(O)_2-R^e-$、$-R^e-N(R^a)-R^e-$、$=N-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)O-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$、$-R^eC(O)N(R^a)R^e-$、$-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$、$-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)S(O)_2N(R^a)-R^e-$、$-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$、$-R^e-C(O)O-R^e$、$-R^e-OC(O)-R^e$；または

【００１３】

【化６】



であり；

ここで、

それぞれの出現についてR^aは、独立して、水素、ＣＮ、場合によって置換された（C_1－C_{10}）アルキルまたは場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキレン－（C_3－C_{10}）シクロアルキルであり、

それぞれの出現についてR^eは、独立して、結合、場合によって置換された（C_1－C_{10}）アルキレン、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキレン、場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリーレン、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリーレン、または場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロシクリレンである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【００１４】

第６の実施形態において、本発明は、R^3が、－Ａ－Ｄ－Ｅ－Ｇであり、Ｇが、水素、重水素、$-N(R^a)(R^b)$、ハロゲン、$-OR^a$、$-S(O)_2R^a$、－ＣＮ、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)R^b$、$-CF_3$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、場合によって置換された－（C_1－C_6）アルキル、場合によって置換された－（C_3－C_{10}）シクロアルキル、場合によって置換された－（C_1－C_{10}）ヘテロアリール、場合によって置換された－（C_1－C_{10}）ヘテロシクリル、または場合によって置換された－（C_6－C_{10}）アリールであり；

ここで、$-N(R^a)(R^b)$を有する部分において、窒素、R^aおよびR^bは、$-N(R^a)(R^b)$が、窒素によって連結された場合によって置換された（C_2－C_{10}）ヘテロシクリルまたは場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

R^aは、独立して、水素、ＣＮ、場合によって置換された（C_1－C_{10}）アルキル、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキル、または場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリールである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【００１５】

第７の実施形態において、本発明は、Ｇが、水素、重水素、$-N(R^a)(R^b)$、ハロゲン、$-OR^a$、$-S(O)_2R^a$、－ＣＮ、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)R^b$、$-CF_3$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、場合によって置換さ

れた－（C_1－C_4）アルキル、場合によって置換された－（C_3－C_6）シクロアルキル、場合によって置換されたアゼパニル、場合によって置換されたアゼチジニル、場合によって置換されたベンゾ［ｄ］イソオキサゾリル、場合によって置換された４，５－ジヒドロイソオキサゾリル、場合によって置換されたイソチアゾリジニル、場合によって置換されたイソチアゾリル、場合によって置換されたイソオキサゾリル、場合によって置換されたモルホリニル、場合によって置換されたオキサジアゾリル、場合によって置換されたオキサゾリル、場合によって置換されたオキセタニル、場合によって置換されたフェニル、場合によって置換されたピペラジニル、場合によって置換されたピペリジニル、場合によって置換されたピラジニル、場合によって置換されたピラゾリル、場合によって置換されたピリダジニル、場合によって置換されたピリジニル、場合によって置換されたピリミジニル、場合によって置換されたピロリジニル、場合によって置換されたピロリル、場合によって置換されたテトラヒドロフラニル、場合によって置換されたテトラヒドロピラニル、場合によって置換されたテトラヒドロチオピラニル、場合によって置換されたチエニル、場合によって置換されたチオモルホリニル、場合によって置換された１，１－ジオキソ－チオモルホリニル、場合によって置換されたチアゾリルまたは場合によって置換されたトリアゾリルである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【００１６】

第８の実施形態において、本発明は、R^3が、水素、場合によって置換された（C_1－C_8）アルキル、場合によって置換された（C_3－C_{10}）シクロアルキル、または場合によって置換された（C_2－C_{10}）ヘテロシクリルである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【００１７】

第９の実施形態において、本発明は、R^6が、－Ｊ－Ｌ－Ｍ－Ｑであり、Ｊが、結合、場合によって置換された（C_1－C_6）アルキレン、または場合によって置換された（C_2－C_6）アルケニレンである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【００１８】

第１０の実施形態において、本発明は、R^6が、－Ｊ－Ｌ－Ｍ－Ｑであり、Ｌが、結合、または場合によって置換された（C_1－C_8）アルキレンである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【００１９】

第１１の実施形態において、本発明は、R^6が、－Ｊ－Ｌ－Ｍ－Ｑであり、Ｍが、結合、－R^e－、－R^e－Ｃ（Ｏ）－R^e－、－R^e－Ｏ－R^e－、－R^e－Ｓ（Ｏ）$_2$－R^e－、－R^e－Ｓ（Ｏ）－R^e－、R^e－Ｓ－R^e－、－R^e－Ｎ（R^a）－R^e－、－R^e－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）－R^e－、－R^e－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）R^e－、－R^e－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^b）－R^e－、－R^e－Ｎ（R^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－R^e－、または－R^e－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^a）－R^e－であり；ここで、すべての場合に、Ｍは、Ｌにおける炭素または窒素原子に連結されている、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【００２０】

第１２の実施形態において、本発明は、R^6が、－Ｊ－Ｌ－Ｍ－Ｑであり、Ｑが、水素、重水素、－Ｎ（R^a）（R^b）、ハロゲン、－ＯR^a、－ＳR^a、－Ｓ（Ｏ）R^a、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^a$、－ＮＯ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^a$、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^a$）（$R^b$）、－Ｎ（$R^a$）Ｃ（Ｏ）$R^b$、－Ｎ（$R^a$）Ｃ（Ｏ）Ｏ$R^b$、－Ｎ（$R^a$）Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^b$）$_2$、－Ｃ（Ｏ－$R^a$）（$R^b$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）$R^a$、－$CF_3$、－Ｏ$CF_3$、－Ｎ（$R^a$）Ｓ（Ｏ）$_2$$R^b$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$R^a$）（$R^b$）、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$R^a$）Ｃ（Ｏ）$R^b$、場合よって置換された（$C_1$－$C_6$）アルキル、場合によって置換された（$C_3$－$C_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された（$C_1$－$C_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された（$C_1$－$C_{10}$）ヘテロシクリル、場合によって置換された（$C_6$－$C_{10}$）アリールであり；

ここで、－Ｎ（R^a）（R^b）を有する部分において、窒素、R^aおよびR^bは、－Ｎ

（R^a）（R^b）が、窒素によって連結された場合によって置換された（C_2－C_{10}）ヘテロシクリルまたは場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

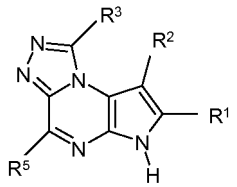
R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、水素、重水素、場合によって置換された（C_1－C_6）アルキル、場合によって置換された（C_2－C_{10}）アルケニル、場合によって置換された（C_3－C_6）シクロアルキル、場合によって置換された（C_6－C_{10}）アリール、場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロアリール、または場合によって置換された（C_1－C_{10}）ヘテロシクリルである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【００２１】

第１３の実施形態において、本発明は、ＴがＮであり、ＵがＮであり、ＸがＣＲ^{3}であり、ＹがＮであり、式（Ｉａ）

【００２２】

【化７】



式 (Ia)

の化合物を形成する、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【００２３】

第１４の実施形態において、本発明は、化合物が、

Ｎ－（１－（（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）メチル）シクロブチル）シクロプロパンスルホンアミド；

Ｎ－（１－（（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）メチル）シクロブチル）－２－シアノアセトアミド；

（Ｓ）－１－（（１－（シクロプロピルスルホニル）ピロリジン－３－イル）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；

Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－４－エチル－３－フルオロ－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；

Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－４－エチル－３－フルオロ－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；

Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－４－エチル－３－フルオロ－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；

Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－４－エチル－３－フルオロ－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；

（１Ｓ，３Ｒ）－１－［３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－イソチアゾリジン－２－イル－１，１－ジオキシド］シクロペンタン；

Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－Ｎ－メチルシクロプロパンスルホンアミド；

１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピ

ラジン；
（Ｓ）－５－（３－（（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）メチル）ピロリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル；
Ｎ－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－（４－シアノフェニル）アセトアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－シクロプロピルアセトアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－４－シアノベンズアミド；
Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド；
１－（（１Ｓ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（（アゼチジン－１－イルスルホニル）メチル）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（（アゼチジン－１－イルスルホニル）メチル）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（（アゼチジン－１－イルスルホニル）メチル）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（（アゼチジン－１－イルスルホニル）メチル）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（７－メチル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）シクロプロパンスルホンアミド；
５－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－４－メチルアニリン；
１－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１Ｈ－ピロール－１－イル）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボニトリル；
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン；

Ｎ－（（１－（（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）メチル）シクロブチル）メチル）－２－シアノアセトアミド；
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－４－フルオロアニリン；
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－４－クロロアニリン；
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－３，４－ジクロロアニリン；
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－４－メトキシアニリン；
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－４－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシフェニル）アニリン；
３－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチル－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロパンニトリル；
１－メチル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－スルホンアミド；
３－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）ベンゾニトリル；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン；
４－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（ベンジルオキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
４－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
５－メチル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）イソオキサゾール－４－スルホンアミド；
Ｎ－（４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロブタンスルホンアミド；
６－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ニコチノニトリル；
Ｎ－（４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド；
４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ベンゾニトリル；
４－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ベンゾニトリル；
４－メチル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン；
４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）

アニリン；
３－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）ベンゾニトリル；
４－フルオロ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン；
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン；
５－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル；
６－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）ニコチノニトリル；
６－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ニコチノニトリル；
６－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ニコチノニトリル；
１－（（１Ｓ，２Ｓ，４Ｒ）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド；
５－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル；
６－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）ニコチノニトリル；
２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）チアゾール－５－カルボニトリル；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アゼチジン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；

３－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アゼチジン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－３，３－ジフルオロアゼチジン－１－スルホンアミド；
５－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ピラジン－２－カルボニトリル；
５－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ピラジン－２－カルボニトリル；
６－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ニコチノニトリル；
６－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ニコチノニトリル；
２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）チアゾール－５－カルボニトリル；
５－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ピラジン－２－カルボニトリル；
５－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ピラジン－２－カルボニトリル；
Ｎ－（４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）ピロリジン－１－スルホンアミド；
５－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル；
（Ｓ）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－３，３－ジフルオロピロリジン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－４，４－ジフルオロピペリジン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１－メチルシクロプロパン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）－１－メチルシクロプロパン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）アゼチジン－１－スル

ホンアミド；
６－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）ニコチノニトリル；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロペンタンスルホンアミド；
５－（（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド；
（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタノール；
（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタノール；
５－（（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メトキシ）ピラジン－２－カルボニトリル；
５－（（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メトキシ）ピラジン－２－カルボニトリル；
Ｎ－（４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）－３，３－ジフルオロアゼチジン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－エチル－４－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｓ）－２－エチル－４－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
５－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ピラジン－２－カルボニトリル；
５－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ピラジン－２－カルボニトリル；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２，２，２－トリフルオロエタンスルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－４－メチルピペラジン－１－スルホンアミド；
４－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ベンゾニトリル；
４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ベンゾニトリル；
３－（（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１

，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）メチル）ベンゾニトリル；
３－（（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）メチル）ベンゾニトリル；
４－（（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）メチル）ベンゾニトリル；
４－（（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）メチル）ベンゾニトリル；
１－エチル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）シクロプロパンスルホンアミド；
Ｎ－（（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）シクロプロパンスルホンアミド；
４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）－２－フルオロベンゾニトリル；
４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）－３－フルオロベンゾニトリル；
３－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ベンゾニトリル；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－モルホリノエタンスルホンアミド；
１－ブチル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパン－１－スルホンアミド；
２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）エタンスルホンアミド；
２－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチルアミノ）イソニコチノニトリル；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エタンスルホンアミド；
２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）エタンスルホンアミド；

Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）エタンスルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エタンスルホンアミド；
（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－エチル－４－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（８－ヨード－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－Ｎ－（２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イルスルホニル）エチル）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン；
Ｎ－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（メチル（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）アミノ）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（８－メチル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－Ｎ－（ヒドロキシメチル）シクロプロパンスルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（８－シアノ－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（シクロプロピルメトキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（シクロプロピルメトキシ）－２－メチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチルスルホニル）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（シクロプロピルメトキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－

イルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
２－（４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）エタンスルホンアミド；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－エチル－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（２－メトキシエトキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（２－メトキシエトキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－エチル－４－イソプロポキシシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノン；
１－（（７Ｓ，８Ｒ）－８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－イル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）シクロペンタンアミン；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノンＯ－シクロプロピルメチルオキシム；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノンＯ－２－（メチルスルホニル）エチルオキシム；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノンＯ－シクロブチルメチルオキシム；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（４，４－ジメチルシクロヘキシルオキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－メトキシエタンスルホンアミド；
Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－１－アセチル－５－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロ

パンスルホンアミド；
１－（（３Ｓ，４Ｒ）－１－（シクロプロピルメチルスルホニル）－４－エチルピロリジン－３－イル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）酢酸；
Ｎ－シクロプロピル－２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセトアミド；
３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノンＯ－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシム；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン；
ジメチル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
｛３－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルアミノ］－オキセタン－３－イル｝－アセトニトリル；
シクロプロパンスルホン酸シアノメチル－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
１－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－エチル－１－（２－モルホリン－４－イル－エチル）－ピロリジン－３－イル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
シクロプロパンスルホン酸［（３Ｒ，５Ｒ）－１－（２，２－ジフルオロ－エチル）－５－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－３－イル］－アミド；
１－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－エチル－１－（３，３，３－トリフルオロ－プロパン－１－スルホニル）－ピロリジン－３－イル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
３－［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルオキシ］－プロピオニトリル；
１－［（３Ｒ，４Ｓ）－４－エチル－１－（３，３，３－トリフルオロ－プロピル）－ピロリジン－３－イル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
２－シクロプロピル－１－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－イル］－エタノン；
１－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－イル］－２－（テトラヒドロ－ピラン－４－イル）－エタノン；
（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸シクロプロピ

ルメチル－アミド；
シクロプロパンスルホン酸［（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－３－イル］－メチル－アミド；
（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸（テトラヒドロ－ピラン－４－イルメチル）－アミド；
３，３－ジフルオロ－シクロブタンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
シクロプロパンスルホン酸［（１Ｓ，４Ｓ）－３，３－ジメチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
シクロプロパンスルホン酸［（１Ｒ，４Ｒ）－３，３－ジメチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
１－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（４，４－ジフルオロ－シクロヘキシルオキシ）－２－エチル－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
１－［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（４，４－ジフルオロ－シクロヘキシルオキシ）－２－エチル－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
６－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－イル］－ニコチノニトリル；
１－［（３Ｒ，４Ｓ）－１－（３，３－ジフルオロ－シクロブタンスルホニル）－４－エチル－ピロリジン－３－イル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－ビス－（４，４，４－トリフルオロ－ブチル）－アミン；
１－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－エチル－４－（４－トリフルオロメチル－シクロヘキシルオキシ）－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
４－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－イルメチル］－ベンゾニトリル；
３－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－イル］－３－オキソ－プロピオニトリル；
１－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－エチル－４－（４－トリフルオロメチル－シクロヘキシルオキシ）－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
１－［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－２－エチル－４－（４－トリフルオロメチル－シクロヘキシルオキシ）－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
１－［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）－２－エチル－４－（４－トリフルオロメチル－シクロヘキシルオキシ）－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
｛３－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，

４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－イル］－オキセタン－３－イル｝－アセトニトリル；
３－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルオキシ］－プロピオニトリル；
３－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルオキシ］－プロピオニトリル；
シクロプロパンスルホン酸（２－シアノ－エチル）－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
４－［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルオキシ］－シクロヘキサンカルボニトリル；
４－［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルオキシ］－シクロヘキサンカルボニトリル；
１－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－シクロプロパンスルホニル－４－エチル－ピロリジン－３－イル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
Ｎ－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－Ｎ－（４，４，４－トリフルオロ－ブチル）－アセトアミド；
シクロプロピル－カルバミン酸（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
３，３－ジフルオロ－アゼチジン－１－カルボン酸（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
シアノメチル－カルバミン酸（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
Ｎ－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－Ｎ－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルメチル）－アセトアミド；
３－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－１，１－ジメチル－尿素；
ジメチル－カルバミン酸（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－１－（モルホリン－４－スルホニルメチル）－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンタノール；
（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－１－（モルホリン－４－スルホニルメチル）－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンタノール；
（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－１－（モルホリン－４－スルホニルメチル）－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンタノール；

Ｎ－シクロプロピルメチル－Ｎ－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アセトアミド；
１－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－２－メチル－プロパン－２－オール；
１－［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－２－メチル－プロパン－２－オール；
１－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－２－メチル－プロパン－２－オール；
１－［（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（３－シクロプロピル－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イルメチル）－２－エチル－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
１－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（３－シクロプロピル－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イルメチル）－２－エチル－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
１－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（３－シクロプロピル－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イルメチル）－２－エチル－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
１－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－エチル－４－（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルメトキシ）－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
オキセタン－３－イル－カルバミン酸（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
シクロブチル－カルバミン酸（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
シクロプロパンスルホン酸［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
｛３－［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルアミノ］－オキセタン－３－イル｝－アセトニトリル；
［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－カルバミン酸イソプロピルエステル；
［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－オキセタン－３－イル－アミン；
１－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－ベンジル－４－イソプロピル－ピロリジン－３－イル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
３－フルオロ－プロパン－１－スルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－（３－メチル

－オキセタン－３－イル）－アミン；
１－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－エチル－４－（２－モルホリン－４－イル－エトキシ）－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
カルバモイルメチル－カルバミン酸（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－カルバミン酸（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
シクロプロピルメチル－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－オキセタン－３－イル－アミン；
ペンタン－２－スルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
３－フェニル－プロパン－１－スルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
４，４，４－トリフルオロ－ブタン－１－スルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
２－エチル－シクロプロパンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
２－メチル－プロパン－１－スルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
２－フェニル－エタンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
Ｃ－シクロヘキシル－Ｎ－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－メタンスルホンアミド；
ブタン－１－スルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
プロパン－２－スルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
Ｎ－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－Ｃ－フェニル－メタンスルホンアミド；
プロパン－１－スルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
３－メチル－ブタン－１－スルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６

Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
Ｎ－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－Ｃ，Ｃ－ジフルオロ－メタンスルホンアミド；
４－シアノ－ブタン－１－スルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
２－エトキシ－エタンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
Ｎ－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－Ｃ－（テトラヒドロ－フラン－２－イル）－メタンスルホンアミド；
テトラヒドロ－ピラン－４－スルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
３－シアノ－プロパン－１－スルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
Ｎ－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－Ｃ－（５－メチル－イソオキサゾール－３－イル）－メタンスルホンアミド；
Ｎ－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－Ｃ－（テトラヒドロ－ピラン－２－イル）－メタンスルホンアミド；
２－ピリジン－２－イル－エタンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
Ｃ－（２，２－ジクロロ－シクロプロピル）－Ｎ－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－メタンスルホンアミド；
（３Ｓ，４Ｒ）－３－イソプロピル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸シクロブチルアミド；
（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－１－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンタノール；
カルボン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－［６－（トルエン－４－スルホニル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル］－シクロペンチルエステル４－ニトロ－フェニルエステル；
シクロブチル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
４－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
３－（シクロプロピルメチル－アミノ）－４－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルアミノ］－シクロブタ－３－エン－１，２－ジオン；
３－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，

２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルアミノ］－４－（オキセタン－３－イルアミノ）－シクロブタ－３－エン－１，２－ジオン；
３－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルアミノ］－４－（３，３，３－トリフルオロ－プロピルアミノ）－シクロブタ－３－エン－１，２－ジオン；
［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－メチル－オキセタン－３－イル－アミン；
［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－（３－メチル－オキセタン－３－イルメチル）－アミン；
３－シクロプロピルアミノ－４－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルアミノ］－シクロブタ－３－エン－１，２－ジオン；
シアノメチル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
シクロプロピル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
３，３－ジフルオロ－アゼチジン－１－カルボン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
４－シアノ－ピペリジン－１－カルボン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸（１－シアノ－シクロプロピル）－アミド；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸（１－シアノ－シクロプロピル）－アミド；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸シクロブチルアミド；
（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸シクロブチルアミド；
（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸（３－メチル－イソチアゾール－５－イル）－アミド；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸（３－メチル－イソチアゾール－５－イル）－アミド；
（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸シアノメチル

－アミド；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸シアノメチル－アミド；
（２－シクロプロピル－エチル）－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－オキセタン－３－イル－アミン；
シクロプロピルメチル－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－（３－メチル－オキセタン－３－イル）－アミン；
（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸（オキサゾール－４－イルメチル）－アミド；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸（オキサゾール－４－イルメチル）－アミド；
（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド；
（２－シクロプロピル－エチル）－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－（３－メチル－オキセタン－３－イル）－アミン；
３－シアノ－アゼチジン－１－カルボン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
ベンジル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
オキセタン－３－イル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（１－シアノ－シクロプロピル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（３－メチル－オキセタン－３－イル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（Ｒ）－３－ヒドロキシ－ピロリジン－１－カルボン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（Ｓ）－３－ヒドロキシ－ピロリジン－１－カルボン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（２，２－ジフルオロ－エチル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－

４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（３，３－ジフルオロ－アゼチジン－１－イル）－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－イル］－メタノン；
１－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－エチル－４－（ピラゾール－１－イルオキシ）－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
（３，３－ジフルオロ－アゼチジン－１－イル）－［（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－イル］－メタノン；
｛２－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－イル］－４，５－ジヒドロ－オキサゾール－４－イル｝－メタノール；
（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸オキセタン－３－イルアミド；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸オキセタン－３－イルアミド；
３－フルオロ－アゼチジン－１－カルボン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（１－メチル－シクロブチル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（１－ヒドロキシ－シクロプロピルメチル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
メチル－オキセタン－３－イル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（３－メチル－オキセタン－３－イルメチル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
フェニル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
［（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－イル］－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）－メタノン；
［（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－イル］－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）－メタノン；
（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンタンカルボニトリル；
［（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－イル］－（（Ｓ）－３－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）－メタノン；
［（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］ト

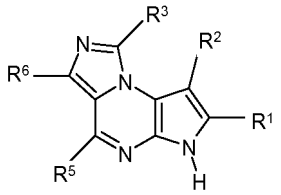
リアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－イル］－（（Ｓ）－３－ヒドロキシ－ピロリジン－１－イル）－メタノン；
ｔｅｒｔ－ブチル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（２，２－ジメチル－プロピル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（２－メトキシ－エチル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（３，５－ビス－トリフルオロメチル－ベンジル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（２－ジメチルアミノ－エチル）－メチル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル、トリフルオロ－酢酸との化合物；
（３－ジメチルアミノ－プロピル）－メチル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル、トリフルオロ－酢酸との化合物；
ベンジル－イソプロピル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（Ｒ）－３－ヒドロキシ－ピペリジン－１－カルボン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
４－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル、トリフルオロ－酢酸との化合物；
４－アセチル－ピペラジン－１－カルボン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
４－（２－フルオロ－フェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル、トリフルオロ－酢酸との化合物；
ピリジン－２－イルメチル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル、トリフルオロ－酢酸との化合物；
ピリジン－３－イルメチル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル、トリフルオロ－酢酸との化合物；
ピリジン－４－イルメチル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル、トリフルオロ－酢酸との化合物；
イソブチル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
［（Ｓ）－１－（テトラヒドロ－フラン－２－イル）メチル］－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；

［（Ｒ）－１－（テトラヒドロ－フラン－２－イル）メチル］－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（２－シアノ－エチル）－シクロプロピル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
ジイソブチル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
アゼチジン－１－カルボン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（２－メトキシ－エチル）－メチル－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
モルホリン－４－カルボン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
チオモルホリン－４－カルボン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（２－ジメチルアミノ－エチル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル、トリフルオロ－酢酸との化合物；
（３－ジメチルアミノ－プロピル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル、トリフルオロ－酢酸との化合物；
（２－ピロリジン－１－イル－エチル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル、トリフルオロ－酢酸との化合物；
（３－ピロリジン－１－イル－プロピル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル、トリフルオロ－酢酸との化合物；
（２－ピペリジン－１－イル－エチル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル、トリフルオロ－酢酸との化合物；
（３－ピペリジン－１－イル－プロピル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル、トリフルオロ－酢酸との化合物；
（２－モルホリン－４－イル－エチル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル、トリフルオロ－酢酸との化合物；
（３－モルホリン－４－イル－プロピル）－カルバミン酸（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル、トリフルオロ－酢酸との化合物；
１－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（２，２－ジフルオロ－エトキシ）－２－エチル－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
１－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルオキシ］－２

－メチル－プロパン－２－オール；
（２－シクロプロピル－エチル）－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミン；
シクロプロピルメチル－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミン；
シクロプロピルメチル－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミン；
１－（（７Ｓ，８Ｒ）－８－エチル－１，４－ジオキサ－スピロ［４．４］ノナ－７－イル）－６－（トルエン－４－スルホニル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
１－［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－２－メチル－プロパン－２－オール；
－スピロ［１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルエステル；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－スルホンシクロプロピルメチル－アミド；
（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－スルホン酸シクロプロピルメチル－アミド；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸（２－シクロプロピル－エチル）－アミド；
（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸（２－シクロプロピル－エチル）－アミド；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－スルホン酸オキセタン－３－イルアミド；
（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－スルホン酸オキセタン－３－イルアミド；
［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－オキセタン－３－イル－（４，４，４－トリフルオロ－ブチル）－アミン；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンタンスルホン酸　シクロプロピルアミド；
２－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－エタノール；
２－［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－エタノール；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－スルホン酸シクロブチル

アミド；
（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－スルホン酸シクロブチルアミド；
１－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（３－メトキシメチル－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イルメチル）－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－スルホン酸アミド；
（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－スルホン酸アミド；
４－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－ブチロニトリル；
４－［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－ブチロニトリル；
［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アセトニトリル；
［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－アセトニトリル；
［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－（５－メチル－イソオキサゾール－３－イルメチル）－オキセタン－３－イル－アミン；
｛５－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチルメチル］－［１，２，４］オキサジアゾール－３－イル｝－メタノール；
１－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（３－シクロプロピル－ピラゾール－１－イル）－２－エチル－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
１－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（５－シクロプロピル－ピラゾール－１－イル）－２－エチル－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－スルホン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－ピロリジン－１－スルホン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド；
１－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（３－シクロプロピル－［１，２，４］トリアゾール－１－イル）－２－エチル－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；
１－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（５－シクロプロピル－［１，２，４］トリアゾール－１－イル）－２－エチル－シクロペンチル］－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル；または
［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル］－オキセタン－３－イル－（３，３，３－トリフルオロ－プロピル）－アミン

である、第１３の実施形態に記載の化合物を提供する。
【００２４】
第１５の実施形態において、本発明は、ＴがＣＲ^{6}であり、ＵがＮであり、ＸがＣＲ^{3}であり、ＹがＮであり、式（Ｉｂ）
【００２５】
【化８】



式 (Ib)

の化合物を形成する、第１から第１２までの実施形態に記載の化合物を提供する。
【００２６】
第１６の実施形態において、本発明は、化合物が、
（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（２，４－ジフルオロフェニル）メタノン；
（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（４－（トリフルオロメチル）フェニル）メタノン；
（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（ピリジン－３－イル）メタノン；
（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（３－（トリフルオロメチル）フェニル）メタノン；
（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（ピラジン－２－イル）メタノン；
（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（ピリミジン－５－イル）メタノン；
１－（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－２－シクロプロピルエタノン；
（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（フェニル）メタノン；
１－（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－２－シクロブチルエタノン；
１－（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－３－シクロブチルプロパン－１－オン；
（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メタノン；
（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メタノン；
１－（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）プロパン－１－オン；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３－（３－ヒドロキシプロピル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチ

ル）シクロプロパンスルホンアミド；
１－（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボニル）シクロプロパンカルボニトリル；
３－（（３Ｓ，４Ｓ）－４－エチル－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロパンニトリル；
３－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－エチル－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロパンニトリル；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３－（ヒドロキシメチル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３－（２－ヒドロキシエチル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メタノン；
（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（ピリジン－４－イル）メタノン；
１－（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－２－（３－メチルイソオキサゾール－５－イル）エタノン；
１－（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）エタノン；
６－（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）ピリダジン－３－カルボニトリル；
５－（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル；
２－（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）チアゾール－５－カルボニトリル；
６－（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）ニコチノニトリル；
（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン；
１－（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－３－カルボニトリル；
（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－Ｎ，Ｎ，４－トリメチルピペリジン－１－カルボキサミド；
１－（（ｃｉｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン；
（ｃｉｓ）－Ｎ－（シアノメチル）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド；
（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（イソオキサゾール－５－イル）メタノン；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピ

ラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－オン；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－３－ヒドロキシ－３－メチルブタン－１－オン；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－２－メトキシエタノン；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－３－メトキシプロパン－１－オン；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）ペンタ－４－イン－１－オン；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－２－（４－クロロフェニル）エタノン；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－２－（３－クロロフェニル）エタノン；
４－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボニル）ベンゾニトリル；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－３－（３－クロロイソオキサゾール－５－イル）プロパン－１－オン；
３－（２－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ベンゾニトリル；
４－（２－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ベンゾニトリル；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－２－（１Ｈ－ピロール－２－イル）エタノン；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－２－（ピラジン－２－イル）エタノン；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エタノン；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－２－（ピリミジン－２－イル）エタノン；
５－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルシクロペンチルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル；
Ｎ－（４－（３－アリル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロプロパンスルホンアミド；
Ｎ－（１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド；
Ｎ－（４－（３－プロピル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラ

ジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロプロパンスルホンアミド；
２－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）チアゾール－５－カルボニトリル；
Ｎ－（４－（３－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロプロパンスルホンアミド；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボニル）ピロリジン－３－カルボニトリル；
（３Ｒ，４Ｒ）－Ｎ－（４－（シアノメチル）フェニル）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（モルホリノ）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（ピペリジン－１－イル）メタノン；
（３Ｒ，４Ｒ）－Ｎ－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド；
（３Ｒ，４Ｒ）－Ｎ－（３－シアノフェニル）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド；
（Ｒ）－１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボニル）ピロリジン－２－カルボニトリル；
（Ｓ）－１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボニル）ピロリジン－２－カルボニトリル；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（（Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（（Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）メタノン；
２－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３－（２－（メチルスルホニル）エチル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（アゼチジン－１－イル）メタノン

；
（３Ｒ，４Ｒ）－Ｎ－（４－シアノフェニル）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（（Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メタノン；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチル－１－（ピロリジン－１－イルスルホニル）ピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン；
（Ｒ）－Ｎ－（１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド；
（Ｓ）－Ｎ－（１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド；
３－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロパンニトリル；
３－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロパンニトリル；
Ｎ－（３－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アセトアミド；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（テトラヒドロフラン－２－イル）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（テトラヒドロフラン－３－イル）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（３－メトキシシクロヘキシル）メタノン；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－３－ヒドロキシプロパン－１－オン；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－１－ベンジル－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－４，４，４－トリフルオロブタン－１－オン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）メタノン；
４－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－４－オキソブタンニトリル；

（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（（Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（３－メチルピロリジン－１－イル）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（３－フルオロアゼチジン－１－イル）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（（Ｓ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（（Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（（Ｒ）－モルホリン－３－イル）メタノン；
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－３－（メチルスルホニル）プロパン－１－オン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（１，４－ジオキサン－２－イル）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（テトラヒドロチオフェン－３－イル－１，１－ジオキシド）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（３，３－ジフルオロシクロブチル）メタノン；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルシクロペンチル）アニリン；
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルシクロペンチル）アニリン；
３－ブロモ－１－シクロヘキシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン；
（Ｒ）－（３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）メタノン；
（Ｒ）－（３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メタノン；
（Ｒ）－（３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メタノン；
（Ｒ）－１－（３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）アゼチジン－３－カルボニトリル；
（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチル－Ｎ－（ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド；

（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチル－Ｎ－（ピリジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド；
（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド；
（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチル－Ｎ－（ピラジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド；
１－シクロヘキシル－３－フェニル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン；
Ｎ－（（３Ｓ，５Ｒ）－１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－５－メチルピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（１－メチルピロリジン－３－イル）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（１－メチルピペリジン－４－イル）メタノン；
（３Ｒ，４Ｒ）－フェニル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレート；
（（Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）（（Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メタノン；
（Ｒ）－１－（１－（ピロリジン－１－イルスルホニル）ピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン；
（Ｒ）－（３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン；
３－（１－シクロヘキシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－３－イル）プロパン酸；
（Ｓ）－１－（（Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）ピロリジン－３－カルボニトリル；
（Ｒ）－シクロペンチル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート；
（Ｅ）－Ｎ－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（ピロリジン－１－イル）メチレン）シアナミド；
４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）ベンゾニトリル；
（Ｒ）－（３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）（３，３－ジフルオロシクロブチル）メタノン；
５－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３－ブロモ－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（４，４－ジフルオロシクロヘキシ

ル）メタノン；
（Ｒ）－（３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）（３，３－ジメチルピロリジン－１－イル）メタノン；
（Ｒ）－（３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）メタノン；
（Ｒ）－１－（３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）ピペリジン－４－カルボニトリル；
（Ｒ）－（３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）（チオモルホリノ－１，１－ジオキシド）メタノン；
（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（アゼパン－１－イル）メタノン；
（Ｒ）－（３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）メタノン；
（Ｒ）－（３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）（４－クロロピペリジン－１－イル）メタノン；
５－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル；
５－（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル；
１－（（Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）ピペリジン－３－カルボニトリル；
Ｎ－（（３Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド；
１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン；
Ｎ－（１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド；
（Ｅ）－３－（１－シクロヘキシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－３－イル）アクリル酸；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３－クロロ－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
４－（（（ｃｉｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロブトキシ）メチル）ベンゾニトリル；
５－（（３Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル；
Ｎ－（（３Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド；
４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ベンゾニトリル；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルシクロペンチル）－１－メチルシクロプロパン－１－スルホンアミド；
１－（（１Ｓ，４Ｓ）－５－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－

ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３－ジフルオロアゼチジン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３－ジフルオロピロリジン－１－スルホンアミド；
（Ｓ）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルシクロペンチル）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）シクロプロパンスルホンアミド；
Ｎ－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルシクロペンチル）－１－エチルシクロプロパン－１－スルホンアミド；
１－（（３ａＲ，６ａＳ）－５－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン；
１－（６－フルオロ－４－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン；
４－（［４－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）キュバニル］メトキシ）ベンゾニトリル；
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチル－１－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）ピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－アミン；
１－（２－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）－２，５－ジアザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン；
１－（（３ａＳ，７ａＲ）－４－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン；
１－（７－メチル－４－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン；
１－（５－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）－２，５－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン；
Ｎ－（１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－３－イル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド；
１－（（１Ｒ，５Ｓ）－２－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン；

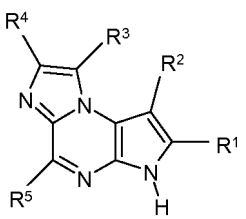
１－シクロヘキシル－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン；
Ｎ－（４－（１－シクロヘキシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－３－イル）フェニル）メタンスルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３－クロロベンゼンスルホンアミド；
シクロプロパンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－４－（３－トリフルオロメチル－６Ｈ－２，５，６，８ｂ－テトラアザ－ａｓ－インダセン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
シクロプロパンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３－トリフルオロメチル－６Ｈ－２，５，６，８ｂ－テトラアザ－ａｓ－インダセン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－シクロプロパンスルホニルアミノ－２－エチル－シクロペンチル）－６Ｈ－２，５，６，８ｂ－テトラアザ－ａｓ－インダセン－３－カルボン酸；
１－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－４－シクロプロパンスルホニルアミノ－２－エチル－シクロペンチル）－６Ｈ－２，５，６，８ｂ－テトラアザ－ａｓ－インダセン－３－カルボン酸；
シクロプロパンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３－トリフルオロメチル－６Ｈ－２，５，６，８ｂ－テトラアザ－ａｓ－インダセン－１－イル）－シクロペンチル］－アミド；
１－［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３－トリフルオロメチル－６Ｈ－２，５，６，８ｂ－テトラアザ－ａｓ－インダセン－１－イル）－シクロペンチル］－２－メチル－プロパン－２－オール；
シクロプロパンスルホン酸｛（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－［３－（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－６Ｈ－２，５，６，８ｂ－テトラアザ－ａｓ－インダセン－１－イル］－シクロペンチル｝－アミド；
［（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３－トリフルオロメチル－６Ｈ－２，５，６，８ｂ－テトラアザ－ａｓ－インダセン－１－イル）－シクロペンチル］－酢酸エチルエステルまたは
１－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－エチル－４－（３－メトキシメチル－［１，２，４］オキサジアゾール－５－イルメチル）－シクロペンチル］－３－トリフルオロメチル－６Ｈ－２，５，６，８ｂ－テトラアザ－ａｓ－インダセン
である、第１５の実施形態に記載の化合物を提供する。

【００２７】

第１７の実施形態において、本発明は、ＴがＮであり、ＵがＣＲ^{4}であり、ＸがＣＲ^{3}であり、ＹがＮであり、式（Ｉｃ）

【００２８】

【化９】



式 (Ic)

の化合物を形成する、第１から第１２までの実施形態に記載の化合物を提供する。

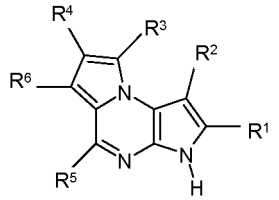
【００２９】

第１８の実施形態において、本発明は、化合物が、
３－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－３－オキソプロパンニトリル；
５－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル；
（Ｓ）－１－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－カルボニル）シクロプロパンカルボニトリル；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
（Ｓ）－６－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－６－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－２－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）チアゾール－５－カルボニトリル；
（Ｒ）－２－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）チアゾール－５－カルボニトリル；
（Ｒ）－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）メタノン；
（Ｓ）－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）メタノン；
５－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル；
５－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル；
５－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル；
５－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル；
Ｎ－（４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロプロパンスルホンアミド；
（Ｒ）－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）（３，３－ジフルオロシクロブチル）メタノン；
（Ｒ）－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メタノン；
（Ｒ）－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メタノン；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－

ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド；
（（Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）（（Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メタノン；
Ｎ－（（３Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－１－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド；
１－シクロヘキシル－１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン；
Ｎ－（（３Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－１－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピロリジン－３－イル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド；
３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタンアミン；
Ｎ－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）－３，３－ジフルオロアゼチジン－１－スルホンアミド；
３－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）－４－フルオロベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３－ジフルオロアゼチジン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）メチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）メチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）メチル）－３，３，３－トリ

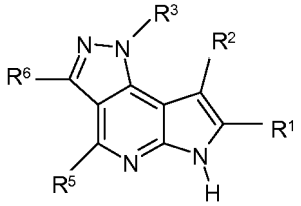
フルオロプロパン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）メチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）モルホリン－４－スルホンアミド；
３，３，３－トリフルオロ－プロパン－１－スルホン酸［（２Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－４－メチル－５－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－テトラヒドロ－フラン－２－イルメチル］－アミド；
３，３，３－トリフルオロ－プロパン－１－スルホン酸［（２Ｒ，４Ｒ，５Ｓ）－４－メチル－５－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－テトラヒドロ－フラン－２－イルメチル］－アミド；
３，３，３－トリフルオロ－プロパン－１－スルホン酸メチル－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－シクロペンチル］－アミド；
アゼチジン－１－スルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－シクロペンチル］－アミド；
｛３－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－シクロペンチルアミノ］－オキセタン－３－イル｝－アセトニトリル；
３，３－ジフルオロ－シクロブタンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－シクロペンチル］－アミド；
８－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－メチル－４－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルオキシ）－シクロペンチル］－３Ｈ－３，４，６，８ａ－テトラアザ－ａｓ－インダセン；
８－［（１Ｒ，２Ｒ）－２－メチル－４－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルオキシ）－シクロペンチル］－３Ｈ－３，４，６，８ａ－テトラアザ－ａｓ－インダセン；
３－フルオロ－アゼチジン－１－スルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－シクロペンチル］－アミド；
３－フルオロ－プロパン－１－スルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－シクロペンチル］－アミド；
シクロプロパンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（７－メチル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－シクロペンチル］－アミド；
シクロプロパンスルホン酸［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－メチル－４－（７－メチル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－シクロペンチル］－アミド；
２－シアノ－Ｎ－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－シクロペンチル］－アセトアミド；
８－［（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－メチル－４－（テトラヒドロ－ピラン－４－イルオキシ）－シクロペンチル］－３Ｈ－３，４，６，８ａ－テトラアザ－ａｓ－インダセン；
（２－シクロプロピル－エチル）－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－シクロペンチル］－オキセタン－３－イル－アミン；
シクロプロピルメチル－［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３Ｈ－イミダゾ

［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－シクロペンチル］－オキセタン－３－イル－アミン；
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド；または
（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－ピロリジン－１－カルボン酸（２，２，２－トリフルオロ－エチル）－アミド
である、第１７の実施形態に記載の化合物を提供する。
【００３０】
第１９の実施形態において、本発明は、ＴがＣＲ^{6}であり、ＵがＣＲ^{4}であり、ＸがＣＲ^{3}であり、ＹがＮであり、式（Ｉｄ）
【００３１】
【化１０】



式(Id)

の化合物を形成する、第１から第１２までの実施形態に記載の化合物を提供する。
【００３２】
第２０の実施形態において、本発明は、化合物が、
Ｎ－（４－（３Ｈ－ジピロロ［１，２－ａ：２’，３’－ｅ］ピラジン－８－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロプロパンスルホンアミドである、第１９の実施形態に記載の化合物を提供する。
【００３３】
第２１の実施形態において、本発明は、ＴがＣＲ^{6}であり、ＵがＮであり、ＸがＮＲ^{3}であり、ＹがＣであり、式（Ｉｅ）
【００３４】
【化１１】



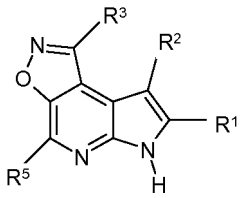
式(Ie)

の化合物を形成する、第１から第１２までの実施形態に記載の化合物を提供する。
【００３５】
第２２の実施形態において、本発明は、化合物が、
（Ｒ）－１－（３－（ピラゾロ［３，４－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボニル）シクロプロパンカルボニトリル；または
（Ｓ）－１－（３－（ピラゾロ［３，４－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボニル）シクロプロパンカルボニトリルである、第２１の実施形態に記載の化合物を提供する。
【００３６】

第２３の実施形態において、本発明は、ＴがＯであり、ＵがＮであり、ＸがＣＲ^{3}であり、ＹがＣであり、式（Ｉｆ）

【００３７】

【化１２】



式 (If)

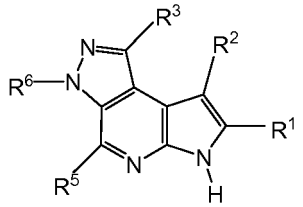
の化合物を形成する、第１から第１２までの実施形態に記載の化合物を提供する。

【００３８】

第２４の実施形態において、本発明は、ＴがＮＲ^{6}であり、ＵがＮであり、ＸがＣＲ^{3}であり、ＹがＣであり、式（Ｉｇ）

【００３９】

【化１３】



式 (Ig)

の化合物を形成する、第１から第１２までの実施形態に記載の化合物を提供する。

【００４０】

第２５の実施形態において、本発明は、化合物が、

１－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン；

１－（（１Ｓ，２Ｓ，４Ｒ）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン；または

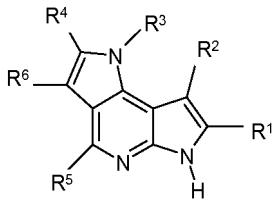
Ｎ－（４－（３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロプロパンスルホンアミドである、第２４の実施形態に記載の化合物を提供する。

【００４１】

第２６の実施形態において、本発明は、ＴがＣＲ^{6}であり、ＵがＣＲ^{4}であり、ＸがＮＲ^{3}であり、ＹがＣであり、式（Ｉｈ）

【００４２】

【化１４】



式 (Ih)

の化合物を形成する、第１から第１２までの実施形態に記載の化合物を提供する。

【００４３】

第２７の実施形態において、本発明は、化合物が、

１－シクロヘキシル－１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン；

１－シクロヘキシル－２－メチル－１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン；または

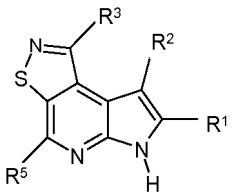
１－シクロヘキシル－２－（トリフルオロメチル）－１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンである、第２６の実施形態に記載の化合物を提供する。

【００４４】

第２８の実施形態において、本発明は、ＴがＳであり、ＵがＮであり、ＸがＣＲ^{3}であり、ＹがＣであり、式（Ｉｉ）

【００４５】

【化１５】



式 (Ii)

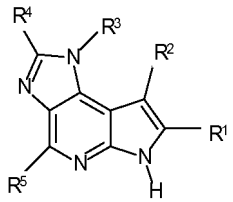
の化合物を形成する、第１から第１２までの実施形態に記載の化合物を提供する。

【００４６】

第２９の実施形態において、本発明は、ＴがＮであり、ＵがＣＲ^{4}であり、ＸがＮＲ^{3}であり、ＹがＣであり、式（Ｉｊ）

【００４７】

【化１６】



式 (Ij)

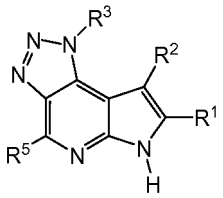
の化合物を形成する、第１から第１２までの実施形態に記載の化合物を提供する。

【００４８】

第３０の実施形態において、本発明は、化合物が、

Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２

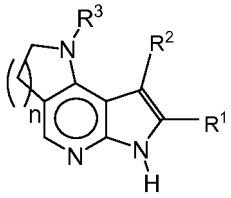
，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）－４－メチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（２－シクロプロピルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）－４－メチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（２－メチルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド；
シクロプロパンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（２－トリフルオロメチル－イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）－シクロペンチル］－アミド；
シクロプロパンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（２－トリフルオロメチル－イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）－シクロペンチル］－アミド；
シクロプロパンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（２－ジフルオロメチル－イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）－４－エチル－シクロペンチル］－アミド；
シクロプロパンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（２－メチル－イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）－シクロペンチル］－アミド；
シクロプロパンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（２－アミノ－イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）－４－エチル－シクロペンチル］－アミド
である、第２９の実施形態に記載の化合物を提供する。
【００４９】
がＮであり、ＵがＮであり、ＸがＮＲ^{3}であり、ＹがＣであり、式（Ｉｋ）
【００５０】
【化１７】



式 (Ik)

の化合物を形成する、第１から第１２までの実施形態に記載の化合物を提供する。
【００５１】
第３２の実施形態において、本発明は、化合物が、シクロプロパンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）－シクロペンチル］－アミドである、第３１の実施形態に記載の化合物を提供する。
【００５２】
第３３の実施形態において、本発明は、式（ＩＩ）
【００５３】

【化１８】



式 (II)

の化合物、該化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、生物活性代謝産物、立体異性体および異性体（式中、

R^1、およびR^2は、独立して、水素、重水素、－Ｎ（R^a）（R^b）、ハロゲン、－ＯＲ^a、－ＳＲ^a、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^a、－ＮＯ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（ＯＨ）Ｒ^{a}Ｒ^b、－Ｎ（R^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^b、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^a）（R^b）、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル、場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル、場合によって置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリル、もしくは場合によって置換された（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールであり；

ここで、－Ｎ（R^a）（R^b）を有する部分において、窒素、R^aおよびR^bは、－Ｎ（R^a）（R^b）が、窒素によって連結された場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルまたは場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

R^3は、水素、場合によって置換された架橋（Ｃ$_5$－Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、場合によって置換された架橋（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリル、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキル、場合によって置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_8$）シクロアルケニル、場合によって置換された（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルであり；または

R^3は、－Ａ－Ｄ－Ｅ－Ｇであり、ここで、

Ａは、結合、－Ｃ（Ｏ）－、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニレン、場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニレン、場合によって置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$）シクロアルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）ヘテロシクリレン、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）－Ｒ^e－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^e－、－Ｏ－Ｒ^e－、－Ｎ（R^a）－Ｒ^e－、－Ｓ－Ｒ^e－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^e－、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^e－、－Ｃ（Ｏ－Ｒ^a）（R^b）－Ｒ^e－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^a）－Ｒ^e－、－Ｎ（R^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^e－もしくは－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^b）－Ｒ^e－であり；

Ｄは、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキレン、場合によって置換された架橋（Ｃ$_5$－Ｃ$_{12}$）シクロアルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキレン、場合によって置換された架橋（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）シクロアルケニレン、場合によって置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルケニレン、場合によって置換された（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリーレン、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリーレン、場合によって置換された架橋（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリレンもしくは場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリレンであり；

Ｅは、結合、－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｃ（＝ＮＣＮ）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｎ（R^a）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｏ－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｓ（Ｏ）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｓ－

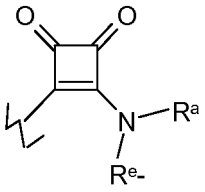
R^e-、$-R^e-N(R^a)-R^e-$、$=N-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-R^eC(O)N(R^a)R^e-$、$-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$、$-R^e-OC(O)-R^e$、$-R^e-OC(O)-O-R^e$、$-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$、$-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$，または$-R^e-N(R^a)S(O)_2N(R^a)-R^e-$；

であり；または

Eは、

【００５４】

【化１９】



であり；

ここで、すべての場合に、Eは、Dにおける炭素または窒素原子に連結されており；

Gは、水素、重水素、$-N(R^a)(R^b)$、ハロゲン、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、$-CN$、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)R^b$、$-N(R^a)C(O)OR^b$、$-OC(O)N(R^a)$、$-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、$-C(O-R^a)(R^b)_2$、$-C(O)R^a$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-N(R^a)S(O)_2R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、場合によって置換された$-(C_1-C_6)$アルキル、場合によって置換された$-(C_2-C_6)$アルケニル、場合によって置換された$-(C_2-C_6)$アルキニル、場合によって置換された$-(C_3-C_{10})$シクロアルキル、場合によって置換された$-(C_1-C_{10})$ヘテロアリール、場合によって置換された$-(C_1-C_{10})$ヘテロシクリル、場合によって置換された$-(C_6-C_{10})$アリールであり；

ここで、$-N(R^a)(R^b)$を有する部分において、窒素、R^aおよびR^bは、$-N(R^a)(R^b)$が、窒素によって連結された場合によって置換された(C_2-C_{10})ヘテロシクリルまたは場合によって置換された(C_1-C_{10})ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、水素、重水素、CN、場合によって置換された(C_1-C_{10})アルキル、場合によって置換された(C_2-C_{10})アルケニル、場合によって置換された(C_2-C_{10})アルキニル、場合によって置換された(C_1-C_{10})アルキル$-O-(C_1-C_{10})$アルキル、場合によって置換された(C_3-C_{10})シクロアルキル、場合によって置換された(C_6-C_{10})アリール、場合によって置換された(C_1-C_{10})ヘテロアリール、場合によって置換された(C_1-C_{10})ヘテロシクリル、場合によって置換された$-(C_1-C_6)$アルキレン$-(C_3-C_{10})$シクロアルキル、場合によって置換された$-(C_1-C_6)$アルキレン$-(C_6-C_{10})$アリール、場合によって置換された$-(C_1-C_6)$アルキレン$-(C_1-C_{10})$ヘテロアリール、もしくは場合によって置換された$-(C_1-C_6)$アルキレン$-(C_1-C_{10})$ヘテロシクリルであり；

それぞれの出現についてR^eは、独立して、結合、場合によって置換された(C_1-C_{10})アルキレン、場合によって置換された(C_2-C_{10})アルケニレン、場合によって置換された(C_2-C_{10})アルキニレン、場合によって置換された$-(C_1-C_{10})$アルキレン$-O-(C_1-C_{10})$アルキレン基、場合によって置換された(C_3-C_{10})シクロアルキレン、場合によって置換された(C_6-C_{10})アリーレン、場合によって置換された(C_1-C_{10})ヘテロアリーレン、もしくは場合によって置換された

（C_1－C_{10}）ヘテロシクリレンである）を提供する。

【００５５】

第３４の実施形態において、本発明は、化合物が、

１－シクロヘキシル－２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン；

シクロプロパンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３，６，７，８－テトラヒドロ－３，４，９－トリアザ－シクロペンタ［ａ］ナフタレン－９－イル）－シクロペンチル］－アミド；または

シクロプロパンスルホン酸［（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ジピロロ［２，３－ｂ；２’，３’－ｄ］ピリジン－１－イル）－４－エチル－シクロペンチル］－アミド

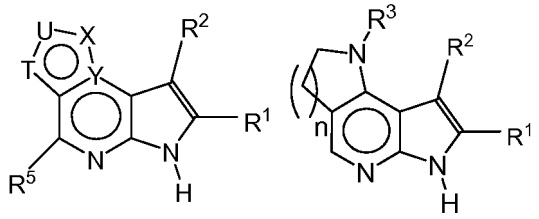
である、第３３の実施形態に記載の化合物を提供する。

【００５６】

第３５の実施形態において、本発明は、前述の実施形態のいずれかに定義されたとおりの式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物、

【００５７】

【化２０】



式 (I)　　式 (II)

薬学的に許容される担体および賦形剤、ならびにサイトカイン抑制性抗炎症薬、他のヒトサイトカインまたは増殖因子に対する抗体またはそれらの拮抗薬、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－２１、ＩＬ－２３、インターフェロン、ＥＭＡＰ－ＩＩ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＦＧＦ、ＰＤＧＦ、ＣＴＬＡまたはこれらのリガンド（ＣＤ１５４を含む）、ＨＵＭＩＲＡ（商標）、ＲＥＭＩＣＡＤＥ（商標）、ＳＩＭＰＯＮＩ（商標）（ゴリムマブ）、ＣＩＭＺＩＡ（商標）、ＡＣＴＥＭＲＡ（商標）、ＣＤＰ５７１、可溶性ｐ５５またはｐ７５ＴＮＦ受容体、ＥＮＢＲＥＬ（商標）、Ｌｅｎｅｒｃｅｐｔ、ＴＮＦα変換酵素阻害薬、ＩＬ－１阻害薬、インターロイキン１１、ＩＬ－１８拮抗薬、ＩＬ－１２拮抗薬、ＩＬ－１２抗体、可溶性ＩＬ－１２受容体、ＩＬ－１２結合タンパク質、非欠失抗ＣＤ４阻害薬ＦＫ５０６、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、ＮＳＡＩＤ、イブプロフェン、コルチコステロイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作動薬、ＩＬ－１β変換酵素阻害剤、Ｔ細胞シグナル伝達阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、６－メルカプトプリン、誘導体ｐ７５ＴＮＦＲＩｇＧ、ｓＩＬ－１ＲＩ、ｓＩＬ－１ＲＩＩ、ｓＩＬ－６Ｒ、セレコキシブ、硫酸ヒドロキシクロロキン、ロフェコキシブ、インフリキシマブ、ナプロキセン、バルデコキシブ、スルファサラジン、メロキシカム、酢酸塩、チオリンゴ酸金ナトリウム、アスピリン、トリアムシノロンアセトニド、プロポキシフェンナプシレート／ａｐａｐ、葉酸塩、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナクナトリウム、オキサプロジン、オキシコドンＨＣｌ、酒石酸水素ヒドロコドン／ａｐａｐ、ジクロフェナクナトリウム／ミソプロストール、フェンタニル、アナキンラ、トラマドールＨＣｌ、サルサラート、スリンダク、シアノコバラミン／ｆａ／ピリドキシン、アセトアミノフェン、アレンドロン酸ナトリウム、硫酸モルヒネ、塩酸リドカイン、インドメタシン、硫酸グルコサミン／コンドロイチン、アミトリプチリンＨＣｌ、スルファジアジン、オキシコドンＨＣｌ／アセトアミノフェン、オロパタジンＨＣｌ　ミ

ソプロストール、ナプロキセンナトリウム、オメプラゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ、ＩＬ－１ＴＲＡＰ、ＭＲＡ、ＣＴＬＡ４－ＩＧ、ＩＬ－１８ＢＰ、抗－ＩＬ－１２、抗－ＩＬ１５、ＶＸ－７４０、ロフルミラスト、ＩＣ－４８５、ＣＤＣ－８０１、Ｓ１Ｐ１作動薬、ＦＴＹ７２０、ＰＫＣファミリー阻害薬、ルボキシスタウリン、ＡＥＢ－０７１、メソプラム、メトトレキサート、レフルノミド、コルチコステロイド、ブデソニド、デキサメタゾン、スルファサァジン、５－アミノサリチル酸、オルサラジン、ＩＬ－１β変換酵素阻害剤、ＩＬ－１ｒａ、Ｔ細胞シグナル伝達阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、６－メルカプトプリン、ＩＬ－１１、メサラミン、プレドニゾン、アザチオプリン、メルカプトプリン、インフリキシマブ、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、ジフェノキシレート／アトロプ硫酸塩、ロペラミド塩酸塩、オメプラゾール、葉酸塩、シプロフロキサシン／デキストロース－水、ヒドロコドン酒石酸水素／ａｐａｐ、テトラサイクリン塩酸塩、フルオシノニド、メトロニダゾール、チメロサール／ホウ酸、コレスチラミン／ショ糖、シプロフロキサシン塩酸塩、ヒオスシアミン硫酸塩、メペリジン塩酸塩、ミダゾラム塩酸塩、オキシコドンＨＣｌ／アセトアミノフェン、プロメタジン塩酸塩、リン酸ナトリウム、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、ポリカルボフィル、ナプシル酸プロポキシフェン、ヒドロコルチゾン、総合ビタミン剤、バルサラジド二ナトリウム、リン酸コデイン／ａｐａｐ、コレセベラムＨＣｌ、シアノコバラミン、葉酸、レボフロキサシン、ナタリズマブ、インターフェロン－ガンマ、メチルプレドニゾロン、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、メトトレキサート、４－アミノピリジン、チザニジン、インターフェロン－β１ａ、ＡＶＯＮＥＸ（登録商標）、インターフェロンβ１ｂ、ＢＥＴＡＳＥＲＯＮ（登録商標）、インターフェロンα－ｎ３、インターフェロン－α、インターフェロンβ１Ａ－ＩＦ、Ｐｅｇインターフェロンα２ｂ、コポリマー１、ＣＯＰＡＸＯＮＥ（登録商標）、高圧酸素、静脈免疫グロブリン、クラブリビン、シクロスポリン、ＦＫ５０６、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、ＮＳＡＩＤ、コルチコステロイド、プレドニゾロン、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作動薬、抗炎症サイトカイン、インターフェロン－β、ＩＦＮβＩａ、ＩＦＮβＩｂ、コパクソン、コルチコステロイド、カスパーゼ阻害剤、カスパーゼ－１の阻害剤、ＣＤ４０リガンドおよびＣＤ８０に対する抗体、アレムツズマブ、ドロナビノール、ダクリツマブ、ミトキサントロン、キサリプロデン塩酸塩、ファムプリジン、酢酸グラチラマー、ナタリツマブ、シンナビドール、α－イムノカインＮＮＳ０３、ＡＢＲ－２１５０６２、アレルギＸ．ＭＳ、ケモカイン受容体拮抗薬、ＢＢＲ－２７７８、カラグアリン、ＣＰＩ－１１８９、リポソーム封入ミトキサントロン、ＴＨＣ．ＣＢＤ、カンナビノイド作動薬、ＭＢＰ－８２９８、メソプラム、ＭＮＡ－７１５、抗－ＩＬ－６受容体抗体、ニューロバクス、ピルフェニドンアロトラップ１２５８（ＲＤＰ－１２５８）、ｓＴＮＦ－Ｒ１、タラミパネル、テリフルノミド、ＴＧＦ－ベータ２、チプリモチド、ＶＬＡ－４拮抗薬、インターフェロンガンマ拮抗薬、ＩＬ－４作動薬、ジクロフェナク、ミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、メトトレキセート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、エタネルセプト、ロフェコキシブ、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メチルプレドニゾロン、インドメタシン、硫酸ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、スリンダク、ベタメタゾン二プロピオン酸塩増量、インフリキシマブ、メトトレキセート、葉酸塩、トリアムシノロンアセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾロン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシポトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナクナトリウム／ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、チオリンゴ酸金ナトリウム、酒石酸水素ヒドロコドン／ａｐａｐ、リセドロン酸ナトリウム、スルファジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、およびエファリズマブ、ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、インドメタシン、ＣＯＸ２阻害薬、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ヒドロキシクロロキン、ステロイド、プレドニゾン、ブデソニド、デキサメタゾン、細胞傷害剤、アザチオプリン、シクロホスフ

ァミド、ミコフェノール酸モフェチル、ＰＤＥ４の阻害薬、プリン合成阻害薬、スルファサラジン、５－アミノサリチル酸、オルサラジン、Ｉｍｕｒａｎ（登録商標）、ＣＴＬＡ－４－ＩｇＧ、抗－Ｂ７ファミリー抗体、抗－ＰＤ－１ファミリー抗体、抗－サイトカイン抗体、フォノトリズマブ、抗－ＩＦＮｇ抗体、抗－受容体受容体抗体、抗ＩＬ－６受容体抗体、Ｂ細胞表面分子に対する抗体、ＬＪＰ３９４、リツキシマブ、抗ＣＤ２０抗体、ならびにリンフォスタット－Ｂからなる群から選択される第２の治療薬を含む医薬組成物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【００５８】

タンパク質キナーゼは、腫瘍遺伝子、増殖因子受容体、シグナル伝達中間体、アポトーシス関連キナーゼおよびサイクリン依存性キナーゼを含む、広範で多様なクラスの５００種を超える酵素である。タンパク質キナーゼは、特定のチロシン、セリンまたはトレオニンアミノ酸残基へのリン酸基の移動に関与し、基質特異性の結果としてチロシンおよびセリン／トレオニンキナーゼとして広く分類されている。

【００５９】

Ｊａｋファミリーキナーゼ（Ｊａｋ１、Ｊａｋ２、Ｊａｋ３およびＴｙｋ２）は、膜結合サイトカイン受容体と会合する細胞質チロシンキナーゼである。それらの受容体に結合するサイトカインは、トランスおよび自己リン酸化過程によってＪａｋキナーゼ活性化を開始する。活性化されたＪａｋキナーゼは、サイトカイン受容体上の残基をリン酸化し、シグナル伝達転写活性化（ＳＴＡＴ）因子およびサイトカインシグナル伝達の抑制因子（ＳＯＣＳ）タンパク質などの他のシグナル伝達制御因子などのＳＨ２ドメイン含有タンパク質、ならびにＳＨ２ドメイン含有イノシトール５’－ホスファターゼ（ＳＨＩＰ）のホスホチロシン結合部位を作る。この過程によるＳＴＡＴ因子の活性化は、それらの二量化、核転座および新規なｍＲＮＡ転写につながり、免疫細胞増殖因子および生存因子ならびにさらなるサイトカン、ケモカインおよび細胞内輸送を促進する分子の発現ももたらす（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、２００７年、１７８、２６２３頁を参照）。Ｊａｋキナーゼは、多くの異なるサイトカインファミリーについてシグナルを伝達し、したがって、限定されるものではないが、以下の例を含む広範に異なる病態の疾患に潜在的に役割を果たす。Ｊａｋ１およびＪａｋ２の両方は、いわゆる共通ガンマ鎖サイトカイン（ＩＬ２、ＩＬ４、ＩＬ７、ＩＬ９、ＩＬ１５およびＩＬ２１）のシグナル伝達を調節し、したがって、Ｊａｋ１またはＪａｋ３の同時阻害は、ＩＬ２、ＩＬ７およびＩＬ１５シグナル伝達の遮断によって関節リウマチなどのＴｈ１介在性疾患に影響を与えると予想され得る。他方、ＩＬ２シグナル伝達は、Ｔ－制御細胞の発達および恒常性にとって必須であることが最近示された（Ｍａｌｅｋ ＴＲら、Ｉｍｍｕｎｉｔｙ、２００２年、１７（２）、１６７－７８頁）。したがって、遺伝子データに基づいて、ＩＬ２シグナル伝達だけの遮断は、自己免疫をもたらすと予想される（Ｙａｍａｎｏｕｃｈｉ Ｊ．ら、Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ．、２００７年、３９（３）、３２９－３７頁、およびＷｉｌｌｅｒｆｏｒｄ ＤＭら、Ｉｍｍｕｎｉｔｙ、１９９５年、３（４）、５２１－３０頁）。Ｔｈ２は、ＩＬ４およびＩＬ９シグナル伝達遮断によって喘息またはアトピー性皮膚炎などの疾患を仲介する。Ｊａｋ１およびＴｙｋ２は、ＩＬ１３のシグナル伝達を仲介する（Ｉｎｔ．Ｉｍｍｕｎｉｔｙ、２０００年、１２、１４９９頁を参照）。それ故に、これらの遮断はまた、喘息における治療効果を有すると予想され得る。これらの２種のキナーゼは、１型インターフェロンシグナル伝達を仲介することも考えられ；したがって、これらの遮断は、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）の重症度を軽減すると予想され得る。Ｔｙｋ２およびＪａｋ２は、ＩＬ１２およびＩＬ２３のシグナル伝達を仲介する。実際、モノクローナル抗体を用いるこれらのサイトカインの遮断は、乾癬の治療に有効であった。したがって、これらのキナーゼの阻害因子を用いるこの経路の遮断は、同様に乾癬に有効であると予想され得る。要約すると、本発明は、限定されるものではないが、関節リウマチ（ＲＡ）、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、多発性硬化症（ＭＳ）、クローン病、乾癬および喘息を含む自己免疫疾患の進行に決定的であると考えられるいくつかの機構に極めて重

要であるＪａｋファミリーキナーゼ活性を阻害、制御および／または調節する小分子化合物について記載する。

【００６０】

いくつかの病理学的に重要なサイトカインは、Ｊａｋ１だけを介してシグナル伝達する（Ｇｕｓｃｈｉｎ Ｄ．ら、ＥＭＢＯ Ｊ．１９９５年４月３日；１４（７）；１４２１－９頁；Ｐａｒｇａｎａｓ Ｅ．ら、Ｃｅｌｌ．１９９８年５月１日；９３（３）；３８５－９５頁；Ｒｏｄｉｇ Ｓ．Ｊ．ら、Ｃｅｌｌ．１９９８年５月１日；９３（３）：３７３－８３頁）。ＩＬ６Ｒ中和抗体を用いる、これらの１つであるＩＬ６の遮断は、ヒト関節リウマチ患者における疾患スコアをかなり改善することが示された（Ｎｉｓｈｉｍｏｔｏ Ｎ．ら、Ａｎｎ Ｒｈｅｕｍ Ｄｉｓ．、２００７年、６６（９）、１１６２－７頁）。同様に、中和モノクローナル抗体または標的遺伝子除去を用いて、Ｊａｋ１だけによってやはり仲介されるＧＣＳＦシグナル伝達の遮断は、実験的関節炎からマウスを保護する（Ｌａｗｌｏｒ Ｋ．Ｅ．ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ．Ｓ．Ａ．、２００４年、１０１（３１）、１１３９８－４０３頁）。したがって、Ｊａｋ１などのキナーゼのシグナル伝達を阻害、制御および／または調節する小分子化合物の同定は、自己免疫疾患または他の異常Ｊａｋ１機能関連疾患を予防または治療する望ましい手段である。

【００６１】

Ｊａｋ２はまた、前立腺、結腸、卵巣および乳癌、メラノーマ、白血病ならびに他の造血器悪性腫瘍などの多種多様なヒト癌において活性化される。さらに、Ｊａｋ２遺伝子の体細胞点突然変異は、古典的骨髄増殖症候群（ＭＰＤ）に非常に関連することが、およびまれに他の骨髄性障害において確認された。Ｊａｋ２活性の構成的活性化は、造血器悪性腫瘍における染色体転座によっても引き起こされる。Ｊａｋ／ＳＴＡＴ経路の阻害、および特にＪａｋ２活性の阻害は、大部分はＳＴＡＴのリン酸化の阻害のために抗増殖性およびアポトーシス促進性効果をもたらす。さらに、Ｊａｋ２活性を薬理学的に調節または阻害すると、細胞培養およびインビボでのヒト腫瘍異種移植片におけるＳＴＡＴリン酸化を低減させることによって、効果的に腫瘍増殖を遮断しおよびアポトーシスを誘導することができた。したがって、キナーゼ、特にＪａｋ２のシグナル伝達を阻害、制御および／または調節する小分子化合物の同定は、癌に関連した疾患および状態を治療または予防する手段として望ましい。

【００６２】

Ｊａｋキナーゼは、その阻害が望ましくないことがあり得る必須の生理的過程を制御するシグナルも伝達する。例えば、Ｊａｋ２は、エリスロポエチン（Ｅｐｏ）および顆粒球／単球コロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）のシグナル伝達を仲介する。これらのシグナル伝達経路に遺伝的、先天的または後天的欠陥を有する個体は、貧血および好中球機能異常などの潜在的に生死にかかわる合併症を発症し得る。したがって、本発明の１つの非限定的な態様はまた、有利な安全プロファイルを有し、それらの結果として、Ｊａｋ２の阻害を選択的に回避し得る化合物を同定する方法に関する。

【００６３】

タンパク質キナーゼＣファミリーは、１２の関連アイソザイムを含むセリン／トレオニンキナーゼの一群である。そのメンバーは、異なる遺伝子によりコードされ、活性化のためのそれらの要件に従って下位分類される。在来型酵素（ｃＰＫＣ）は、活性化のためにジアシルグリセロール（ＤＡＧ）、ホスファチジルセリン（ＰＳ）およびカルシウムを必要とする。新規なＰＫＣ（ｎＰＫＣ）は、ＤＡＧおよびＰＳを必要とするが、カルシウム非依存性である。非定型ＰＫＣ（ａＰＫＣ）は、カルシウムもＤＡＧも必要としない。

【００６４】

ＰＫＣｔｈｅｔａは、ｎＰＫＣサブファミリーのメンバーである（Ｂａｉｅｒ，Ｇ．ら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．、１９９３年、２６８頁、４９９７頁）。それは、肥満細胞（Ｌｉｕ，Ｙ．ら、Ｊ．Ｌｅｕｋｏｃ．Ｂｉｏｌ．、２００１年、６９、８３１頁）および内皮細胞（Ｍａｔｔｉｌａ，Ｐ．ら、Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ．、１９９４年、５５、１２５

３頁）において報告された一部の発現とともに、主にＴ細胞および骨格筋（Ｍｉｓｃｈａｋ，Ｈ．ら、ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ．、１９９３年、３２６、５１頁）に見出された、制限された発現パターンを有する。

【００６５】

Ｔ細胞活性化後、超分子活性化複合体（ＳＭＡＣ）は、Ｔ細胞と抗原提示細胞（ＡＰＣ）の間の接触部位で形成する。ＰＫＣｔｈｅｔａは、ＳＭＡＣに局在することが見出された唯一のＰＫＣアイソフォームであり（Ｍｏｎｋｓ，Ｃ．ら、Ｎａｔｕｒｅ、１９９７年、３８５、８３頁）、Ｔ細胞活性化過程を仲介する他のシグナル伝達酵素の近くにそれを配置する。

【００６６】

別の研究（Ｂａｉｅｒ－Ｂｉｔｔｅｒｌｉｃｈ，Ｇ．ら、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．、１９９６年、１６、８４２頁）において、ＩＬ－２遺伝子の活性化で重要な転写因子であるＡＰ－１の活性化におけるＰＫＣｔｈｅｔａの役割が、確認された。非刺激Ｔ細胞において、構成的に活性なＰＫＣｔｈｅｔａは、ＡＰ－１活性を刺激したが一方、ドミナントネガティブＰＫＣｔｈｅｔａを有する細胞において、ＡＰ－１活性は、ＰＭＡによる活性化後に誘導されなかった。

【００６７】

他の研究は、ＰＫＣｔｈｅｔａは、ＩκＢキナーゼベータの活性化を介して、Ｔ細胞受容体／ＣＤ２８共刺激により誘導されるＮＦ－κＢの活性化を仲介することを示した（Ｎ．Ｃｏｕｄｒｏｎｎｉｅｒｅら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．、２０００年、９７、３３９４頁；およびＬｉｎ，Ｘ．ら、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．２０００年、２０、２９３３頁）。

【００６８】

Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）／ＣＤ２８刺激に応答して、ＰＫＣｔｈｅｔａノックアウトマウス由来の末梢Ｔ細胞の増殖は、野性型マウス由来のＴ細胞と比較して非常に減少した。さらに、Ｔ細胞から放出されるＩＬ－２の量も非常に減少した（Ｓｕｎ，Ｚ．ら、Ｎａｔｕｒｅ、２０００年、４０４、４０２頁）。ＰＫＣｔｈｅｔａ－欠損マウスは、Ｔｈ２依存性マウスの喘息モデルにおいて、ウイルスクリアランスおよびＴｈ１依存性細胞毒Ｔ細胞機能における不全をまったく伴うことなく、損なわれた肺の炎症および気道過敏性（ＡＨＲ）を示すことも示された（Ｂｅｒｇ－Ｂｒｏｗｎ，Ｎ．Ｎ．ら、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．、２００４年、１９９、７４３頁；Ｍａｒｓｌａｎｄ，Ｂ．Ｊ．ら、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．、２００４年、２００、１８１頁）。損なわれたＴｈ２細胞応答は、ＡＨＲおよび炎症性病態生理学の一因となるＩＬ－４および免疫グロブリンＥ（ＩｇＥ）のレベル低下をもたらす。他の点では、ＰＫＣｔｈｅｔａノックアウトマウスは、正常および繁殖性であるように思われた。

【００６９】

ＰＫＣｔｈｅｔａが、肥満細胞におけるＩｇＥ受容体（ＦｅεＲＩ）－介在応答に関与するという証拠も存在する（Ｌｉｕ，Ｙ．ら、Ｊ．Ｌｅｕｋｏｃ．Ｂｉｏｌ．、２００１年、６９、８３１頁）。ヒト培養肥満細胞（ＨＣＭＣ）において、ＰＫＣキナーゼ活性は、ＦｅεＲＩ架橋後に膜に急速に局在することが証明された（Ｋｉｍａｔａ，Ｍ．ら、Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．、１９９９年、２５７（３）、８９５頁）。野性型およびＰＫＣｔｈｅｔａ－欠損マウス由来の骨髄肥満細胞（ＢＭＭＣ）のインビトロ活性を調査する最近の研究は、ＦｅεＲＩ架橋すると、ＰＫＣｔｈｅｔａ－欠損マウス由来のＢＭＭＣは、野性型マウス由来のＢＭＭＣと比較して、ＩＬ－６、腫瘍壊死因子－アルファ（ＴＮＦα）およびＩＬ－１３のレベルを低下させ、Ｔ細胞活性化に加えて、肥満細胞サイトカイン産生におけるＰＫＣｔｈｅｔａの潜在的な役割を示唆することを示す（Ｃｉａｒｌｅｔｔａ，Ａ．Ｂ．ら、２００５年米国胸部疾患協会国際会議におけるポスター発表）。

【００７０】

上に引用された研究および他の研究は、Ｔ細胞活性化および肥満細胞（ＭＣ）シグナル

伝達におけるＰＫＣｔｈｅｔａの重要な役割を確認する。したがって、ＰＫＣｔｈｅｔａの阻害剤は、Ｔ細胞およびＭＣシグナル伝達における不適切な活性化によって仲介された免疫不全および他の疾患の治療に治療上の利益がある。

【００７１】

受容体または非受容体のチロシンキナーゼまたはＳ／Ｔキナーゼにかかわらず、多くのキナーゼが、免疫調節、炎症、または癌などの増殖性疾患を含む多数の病原性状態に関与する細胞シグナル伝達経路に関与していることが見出された。

【００７２】

多くの自己免疫疾患および急性期応答のみならず慢性炎症を伴う疾患は、１種以上のサイトカインの過剰または脱制御の産生または活性に関連づけられた。

【００７３】

本発明の化合物は、心臓血管疾患、例えば、急性心筋梗塞、急性冠不全症候群、慢性心不全、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症、ウイルス性心筋炎、心臓同種移植拒絶反応、および敗血症関連心機能異常の治療にも有用である。さらに、本発明の化合物は、中枢神経系障害、例えば、髄膜炎菌性髄膜炎、アルツハイマー病およびパーキンソン病の治療にも有用である。

【００７４】

本発明の化合物は、眼球状態、癌、固形腫瘍、肉腫、線維肉腫、骨種、メラノーマ、網膜芽腫、横紋筋肉腫、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、奇形癌腫、過敏反応、多動性障害、過敏性肺炎、高血圧、運動低下性障害、大動脈性および末梢性動脈瘤、視床下部－下垂体－副腎皮質系評価、大動脈解離、動脈性高血圧、動脈硬化症、動静脈ろう、運動失調、脊髄小脳変性症、連鎖球菌性筋炎、小脳の構造的病変、亜急性硬化性全脳炎、失神、心血管系の梅毒、全身アナフィラキシー、全身炎症性反応症候群、全身発症型若年性間接リウマチ、Ｔ細胞またはＦＡＢ　ＡＬＬ、末梢血管拡張、閉塞性血栓血管炎、移植片、外傷／出血、ＩＩＩ型過敏反応、ＩＶ型過敏症、不安定狂心症、尿毒症、尿路性敗血症、じんま疹、心臓弁膜症、静脈瘤、血管炎、静脈疾患、静脈血栓症、心室細動、ウイルスおよび真菌感染、致命的な脳炎／無菌性髄膜炎、生命に関連する血球貪食症候群、ウェルニッケ－コルサコフ症候群、ウィルソン病、任意の臓器もしくは組織の異種移植片拒絶、心臓移植拒絶、血色素症、血液透析、溶血性尿毒症症候群／血栓溶解性血小板減少性紫斑病、出血、特発性肺線維症、抗体介在性細胞傷害性、無力症、乳児脊髄性筋萎縮症、大動脈の炎症、Ａ型インフルエンザ、電離放射線曝露、虹彩毛様体炎／ブドウ膜炎／視神経炎、若年性脊髄性筋萎縮症、リンパ腫、骨髄腫、白血病、悪性腹水、造血系の癌、インシュリン依存型糖尿病性緑内障、糖尿病性網膜症または細小血管障害などの糖尿病状態、鎌状赤血球貧血、慢性炎症、糸球体腎炎、移植片拒絶、ライム病、フォンリッペル・リンダウ病、類天疱瘡、ページェット病、線維症、類肉腫症、肝硬変、甲状腺炎、過粘稠度症候群、オスラー・ウィーバー・レンズ病、慢性閉塞性肺疾患、喘息もしくは火傷後の浮腫、外傷、放射線、卒中、低酸素症、虚血、卵巣過剰刺激症候群、潅流後症候群、循環後症候群、心筋梗塞後の開心術症候群、子癇前症、機能性子宮出血、子宮内膜症、肺高血圧、小児性血管腫または単純疱疹による感染、帯状疱疹、ヒト免疫不全ウイルス、パラポックス・ウイルス、原虫もしくはトキソプラズマ症、進行性核上性麻痺、原発性肺高血圧症、放射線療法、レイノー現象、レイノー病、レフスム病、規則正しい幅の狭いＱＲＳ頻拍、腎血管性高血圧、拘束型心筋症、肉腫、老人性舞踏病、レヴィー小体型老年認知症、ショック、皮膚同種移植片、皮膚変化症候群、眼球もしくは黄斑浮腫、眼球血管新生疾患、強膜炎、放射状角膜切除術、ブドウ膜炎、硝子体炎、近視、視窩、慢性網膜剥離、レーザー治療後合併症、結膜炎、スタルガルト病、イールズ病、網膜症、黄斑変性、再狭窄、虚血／再潅流損傷、虚血性脳卒中、血管閉塞、頸動脈閉塞疾患、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、糖尿病、真性糖尿病、インシュリン依存型糖尿病、アレルギー疾患、皮膚炎、強皮症、移植片対宿主病、臓器移植拒絶（骨髄および固形臓器拒絶など（それらに限定されるものではない））、臓器移植に関連する急性もしくは慢性免疫疾患、サルコイドーシス、播種性血管内凝固、カワサキ病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ヴェグナー肉芽腫症、ヘノッホ・シェー

ンライン紫斑病、腎臓の微細脈管炎、慢性活動性肝炎、敗血症ショック、毒素性ショック症候群、敗血症症候群、悪液質、感染疾患、寄生虫疾患、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンチントン舞踏病、卒中、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性腫瘍、アジソン病、特発性アジソン病、散発性疾患、Ｉ型多分泌腺機能低下およびＩＩ型多分泌腺機能低下、シュミット症候群、成人（急性）呼吸促進症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清陰性関節症、関節症、ライター病、乾癬性関節症、潰瘍性丘関節症、腸性滑膜炎、クラミジア、エルジニアおよびサルモネラに関連する関節症、アテローム性疾患／動脈硬化症、アトピー性アレルギー、自己免疫性水泡性疾患、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、線状ＩｇＡ疾患、自己免疫性溶血性貧血、クーン陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、末梢血管障害、腹膜炎、悪性貧血、筋肉痛脳炎／ロイヤルフリー病、慢性粘膜皮膚カンジダ症、巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、原因不明の自己免疫性肝炎、後天性免疫不全疾患症候群、後天性免疫不全関連疾患、Ａ型肝炎、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、ヒス束不整脈、ＨＩＶ感染／ＨＩＶ神経障害、分類不能型免疫不全（分類不能型低ガンマグロブリン血症）、拡張型心筋症、女性の不妊症、卵巣不全、早発性卵巣不全、線維性肺疾患、慢性創傷治癒、原因不明の線維化肺胞炎、ポスト炎症性間隙性肺疾患、間隙性肺炎、ニューモシスティス・カリニ肺炎、肺炎、結合組織病関連間隙性肺疾患、混合結合組織病関連肺疾患、全身性硬化症関連間隙性肺疾患、関節リウマチ関連間隙性肺疾患、全身性エリテマトーデス関連肺疾患、皮膚筋炎／多発性筋炎関連肺疾患、シェーグレン病関連肺疾患、強直性脊椎炎関連肺疾患、脈管性びまん性肺疾患、ヘモジデリン沈着症関連肺疾患、薬物誘発性の間隙性肺疾患、放射線線維症、閉塞性細気管支炎、慢性好酸球性肺炎、リンパ球浸潤性肺疾患、感染後間隙性肺疾患、通風性関節炎、自己免疫性肝炎、１型自己免疫性肝炎（古典的な自己免疫性またはルポイド肝炎）、２型自己免疫性肝炎（抗ＬＫＭ抗体肝炎）、自己免疫媒介型低血糖症、黒色表皮症に伴うＢ型インスリン抵抗性、上皮小体低下症、臓器移植に伴う急性免疫疾患、臓器移植に伴う慢性免疫疾患、変形性関節症、原発性硬化性胆管炎、１型乾癬、２型乾癬、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、腎疾患ＮＯＳ、糸球体腎炎、腎臓の顕微鏡的脈管炎、ライム病、ジスコイドエリテマトーデス、特発性またはＮＯＳの男性不妊症、精子自己免疫、多発性硬化症（全てのサブタイプ）、交感性眼炎、結合組織疾患に続発する肺高血症、急性および慢性疼痛（各種形態の疼痛）、グッドパスチャー症候群、結節性多発性動脈炎の肺発現、急性リウマチ熱、リウマチ様脊椎炎、スティル病、全身性硬化症、シェーグレン症候群、高安病／動脈炎、自己免疫性血小板減少症、毒性、移植片、ならびに例えば、ヒトでの糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性による脈絡膜新血管形成および幼児性血管腫などの不適切な血管形成が関与する疾患の治療においても有用である。さらにこのような化合物は、例えば、黄斑浮腫、脳浮腫、急性肺損傷および成人呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）を含む、腹水症、遊出および滲出などの障害、再狭窄などの増殖障害、肝硬変およびアテローム性動脈硬化などの線維性障害、糖尿病性腎症、悪性の腎硬化症、血栓性細小血管症症候群および腎糸球体症などのメサンギウム細胞の増殖性障害、心筋血管形成、冠状動脈および脳の側副枝、虚血性四肢血管形成、虚血／再潅流損傷、消化性潰瘍ヘリコバクター関連疾患、ウイルス誘発性血管形成性障害、子癇前症、月経性子宮出血、ネコひっかき熱、ルベオーシス、血管新生緑内障ならびに網膜障害（例えば、糖尿病網膜症、未熟児網膜症または加齢性黄斑変性に関連するものなど）の治療において有用であり得る。さらに、これら化合物は、疾患が成長および／または転移のために血管細胞の増殖を必要とするので、甲状腺過形成（特に、グレーヴズ病）および嚢腫（多嚢胞性卵巣症候群（スタイン・レベンタール症候群）および腎多嚢胞性疾患に特徴的な卵巣間質の血管過多など）などの過増殖性障害に対する活性な薬剤として使用され得る。

【００７５】

本発明の式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物は、単独でまたは追加の薬剤、例えば、治療薬との併用で使用することができ、前記追加の薬剤は、その意図された目的のために当業者によって選択される。例えば、追加の薬剤は、本発明の化合物により治療される疾患または状態を治療するために有用であると当技術分野で理解されている治療薬であり得る

。追加の薬剤はまた、治療組成物に有益な性質を与える薬剤、例えば組成物の粘性に影響を与える薬剤であり得る。

【００７６】

本発明の範囲内に含まれるべき組合せは、それらの意図された目的のために有用な組合せであることが、さらに理解されるべきである。以下に示される薬剤は、目的のための例示であり、限定されることは意図されない。本発明の一部であるその組合せは、本発明の化合物および以下の一覧から選択される少なくとも１種の追加の薬剤であり得る。組合せは、２種以上の追加の薬剤、例えば、形成される組成物がその意図される機能を果たし得るような組合せである場合は、２種または３種の追加の薬剤も含み得る。

【００７７】

好ましい組み合わせは、イブプロフェンなどの薬剤を含むＮＳＡＩＤ類とも称される非ステロイド系抗炎症薬（複数可）である。他の好ましい組み合わせは、プレドニゾロンを含むコルチコステロイドであり、本発明の化合物と併用して患者を治療する場合に要求されるステロイド用量を徐々に減らすことで、ステロイド使用の周知の副作用を軽減またはなくすることができる。本発明の式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が組み合わせ得る関節リウマチの治療薬の非限定的な例には、以下：サイトカイン抑制性抗炎症薬（複数可）（ＣＳＡＩＤ）、他のヒトサイトカインもしくは増殖因子に対する抗体またはそれらの拮抗薬、例えば、ＴＮＦ、ＬＴ、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－２１、ＩＬ－２３、インターフェロン、ＥＭＡＰ－ＩＩ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＦＧＦおよびＰＤＧＦが含まれる。本発明の化合物は、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、ＣＤ２８、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＣＤ４５、ＣＤ６９、ＣＤ８０（Ｂ７．１）、ＣＤ８６（Ｂ７．２）、ＣＤ９０、ＣＴＬＡまたはこれらのリガンド（ＣＤ１５４（ｇｐ３９またはＣＤ４０Ｌ）を含む）などの細胞表面分子に対する抗体と組み合わせ得る。

【００７８】

治療薬の好ましい組み合わせは、自己免疫およびその後の炎症カスケードにおける異なる点で干渉することができ；好ましい例には、キメリック（ｃｈｉｍｅｒｉｃ）、ヒト化もしくはヒトＴＮＦ抗体のようなＴＮＦ拮抗薬、Ｄ２Ｅ７（米国特許第６，０９０，３８２号、ＨＵＭＩＲＡ（商標））、ＣＡ２（ＲＥＭＩＣＡＤＥ（商標））、ＳＩＭＰＯＮＩ（商標）（ゴリムマブ）、ＣＩＭＺＩＡ（商標）、ＡＣＴＥＭＲＡ（商標）、ＣＤＰ５７１および可溶性ｐ５５もしくはｐ７５ＴＮＦ受容体、これらの誘導体、（ｐ７５ＴＮＦＲＩｇＧ（ＥＮＢＲＥＬ（商標））またはｐ５５ＴＮＦＲＩｇＧ（Ｌｅｎｅｒｃｅｐｔ）、さらにはＴＮＦα変換酵素（ＴＡＣＥ）阻害剤が含まれ；同様にＩＬ－１阻害剤（インターロイキン－１－変換酵素阻害剤、ＩＬ－１ＲＡなど）が同じ理由で有効であり得る。他の好ましい組み合わせには、インターロイキン１１が含まれる。さらに他の好ましい組み合わせは、ＩＬ－１８機能と平行して、それに依存して、またはそれと協調して作用し得る自己免疫応答の他の重要な役割を果たすものであり；特に好ましいものはＩＬ－１２抗体もしくは可溶性ＩＬ－１２受容体またはＩＬ－１２結合タンパク質を含むＩＬ－１２拮抗薬である。ＩＬ－１２およびＩＬ－１８が、重複するが異なる機能を有し、その両者に対する拮抗薬の組み合わせが最も有効であり得ることが示された。さらに別の好ましい組み合わせは、非欠失抗ＣＤ４阻害剤である。さらに他の好ましい組み合わせには、共刺激経路ＣＤ８０（Ｂ７．１）またはＣＤ８６（Ｂ７．２）の拮抗薬（抗体、可溶性受容体または拮抗性リガンドを含む）などがある。

【００７９】

本発明の式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物は、メトトレキサート、６－メルカプトプリン、アザチオプリンスルファサラジン、メサラジン、オルサラジンクロロキニン／ヒドロキシクロロキン、ペンシルアミン、金チオマレート（筋内および経口）、アザチオプリン、コチシン、コルチコステロイド（経口、吸入、および局所注射）、ベーター２アドレナリン受容体作動薬（サルブタモール、テルブタリン、サルメテラル）、キサンチン（テオフィリン、アミノフィリン）、クロモグリケート、ネドクロミル、ケトチフェン、イプ

ラトロピウムおよびオキシトロピウム、シクロスポリン、ＦＫ５０６、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、ＮＳＡＩＤ（例えば、イブプロフェン）、コルチコステロイド（プレドニゾロンなど）、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作動薬、ＴＮＦαやＩＬ－１などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達に干渉する薬剤（例えばＮＩＫ、ＩＫＫ、ｐ３８またはＭＡＰキナーゼ阻害剤）、ＩＬ－１β変換酵素阻害剤、Ｔ細胞シグナル伝達阻害剤（キナーゼ阻害剤など）、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、６－メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体およびこの誘導体（例えば可溶性ｐ５５またはｐ７５ＴＮＦ受容体および誘導体ｐ７５ＴＮＦＲＩｇＧ（Ｅｎｂｒｅｌ（商標）およびｐ５５ＴＮＦＲＩｇＧ（Ｌｅｎｅｒｃｅｐｔ）、ｓＩＬ－１ＲＩ、ｓＩＬ－１ＲＩＩ、ｓＩＬ－６Ｒ）、抗炎症性サイトカイン（例えばＩＬ－４、ＩＬ－１０、ＩＬ－１１、ＩＬ－１３およびＴＧＦβ）、セレコキシブ、葉酸、硫酸ヒドロキシクロロキン、ロフェコキシブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、ナプロキセン、バルデコキシブ、スルファサラジン、メチルプレドニゾロン、メロキシカム、酢酸メチルプレドニゾロン、チオリンゴ酸金ナトリウム、アスピリン、トリアムシノロンアセトニド、プロポキシフェンナプシレート／ａｐａｐ、葉酸塩、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナクナトリウム、オキサプロジン、オキシコドンＨＣｌ、酒石酸水素ヒドロコドン／ａｐａｐ、ジクロフェナクナトリウム／ミソプロストール、フェンタニル、アナキンラ、トラマドールＨＣｌ、サルサラート、スリンダク、シアノコバラミン／ｆａ／ピリドキシン、アセトアミノフェン、アレンドロン酸ナトリウム、プレドニゾロン、硫酸モルヒネ、塩酸リドカイン、インドメタシン、硫酸グルコサミン／コンドロイチン、アミトリプチリンＨＣｌ、スルファジアジン、オキシコドンＨＣｌ／アセトアミノフェン、オロパタジンＨＣｌ、ミソプロストール、ナプロキセンナトリウム、オメプラゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ、ＩＬ－１ＴＲＡＰ、ＭＲＡ、ＣＴＬＡ４－ＩＧ、ＩＬ－１８ＢＰ、抗－ＩＬ－１２、抗－ＩＬ１５、ＢＩＲＢ－７９６、ＳＣＩＯ－４６９、ＶＸ－７０２、ＡＭＧ－５４８、ＶＸ－７４０、ロフルミラスト、ＩＣ－４８５、ＣＤＣ－８０１、Ｓ１Ｐ１作動薬（ＦＴＹ７２０など）、ＰＫＣファミリー阻害剤（ルボキシスタウリン（Ｒｕｂｏｘｉｓｔａｕｒｉｎ）またはＡＥＢ－０７１など）およびメソプラムなどの薬剤と組み合せることもできる。好ましい組合せには、メトトレキサートまたはレフルノミド、ならびに中等度または重度の関節リウマチの場合にはシクロスポリンおよび上記の抗ＴＮＦ抗体などが含まれる。

【００８０】

本発明の式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が組み合わせ得る炎症性腸疾患の治療薬の非限定的な例には、以下：ブデソニド；表皮成長因子；コルチコステロイド；シクロスポリン、スルファサラジン；アミノサリチレート；６－メルカプトプリン；アザチオプリン；メトロニダゾール；リポキシゲナーゼ阻害剤；メサラミン；オルサラジン；バルサラジド；抗酸化薬；トロンボキサン阻害剤；ＩＬ－１受容体拮抗薬；抗ＩＬ－１βモノクローナル抗体；抗ＩＬ－６モノクローナル抗体；増殖因子；エラスターゼ阻害剤；ピリジニル－イミダゾール化合物；他のヒトサイトカインまたは増殖因子に対する抗体またはそれらの拮抗薬、例えばＴＮＦ、ＬＴ、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－２３、ＥＭＡＰ－ＩＩ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＦＧＦおよびＰＤＧＦ；ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ２５、ＣＤ２８、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＣＤ４５、ＣＤ６９、ＣＤ９０またはこれらのリガンドなどの細胞表面分子；メトトレキサート；シクロスポリン；ＦＫ５０６；ラパマイシン；マイコフェノラートモフェチル；レフルノミド；ＮＳＡＩＤ（例えば、イブプロフェン）：コルチコステロイド（プレドニゾロンなど）；ホスホジエステラーゼ阻害剤；アデノシン作動薬；抗血栓薬；補体阻害剤：アドレナリン作動薬；ＴＮＦαやＩＬ－１などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達に干渉する薬剤（例えばＮＩＫ、ＩＫＫまたはＭＡＰキナーゼ阻害剤）；ＩＬ－１β変換酵素阻害剤；ＴＮＦα変換酵素阻害剤；Ｔ細胞シグナル伝達阻害剤（キナーゼ阻害剤など）；メタロプロテイナーゼ阻害剤；スルファサラジン；アザチオプリ

ン；６－メルカプトプリン；アンギオテンシン変換酵素阻害剤；可溶性サイトカイン受容体およびこの誘導体（例えば可溶性ｐ５５またはｐ７５ＴＮＦ受容体、ｓＩＬ－１ＲＩ、ｓＩＬ－１ＲＩＩ、ｓＩＬ－６Ｒ）、および抗炎症性サイトカイン（例えばＩＬ－４、ＩＬ－１０、ＩＬ－１１、ＩＬ－１３およびＴＧＦβ）が含まれる。式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が組み合わせ得るクローン病治療薬の好ましい例には、以下：ＴＮＦ拮抗薬（例えば、抗ＴＮＦ抗体）、Ｄ２Ｅ７（米国特許第６，０９０，３８２号；ＨＵＭＩＲＡ（商標））、ＣＡ２（ＲＥＭＩＣＡＤＥ（商標））、ＣＤＰ５７１、ＴＮＦＲ－Ｉｇ構造体、（ｐ７５ＴＮＦＲＩｇＧ（ＥＮＢＲＥＬ（商標））およびｐ５５ＴＮＦＲＩｇＧ（ＬＥＮＥＲＣＥＰＴ（商標））阻害剤およびＰＤＥ４阻害剤が含まれる。式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物は、コルチコステロイド（例えばブデソニドやデキサメタゾン）；スルファサァジン、５－アミノサリチル酸；オルサラジン；ＩＬ－１などの炎症誘発性サイトカインの合成または作用に干渉する薬剤（例えばＩＬ－１β変換酵素阻害剤およびＩＬ－１ｒａ）；Ｔ細胞シグナル伝達阻害剤（例えばチロシンキナーゼ阻害剤）；６－メルカプトプリン；ＩＬ－１１；メサラミン；プレドニゾン；アザチオプリン；メルカプトプリン；インフリキシマブ；コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム；ジフェノキシレート／アトロプ硫酸塩；ロペラミド塩酸塩；メトトレキセート；オメプラゾール；葉酸塩；シプロフロキサシン／デキストロース－水；酒石酸水素ヒドロコドン／ａｐａｐ；テトラサイクリン塩酸塩；フルオシノニド；メトロニダゾール；チメロアール／ホウ酸；コレスチラミン／ショ糖；シプロフロキサシン塩酸塩；ヒヨスシアミン硫酸塩；メペリジン塩酸塩；ミダゾラム塩酸塩；オキシコドンＨＣｌ／アセトアミノフェン；プロメタジン塩酸塩；リン酸ナトリウム；スルファメトキサゾール／トリメトプリム；セレコキシブ；ポリカルボフィル；ナプシル酸プロポキシフェン；ヒドロコルチゾン；総合ビタミン剤；バルサラジド二ナトリウム；リン酸コデイン／ａｐａｐ；コレセベラムＨＣｌ；シアノコバラミン；葉酸；レボフロキサシン；メチルプレドニゾロン；ナタリズマブおよびインターフェロン－ガンマと組み合わせ得る。

【００８１】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が組み合わせ得る多発性硬化症の治療薬の非限定的な例には、以下：コルチコステロイド；プレドニゾロン；メチルプレドニゾロン；アザチオプリン；シクロホスファミド；シクロスポリン；メトトレキサート；４－アミノピリジン；チザニジン；インターフェロン－β１ａ（ＡＶＯＮＥＸ（登録商標）；Ｂｉｏｇｅｎ）；インターフェロンβ１ｂ（ＢＥＴＡＳＥＲＯＮ（登録商標）；Ｃｈｉｒｏｎ／Ｂｅｒｌｅｘ）；インターフェロンα－ｎ３）（Ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ／Ｆｕｊｉｍｏｔｏ）、インターフェロン－α（Ａｌｆａ Ｗａｓｓｅｒｍａｎｎ／Ｊ＆Ｊ）、インターフェロンβ１Ａ－ＩＦ（Ｓｅｒｏｎｏ／Ｉｎｈａｌｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、Ｐｅｇインターフェロンα２ｂ（Ｅｎｚｏｎ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ－Ｐｌｏｕｇｈ）、コポリマー１（Ｃｏｐ－１；ＣＯＰＡＸＯＮＥ（登録商標）；Ｔｅｖａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．）；高圧酸素；静脈免疫グロブリン；クラブリビン；他のヒトサイトカインまたは増殖因子およびこれらの受容体に対する抗体またはそれらの拮抗薬、例えばＴＮＦ、ＬＴ、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＥＭＡＰ－ＩＩ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＦＧＦおよびＰＤＧＦが含まれる。式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物は、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２５、ＣＤ２８、ＣＤ３０、ＣＤ４０、ＣＤ４５、ＣＤ６９、ＣＤ８０、ＣＤ８６、ＣＤ９０またはこれらのリガンドなどの細胞表面分子に対する抗体と組み合わせ得る。式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物は、メトトレキサート、シクロスポリン、ＦＫ５０６、ラパマイシン、マイコフェノラートモフェチル、レフルノミド、Ｓ１Ｐ１作動薬、ＮＳＡＩＤ（例えばイブプロフェン）、コルチコステロイド（プレドニゾロンなど）、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作動薬、ＴＮＦαやＩＬ－１などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達に干渉する薬剤（例えばＮＩＫ、ＩＫＫ、ｐ３８またはＭＡＰキナーゼ阻害剤）、ＩＬ－１β変換酵素阻害剤、ＴＡＣＥ阻害剤、Ｔ細

胞シグナル阻害剤（キナーゼ阻害剤など）、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、６－メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体およびこの誘導体（例えば可溶性ｐ５５またはｐ７５ＴＮＦ受容体、ｓＩＬ－１ＲＩ、ｓＩＬ－１ＲＩＩ、ｓＩＬ－６Ｒ）および抗炎症性サイトカイン（例えばＩＬ－４、ＩＬ－１０、ＩＬ－１３およびＴＧＦβ）などの薬剤と組み合せることもできる。

【００８２】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が組み合わせ得る多発性硬化症用治療薬の好ましい例には、インターフェロンβ、例えばＩＦＮβ１ａおよびＩＦＮβ１ｂ；コパクソン、コルチコステロイド、カスパーゼ阻害剤（例えば、カスパーゼ－１の阻害剤）、ＩＬ－１阻害剤、ＴＮＦ阻害剤およびＣＤ４０リガンドおよびＣＤ８０に対する抗体が含まれる。

【００８３】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物は、アレムツヅマブ、ドロナビノール、ダクリツマブ、ミトキサントロン、キサリプロデン塩酸塩、ファムプリジン、酢酸グラチラマー、ナタリツマブ、シンナビドール、α－イムノカインＮＮＳ０３、ＡＢＲ－２１５０６２、アレルギＸ．ＭＳ（ＡｎｅｒｇｉＸ．ＭＳ）、ケモカイン受容体拮抗薬、ＢＢＲ－２７７８、カラグアリン（ｃａｌａｇｕａｌｉｎｅ）、ＣＰＩ－１１８９、ＬＥＭ（リポソーム封入ミトキサントロン）、ＴＨＣ．ＣＢＤ（カンナビノイド作動薬）、ＭＢＰ－８２９８、メソプラム（ＰＤＥ４阻害剤）、ＭＮＡ－７１５、抗－ＩＬ－６受容体抗体、ニューロバクス（ｎｅｕｒｏｖａｘ）、ピルフェニドンアロトラップ１２５８（ＲＤＰ－１２５８）、ｓＴＮＦ－Ｒ１、タラミパネル、テリフルノミド、ＴＧＦ－β２、チプリモチド、ＶＬＡ－４拮抗薬（例えば、ＴＲ－１４０３５、ＶＬＡ４ウルトラヘイラー（Ｕｌｔｒａｈａｌｅｒ）、アンテグラン（Ａｎｔｅｇｒａｎ）－ＥＬＡＮ／バイオゲン（Ｂｉｏｇｅｎ）、インターフェロンガンマ拮抗薬およびＩＬ－４作動薬などの薬剤と組み合わせることもできる。

【００８４】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が組み合わせ得る強直性脊椎炎の治療薬の非限定的な例には、以下：イブプロフェン、ジクロフェナク、ミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、セレコキシブ、ロフェコキシブ、スルファサラジン、メトトレキセート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、ならびに抗ＴＮＦ抗体、Ｄ２Ｅ７（米国特許第６，０９０，３８２号；ＨＵＭＩＲＡ（商標））、ＣＡ２（ＲＥＭＩＣＡＤＥ（商標））、ＣＤＰ５７１、ＴＮＦＲ－Ｉｇ構築物、（ｐ７５ＴＮＦＲ１ｇＧ（ＥＮＢＲＥＬ（商標））およびｐ５５ＴＮＦＲＩｇＧ（ＬＥＮＥＲＣＥＰＴ（商標））が含まれる。

【００８５】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が組み合わせ得る喘息の治療薬の非限定的な例には、以下：アルブテロール、サルメテロール／フルチカゾン、モンテルカストナトリウム、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、プレドニゾン、キシナホ酸サルメテロール、レバルブテロールＨＣｌ、硫酸アルブテロール／イプラトロピウム、リン酸プレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、イプラトロピウムブロミド、アジスロマイシン、酢酸ピルブテロール、プレドニゾロン、無水テオフィリン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、クラリスロマイシン、ザフィルルカスト、フマル酸フォルモテロール、インフルエンザウイルスワクチン、アモキシシリン三水和物、フルニソリド、アレルギー注射剤、クロモリンナトリウム、塩酸フェキソフェナジン、フルニソリド／メントール、アモキシシリン／クラブラン酸塩、レボフロキサシン、吸入支援機器、グアイフェネシン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、モキシフロキサシンＨＣｌ、ドキシサイクリンヒクラート、グアイフェネシン／ｄ－メトルファン、ｐ－エフェドリン／ｃｏｄ／クロルフェニル、ガチフロキサシン、セチリジン塩酸塩、フロ酸モメタゾン、キシナホ酸サルメテロール、ベンゾナテート、セファレキシン、ｐｅ／ヒドロコドン／クロルフェニル、セチリジンＨＣｌ／プソイドエフェド（ｐｓｅｕｄｏｅｐｈ

ｅｄ）、フェニレフリン／ｃｏｄ／プロメタジン、コデイン／プロメタジン、セフプロジル、デキサメタゾン、グアイフェネシン／プソイドエフェドリン、クロルフェニラミン／ヒドロコドン、ネドクロミルナトリウム、硫酸テルブタリン、エピネフリン、メチルプレドニゾロン、抗ＩＬ－１３抗体、および硫酸メタプロテレノールが含まれる。

【００８６】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が組み合わせ得るＣＯＰＤの治療薬の非限定的な例には、以下：硫酸アルブテロール／イプラトロピウム、イプラトロピウムブロミド、サルメテロール／フルチカゾン、アルブテロール、キシナホ酸サルメテロール、プロピオン酸フルチカゾン、プレドニゾン、無水テオフィリン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、モンテルカストナトリウム、ブデゾニド、フマル酸フォルモテロール、トリアムシノロンアセトニド、レボフロキサシン、グアイフェネシン、アジスロマイシン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、レボアルブテロールＨＣｌ、フルニソリド、セフトリアキソンナトリウム、アモキシシリン三水和物、ガチフロキサシン、ザフィルルカスト、アモキシシリン／クラブラン酸塩、フルニソリド／メントール、クロルフェニラミン／ヒドロコドン、硫酸メタプロテレノール、メチルプレドニゾロン、フロ酸モメタゾン、ｐ－エフェドリン／ｃｏｄ／クロルフェニル、酢酸ピルブテロール、ｐ－エフェドリン／ロラタジン、硫酸テルブタリン、チオトロピウムブロミド、（Ｒ，Ｒ）－フォルモテロール、ＴｇＡＡＴ、シロミラストおよびロフルミラストが含まれる。

【００８７】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が組み合わせ得るＨＣＶの治療薬の非限定的な例には、以下：インターフェロン－アルファ－２α、インターフェロン－アルファ－２β、インターフェロン－アルファｃｏｎ１、インターフェロン－アルファ－ｎ１、ＰＥＧ化インターフェロン－アルファ－２α、ＰＥＧ化インターフェロン－アルファ－２β、リバビリン、ＰＥＧインターフェロンアルファ－２ｂ＋リバビリン、ウルソデオキシコール酸、グリチルリジン酸、チマルファシン、マキサミン（Ｍａｘａｍｉｎｅ）、ＶＸ－４９７ならびに以下の標的：ＨＣＶポリメラーゼ、ＨＣＶプロテアーゼ、ＨＣＶヘリカーゼ、およびＨＣＶ　ＩＲＥＳ（内部リボソーム侵入部位）との介入によってＨＣＶを治療するために用いられる任意の化合物が含まれる。

【００８８】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が組み合わせ得る特発性肺線維症の治療薬の非限定的な例には、以下：プレドニゾン、アザチオプリン、アルブテロール、コルヒチン、硫酸アルブテロール、ジゴキシン、ガンマインターフェロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、ロラゼパム、フロセミド、リシノプリル、ニトログリセリン、スピロノラクトン、シクロホスファミド、イプラトロピウムブロミド、アクチノマイシンｄ、アルテプラーゼ、プロピオン酸フルチカゾン、レボフロキサシン、硫酸メタプロテレノール、硫酸モルヒネ、オキシコドンＨＣｌ、塩化カリウム、トリアムシノロンアセトニド、無水タクロリムス、カルシウム、インターフェロン－アルファ、メトトレキセート、ミコフェノール酸モフェチル、およびインターフェロン－ガンマ－１βが含まれる。

【００８９】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が組み合わせ得る心筋梗塞の治療薬の非限定的な例には、以下：アスピリン、ニトログリセリン、酒石酸メトプロロール、エノキサパリンナトリウム、ヘパリンナトリウム、重硫酸クロピドグレル、カルベジロール、アテノロール、硫酸モルヒネ、コハク酸メトプロロール、ワーファリンナトリウム、リシノプリル、一硝酸イソソルビド、ジゴキシン、フロセミド、シンバスタチン、ラミプリル、テネクテプラーゼ、マレイン酸エナラプリル、トルセミド、レタバーゼ、ロサルタンカリウム、キナプリル塩酸塩／炭酸マグネシウム、ブメタニド、アルテプラーゼ、エナラプリラート、アミオダロン塩酸塩、チロフィバンＨＣｌｍ－水和物、ジルチアゼム塩酸塩、カプトプリル、イルベサルタン、バルサルタン、プロプラノロール塩酸塩、フォシノプリルナトリウム、リドカイン塩酸塩、エプチフィバチド、セファゾリンナトリウム、硫酸アトロピン、アミノカプロン酸、スピロノラクトン、インターフェロン、ソタロール塩酸塩、塩化カリウ

ム、ドキュセートナトリウム、ドブタミンＨＣｌ、アルプラゾラム、プラバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム、ミダゾラム塩酸塩、メペリジン塩酸塩、二硝酸イソソルビド、エピネフリン、ドーパミン塩酸塩、ビバリルジン、ロスバスタチン，エゼチミベ／シンバスタチン、アバシミベおよびカリポリドが含まれる。

【００９０】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が組み合わせ得る乾癬の治療薬の非限定的な例には、以下：カルシポトリエン、プロピオン酸クロベタゾール、トリアムシノロンアセトニド、プロピオン酸ハロベタゾール、タザロテン、メトトレキセート、フルオシノニド、ベタメタゾン二プロピオン酸塩増量（ａｕｇｍｅｎｔｅｄ）、フルオシノロンアセトニド、アシトレチン、ターールシャンプー、吉草酸ベタメタゾン、フロ酸モメタゾン、ケトコナゾール、プラモキシン／フルオシノロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フルランドレノリド、尿素、ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール／エモル（ｅｍｏｌｌ）、プロピオン酸フルチカゾン、アジスロマイシン、ヒドロコルチゾン、保湿製剤、葉酸、デソニド（ｄｅｓｏｎｉｄｅ）、ピメクロリムス、コールタール、二酢酸ジフロラゾン、葉酸エタネルセプト、乳酸、メトキサレン、ｈｃ／次没食子酸ビスマス／ｚｎｏｘ／ｒｅｓｏｒ、酢酸メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、日焼け止め、ハルシノニド、サリチル酸、アントラリン、ピバリン酸クロコルトロン、石炭抽出物、コールタール／サリチル酸、コールタール／サリチル酸／硫黄、デソキシメタゾン、ジアゼパム、エモリエント、フルオシノニド／エモリエント、鉱油／ヒマシ油／乳酸ナトリウム（ｎａｌａｃｔ）、鉱油／落花生油、石油／ミリスチン酸イソプロピル、プソラレン、サリチル酸、石鹸／トリブロンサラン、チメロサール／ホウ酸、セレコキシブ、インフリキシマブ、シクロスポリン、アレファセプト、エファリズマブ、タクロリムス、ピメクロリムス、ＰＵＶＡ、ＵＶＢ、スルファサラジン、ＡＢＴ－８７４およびウステキナマブ（ｕｓｔｅｋｉｎａｍａｂ）が含まれる。

【００９１】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が組み合わせ得る乾癬性関節炎の治療薬の非限定的な例には、以下：メトトレキセート、エタネルセプト、ロフェコキシブ、セレコキシブ、葉酸、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メチルプレドニゾロン、インドメタシン、硫酸ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、スリンダク、ベタメタゾン二プロピオン酸塩増量（ａｕｇｍｅｎｔｅｄ）、インフリキシマブ、メトトレキセート、葉酸塩、トリアムシノロンアセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾロン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシポトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナクナトリウム／ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、チオリンゴ酸金ナトリウム、酒石酸水素ヒドロコドン／ａｐａｐ、イブプロフェン、リセドロン酸ナトリウム、スルファジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、Ｄ２Ｅ７（米国特許第６，０９０，３８２号、ＨＵＭＩＲＡ（商標））およびエファリズマブが含まれる。

【００９２】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が組み合わせ得る再狭窄の治療薬の非限定的な例には、以下：シロリムス、パクリタキセル、エベロリムス、タクロリムス、ＡＢＴ－５７８およびアセトアミノフェンが含まれる。

【００９３】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が組み合わせ得る坐骨神経痛の治療薬の非限定的な例には、以下：酒石酸水素ヒドロコドン／ａｐａｐ、ロフェコキシブ、シクロベンザプリンＨＣｌ、メチルプレドニゾロン、ナプロキセン、イブプロフェン、オキシコドンＨＣｌ／アセトアミノフェン、セレコキシブ、バルデコキシブ、酢酸メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、リン酸コデイン／ａｐａｐ、トラマドール塩酸塩／アセトアミノフェン、メタキサロン、メロキシカム、メトカルバモール、リドカイン塩酸塩、ジクロフェナクナトリウム、ガバペンチン、デクサメタゾン、カリソプロドール、ケトロラクトロメタミン、インドメタシン、アセトアミノフェン、ジアゼパム、ナブメトン、オキシコドンＨＣｌ、

チザニジンＨＣｌ、ジクロフェナクナトリウム／ミソプロストール、プロポキシフェン－ｎ－ｐａｐ、ａｓａ／オキシコドン／オキシコドンｔｅｒ、イブプロフェン／ヒドロコドンｂｉｔ、トラマドールＨＣｌ、エトドラク、プロポキシフェンＨＣｌ、アミトリプチリンＨＣｌ、カリソプロドール／リン酸コデイン／ａｓａ、硫酸モルヒネ、総合ビタミン剤、ナプロキセンナトリウム、クエン酸オルフェナドリンおよびテマゼパムが含まれる。

【００９４】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が組み合わせ得るＳＬＥ（狼瘡）の治療薬の好ましい例には、以下：ＮＳＡＩＤ（例えば、ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、インドメタシン）；ＣＯＸ２阻害剤（例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ）；抗マラリア剤（例えば、ヒドロキシクロロキン）；ステロイド（例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ブデソニド、デキサメタゾン）；細胞傷害剤（例えば、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキセート）；ＰＤＥ４の阻害剤またはプリン合成阻害剤（例えば、Ｃｅｌｌｃｅｐｔ（登録商標））が含まれる。式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物は、スルファサラジン、５－アミノサリチル酸、オルサラジン、Ｉｍｕｒａｎ（登録商標）およびＩＬ－１などの炎症誘発性サイトカインの合成、産生または作用に干渉する薬剤（例えば、ＩＬ－１β変換酵素阻害剤およびＩＬ－１ｒａのようなカスパーゼ阻害剤）などの薬剤と組み合わせることもできる。式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物は、Ｔ細胞信号伝達阻害剤（例えばチロシンキナーゼ阻害剤）；またはＴ細胞活性化分子を標的とする分子（例えば、ＣＴＬＡ－４－ＩｇＧまたは抗－Ｂ７ファミリー抗体、抗－ＰＤ－１ファミリー抗体）とともに用いることもできる。式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物は、ＩＬ－１１もしくは抗サイトカイン抗体（例えば、フォノトリズマブ（抗－ＩＦＮｇ抗体）、または抗－受容体受容体抗体（例えば、抗ＩＬ－６受容体抗体およびＢ細胞表面分子に対する抗体）と組み合わせ得る。式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物は、ＬＪＰ３９４（アベチムス）、Ｂ細胞を枯渇または失活させる薬剤（例えばリツキシマブ（抗ＣＤ２０抗体）、リンフォスタット－Ｂ（抗ＢｌｙＳ抗体））、ＴＮＦ拮抗薬（例えば、抗ＴＮＦ抗体、Ｄ２Ｅ７（米国特許第６，０９０，３８２号；ＨＵＭＩＲＡ（商標））、ＣＡ２（ＲＥＭＩＣＡＤＥ（商標））、ＣＤＰ５７１、ＴＮＦＲ－Ｉｇ構築物、（ｐ７５ＴＮＦＲＩｇＧ（ＥＮＢＲＥＬ（商標））またはｐ５５ＴＮＦＲＩｇＧ（ＬＥＮＥＲＣＥＰＴ（商標））とともに用いることもできる。

【００９５】

本発明において、以下の定義を適用することができる：

「治療有効量」とは、状態の進行を完全もしくは部分的に阻害するまたは状態の１つ以上の症状を少なくとも部分的に緩和する、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物または２種類以上のこのような化合物の組合せの量である。治療有効量はまた、予防的に有効である量であり得る。治療的に有効である量は、患者のサイズおよび性別、治療される状態、状態の重症度、ならびに求められている結果に依存する。所与の患者について、治療有効量は、当業者に知られた方法によって決定され得る。

【００９６】

「薬学的に許容される塩」は、その遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持し、ならびに無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸または有機酸、例えば、スルホン酸、カルボン酸、有機リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、安息香酸、サリチル酸、乳酸、酒石酸（例えば、（＋）もしくは（－）－酒石酸またはこれらの混合物）、アミノ酸（例えば、（＋）もしくは（－）－アミノ酸またはこれらの混合物）などとの反応によって得られる塩を指す。これらの塩は、当業者に知られた方法によって調製され得る。

【００９７】

酸性置換基を有する式（Ｉ）または式（ＩＩ）のある種の化合物は、薬学的に許容される塩基との塩として存在し得る。本発明はこのような塩を含む。このような塩の例には、

ナトリウム塩、カリウム塩、リシン塩およびアルギニン塩が含まれる。これらの塩は、当業者に知られた方法によって調製され得る。

【００９８】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）のある種の化合物およびこれらの塩は２以上の結晶形で存在することができ、本発明はそれぞれの結晶形およびこれらの混合物を含む。

【００９９】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）のある種の化合物およびこれらの塩はまた、溶媒和物（例えば、水和物）の形態で存在することができ、本発明はそれぞれの溶媒和物およびこれらの混合物を含む。

【０１００】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）のある種の化合物は１つ以上のキラル中心を含むことができ、異なる光学活性形態で存在することができる。式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が１つのキラル中心を含む場合、化合物は２種類のエナンチオマー形態で存在し、本発明は両方のエナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物（ラセミ混合物など）を含む。エナンチオマーは、当業者に知られた方法によって、例えば、結晶化によって分離され得るジアステレオマー塩の形成；例えば、結晶化、ガス－液体もしくは液体クロマトグラフィーによって分離され得るジアステレオマーの誘導体もしくは複合体の形成；一方のエナンチオマーとエナンチオマー特異的試薬との選択的に反応、例えば、酵素によるエステル化；またはキラルな環境での、例えば、キラルな担体（例えば、結合キラルリガンドを有するシリカ）上もしくはキラルな溶媒の存在下でのガス－液体もしくは液体クロマトグラフィーによって分割され得る。所望するエナンチオマーが、上記の分離手順の１つによって別の化学物質に変換される場合、さらなる工程が、所望するエナンチオマー形態を遊離させるために必要とされることが理解される。代替として、特定のエナンチオマーは、光学活性な試薬、基質、触媒もしくは溶媒を用いる不斉合成によって、または、一方のエナンチオマーを不斉変換によりもう一方のエナンチオマーに変換することによって合成され得る。

【０１０１】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物が２以上のキラル中心を含む場合、それはジアステレオマー形態で存在し得る。ジアステレオマー化合物は、当業者に知られた方法によって、例えば、クロマトグラフィーまたは結晶化によって分離することができ、個々のエナンチオマーは上記のとおりに分離することができる。本発明は、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物のそれぞれのジアステレオマー、およびこれらの混合物を含む。

【０１０２】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）のある種の化合物は、異なる互変異型で、または異なる幾何異性体として存在することができ、本発明は、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物のそれぞれの互変異体および／または幾何異性体ならびにこれらの混合物を含む。

【０１０３】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）のある種の化合物は、分離可能であり得る異なる安定な立体配座形態で存在し得る。例えば、立体障害または環歪みのために、非対称な単結合の周りでの制限された回転よるねじれ非対称性は、異なる配座異性体の分離を可能にし得る。本発明は、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物のそれぞれの立体配座異性体およびこれらの混合物を含む。

【０１０４】

式（Ｉ）または式（ＩＩ）のある種の化合物は両性イオン形態で存在することができ、本発明は、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物のそれぞれの両性イオン形態およびこれらの混合物を含む。

【０１０５】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、一部の生理的化学過程によってインビボで親薬剤に変換される薬剤を指す（例えば、生理的ｐＨに近づけられているプロドラッグは、所望の薬剤形態に変換される。）。プロドラッグは、一部の状況では、親薬剤に比べて投与がより容易であり得るので、しばしば有用である。それらは、例え

ば、経口投与によって、親薬剤は生物学的に利用可能でないのに対して、生物学的に利用可能であり得る。プロドラッグは、親薬剤よりも薬理学的組成物での向上した溶解度を有することもできる。限定されるものではないが、プロドラッグの例は、水溶解性が有利ではない細胞膜を横切って送達を促進するためにエステル（「プロドラッグ」）として投与される本発明の化合物であるが、次いで、それは水溶解性が有利である細胞内で直ちにカルボン酸に代謝的に加水分解される。

【０１０６】

プロドラッグは多くの有用な特性を有する。例えば、プロドラッグは、最終的な薬剤に比べてより水溶性であり、それにより、薬剤の静脈投与を容易にし得る。プロドラッグは、最終的な薬剤に比べて経口での生物学的利用能レベルのより高いレベルを有することもできる。投与後、プロドラッグは酵素的または化学的に分解されて、血液または組織中で最終的な薬剤を送達する。

【０１０７】

例示的なプロドラッグは、分解されると、対応する遊離酸を放出し、本発明の化合物のこのような加水分解可能なエステル形成性の基には、限定されるものではないが、遊離水素が（C_1－C_4）アルキル、（C_2－C_{12}）アルカノイルオキシメチル、（C_4－C_9）－１－（アルカノイルオキシ）エチル、５から１０個の炭素原子を有する１－メチル－１－（アルカノイルオキシ）－エチル、３から６個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、４から７個の炭素原子を有する１－（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、５から８個の炭素原子を有する１－メチル－１－（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、３から９個の炭素原子を有するＮ－（アルコキシカルボニル）アミノメチル、４から１０個の炭素原子を有する１－（Ｎ－（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル、３－フタリジル、４－クロトノラクトニル、ガンマ－ブチロラクトン－４－イル、ジ－Ｎ，Ｎ－（C_1－C_2）アルキルアミノ（C_2－C_3）アルキル（β－ジメチルアミノエチルなど）、カルバモイル－（C_1－C_2）アルキル、Ｎ，Ｎ－ジ（C_1－C_2）－アルキルカルバモイル－（C_1－C_2）アルキルおよびピペリジノ－、ピロリジノ－またはモルホリノ（C_2－C_3）アルキルによって置き換えられるカルボン酸置換基が含まれる。

【０１０８】

他の例示的なプロドラッグは、式（Ｉ）または式（ＩＩ）のアルコールを放出し、ここで、ヒドロキシル置換基の遊離水素（例えば、Ｒ基がヒドロキシを含む。）が、（C_1－C_6）アルカノイルオキシメチル、１－（（C_1－C_6）アルカノイルオキシ）エチル、１－メチル－１－（（C_1－C_6）アルカノイルオキシ）エチル、（C_1－C_{12}）アルコキシカルボニルオキシメチル、Ｎ－（C_1－C_6）アルコキシカルボニルアミノ－メチル、スクシノイル、（C_1－C_6）アルカノイル、α－アミノ（C_1－C_4）アルカノイル、アリールアシルおよびα－アミノアシル、またはα－アミノアシル－α－アミノアシルによって置き換えられ、前記α－アミノアシル部分は、独立して、タンパク質で見られる天然に存在するＬ－アミノ酸、Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－Ｐ（Ｏ）（Ｏ（C_1－C_6）アルキル）$_2$またはグリコシル（炭水化物のヘミアセタールのヒドロキシルの脱離によって生じる基）のいずれかである。

【０１０９】

本明細書で使用される場合、「架橋（C_5－C_{12}）シクロアルキル基」という用語は、２もしくは３つのC_3－C_{10}シクロアルキル環を有する飽和もしくは不飽和の二環式もしくは多環式架橋炭化水素基を意味する。非架橋シクロアルキルは除外される。架橋環状炭化水素には、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、ビシクロ［３．２．１］オクチル、ビシクロ［４．３．１］デシル、ビシクロ［３．３．１］ノニル、ボルニル、ボルネニル、ノルボルニル、ノルボルネニル、６，６－ジメチルビシクロ［３．１．１］ヘプチル、トリシクロブチルおよびアダマンチルが含まれ得る。

【０１１０】

本明細書で使用される場合、「架橋（C_2－C_{10}）ヘテロシクリル」という用語は、

二環式または多環式のアザ架橋炭化水素基を意味し、それにはアザノルボルニル、キヌクリジニル、イソキヌクリジニル、トロパニル、アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、アザビシクロ［３．２．２］ノナニル、アザビシクロ［３．３．０］ノナニルおよびアザビシクロ［３．３．１］ノナニルが含まれ得る。

【０１１１】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ環式」、「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクリレン」という用語には、限定されるものではないが、完全に飽和しているまたは１つ以上の不飽和単位を有することができ（誤解を避けるため、不飽和度は芳香族環系をもたらさない）、窒素、酸素もしくは硫黄などの少なくとも１個のヘテロ原子を含む５から１２個の原子を有する単環式、二環式、三環式およびスピロ環式の環を含む非芳香族の環系が含まれる。本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない例示の目的のために、以下はヘテロ環式環の例である：アゼピニル、アゼチジニル、インドリニル、イソインドリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロインドリル、チオモルホリニルおよびトロパニル。

【０１１２】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」または「ヘテロアリーレン」という用語には、限定されるものではないが、単環式、二環式および三環式の環を含む芳香族環系が含まれ、窒素、酸素もしくは硫黄などの少なくとも１個のヘテロ原子を含む５から１２個の原子を有する。本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない例示の目的のために、以下がある：アザインドリル、ベンゾ（ｂ）チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、インドリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジニル、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジニル、キノリニル、キナゾリニル、トリアゾリル、チアゾリル、チオフェニル、テトラゾリル、チアジアゾリルまたはチエニル。

【０１１３】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」基は、１から約８個の炭素原子を有する脂肪族基によって化合物に連結されているヘテロ環式基である。例えば、ヘテロシクロアルキル基はモルホリノメチル基である。

【０１１４】

本明細書で使用される場合、「アルキル」、「アルキレン」または「（C_1－C_8）」などの表記には、完全に飽和している直鎖または分岐の炭化水素が含まれる。アルキルの例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびこれらの異性体である。本明細書で使用される場合、「アルケニル」、「アルケニレン」、「アルキニレン」および「アルキニル」は、C_2－C_8を意味し、それには１つ以上の不飽和単位、１つ以上のアルケニルとしての二重結合および１つ以上のアルキニルとしての三重結合を含む直鎖もしくは分岐の炭化水素が含まれる。

【０１１５】

本明細書で使用される場合、「芳香族」基（または「アリール」もしくは「アリーレン」基）には、芳香族炭素環系（例えば、フェニル）および縮合多環式芳香族環系（例えば、ナフチル、ビフェニルおよび１，２，３，４－テトラヒドロナフチル）が含まれる。

【０１１６】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」または「シクロアルキレン」は、完全に飽和しているまたは１以上の不飽和結合を有するが芳香族基にはならないC_3－C_{12}の単環式または多環式（例えば、二環式、三環式、スピロ環式など）炭化水素を意味する

。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルである。

【０１１７】

本明細書で使用される場合、多くの部分または置換基は、「置換されて」または「場合によって置換されて」いると称される。ある部分がこれらの用語の一方で修飾されている場合、別段の断りがない限り、それは、置換に使用可能であると当業者に知られている部分のいずれか一部が置換されていることができ、それは１つ以上の置換基を含み、２個以上の置換基である場合は、各置換基は独立に選択されることを意味する。置換についてのこの手段は、当技術分野で周知である、および／または本開示で教示される。本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない例示の目的のために、置換基である基の一部の例は以下である：（C_1－C_8）アルキル基、（C_2－C_8）アルケニル基、（C_2－C_8）アルキニル基、（C_3－C_{10}）シクロアルキル基、ハロゲン（Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩ）、ハロゲン化（C_1－C_8）アルキル基（例えば、限定されるものではないが、－CF_3）、－Ｏ－（C_1－C_8）アルキル基、－ＯＨ、－Ｓ－（C_1－C_8）アルキル基、－ＳＨ、－ＮＨ（C_1－C_8）アルキル基、－Ｎ（（C_1－C_8）アルキル）$_2$基、－NH_2、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_8）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（（C_1－C_8）アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）（C_1－C_8）アルキル基、－ＮＨＣ（Ｏ）（C_3－C_8）シクロアルキル基、－Ｎ（（C_1－C_8）アルキル）Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｎ（（C_1－C_8）アルキル）Ｃ（Ｏ）（C_1－C_8）アルキル基、－ＮＨＣ（Ｏ）NH_2、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ（C_1－C_8）アルキル基、－Ｎ（（C_1－C_8）アルキル）Ｃ（Ｏ）NH_2基、ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（（C_1－C_8）アルキル）$_2$基、－Ｎ（（C_1－C_8）アルキル）Ｃ（Ｏ）Ｎ（（C_1－C_8）アルキル）$_2$基、－Ｎ（（C_1－C_8）アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（（C_1－C_8）アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｈ、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_8）アルキル基、－ＣＮ、－NO_2、－Ｓ（Ｏ）（C_1－C_8）アルキル基、－Ｓ（Ｏ）$_2$（C_1－C_8）アルキル基、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（（C_1－C_8）アルキル）$_2$基、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ（C_1－C_8）アルキル基、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ（C_3－C_8）シクロアルキル基、－Ｓ（Ｏ）$_2$$NH_2$基、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$（$C_1$－$C_8$）アルキル基、－Ｎ（（$C_1$－$C_8$）アルキル）Ｓ（Ｏ）$_2$（$C_1$－$C_8$）アルキル基、－（$C_1$－$C_8$）アルキル－Ｏ－（$C_1$－$C_8$）アルキル基、－Ｏ－（$C_1$－$C_8$）アルキル－Ｏ－（$C_1$－$C_8$）アルキル基、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（$C_1$－$C_8$）アルキル基、ＮＨＯＨ、ＮＨＯ（$C_1$－$C_8$）アルキル基、－Ｏ－ハロゲン化（$C_1$－$C_8$）アルキル基（例えば、限定されるものではないが、－ＯＣＦ$_3$）、－Ｓ（Ｏ）$_2$－ハロゲン化（C_1－C_8）アルキル基（例えば、限定されるものではないが、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＦ$_3$）、－Ｓ－ハロゲン化（C_1－C_8）アルキル基（例えば、限定されるものではないが、－ＳＣＦ$_3$）、－（C_1－C_6）ヘテロ環（例えば、限定されるものではないが、ピロリジン、テトラヒドロフラン、ピランまたはモルホリン）、－（C_1－C_6）ヘテロアリール（例えば、限定されるものではないが、テトラゾール、イミダゾール、フラン、ピラジンまたはピラゾール）、－フェニル、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6）アルキル基、－Ｎ（（C_1－C_6）アルキル）Ｃ（Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6）アルキル基、－Ｃ（＝ＮＨ）－（C_1－C_6）アルキル基、－Ｃ（＝ＮＯＨ）－（C_1－C_6）アルキル基または－Ｃ（＝Ｎ－Ｏ－（C_1－C_6）アルキル）－（C_1－C_6）アルキル基。

【０１１８】

式（Ｉ）における

【０１１９】

【化２１】



は、芳香環を表す。

【０１２０】

本発明の１つ以上の化合物は、それら自体で、またはそれらが、本明細書で記載される

とおりの疾患または状態を治療または改善する用量で生物学的に適切な担体もしくは賦形剤（複数可）と混合されている医薬組成物でヒト患者に投与され得る。これらの化合物の混合物も、単純な混合物として、または適切に製剤化された医薬組成物において患者に投与され得る。治療上有効な用量は、本明細書で記載されるとおりの疾患または状態の予防または軽減をもたらすのに十分な化合物または化合物（複数）のその量を指す。本出願の化合物の製剤化および投与についての技術は、当業者に周知の参考文献、例えば、「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ」、Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏ．、Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ、最新版に見出すことができる。

【０１２１】

好適な投与経路には、例えば、経口投与、点眼投与、直腸投与、経粘膜投与、局所投与または腸内投与；非経口送達（筋肉注射、皮下注射、髄内注射ならびに髄腔内注射、直接脳室内注射、静脈注射、腹腔内注射、鼻腔内注射または眼内注射を含む）が含まれ得る。

【０１２２】

代替として、全身様式よりもむしろ局所様式で、例えば、デポ製剤または持続放出製剤においてしばしば、浮腫部位中へ直接に化合物の注入を介して、本化合物を投与し得る。

【０１２３】

さらに、薬物を、標的化薬剤送達系で、例えば、内皮細胞特異的抗体でコートされたリポソームで投与し得る。

【０１２４】

本発明の医薬組成物は、それ自体が知られている方式で、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、研和、乳化、カプセル化、封入（ｅｎｔｒａｐｐｉｎｇ）または凍結乾燥プロセスによって製造され得る。

【０１２５】

したがって、本発明によって使用される医薬組成物は、薬学的に使用され得る製剤への活性化合物の処理を容易にする賦形剤および補助剤を含む１種以上の薬学的に許容される担体を用いて、従来の方式で製剤化され得る。適当な製剤は、選択される投与経路に依存する。

【０１２６】

注射の場合、本発明の薬剤は、水溶液、好ましくは、生理的に適合し得る緩衝液（ハンクス溶液、リンガー溶液、または生理的食塩水の緩衝液など）中で製剤化され得る。経粘膜投与の場合、透過されるバリアに対して適切な浸透剤が製剤中に用いられる。このような浸透剤は、当技術分野で一般に知られている。

【０１２７】

経口投与の場合、本化合物は、本活性化合物を、当技術分野で周知の薬学的に許容される担体と組み合わせることによって容易に製剤化され得る。このような担体は、本発明の化合物が、治療される患者による経口摂取のための錠剤、丸薬、糖衣剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁液剤として製剤化されることを可能にする。経口使用のための医薬製剤は、活性化合物を固体賦形剤と一緒に混合し、得られた混合物を場合によって粉砕し、必要に応じて、適切な補助剤の添加後に、顆粒の混合物を処理して、錠剤または糖衣剤コアを得ることによって得ることができる。好適な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖；セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボメチルセルロース、および／またはポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）などの充填剤である。必要に応じて、架橋されたポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩（アルギン酸ナトリウムなど）などの崩壊剤が添加され得る。

【０１２８】

糖衣剤コアは、適切なコーティングが与えられる。この目的のために、高濃度の糖溶液を用いることができ、これは、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、なら

びに適切な有機溶媒または溶媒混合物を含有し得る。色素または顔料が、識別のためにまたは活性化合物の用量の種々の組合せを特徴づけるために、錠剤または糖衣剤コーティングに添加され得る。

【０１２９】

経口的に使用され得る医薬製剤には、ゼラチンから作られたプッシュ－フィット型カプセル、ならびにゼラチンおよび可塑剤（グリセロールまたはソルビトールなど）から作られた柔らかい密閉カプセルが含まれる。プッシュ－フィット型カプセルは、充填剤（ラクトースなど）、結合剤（デンプンなど）、および／または潤沢剤（タルクまたはステアリン酸マグネシウムなど）、ならびに場合によって安定化剤との混合で活性成分を含有し得る。軟カプセルでは、活性化合物は、適切な液体（脂肪油、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールなど）に溶解または懸濁させ得る。さらに、安定化剤が添加され得る。経口投与のための製剤はすべて、このような投与に適した投薬量でなければならない。

【０１３０】

頬側投与の場合、本組成物は、従来の方式で製剤化された錠剤またはトローチの形態を取り得る。

【０１３１】

吸入による投与の場合、本発明による使用のための化合物は、適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガスの使用によって、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレーの様な形態で都合良く送達される。加圧エアロゾルの場合、投薬量単位は、計量された量を送達するバルブを備えることによって決定され得る。吸入器または空気吸入器において用いられる、例えば、ゼラチン製のカプセルおよびカートリッジは、本化合物および適切な粉末基剤（ラクトースまたはデンプンなど）の粉末混合物を含有して、製剤化され得る。

【０１３２】

本化合物は、注入、例えば、ボーラス注入または連続注入による非経口投与のために製剤化され得る。注入用製剤は、保存剤が添加された、例えば、アンプルまたは複数用量容器における単位剤形で提示され得る。本組成物は、油性または水性媒体における懸濁液、溶液または乳濁液のような形態を取ることができ、懸濁化剤、安定剤および／または分散剤などの製剤化剤を含有し得る。

【０１３３】

非経口投与のための医薬製剤には、水溶性形態での活性化合物の水溶液が含まれる。さらに、活性化合物の懸濁液は、適切な油性の注射用懸濁液として調製され得る。適切な親油性の溶媒または媒体には、脂肪油（ゴマ油など）、もしくは合成脂肪酸エステル（オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなど）、またはリポソームが含まれる。水性注射用懸濁液は、懸濁液の粘度を増大させる物質、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールまたはデキストランを含有し得る。場合によって、懸濁液は、高濃度溶液の調製を可能にするために化合物の溶解性を増大させる適切な安定剤または薬剤を含有し得る。

【０１３４】

代替として、活性成分は、使用前に、適切な媒体（例えば、滅菌された発熱物質を含まない水）で構成のための粉末形態であり得る。

【０１３５】

本化合物は、例えば、従来の坐薬基剤（カカオ脂または他のグリセリドなど）を含有する、坐薬または停留浣腸剤などの直腸用組成物に製剤化することもできる。

【０１３６】

前に記載された製剤に加えて、本化合物は、デポ剤調製物として製剤化することもできる。そのような長期間作用する製剤は、内移植（例えば、皮下もしくは筋肉内に、または筋肉注射によって）によって投与され得る。したがって、例えば、本化合物は、適切なポ

リマー物質もしくは疎水性物質（例えば、許容される油中の乳濁液として）またはイオン交換樹脂とともに、あるいは難溶性の誘導体として（例えば、難溶性の塩として）製剤化され得る。

【０１３７】

本発明の疎水性化合物に対する医薬担体の例は、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマーおよび水相を含む共溶媒系である。この共溶媒系はＶＰＤ共溶媒系であり得る。ＶＰＤは、無水エタノールにおいて所定容量にされた、３％ｗ／ｖのベンジルアルコール、８％ｗ／ｖの非極性界面活性剤ポリソルベート８０、および６５％ｗ／ｖのポリエチレングリコール３００からなる溶液である。このＶＰＤ共溶媒系（ＶＰＤ：５Ｗ）は、水溶液中５％デキストロースで１：１に希釈されたＶＰＤからなる。この共溶媒系は、疎水性化合物を十分に溶解させ、自身は、全身投与時に低い毒性をもたらす。当然、共溶媒系の割合は、その溶解性および毒性の特性を損なうことなく、かなり変化させ得る。さらに、共溶媒成分の同一性は変化させ得る：例えば、他の低毒性の非極性界面活性剤がポリソルベート８０の代わりに使用され得る；ポリエチレングリコールの分画サイズを変化させ得る；他の生体適合性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン）がポリエチレングリコールに取って代わり得る；また、他の糖または多糖類がデキストロースと置き換わり得る。

【０１３８】

代替として、疎水性の医薬化合物のための他の送達系が用いられ得る。リポソームおよび乳濁液は、疎水性薬剤のための送達媒体または送達担体の周知の例である。毒性がより大きいという代償においてであるが、ある種の有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシドなど）も用いることができる。さらに、本化合物は、治療剤を含有する固体の疎水性ポリマーの半透過性マトリックスなどの、持続放出システムを使用して送達され得る。様々な持続放出物質が、当業者によって確立されており、当業者によって周知である。持続放出カプセルは、その化学的性質に応じて、本化合物を、数時間（最大数日間にわたって）放出し得る。治療試薬の化学的性質および生物学的安定性に応じて、タンパク質安定化のためのさらなる方策を用いることができる。

【０１３９】

医薬組成物はまた、適切な固相またはゲル相の担体または賦形剤を含み得る。このような担体または賦形剤の例には、限定されるものではないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチンおよびポリマー（ポリエチレングリコールなど）が含まれる。

【０１４０】

本発明の化合物の多くは、薬学的に適合し得る対イオンを有する塩として提供され得る。薬学的に適合し得る塩は、限定されるものではないが、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸などを含む多くの酸を用いて形成され得る。塩は、その対応する遊離塩基形態よりも、水性溶媒または他のプロトン性溶媒により溶解性である傾向がある。

【０１４１】

本発明における使用に適した医薬組成物には、活性成分が、その意図された目的を達成するために有効量で含有される組成物が含まれる。より具体的には、治療有効量は、治療されている対象の既存の症状の進行を予防するまたはその症状を緩和するために有効な量を意味する。有効量の決定は十分に当業者の裁量の範囲内である。

【０１４２】

本発明の方法で使用される任意の化合物について、治療有効用量は、細胞アッセイから初期に推定され得る。例えば、用量は、細胞アッセイで決定されるようなＩＣ$_{50}$（すなわち、所与のタンパク質キナーゼ活性の半最大阻害を達成する試験化合物の濃度）を含む循環濃度範囲を達成するために、細胞および動物のモデルにおいて処方され得る。一部の場合では、このような測定が、化合物に対する血漿タンパク質の結合効果を近似するものであるので、３％から５％の血清アルブミンの存在下でＩＣ$_{50}$を決定することは適切で

ある。このような情報は、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定するために使用され得る。さらに、全身投与のための最も好ましい化合物は、血漿中で安全に達成され得るレベルで無傷細胞におけるタンパク質キナーゼシグナル伝達を有効に阻害する。

【０１４３】

治療有効用量は、患者における症状の改善をもたらす化合物のその量を指す。このような化合物の毒性および治療効力は、例えば、最大耐容量（ＭＴＤ）およびED_{50}（５０％最大応答のための有効用量）を決定するために、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定され得る。毒性作用と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、これはMTDとED_{50}との間の比として表され得る。高い治療指数を示す化合物が好ましい。これらの細胞培養アッセイおよび動物試験から得られるデータは、ヒトにおいて使用される投薬量の範囲を処方する際に使用され得る。このような化合物の用量は、好ましくは、毒性をほとんどまたはまったく伴わないED_{50}を含む循環濃度の範囲内にある。投薬量は、用いられる投薬形態および利用される投与経路に依存してこの範囲内で変り得る。正確な処方、投与経路および投薬量は、患者の状態を考慮して個々の医師によって選択され得る（例えば、Ｆｉｎｇｌら，１９７５年、「Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ」、第１章、１頁を参照）。重大局面の治療では、ＭＴＤに近い急激なボーラス剤または輸液の投与が、迅速な応答を得るために必要とされ得る。

【０１４４】

投薬量および間隔は、キナーゼ調節効果を維持するために十分である、活性部分の血漿レベル、すなわち最小有効濃度（ＭＥＣ）を提供するために個々に調整され得る。ＭＥＣは、それぞれの化合物について変わるが、インビトロデータ：例えば、本明細書で記載されるアッセイを用いてタンパク質キナーゼの５０％－９０％阻害を達成するために必要な濃度から推定され得る。ＭＥＣを達成するために必要な投薬量は個々の特性および投与経路に依存する。しかし、ＨＰＬＣアッセイまたはバイオアッセイを用いて、血漿濃度を測定し得る。

【０１４５】

投薬間隔もまた、ＭＥＣ値を用いて決定され得る。化合物は、症状の所望の改善が達成されるまで、時間の１０％－９０％について、好ましくは３０％－９０％の間、最も好ましくは５０％－９０％の間、ＭＥＣを超える血漿レベルを維持する投薬計画を用いて投与されるべきである。局所投与または選択的摂取の場合、薬剤の有効局所濃度は、血漿濃度と関連づけされ得ない。

【０１４６】

投与される組成物の量は、当然、治療されている対象、対象の体重、病気の重症度、投与方式、および処方医の判断に依存する。

【０１４７】

本組成物は、必要に応じて、活性成分を含有する１種以上の単位剤形を収容し得るパックまたはディスペンサ装置において提供され得る。パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属またはプラスチックのホイルを含み得る。パックまたはディスペンサ装置は、投与のための説明書が添付されていても良い。適合し得る医薬担体で製剤化された本発明の化合物を含む組成物はまた、調製され、適切な容器に入れられ、適応状態の治療についてラベル表示され得る。

【０１４８】

一部の製剤では、例えば、流体エネルギー粉砕によって得られるような、非常に小さいサイズの粒子の形態で本発明の化合物を使用することが有益であり得る。

【０１４９】

医薬組成物の製造における本発明の化合物の使用は、下記の説明によって例証される。この説明において、「活性化合物」という用語は、本発明の任意の化合物を示すが、特に、以下の実施例の１つの最終生成物である任意の化合物を示す。

【０１５０】

ａ）カプセル剤
カプセル剤の調製において、１０重量部の活性化合物および２４０重量部のラクトースを脱凝固させ、ブレンドすることができる。混合物は、硬ゼラチンカプセルに充填することができ、各カプセルは、活性化合物の単位用量または単位用量の一部を含有する。
【０１５１】
ｂ）錠剤
錠剤は、例えば、下記の成分から調製することができる。
重量部
活性化合物：１０重量部
ラクトース：１９０重量部
トウモロコシデンプン：２２重量部
ポリビニルピロリドン：１０重量部
ステアリン酸マグネシウム：３重量部
【０１５２】
活性化合物、ラクトース、およびデンプンの一部を脱凝固させ、ブレンドすることができ、得られた混合物は、ポリビニルピロリドンのエタノール中溶液とともに造粒することができる。乾燥顆粒を、ステアリン酸マグネシウムおよび残りのデンプンとブレンドすることができる。次いで、混合物を、打錠機で圧縮成形して、活性化合物の単位用量または単位用量の一部をそれぞれ含有する錠剤を得る。
【０１５３】
ｃ）腸溶コーティング錠
錠剤は、上記（ｂ）に記載される方法によって調製することができる。錠剤は、２０％酢酸フタル酸セルロースおよび３％フタル酸ジエチルのエタノール：ジクロロメタン（１：１）中溶液を用いて従来の方式で腸溶コーティングすることができる。
【０１５４】
ｄ）坐薬
坐薬の調製において、例えば、１００重量部の活性化合物を１３００重量部のトリグリセリド坐薬基剤に組み込むことができ、この混合物は、治療有効量の活性成分をそれぞれ含有する坐薬に成形することができる。
【０１５５】
本発明の組成物において、活性化合物は、必要に応じて、他の適合し得る薬理活性成分と関連させ得る。例えば、本発明の化合物は、本明細書で記載される疾患または状態を治療することが知られている別の治療薬と併用して投与され得る。例えば、ＶＥＧＦまたはアンギオポイエチンの産生を阻害または防止する、ＶＥＧＦまたはアンギオポイエチンに対する細胞内応答を弱める、細胞内のシグナル伝達を遮断する、血管の過透過性を阻害する、炎症を軽減させる、浮腫または血管新生の形成を阻害または防止する１種以上の別の医薬との併用である。本発明の化合物は、どちらの投与経過が適切であるにしても、追加の医薬の前に、その後にまたはそれと同時に、投与され得る。追加の医薬には、限定されるものではないが、抗浮腫性ステロイド、ＮＳＡＩＤＳ、ｒａｓ阻害剤、抗ＴＮＦ剤、抗－ＩＬ１剤、抗ヒスタミン剤、ＰＡＦ拮抗剤、ＣＯＸ－１阻害剤、ＣＯＸ－２阻害剤、ＮＯ合成酵素阻害剤、Ａｋｔ／ＰＴＢ阻害剤、ＩＧＦ－１Ｒ阻害剤、ＰＫＣ阻害剤、ＰＩ３キナーゼ阻害剤、カルシネイリン阻害剤および免疫抑制剤が含まれる。本発明の化合物および追加の医薬は加成的または相乗的に作用する。したがって、血管形成、血管過透過性を阻害しおよび／または浮腫の形成を阻害する物質のこのような組合せの投与は、いずれかの物質を単独での投与よりも、過増殖性障害、血管形成、血管過透過性または浮腫の有害な作用からのより大きな軽減を与え得る。悪性障害の治療において、抗増殖性もしくは細胞傷害性の化学療法剤または放射線との組合せは、本発明の範囲に含まれる。
【０１５６】
本発明はまた、薬剤としての式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物の使用を含む。
【０１５７】

本発明のさらなる態様は、哺乳動物（特にヒト）における血管過透過性、血管新生依存性障害、増殖性疾患および／または免疫系の障害を治療するための薬剤の製造における式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物またはこの塩の使用を提供する。

【０１５８】

本発明はまた、式（Ｉ）または式（ＩＩ）の化合物の治療有効量の、それを必要としている哺乳動物（特にヒト）への投与を含む、血管過透過性、不適切な新血管形成、増殖性疾患および／または免疫系の障害を治療する方法を提供する。

【０１５９】

略語

ａａ	アミノ酸
Ac_2O	無水酢酸
ＡｃＯＨ	氷酢酸
ＡＴＰ	アデノシン三リン酸
ｂ．ｐ．	沸点
ＢＡｒＦ	テトラキス－［３，５－ビス（トリフルオロメチル）フェニル］ボレート
Ｂｎ	ベンジル
Ｂｏｃ	ｔ－ブトキシカルボニル
ＢＯＰ－Ｃｌ	ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスホン酸クロリド
ＢＳＡ	ウシ血清アルブミン
ＢｕＯＨ	ブタノール
ＣＡＮ	硝酸セリウムアンモニウム
Ｃｂｚ	カルボキシベンジル
ＣＤＩ	１，１’－カルボニルジイミダゾール
ＣＯＤ	１，５－シクロオクタジエン
ｃｏｎｃｄ	濃縮した
ＣＴ	コンピュータ断層撮影法
ｃｙｍ	ｐ－シメン（４－イソプロピルトルエン）
ＣｙＰＦｔ－Ｂｕ	１－ジシクロヘキシルホスフィノ－２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノエチルフェロセン
ｄ	二重項
ＤＡＳＴ	三フッ化ジエチルアミノ硫黄
ｄｂａ	ジベンジリデンアセトン
ＤＢＵ	１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン
ＤＣＣ	ジクロロヘキシルカルボジイミド
ＤＣＥ	ジクロロエタン
ＤＣＭ	ジクロロメタン（塩化メチレン）
ｄｄ	二重項の二重項
ＤＥＡＤ	ジエチルアゾジカルボキシレート
ＤＩＢＡＬ－Ｈ	水素化ジイソブチルアルミニウム
ＤＩＡＤ	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
ＤＩＥＡ	Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡ	ジメチルアセトアミド
ＤＭＡＰ	Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＥ	１，２－ジメトキシエタン
ＤＭＥＭ	ダルベッコ改変イーグル培地
ＤＭＦ	Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳ	ジメチルスルフィド
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
ＤＮＰ－ＨＳＡ	ジニトロフェニル－ヒト血清アルブミン

ＤＰＰＡ	アジドリン酸ジフェニル
ｄｐｐｆ	１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
ｄｒ	ジアステレオマー比
ＤＴＴ	ジチオトレイトール
ＥＤＣ・ＨＣｌ	Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド塩酸塩
ＥＤＴＡ	エチレンジアミン四酢酸
ＥＧＴＡ	エチレングリコール四酢酸
ｅｑｕｉｖ	当量（複数可）
ｅｒ	エナンチオマー比
Et_2NH	ジエチルアミン
ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
Et_2O	ジエチルエーテル
ＥｔＯＨ	エタノール
ＦＢＳ	ウシ胎仔血清
ＦＬＡＧ	ＤＹＫＤＤＤＤＫペプチド配列
ｇ	グラム（複数可）
ＧＳＴ	グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ
ｈ	時間（複数可）
H_2SO_4	硫酸
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
ＨＥＰＥＳ	Ｎ－２－ヒドロキシエチルピペラジン－Ｎ’－２－エタンスルホン酸
ＨＯＢｔ	ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＨＰＬＣ	高圧液体クロマトグラフィー
Ｈｚ	ヘルツ
ＩＢＣＦ	イソブチルクロロホルメート
ｉ．ｄ．	皮内
ＩＦＡ	不完全フロインドアジュバント
ＩＰＡ	イソプロピルアルコール
ＫＨＭＤＳ	カリウムヘキサメチルジシラザン
ＬＡＨ	水素化リチウムアルミニウム
ＬＣ	液体クロマトグラフィー
ＬＤＡ	リチウムジイソプロピルアミド
ＬＨＭＤＳ	リチウムビス（トリメチルシリル）アミド
$LiBH_4$	水素化ホウ素リチウム
ＬｉＯＨ	水酸化リチウム
ｍ	多重項
Ｍ	モル濃度
ｍ－ＣＰＢＡ	メタ－クロロペル安息香酸
ＭｅＣＮ	アセトニトリル
ＭｅＯＨ	メチルアルコール
ｍｉｎ	分（複数可）
ｍＬ	ミリリットル（複数可）
ｍｍＨｇ	水銀のミリメートル
ｍｍｏｌ	ミリモル
ＭＯＰＳ	３－（Ｎ－モルホリノ）－プロパンスルホン酸
ＭＯＰＳＯ	３－（Ｎ－モルホリノ）－２－ヒドロキシプロパンスルホン酸
ＭＳ	質量分析
ＭＴＢＥ	メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル

ｎ－	ノルマル（非分岐）
ｎ－ＢｕＬｉ	ｎ－ブチルリチウム
Ｎ	規定度
ＮａＨＭＤＳ	ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド
ＮａＯＡｃ	酢酸ナトリウム
$Na(OAc)_3BH$	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド
ＮａＯｔ－Ｂｕ	ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド
ＮＢＳ	Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＮＣＳ	Ｎ－クロロスクシンイミド
ＮＤ	決定されず
NH_4OAc	酢酸アンモニウム
ＮＩＳ	Ｎ－ヨードスクシンイミド
ＮＭＭ	Ｎ－メチルモルホリン
ＮＭＰ	Ｎ－メチルピロリジノン
ＮＭＲ	核磁気共鳴
ＯＤ	光学密度
ｏｒ	光学回転
ＯＶＡ	オボアルブミン
ｐ－	パラ
ＰＢＳ	リン酸緩衝生理食塩水
ＰＦＰＡＡ	２，２，３，３，３－ペンタフルオロプロパン酸無水物
ｐＨ	$-\log[H^+]$
ＰＭＢ	ｐ－メトキシベンジル
ｐＮＡＧ	ニトロフェニル－Ｎ－アセチル－β－Ｄ－グルコサミニド
$P(n-Bu)_3$	トリ－ｎ－ブチルホスフィン
$POCl_3$	オキシ塩化リン
PPh_3	トリフェニルホスフィン
ｐｐｍ	百万分率
ＰｒＯＨ	プロパノール
ｐｓｉ	１平方インチ当たりポンド
ｒｅｆ	相対遠心力
ＲＰ－ＨＰＬＣ	逆相高圧液体クロマトグラフィー
R_t	保持時間
ｒｔ	室温
ｓ	一重項
ＳＥＭ	２－（トリメチルシリル）エトキシメチル
ＳＥＭ－Ｃｌ	２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド
ＳＦＣ	超臨界流体クロマトグラフィー
ＳＬＭ	１分間当たり標準リットル
ｔ	三重項
ｔ－	第三級
ＴＢＤＭＳ	ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル
ＴＢＤＭＳＣｌ	塩化ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル
ＴＢＡＢ	臭化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム
ＴＢＡＦ	フッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム
ＴＢＡＩ	ヨウ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム
ＴＥＡ	トリエチルアミン
ｔｅｒｔ－	第三級
ＴＦＡ	トリフルオロ酢酸
ＴＦＡＡ	無水トリフルオロ酢酸

ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
ＴＩＰＳ　トリイソプロピルシリル
ＴＬＣ　薄層クロマトグラフィー
ＴＭＡ　トリメチルアルミニウム
ＴＭＡＤ　Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルアゾジカルボンアミドまたは１，１’－アゾビス（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド）またはジアミド［Ｓｉｇｍａ（登録商標）］
ＴＭＯＦ　オルトギ酸トリメチル
ＴＭＳ　トリメチルシリル
ＴＰＰ　２，４，６－トリプロピル－［１，３，５，２，４，６］トリオキサトリホスフィナン２，４，６－トリオキシド
ＴｓＣｌ　塩化パラ－トルエンスルホニル
ＴｓＯＨ　パラ－トルエンスルホン酸
ＵＳＰ　米国薬局方
ＵＶ　紫外線
ｗｔ％　重量パーセント
ｗ／ｖ　重量／体積

【０１６０】

アッセイ

時間分解蛍光共鳴エネルギー移動（ｔｒＦＲＥＴ）で測定したインビトロでのＪａｋ１キナーゼ活性

種々の濃度の阻害剤を、以下を含有するアッセイウェルに添加した：Ｊａｋ１酵素（ａａ８４５－１１４２；ＧＳＴ融合としてＳＦ９細胞で発現させ、グルタチオンアフィニティークロマトグラフィーにより精製した；４ｎＭ）、ペプチド基質（ビオチン－ＴＹＲ２、配列：ビオチン－（Ａｈｘ）－ＡＥＥＥＹＦＦＬＦＡ－アミド；２μＭ）、ＭＯＰＳＯ　ｐＨ６．５（５０ｍＭ）、$MgCl_2$（１０ｍＭ）、$MnCl_2$（２ｍＭ）、ＤＴＴ（２．５ｍＭ）、ＢＳＡ（０．０１％ｗ／ｖ）、Na_3VO_4（０．１ｍＭ）およびＡＴＰ（０．００１ｍＭ）。室温で約６０分間温置後、ＥＤＴＡ（最終濃度：１００ｍＭ）を加えることによって反応をクエンチし、顕色試薬（おおよその最終濃度：３０ｍＭのＨＥＰＥＳ　ｐＨ７、０．０６％のＢＳＡ、０．００６％のＴｗｅｅｎ－２０、０．２４ＭのＫＦ、８０ｎｇ／ｍＬのＰＴ６６Ｋ（ユーロピウム標識抗ホスホチロシン抗体カタログ番号６１Ｔ６６ＫＬＢ　Ｃｉｓｂｉｏ、Ｂｅｄｆｏｒｄ，ＭＡ）および３．１２μｇ／ｍＬのＳＡＸＬ（フィコリンク（Ｐｈｙｃｏｌｉｎｋ）ストレプトアビジン－アロフィコシアニンアクセプター、カタログ番号ＰＪ５２Ｓ、Ｐｒｏｚｙｍｅ、Ｓａｎ　Ｌｅａｎｄｒｏ，ＣＡ））を加えることによって顕色させた。顕色させた反応を、暗所中約４℃で約１４時間または室温で約６０分間温置し、次いで、６６５ｎｍの励起および発光波長について、３３７ｎｍのレーザーを用いて時間分解蛍光検出器（Ｒｕｂｙｓｔａｒ，ＢＭＧ）によって読み取った。アッセイの線形範囲内で、６６５ｎｍにおける実測シグナルは、リン酸化生成物と直接関係しており、IC_{50}値を計算するために用いる。

【０１６１】

時間分解蛍光共鳴エネルギー移動（ｔｒＦＲＥＴ）で測定したインビトロＪａｋ３キナーゼ活性

種々の濃度の阻害剤を、以下を含有するアッセイウェルに添加した：Ｊａｋ３酵素（ａａ８１１－１１０３；ＧＳＴ融合としてＳＦ９細胞で発現させ、グルタチオンアフィニティークロマトグラフィーにより精製した；３ｎＭ）、ペプチド基質（ビオチン－ＴＹＲ２、配列：ビオチン－（Ａｈｘ）－ＡＥＥＥＹＦＦＬＦＡ－アミド；２μＭ）、ＭＯＰＳＯ　ｐＨ６．５（５０ｍＭ）、$MgCl_2$（１０ｍＭ）、$MnCl_2$（２ｍＭ）、ＤＴＴ（２．５ｍＭ）、ＢＳＡ（０．０１％ｗ／ｖ）、Na_3VO_4（０．１ｍＭ）およびＡＴＰ（０．００１ｍＭ）。室温で約６０分間温置後、ＥＤＴＡ（最終濃度：１００ｍＭ）を加えることによって反応をクエンチし、顕色試薬（おおよその最終濃度：３０ｍＭのＨＥＰ

ＥＳ　ｐＨ７．０、０．０６％のＢＳＡ、０．００６％のＴｗｅｅｎ－２０、０．２４ＭのＫＦ、８０ｎｇ／ｍＬのＰＴ６６Ｋ（ユーロピウム標識抗ホスホチロシン抗体カタログ番号６１Ｔ６６ＫＬＢ　Ｃｉｓｂｉｏ、Ｂｅｄｆｏｒｄ，ＭＡ）および０．８μｇ／ｍＬのＳＡＸＬ（フィコリンク（Ｐｈｙｃｏｌｉｎｋ）ストレプトアビジン－アロフィコシアニンアクセプター、カタログ番号ＰＪ５２Ｓ、Ｐｒｏｚｙｍｅ、Ｓａｎ　Ｌｅａｎｄｒｏ，ＣＡ））を加えることによって顕色させた。顕色させた反応を、暗所中約４℃で約１４時間または室温で約６０分間温置し、次いで、６６５ｎｍの励起および発光波長について、３３７ｎｍのレーザーを用いて時間分解蛍光検出器（Ｒｕｂｙｓｔａｒ，ＢＭＧ）によって読み取った。アッセイの線形範囲内で、６６５ｎｍにおける実測シグナルは、リン酸化生成物と直接関係しており、IC_{50}値を計算するために用いる。

【０１６２】

時間分解蛍光共鳴エネルギー移動（ｔｒＦＲＥＴ）で測定したインビトロでのＳｙｋキナーゼ活性

０．３ｎＭのＳｙｋ触媒ドメイン（ａａ３５６－６３５、アボットバイオリサーチセンターにおいて社内で精製）を、０．１μＭのペプチド基質（ビオチン－ＴＹＲ１、配列：ビオチン－（Ａｈｘ）－ＧＡＥＥＥＩＹＡＡＦＦＡ－ＣＯＯＨ）と反応緩衝液：５０ｍＭのＭＯＰＳＯ　ｐＨ６．５、１０ｍＭの$MgCl_2$、２ｍＭの$MnCl_2$、２．５ｍＭのＤＴＴ、０．０１％のＢＳＡ、０．１ｍＭのNa_3VO_4および０．００１ｍＭのＡＴＰ中、阻害剤の種々の濃度で混合した。室温で約６０分間温置後、ＥＤＴＡ（最終濃度：１００ｍＭ）を加えることによって反応をクエンチし、顕色試薬（おおよその最終濃度：３０ｍＭのＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．０、０．０６％のＢＳＡ、０．００６％のＴｗｅｅｎ－２０、０．２４ＭのＫＦ、９０ｎｇ／ｍＬのＰＴ６６Ｋ（ユーロピウム標識抗ホスホチロシン抗体カタログ番号６１Ｔ６６ＫＬＢ　Ｃｉｓｂｉｏ、Ｂｅｄｆｏｒｄ，ＭＡ）および０．６μｇ／ｍＬのＳＡＸＬ（フィコリンク（Ｐｈｙｃｏｌｉｎｋ）ストレプトアビジン－アロフィコシアニンアクセプター、カタログ番号ＰＪ５２Ｓ、Ｐｒｏｚｙｍｅ、Ｓａｎ　Ｌｅａｎｄｒｏ，ＣＡ））を加えることによって顕色させた。顕色させた反応を、暗所中約４℃で約１４時間または室温で約６０分間温置し、次いで、６６５ｎｍの励起および発光波長について、３３７ｎｍのレーザーを用いて時間分解蛍光検出器（Ｒｕｂｙｓｔａｒ，ＢＭＧ）によって読み取った。アッセイの線形範囲内で、６６５ｎｍにおける実測シグナルは、リン酸化生成物と直接関係しており、IC_{50}値を計算するために用いる。

【０１６３】

時間分解蛍光共鳴エネルギー移動（ｔｒＦＲＥＴ）で測定した他のインビトロでのキナーゼアッセイ

他のキナーゼアッセイを同様のプロトコルを用いて行った。さらなる精製酵素Ｔｙｋ２（Ｎ－末端ヒスチジン－タグおよびＣ－末端ＦＬＡＧタグを有するａａ８８０－１１８５；固定化金属イオンアフィニティークロマトグラフィーにより社内で精製）、ＲＥＴ（Ｎ－末端ヒスチジン－タグを有するａａ７１１－１０７２；固定化金属イオンアフィニティークロマトグラフィーにより精製）、Ｓｙｋ（Ｃ末端ヒスチジンタグを有するａａ３５６－６３５；固定化金属イオンアフィニティークロマトグラフィーにより精製）およびＫＤＲ（Ｎ－末端ヒスチジン－タグを有するａａ７９２－１３５４；固定化金属アフィニティーおよびイオン交換クロマトグラフィーにより社内で精製）をＳＦ９細胞で発現させ、ならびにＡｕｒｏｒａ　１／Ｂ（Ｎ－末端ヒスチジンタグを有するａａ１－３４４および固定化金属イオンアフィニティークロマトグラフィーにより精製）をイー・コリ（Ｅ．ｃｏｌｉ）で発現させた。用いた他の酵素は、商業的供給元から入手できる。酵素を、種々の反応緩衝液中で阻害剤の種々の濃度でビオチン化基質と混合した（表Ａを参照）。室温で約６０分間温置後、ＥＤＴＡを加えて反応をクエンチし、顕色試薬（おおよその最終濃度：３０ｍＭのＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．０、０．０６％のＢＳＡ、０．００６％のＴｗｅｅｎ－２０、０．２４ＭのＫＦ、種々の量のドナーユーロピウム標識抗体およびアクセプターストレプトアビジン標識アロフィコシアニン（ＳＡＸＬ））を加えることにより顕色させた。顕色させた反応を、暗所中約４℃で約１４時間または室温で約６０分間温置し、次い

で、上記のとおりに時間分割蛍光検出器（Ｒｕｂｙｓｔａｒ，ＢＭＧ　Ｌａｂｔｅｃｈ）で読み取った。

【０１６４】

【表１】

表Ａ．様々な酵素についての具体的条件（４０μＬ当たりの酵素反応）は以下に詳述される：

酵素	コンストラクト	基質	アッセイ緩衝剤	酵素濃度（ｎｇ／ウェル）	基質濃度	ＡＴＰ濃度（mM）	DMSO濃度（%）	反応時間（分）	検出条件
Ｊａｋ１	ａａ８４５－１１４２	ビオチン－ＴＹＲ２	MOPSO	５	２μＭ	０．００１	５	６０	８ｎｇ／ウェルＰＴ６６Ｋ，０．３９μｇ／ウェルＳＡＸＬ
Ｊａｋ２	Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅカタログ番号１４－６４０	ビオチン－ＴＹＲ１	MOPSO	２．５	２μＭ	０．００１	５	６０	８ｎｇ／ウェルＰＴ６６Ｋ，０．０７８μｇ／ウェルＳＡＸＬ
Ｊａｋ３	ａａ８１１－１１０３	ビオチン－ＴＹＲ２	MOPSO	４．５	２μＭ	０．００１	５	６０	８ｎｇ／ウェルＰＴ６６Ｋ，０．０７８μｇ／ウェルＳＡＸＬ
Ｔｙｋ２	ａａ８８０－１１８５	ビオチン－ＴＹＲ１	MOPSO	９	２μＭ	０．００１	５	６０	８ｎｇ／ウェルＰＴ６６Ｋ，０．０７８μｇ／ウェルＳＡＸＬ
Ａｕｒｏｒａ１／Ｂ	ａａ１－３４４	ＫｉｎＥＡＳＥ　Ｓ２	MOPS	２０	０．５μＭ	０．１	５	６０	１５ｎｇ／ウェル　Ｅｕ－ＳＴＫ－Ａｂ，０．３４μｇ／ウェルＳＡＸＬ
ＫＤＲ	ａａ７８９－１３５４	ビオチン－ＴＹＲ２	HEPES	１０	２μＭ	０．１	５	６０	８ｎｇ／ウェルＰＴ６６Ｋ，０．０７８μｇ／ウェルＳＡＸＬ
ＪＮＫ１	Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅカタログ番号１４－３２７	ビオチン－ＡＴＦ２－ｐｅｐ	MOPS	１０	１μＭ	０．０１	５	６０	２．５８ｎｇ／ウェル抗－ｐＡＴＦ２－Ｅｕ，０．６μｇ／ウェルＳＡＸＬ

酵素	コンストラクト	基質	アッセイ緩衝剤	酵素濃度（ｎｇ／ウェル）	基質濃度	ＡＴＰ濃度（mM）	DMSO濃度（%）	反応時間（分）	検出条件
ＪＮＫ２	Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅカタログ番号１４－３２９	ビオチン－ＡＴＦ２－ｐｅｐ	ＭＯＰＳ	５	０．５μＭ	０．０１	５	６０	２．５８ｎｇ／ウェル抗－ｐＡＴＦ２－Ｅｕ，０．６μｇ／ウェルＳＡＸＬ
ＲＥＴ	ａａ７１１－１０７２	ビオチン－ポリＧｌｕＴｙｒ	ＨＥＰＥＳ	４	１０ｎｇ／ウェル	０．０１	５	６０	８ｎｇ／ウェルＰＴ６６Ｋ，０．０７８μｇ／ウェルＳＡＸＬ
Ｐ７０Ｓ６キナーゼ	Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅカタログ番号１４－４８６	ＫｉｎＥＡＳＥ　Ｓ３	ＭＯＰＳ	０．５	０．２５μＭ	０．０１	５	６０	１５ｎｇ／ウェルＥｕ－ＳＴＫ－Ａｂ，０．３４μｇ／ウェルＳＡＸＬ
ＰＫＮ２	Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　カタログ番号ＰＶ３８７９	ＫｉｎＥＡＳＥ　Ｓ３	ＭＯＰＳ	０．７	０．５μＭ	０．００１	５	６０	１５ｎｇ／ウェルＥｕ－ＳＴＫ－Ａｂ，０．３４μｇ／ウェルＳＡＸＬ
Ｓｙｋ	ａａ３５６－６３５	ビオチン－ＴＹＲ１	ＭＯＰＳＯ	０．４	０．１μＭ	０．００１	５	６０	６．８ｎｇ／ウェルＰＴ６６Ｋ，０．０４５μｇ／ウェルＳＡＸＬ
ＣＤＫ２／サイクリンＡ	Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅカタログ番号１４－４４８	ビオチン－ＭＢＰ	ＭＯＰＳ	５０	２μＭ	０．１	５	６０	１５ｎｇ／ウェル抗－ｐＭＢＰ－Ｅｕ；０．３４μｇ／ウェルＳＡＸＬ

【０１６５】

反応緩衝液：

ＭＯＰＳＯ緩衝液は以下を含有する：５０ｍＭのＭＯＰＳＯ　ｐＨ６．５、１０ｍＭの$MgCl_2$、２ｍＭの$MnCl_2$、２．５ｍＭのＤＴＴ、０．０１％のＢＳＡ、および０．１ｍＭのNa_3VO_4

ＨＥＰＥＳ緩衝液は以下を含有する：５０ｍＭのＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．１、２．５ｍＭのＤＴＴ、１０ｍＭの$MgCl_2$、２ｍＭの$MnCl_2$、０．０１％のＢＳＡ、および０．１ｍＭのNa_3VO_4

ＭＯＰＳ緩衝液は以下を含有する：２０ｍＭのＭＯＰＳ　ｐＨ７．２、１０ｍＭの$MgCl_2$、５ｍＭのＥＧＴＡ、５ｍＭのベーターホスホグリセロール、１ｍＭのNa_3VO_4、０．０１％のＴｒｉｔｏｎ－Ｘ－１００および１ｍＭのＤＴＴ

【０１６６】

基質：

ビオチン－ＡＴＦ２－ペプチド配列：ビオチン－（Ａｈｘ）－ＡＧＡＧＤＱＴＰＴＰＴ

ＲＦＬＫＲＰＲ－アミド
ビオチン－ＴＹＲ１－ペプチド配列：ビオチン－（Ａｈｘ）－ＧＡＥＥＥＩＹＡＡＦＦＡ－ＣＯＯＨ
ビオチン－ＴＹＲ２－ペプチド配列：ビオチン－（Ａｈｘ）－ＡＥＥＥＹＦＦＬＦＡ－アミド
ビオチン－ＭＢＰ－ペプチド配列：ビオチン－（Ａｈｘ）－ＶＨＦＦＫＮＩＶＴＰＲＴＰＰＴＰＰＳＱＧＫＧＡＥＧＱＲ－アミド
ビオチン－ポリＧｌｕＴｙｒペプチドは、Ｃｉｓｂｉｏ（カタログ番号６１ＧＴ０ＢＬＡ、Ｂｅｄｆｏｒｄ，ＭＡ）から購入した。
ＫｉｎＥＡＳＥ　Ｓ２およびＳ３ペプチドは、Ｃｉｓｂｉｏ（カタログ番号６２ＳＴ０ＰＥＢ、Ｂｅｄｆｏｒｄ，ＭＡ）から購入した。

【０１６７】

検出試薬：
抗－ｐＡＴＦ２－Ｅｕは、Ｃｉｓｂｉｏ（Ｂｅｄｆｏｒｄ，ＭＡ）によりカスタム標識した。
抗－ｐＭＢＰ－Ｅｕは、Ｃｉｓｂｉｏ（Ｂｅｄｆｏｒｄ，ＭＡ）によりカスタム標識した。
ＰＴ６６Ｋは、Ｃｉｓｂｉｏ（カタログ番号６１Ｔ６６ＫＬＢ、Ｂｅｄｆｏｒｄ，ＭＡ）から購入した。
ＳＡＸＬは、Ｐｒｏｚｙｍｅ（カタログ番号ＰＪ２５Ｓ、Ｓａｎ　Ｌｅａｎｄｒｏ，ＣＡ）から購入した。

【０１６８】

ヒトＴ－芽球ＩＬ－２ｐＳＴＡＴ５細胞アッセイ
材料：
フィトヘマグルチニンＴ－芽球は、Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｓｐｅｃｉａｌｔｙ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｃｏｌｍａｒ，ＰＡ　１８９１５から購入したＬｅｕｋｏｐａｃｋから調製し、アッセイ前に５％ＤＭＳＯ／培地中で低温保存した。このアッセイについて、細胞を以下の組成を有するアッセイ培地中で解凍した：２ｍＬのＬ－グルタミン（Ｇｉｂｃｏ　２５０３０－０８１）、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ（Ｇｉｂｃｏ　１５６３０－０８０）、１００μｇ／ｍＬのＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ　１５１４０－１２２）、および１０％の熱失活ＦＢＳ（Ｇｉｂｃｏ　１０４３８０２６）を含むＲＰＭＩ１６４０培養液（Ｇｉｂｃｏ　１１８７５０９３）。アッセイで用いた他の材料：ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａ　Ｄ２６５０）、９６－ウェル希釈プレート（ポリプロピレン製）（Ｃｏｒｎｉｎｇ　３３６５）、９６－ウェルアッセイプレート（白色、１／２面積、９６ウェル）（Ｃｏｒｎｉｎｇ　３６４２）、Ｄ－ＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ　１４０４０１３３）、ＩＬ－２（Ｒ＆Ｄ　２０２－ＩＬ－１０（１０μｇ））、Ａｌｐｈａｓｃｒｅｅｎ　ｐＳＴＡＴＳキット（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　ＴＧＲＳ５Ｓ１０Ｋ）およびＡｌｐｈａｓｃｒｅｅｎタンパク質Ａキット（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　６７６０６１７Ｍ）。

【０１６９】

方法：
Ｔ芽球を解凍し、アッセイ前にＩＬ－２を含まずに約２４時間培養した。試験化合物または対照を１００％ＤＭＳＯに溶解させ、それで連続的に希釈する。その後、ＤＭＳＯ原液を細胞培養液で１：５０に希釈して、４×化合物原液（２％ＤＭＳＯを含有する）を作製する。Ｃｏｒｎｉｎｇの白色ウェル、１／２面積プレートを用いて、細胞を１０μＬ培養液中２×10^5個／１０μｌ／ウェルでプレーティングし、続いて５μＬの４×試験化合物原液を２通りで加える。細胞を化合物と一緒に約３７℃で約０．５時間温置する。次ぎに、５μＬのＩＬ－２原液を２０ｎｇ／ｍＬの最終濃度で加える。製造業者によって指定されたとおりに、ＩＬ－２を４μｇ／ｍＬ原液としアリコート中約－２０℃で保存し、使用直前にアッセイ培養液で１：５０に（８０ｎｇ／ｍＬに）希釈する。ウェルの内容物をプレート（複数可）の側面を注意深く数回軽く叩いて混合し、続いて約３７℃で約１５

分間温置する。５μＬの５×ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ溶解緩衝液を加え、オービタルシェーカー上、室温で約１０分間振とうすることによって、アッセイを終了させる。ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎアクセプタービーズミックスをＰｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒのプロトコルに従って再生する。３０μＬ／ウェルの再生ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎアクセプタービーズミックスを加え、ホイルで覆い、次いで、オービタルシェーカー上、「高」で約２分間、次いで「低」で約２時間振とうする。ドナービーズミックスをＰｅｒｋｉｎ　ＥｌｍｅｒのＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎプロトコルに従って再生する；１２μＬ／ウェルを加え、ホイルで覆い、次いで、「高」で約２分間、および「低」で約２時間振とうする。ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒのＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎプロトコル説明書に従って、プレートをＥｎＶｉｓｉｏｎリーダー上で読み取る。

【０１７０】

ＴＦ－１ＩＬ－６ｐＳＴＡＴ３細胞アッセイ

材料：

ＴＦ－１細胞（ＡＴＣＣ番号ＣＲＬ－２００３）、培養液：２ｍＭのＬ－グルタミン（Ｇｉｂｃｏ　２５０３０－０８１）、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ（Ｇｉｂｃｏ　１５６３０－０８０）、１００μｇ／ｍＬのＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ　１５１４０－１２２）、１．５ｇ／Ｌの炭酸水素ナトリウム（Ｇｉｂｃｏ　２５０８０－０９４）、１ｍＭのピルビン酸ナトリウム（Ｇｉｂｃｏ　１１３６０－０７０）、１０％の熱失活ＦＢＳ（Ｇｉｂｃｏ　１０４３７－０２８）、および２ｎｇ／ｍＬのＧＭ－ＣＳＦ（Ｒ＆Ｄ２１５－ＧＭ－０１０）を含むＤＭＥＭ培養液（Ｇｉｂｃｏ　１１９６０－０４４）。このアッセイに用いた他の材料：ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａ　Ｄ２６５０）、９６－ウェル希釈プレート（ポリプロピレン製）（Ｃｏｒｎｉｎｇ　３３６５）、９６－ウェルアッセイプレート（白色、１／２面積、９６ウェル）（Ｃｏｒｎｉｎｇ　３６４２）、Ｄ－ＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ　１４０４０１３３）、ＩＬ－６（Ｒ＆Ｄ　２０６－ＩＬ／ＣＦ－０５０（５０μｇ））、Ａｌｐｈａｓｃｒｅｅｎ　ｐＳＴＡＴ３キット（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　ＴＧＲＳ３Ｓ１０Ｋ）およびＡｌｐｈａｓｃｒｅｅｎタンパク質Ａキット（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　６７６０６１７Ｍ）。

【０１７１】

方法：

アッセイ前に、ＧＭ－ＣＳＦを含まない培養液中で細胞を１８時間培養する。試験化合物または対照を１００％ＤＭＳＯに溶解させ、それで連続的に希釈する。その後、ＤＭＳＯ原液を細胞培養液で１：５０に希釈して、４×化合物原液（２％ＤＭＳＯを含有する）を作製する。Ｃｏｒｎｉｎｇの白色ウェル、１／２面積プレートを用いて、細胞を１０μＬ培養液中２×１０^{7}個／１０μｌ／ウェルでプレーティングし、続いて５μＬの４×試験化合物原液を２通りで加える。細胞を化合物と一緒に約３７℃で約０．５時間温置し、続いて４００ｎｇ／ｍＬのＩＬ－６を５μＬ加える。エンドトキシンを含まないＤ－ＰＢＳ（０．１％ＢＳＡ）を用いて１０μｇ／ｍＬのアリコート中にＩＬ－６を－２０℃で保存する。アッセイ前に、ＩＬ－６を培養液で４００ｎｇ／ｍＬに希釈し、５μＬ／ウェルの培養液が加えられている負の陰性対照ウェルを除いて、すべてのウェルに適用する（５μＬ／ウェル）。プレートの側面を注意深く数回軽く叩いて、ウェルの内容物を混合する。プレートを約３７℃で約３０分間温置する。５μＬの５×ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ細胞溶解緩衝液をすべてのウェルに加えることによって細胞を溶解させ、室温で約１０分間振とうし、次いで、アッセイする。代替として、アッセイプレートを約－８０℃で凍結させ、その後室温で解凍してもよい。ｐＳＴＡＴ３のＳｕｒｅＦｉｒｅ　Ａｓｓａｙキット（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ番号ＴＧＲＳ３Ｓ１０Ｋ）を用いて、Ｐｅｒｋｉｎ　ＥｌｍｅｒのＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎプロトコル説明書に従ってアクセプタービースミックスを再生する。ウェル当たり３０μＬを加え、次いで、プレートをホイルで覆い、オービタルシェーカー上で室温にて「高」で約２分間、次いで「低」で約２時間振とうする。ドナービーズミックスをＰｅｒｋｉｎ　ＥｌｍｅｒのＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎプロトコル説明書に従って再生する。ウェル当たり１２μＬを加え、次いで、ホイルで覆い、オービタルシェ

ーカー上で約３７℃にて「高」で約２分間、次いで「低」で約２時間振とうする。Ｐｅｒｋｉｎ　ＥｌｍｅｒのＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎプロトコル説明書に従って、室温でプレートをＥｎＶｉｓｉｏｎリーダー上で読み取る。

【０１７２】

ＵＴ７／ＥＰＯｐＳＴＡＴ５細胞アッセイ

材料：

ＵＴ７／ＥＰＯをエリスロポエチン（ＥＰＯ）とともに継代培養し、週に２回分割し、新鮮な培養液を解凍し、分割時に加える。培養液：２ｍＭのＬ－グルタミン（Ｇｉｂｃｏ　２５０３０－０８１）、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ（Ｇｉｂｃｏ　１５６３０－０８０）、１００Ｕ／ｍＬのＰｅｎ／Ｓｔｒｅｐ（Ｇｉｂｃｏ　１５１４０－１２２）、１０％の熱失活ＦＢＳ（Ｇｉｂｃｏ　１０４３７－０２８）、ＥＰＯ（５μＬ／ｍＬ＝培養液１ｍＬ当たり７μｇ／ｍＬの原液７．１μＬ）を含むＤＭＥＭ培養液（Ｇｉｂｃｏ　１１９６０－０４４）。アッセイ培養液：ＤＭＥＭ、２ｍＭのＬ－グルタミン、５％のＦＢＳ、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ。このアッセイで用いた他の材料：ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａ　Ｄ２６５０）、９６－ウェル希釈プレート（ポリプロピレン製）（Ｃｏｒｎｉｎｇ　３３６５）、９６－ウェルアッセイプレート（白色、１／２面積、９６ウェル）（Ｃｏｒｎｉｎｇ　３６４２）、Ｄ－ＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ　１４０４０１３３）、ＩＬ－２（Ｒ＆Ｄ２０２－ＩＬ－１０（１０μｇ））、Ａｌｐｈａｓｃｒｅｅｎ　ｐＳＴＡＴ５キット（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　ＴＧＲＳ５Ｓ１０Ｋ）およびＡｌｐｈａｓｃｒｅｅｎタンパク質Ａキット（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　６７６０６１７Ｍ）。

【０１７３】

方法：

アッセイを行う前に、ＥＰＯを含まずに細胞を約１６時間培養する。試験化合物または対照を１００％ＤＭＳＯに溶解させ、それで連続的に希釈する。その後、ＤＭＳＯ原液を細胞培養液で１：５０に希釈して、４×化合物原液（２％ＤＭＳＯを含有する）を作製する。Ｃｏｒｎｉｎｇの白色９６ウェル、１／２面積プレートを用いて、細胞を１０μＬ培養液中に2×10^{5}個／１０μｌ／ウェルでプレーティングし、続いて５μＬの４×試験化合物原液を２通りで加える。細胞を化合物と一緒に約３７℃で約０．５時間温置する。温置後、５μＬのＥＰＯを加えて、最終濃度１ｎＭのＥＰＯを得る。プレートの側面を注意深く数回軽く叩くことによって、ウェルの内容物を混合し、続いて、約３７℃で約２０分間温置する。５μＬの５×ＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ溶解緩衝液を加え、続いて室温にて約１０分間オービタルシェーカー上で振とうする。Ｐｅｒｋｉｎ　ＥｌｍｅｒのＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎプロトコルに従って再生後に３０μＬ／ウェルのアクセプタービーズを加え、ホイルで覆い、「高」で約２分間、次いで「低」で約２時間、オービタルシェーカー上で振とうする。ドナービーズをＰｅｒｋｉｎ　ＥｌｍｅｒのＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎプロトコル説明書に従って再構成し、続いて１２μＬ／ウェルを加え、ホイルで覆い、オービタルシェーカー上で、「高」で約２分間、「低」で約２時間振とうする。Ｐｅｒｋｉｎ　ＥｌｍｅｒのＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎプロトコル説明書に従って、プレートをＥｎＶｉｓｉｏｎリーダー上で読み取る。

【０１７４】

ＲＢＬ－２Ｈ３細胞の抗原誘発脱顆粒

ＲＢＬ－２Ｈ３細胞をＴ７５フラスコ中約３７℃および５％CO_2で維持し、３－４日毎に継代培養する。細胞を回収するために、２０ｍＬのＰＢＳを用いて、フラスコを１回すすぎ洗いし、次いで、３ｍＬのトリプシン－ＥＤＴＡを加え、約３７℃で約２分間温置する。細胞を２０ｍＬの培養液とともにチューブに移し、１０００ＲＰＭで室温にて約５分間遠沈させ、1×10^{6}個細胞／ｍＬで再懸濁させる。ＤＮＰ特異的マウスＩｇＥを０．１μｇ／ｍＬの最終濃度に加えることによって、細胞を感作させる。９６ウェル平底プレートの各ウェルに、５０μＬの細胞を加え（50×10^{3}個細胞／ウェル）、５％CO_2中約３７℃で一晩温置する。翌日、化合物を１００％ＤＭＳＯ中１０ｍＭで調製する。次いで、各化合物を１００％ＤＭＳＯで１：４に６回連続的に希釈する。次いで、各化合

物の希釈液を１：２０、次いで１：２５に、両方の希釈液をタイロード緩衝液で希釈する。細胞プレートから培養液を吸引し、細胞を１００μＬのタイロード緩衝液（約３７℃に予備加温）で２回すすぎ洗いする。タイロード緩衝液で希釈した化合物５０μＬを各ウェルに加え、プレートを５％CO_2中約３７℃で約１５分間温置する。次いで、タイロード緩衝液中０．２μｇ／ｍＬのＤＮＰ－ＨＳＡ５０μＬを各ウェルに加え、プレートを５％CO_2中約３７℃で約３０分間温置する。温置混合物中の様々な成分の最終濃度は、化合物０．００２－１０μＭ、ＤＭＳＯ０．１％、およびＤＮＰ－ＨＳＡ０．１μｇ／ｍＬである。１つの対照として、タイロード緩衝液中０．２％のＤＭＳＯ（化合物なし）を一組のウェルに加え、最大刺激放出を決定する。第２の対照として、ＤＮＰ－ＨＳＡを含まないタイロード緩衝液を、化合物を含まずに０．２％のＤＭＳＯを含有する一組のウェルに加え、未刺激放出を決定する。各条件（化合物および対照）を３通りのウェルで構成する。３０分の温置の終了時に、５０μＬの上清を新たな９６ウェルプレートに移す。細胞プレート中の残存する上清を吸引し、タイロード緩衝液中５０μＬの０．１％ＴｒｉｔｏｎＸ－１００で置き換え、細胞を溶解させる。次いで、新たに調製した１．８ｍＭの４－ニトロフェニルＮ－アセチル－β－Ｄ－グルコサミニド（ｐＮＡＧ）５０μＬを、上清および細胞溶解物の各ウェルに加え、プレートを５％CO_2中約３７℃で約６０分間温置する。７．５ｍｇ／ｍＬの炭酸水素ナトリウム１００μＬを各ウェルに加え、反応を停止させる。次いで、プレートをＭｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ ２５０プレートリーダー上４０５ｎｍで読み取る。

【０１７５】

結果の計算

１）タイロード緩衝液およびｐＮＡＧが入っているウェル（上清または溶解物なし）から得たプレートバックグラウンドOD_{405}を、上清または溶解物が入っている各ウェルのOD_{405}読み取り値から減ずる。

２）各ウェルの放出は、そのウェルの全放出のパーセントとして表し、ここで、全放出は、上清における放出に加えて細胞溶解物における放出の２倍である。この計算は、各ウェルにおける可変の細胞数について補正する。

３）最大応答は、ＤＮＰ－ＨＳＡが入っているが、化合物がまったく入っていないウェルの平均応答である。

４）最小応答は、ＤＮＰ－ＨＳＡも化合物もまったく入っていないウェルの平均応答である。

５）各化合物のウェルにおける応答は、最大応答のパーセントとして計算し（対照％として表し）、ここで、最大応答は１００％であり、最小応答は０％である。

６）用量応答曲線を各化合物について作成し、曲線のIC_{50}は、Ｐｒｉｓｍ ＧｒａｐｈＰａｄソフトウェアおよび非線形最小二乗回帰分析を用いて計算する。

【０１７６】

化合物によるＪＡＫ阻害の急性インビボ測定は、以下を用いて測定する：

ルイス（Ｌｅｗｉｓ）ラットにおけるコンカナバリンＡ（Ｃｏｎ Ａ）誘発サイトカイン産生

試験化合物を、不活性ビヒクル（例えば、限定されるものではないが、水中０．５％ヒドロキシプロピルメチルセルロース（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号Ｈ３７８５）／０．０２％Ｔｗｅｅｎ８０（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号４７８０）中所望の濃度で処方し、０．０１－１００ｍｇ／ｋｇの範囲の用量を得る。６週齢雄ルイスラット（１２５ｇ－１５０ｇ）（Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）に、時間ゼロ（０分）で、化合物を経口投与する。約３０分後、ＰＢＳ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログ番号１４１９０）中に溶解させた１０ｍｇ／ｋｇコンカナバリンＡ（Ｃｏｎ Ａ、ＡｍｅｒｓｈａｍＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ、カタログ番号１７－０４５０－０１）をラットに静注（ｉ．ｖ．）する。約４時間後、ラットを心臓採血し、それらの血漿をＩＬ－２（ＥＬＩＳＡキット：Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ カタログ番号Ｒ２０００）およびＩＦＮ－γ（ＥＬＩＳＡキット：Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ カタログ番号ＲＩＦ００）のレベルについて分析す

る。
【０１７７】
化合物のＦｃγ受容体シグナル伝達阻害の急性インビボ測定は、以下を用いて測定する：
逆受身アルサスモデル
第０日に、ＯＶＡを、溶液が形成されるまでＰＢＳ中で穏やかに揺り動かすことによって、１７．５ｍｇ／ｍＬの濃度で作製した。次いで、２％Ｅｖａｎｓ　Ｂｌｕｅ溶液（Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ、カタログ番号Ｅ２１２９）を加えて、８．７５ｍｇ／ｍＬのＯＶＡおよび１％Ｅｖａｎｓ　Ｂｌｕｅ色素の最終濃度に容積を２倍にした。抗－ＯＶＡ抗体（Ａｂａｚｙｍｅ）（原液濃度１０ｍｇ／ｍＬ）を解凍し、４００μｇ／１００μＬの溶液をＰＢＳで作製した。ビヒクル（０．０２％のＴｗｅｅｎ８０を含む０．５％のＨＰＭＣ）を加え、約１５秒間ボルテックスし、続いて、化合物の塊を含まない微細な粒子状懸濁液となるまで、２８，０００ｒｐｍで最低約２分間均質化することによって、化合物を作製した。ラットの体重を測定し、薬物動態試験に基づく所定のｔ－ｍａｘで化合物を投与した。次いで、動物を５％イソフルランおよび酸素の混合物で全身麻酔下に置き、剪毛した。１／２ｍＬインスリン注射器を用いて、２箇所の部位に、１箇所の部位は４００μｇ／１００μＬの抗ＯＶＡ抗体１００μＬで、もう１箇所の部位は無菌ＰＢＳ１００μＬで皮内注射した。次いで、各部位をその後の体外移植のために永久的マーカーで円の印を付けた。皮内注射直後に、１／２ｍＬインシュリン注射器を用いて、動物にＯＶＡ（１０ｍｇ／ｋｇ）／Ｅｖａｎｓ　Ｂｌｕｅ混合物２００μＬを静注した。注射から約４時間後、動物を安楽死させ、心臓穿刺によって放血させ、血漿分離チューブを用いて血液を回収した。血液試料を遠心分離まで氷上に保存した（回収の約２時間以内）。各注射部位を使い捨て生検パンチ（Ａｃｕｄｅｒｍ　Ａｃｕ－Ｐｕｎｃｈ　Ｄｉｓｐｏｓａｂｌｅ　１２ｍｍ）で摘出し、４つの切片に切り込み、予め標識した２ｍＬのエッペンドルフチューブに入れた。各生検チューブにＤＭＦ１ｍＬを加え、ヒートブロックに約５０℃で約２４時間置いた。温置から約２４時間後、各試料１００μＬを９６ウェル平底プレートに加えた。Ｅｖａｎ’ｓ　Ｂｌｕｅ色素のレベルを測定するためにＳｏｆｔｍａｘソフトウェアを用いて、プレートリーダーで６２０ｎｍにて各試料を読み取った。各個々の動物について、抗ＯＶＡ注射部位のＯＤから、ＰＢＳ注射部位からのＯＤを減ずることによりバックグラウンドを除去した。血漿試料をマイクロ遠心分離機中１６．１ｒｅｆで約５分間遠沈させた。薬剤レベル測定のために血漿２００μＬを１．７ｍＬのエッペンドルフチューブに入れ、チューブを評価まで－８０℃で保存した。
【０１７８】
ａｎｃ関節炎疾患モデルに対する化合物の慢性インビボ効果を、以下を用いて測定する：
ルイスラットにおけるアジュバント誘発関節炎（ＡＩＡ）
雌ルイスラット（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓからの６週齢、体重１２５ｇ－１５０ｇ）を、Ｍ．ツベルクローシス（Ｍ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）、Ｈ３７ＲＡ（Ｄｉｆｃｏ、カタログ番号２３１１４１）２００μｇを含有し、鉱油（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号Ｍ５９０５）の懸濁液１００μＬで、右後足蹠に内皮的に（ｉ．ｄ．）免疫する。最初の免疫から７日後に、炎症が対側（左）後足に現れる。免疫から７日後、化合物を不活性媒体（例えば、限定されるものではないが、水中０．５％ヒドロキシプロピルメチルセルロース（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号Ｈ３７８５）／０．０２％Ｔｗｅｅｎ　８０（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号４７８０））中に処方し、少なくとも１０日間１日１回または２回経口投与する。水置換プレチスモグラフ（Ｖｇｏ　Ｂａｓｉｌｅ　Ｎｏｒｔｈ　Ａｍｅｒｉｃａ　Ｉｎｃ．ＰＡ　１９４７３、モデル番号７１４０）を用いて、第０日に基底線足体積を取る。ラットを吸入麻酔薬（イソフラン）で軽く麻酔し、対側（左）後足をプレチスモグラフ中に浸し、足体積を記録する。免疫から第１７日目まで１日おきに、ラットを記録する。免疫から第１７日目に、すべてのラットをイソフラン麻酔下で心臓穿刺により放血させ、左後足を回収して、ボクセルサイズ１８μｍ、閾値４

００、シグマ－ガウス０．８、サポートガウス１．０でマイクロ－ＣＴスキャン（ＳＣＡＮＣＯ Ｍｅｄｉｃａｌ，Ｓｏｕｔｈｅａｓｔｅｒｎ，ＰＡ、モデル番号μＣＴ４０）を用いて骨侵食に対する影響を評価する。足の足根部分を含む３６０μｍ（２００スライス）垂直切片について、骨の体積および密度を測定する。下側の基準点を脛距骨接合部に固定して、３６０μｍ切片を中足骨の底部から脛骨頂部まで分析する。薬剤曝露は、ＬＣ／ＭＳを用いて血漿中で測定する。

【０１７９】

または：

ルイスラットにおけるコラーゲン誘発関節炎（ＣＩＡ）

第１日目に、ウシ鼻中隔から可溶性のコラーゲンＩＩ型（ＣＩＩ）（Ｅｌａｓｔｉｎ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ、カタログ番号ＣＮ２７６）を６００μｇ／ラットの用量になるように量り分け、０．０１M酢酸（ＵＳＰ級、Ｊ．Ｔ．Ｂａｋｅｒ、注文番号９５２２－０３のＨＯＡｃ１５０μＬおよびＭｉｌｌｉＱ水２５０ｍＬ）を４ｍｇ／ｍＬの濃度になるように加えた。バイアルをアルミニウムホイルで覆い、ロッカー上に約４℃で一晩置いた。第０日目に、ガラス製ハミルトンルアーロック注射器（ＳＧＥ Ｓｙｒｉｎｇｅ Ｐｅｒｆｅｃｔｉｏｎ ＶＷＲカタログ番号００７２３０）を用いて、コラーゲン原液を不完全フロイントアジュバント（ＩＦＡ）（Ｄｉｆｃｏ ｌａｂｓ、カタログ番号２６３９１０）で１：１に希釈し、最終濃度２ｍｇ／ｍＬとした。体重約１５０ｇで免疫時に７日間順化させた雌ルイスラット（Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）を、イソフラン（５％）および酸素を用いて麻酔室で麻酔した。ラットを完全に麻酔して直ちに、それらをノーズコーンに移して、注射の間に麻酔を維持した。ラットを尾の基部で剪毛し、ラット（群当たりｎ＝９）の臀部にコラーゲン３００μＬを皮内注射した。５００μＬルアーロック注射器および２７ｇ針を用いて、３箇所の部位で１００μＬであった。ＩＦＡ対照ラットに同様に注射する（ｎ＝６）。ＩＦＡは、０．０１M酢酸との１：１エマルションである。追加は、試験の第６日目に行った。この日に剪毛は行わず、注射を免疫と同様に行った。最初の免疫から１０日後に両方の後足に炎症が現れる。免疫から１０日後、化合物を不活性媒体（例えば、限定されるものではないが、水中０．５％ヒドロキシプロピルメチルセルロース（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号Ｈ３７８５）／０．０２％Ｔｗｅｅｎ ８０（Ｓｉｇｍａ、カタログ番号４７８０））に処方し、少なくとも９日間１日１回または２回経口投与した。水置換プレチスモグラフ（Ｖｇｏ Ｂａｓｉｌｅ Ｎｏｒｔｈ Ａｍｅｒｉｃａ Ｉｎｃ．ＰＡ １９４７３、モデル番号７１４０）を用いて、第７日に基底線足体積を取った。ラットを吸入麻酔薬（イソフラン）で軽く麻酔し、両後足をプレチスモグラフ中に浸し、足体積を記録した。免疫から第１８日目まで１週に２から３回ラットを記録する。免疫から第１８日目に、すべてのラットをイソフラン麻酔下で心臓穿刺により放血させ、後足を回収して、ボクセルサイズ１８μｍ、閾値４００、シグマ－ガウス０．８、サポートガウス１．０でマイクロ－ＣＴスキャン（ＳＣＡＮＣＯ Ｍｅｄｉｃａｌ，Ｓｏｕｔｈｅａｓｔｅｒｎ，ＰＡ、モデル番号μＣＴ４０）を用いて骨侵食に対する影響を評価した。足の足根部分を含む３６０μｍ（２００スライス）の垂直切片について、骨の体積および密度を測定する。下側の基準点を脛距骨接合部に固定して、３６０μｍの切片を中足骨の底部から脛骨頂部まで分析する。薬剤曝露は、ＬＣ／ＭＳを用いて血漿中で測定する。

【０１８０】

喘息疾患モデルに対する化合物の慢性インビボ効果は、以下を用いて測定する：

ＯＶＡ誘発ラット喘息モデル

雌Ｂｒｏｗｎ Ｎｏｒｗａｙラット（７－９週齢）を、Ａｌｕｍ Ｉｍｊｅｃｔ（Ｐｉｅｒｃｅ，Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ）の２０ｍｇ／ｍｌ溶液中４０μｇのオボアルブミン（ＯＶＡ）（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｓｔ．Ｌｏｕｓ，ＭＯ）で第０日目および第７日目に感作させた。その後、第１９日目および第２０日目に、ラットに５０μＬＰＢＳ中１．５μｇＯＶＡで気管内に二次免疫した。阻害剤の投与を第１８日目に開始し、第２２日目まで継続させる。第２の二次免疫から４８時間後の第２２日目に、ラットに麻酔お

よび拘束した肺機能試験を受けさせた。全身プレチスモグラフを用いて、気道過敏症（ＡＨＲ）を評価した。要約すると、麻酔の外科的水準を、ケタミンおよびキシラジン（Ｈｅｎｒｙ Ｓｃｈｅｉｎ，Ｉｎｃ．，Ｍｅｌｖｉｌｌｅ，ＮＹ）をそれぞれ６０ｍｇ／ｋｇおよび５ｍｇ／ｋｇの腹腔内注射によって誘発した。気管カニューレを、３番目と４番目の気管輪の間に外科的に挿入した。臭化パンクロニウム（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）０．１２ｍｇ／ｋｇの頸静脈注射によって、自発呼吸を阻止した。動物を全身プレチスモグラフ（Ｂｕｘｃｏ Ｅｌｅｃｔｒｏｎｉｃｓ，Ｉｎｃ．，Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ，ＮＣ）に置き、量調節人工呼吸器（Ｈａｒｖａｒｄ Ａｐｐｒａｔｕｓ，Ｆｒａｍｉｎｇｈａｍ，ＭＡ）によって１分間当たり１５０呼吸で大気０．２ｍＬを機械的に供給した。トランスデューサを用いて、肺内の圧力およびプレチスモグラフ内の流量を測定し、肺抵抗は、Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍ Ｘａソフトウェア（Ｂｕｘｃｏ Ｅｌｅｃｔｒｏｎｉｃｓ）を用いて圧力／流量として計算した。気道抵抗は、基底線、ならびに以下のインライン超音波噴霧器で送達されるメタコリン（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ）３、１０、および３０ｍｇ／ｍＬによる二次免疫で測定した。肺機能試験の終了後、肺を無菌ＰＢＳ１ｍＬで３回洗浄した。最初の洗浄からの量を２０００ｒｐｍで５分間遠心分離器にかけ、その上清をその後の分析のために保存する。洗浄２から洗浄３までの量を、最初の洗浄からのペレットに加え、その後、フローサイトメトリーによる細胞湿潤物の評価のために処理する。血漿を大静脈から採った血液から回収し、薬剤濃度の評価に用いた。

【０１８１】

専門誌論文、特許および公開特許出願を含むすべての参考文献の教示は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１８２】

以下の実施例は、例証の目的のためのものであり、本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない。

【０１８３】

一般合成スキーム

本発明の化合物は、スキームＩ－ＸＸＶＩＩＩに示される合成変換を用いて調製することができる。出発物質は市販されているが、本明細書で記載される手順によって、文献の手順によって、または有機化学の当業者によく知られている手順によって調製してもよい。本発明のピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン化合物を調製する方法は、スキームＩに示される。スキームＩ、工程ａにおいて、当業者に知られた方法（例えば、実施例番号１またはＷＯ２００６０５８１２０Ａ１）を用いて、市販の３，５－ジブロモピラジン－２－アミン１をＳｏｎｏｇａｓｈｉｒａクロスカップリングによって（トリメチルシリル）アセチレンと反応させて、アルキン２を与える。アルキン２は、当業者に知られた方法（例えば、実施例番号１またはＷＯ２００６０５８１２０Ａ１）を用いて、環化して（スキームＩ、工程ｂ）、保護ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン３を与えることができる。スキームＩ、工程ｃにおいて、置換ヒドラジンは、Ｂｕｃｈｗａｌｄ－Ｈａｒｔｗｉｇアミノ化条件下でピロロピラジン３との反応によって導入されて（例えば、実施例番号１またはＡｄｖａｎｃｅｄ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ＆ Ｃａｔａｌｙｓｉｓ ２００４年、３４６、１５９９－１６２６頁）、ピロロピラジン４を与える。Ｒ”が、ピロロピラジン４がヒドラジド（Ｒ”＝－Ｃ（Ｏ）Ｒ’’’）を有するようなものであれば、その物質は、一般手順ＢもしくはＺＺＺＺで記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ ２００７年、１７（１２）、３３７３－３３７７頁またはＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １９９０、３３（９）、２３２６－２３３４頁）によってピロロトリアゾロピラジン７に直接環化することができる（スキームＩ、工程ｈ）。Ｒ”が保護基である場合、化合物４を脱保護して（スキームＩ、工程ｄ）、ヒドラジニルピロロピラジン５を生成させることは、一般手順Ｅ、Ｅ．１、Ｆ、Ｆ．１、ＹもしくはＢＢ；またはＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．

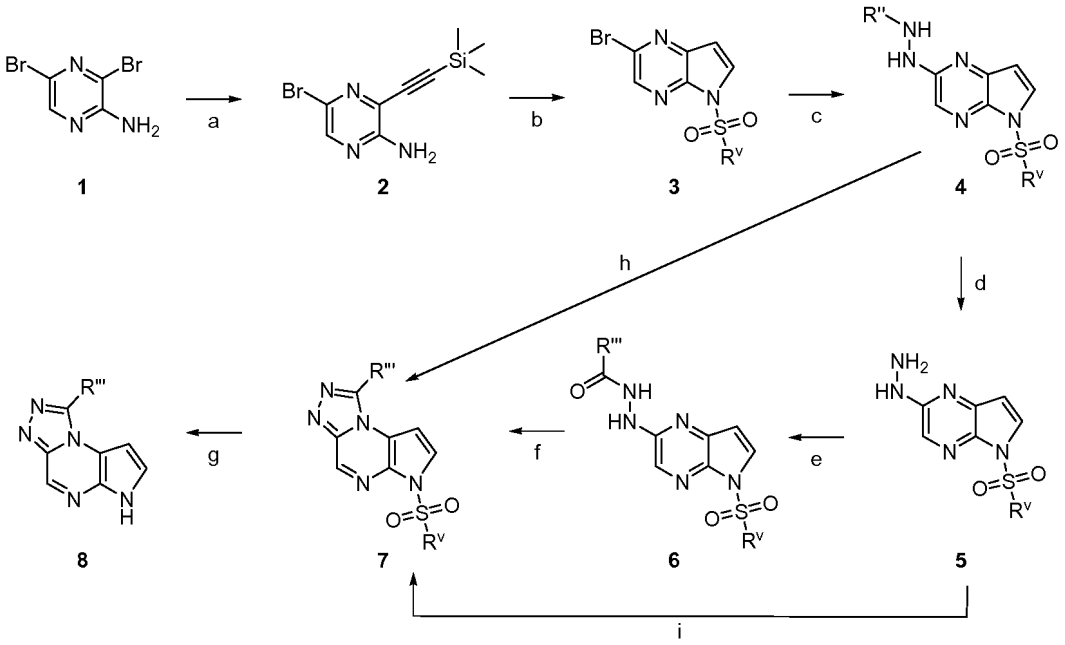
およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第３版」、１９９９年、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅに記載されるものなどの条件を用いて行うことができる。例えば、ｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）基などの保護基は、実施例番号１、一般手順ＥおよびＥ．１に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法によって（例えば、Ｌａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．「Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ：Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｆｕｎｃｔｉｎａｌ Ｇｒｏｕｐ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎｓ、第２版」、１９９９年、Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨの書籍または上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．）によって、酸で除去することができる。ヒドラジニルピロロピラジン５からヒドラジド６の形成（スキームＩ、工程ｅ）は、実施例番号１、一般手順Ａに記載されるものなどのインサイチュー条件を含めて、当業者に知られた様々な方法、または上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．で見られるものなどの標準的なペプチドカップリング法によって行うことができる。ヒドラジド６は、実施例番号１、一般手順Ｂ、ＯＯ、ＯＯ．１、またはＺＺＺＺに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ ２００７年、１７（１２）、３３７３－３３７７頁またはＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １９９０、３３（９）、２３２６－３４頁）によって、ピロロトリアゾロピラジン７に環化することができる。必要に応じて、ヒドラジド６またはピロロトリアゾロピラジン７のさらなる官能基化は、当業者に知られた反応（例えば、上に参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミドまたはグアニジンの形成は、第一級または第二級アミンを有するピロロトリアゾロピラジン７から調製することができる（例えば、一般手順Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｊ、Ｊ．１、ＸＸＸ、ＥＥＥＥ、Ｋ、Ｋ．１、Ｌ、ＤＤ、ＱＱ、ＲＲ、ＹＹ、ＸＸ、続いてＡＡＡ、ＣＣＣ、ＹＹＹ、Ｘ、Ｘ．１、ＴＴＴＴ、またはＥＥＥＥＥ）。また、保護された第一級または第二級アミンを有するヒドラジド６またはピロロトリアゾロピラジン７の脱保護は、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．または一般手順Ｅ、Ｅ．１、Ｆ、Ｆ．１、もしくはＢＢに記載されるものなどの条件を用いて行うことができる。例えば、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）基などの保護基を有するＲ’’’について、保護基は除去して、脱保護アミンを生成させることができ（例えば、一般手順Ｆ、Ｆ．１、およびＤＤＤＤ）、次いで、脱保護された化合物７は、上記の通りにさらに反応させることができる。一部の場合では、一般手順Ｃで見られるように初期のピロロトリアゾロピラジン７を単離することなしにさらなる反応が起こることもできる。代替として、ヒドラジニルピロロピラジン５は、一般手順ＢＢＢＢＢに記載されるような条件を用いて、ピロロトリアゾロピラジン７に直接環化することができる（スキームＩ、工程ｉ）。ピロロトリアゾロピラジン７のスルホンアミド保護基の除去は、実施例番号１、一般手順Ｄ、ＸＸＸ、ＡＡＡＡ、ＢＢＢＢ、もしくはＣＣＣＣに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．またはＧｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．の書籍）によって行い、ピロロトリアゾロピラジン８を与えることができる（スキームＩ、工程ｇ）。ピロロトリアゾロピラジン８におけるＲ’’’のさらなる官能基化は、必要に応じて、当業者に知られた反応（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンは、第一級または第二級アミンを有するＲ’’’をもつピロロトリアゾロピラジン８から調製することができる（例えば、実施例番号８～９、または一般手順Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｊ．１、ＸＸＸ、ＥＥＥＥ、Ｋ、Ｋ．１、Ｌ、ＤＤ、ＱＱ、ＲＲ、ＹＹ、ＺＺ、続いてＡＡＡ、ＣＣＣ、ＹＹＹ、Ｘ、Ｘ．１、ＴＴＴＴ、またはＥＥＥＥＥ）。また、ピロロトリアゾロピラジン８におけるＲ’’’基を脱保護して、非保護化合物を生成させることは、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．

Ｇ．Ｍ．または一般手順Ｅ、Ｅ．１、Ｆ、Ｆ．１、ＹもしくはＢＢに記載されるものなどの条件を用いて行うことができる。例えば、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）基などの保護基は、保護アミンから除去して、非保護アミンを生成させることができ（例えば、一般手順Ｆ、Ｆ．１、およびＤＤＤＤＤ）、次いで、脱保護された化合物８は、上記のとおりにさらに反応させることができる。

【０１８４】

【化２２】

スキームＩ



【０１８５】

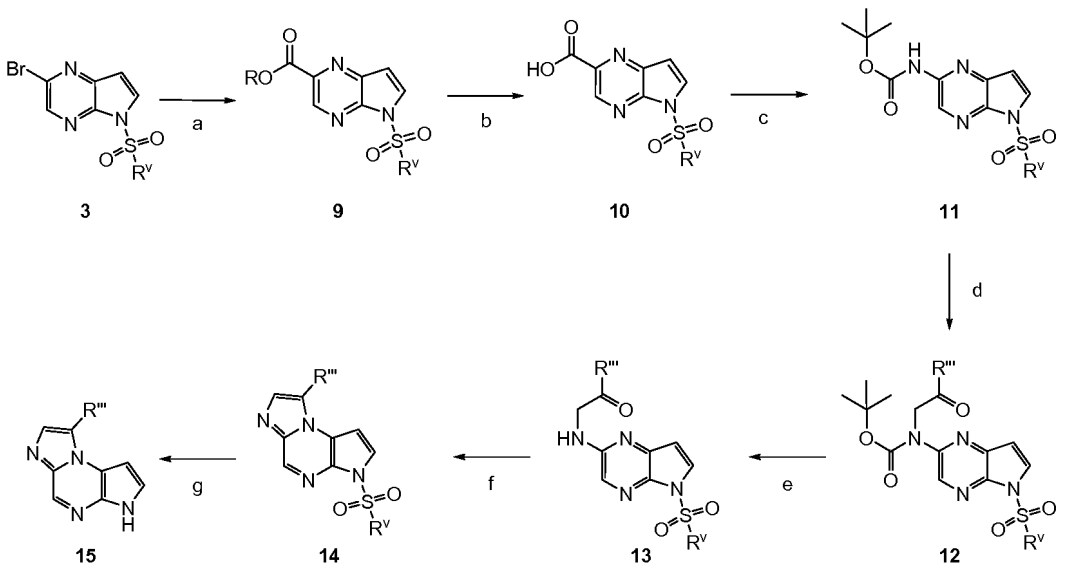
本発明のイミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン化合物を調製する方法は、スキームＩＩに示される。工程ａにおいて、ピロロピラジン３のＰｄ介在カルボニル化は、実施例番号３；米国特許出願公開第２００７２９３５０９号；または米国特許出願公開第２００８２４８５３７号に記載されるものなどの当業者に知られた方法を用いて、エステル９を与える。実施例番号３または一般手順Ｚに記載されるようなよく知られた条件を用いて、エステル９の加水分解は、酸１０を与える（スキームＩＩ、工程ｂ）。実施例番号３に記載されるまたはＬｉ，Ｊ．Ｊ．「Ｎａｍｅ　Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ．Ａ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｄｅｔａｉｌｅｄ　Ｒｅａｃｔｉｏｎ　Ｍｅｃｈａｎｉｓｍ、第２版」、２００３年、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ：Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋで参照されるものなどの条件を用いて、スキームＩＩ、工程ｃに示されるとおりに、カーチス転位を用いて、カルバメート１１を調製する。当業者に知られた方法（例えば、一般手順ＳまたはＳ．１；Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ、２００６年、４７（３４）、６１１３－６１１５頁；またはＪｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２００５年、４８（１４）、４５３５－４５４６頁）によって、適当に置換された２－ハロメチルケトン（これは、一般手順ＲおよびＬＬＬＬ；Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ、１９９２年、（３３）３０９－３１２頁に記載されるものなどの手順によって調製することができる）によるピロロピラジン－２－イルカルバメート１１のアルキル化は、ピロロピラジン１２を生成させる（スキームＩＩ、工程ｄ）。ピロロピラジン１２のピロロピラジン１３への脱保護（スキームＩＩ、工程ｅ）は、一般手順ＥおよびＥ．１または上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．で記載されるものなどの条件を用いて行われる。スキームＩＩ、工程ｆで示されるように、ピロロピラジン１３のイミダゾピロロピラジン１４への環化は、当業者に知られた方法（例えば、一般手順ＴもしくはＫＫＫＫ；実施例番号３、Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２００１年、３６（３）、２５５－２６４頁；または

Ｂｉｏｒｇａｎｉｃ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ、２００７、１７（５）、１２３３－１２３７頁）によって行うことができる。イミダゾピロロピラジン１４におけるＲ’’’のさらなる官能基化は、必要に応じて、当業者に知られた反応（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンは、第一級または第二級アミンを有するＲ’’’基をもつイミダゾピロロピラジン１４から調製することができる（例えば、実施例番号３、実施例番号７、または一般手順Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｊ、Ｊ．１、ＸＸＸ、ＥＥＥＥ、Ｋ、Ｋ．１、Ｌ、ＤＤ、ＱＱ、ＲＲ、ＹＹ、ＺＺ、続いてＡＡＡ、ＣＣＣ、ＹＹＹ、Ｘ、Ｘ．１、ＴＴＴＴ、またはＥＥＥＥＥ）。また、イミダゾピロロピラジン１４におけるＲ’’’基を脱保護して、非保護化合物１４を生成させることは、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．または一般手順Ｅ、Ｅ．１、Ｆ、Ｆ．１、ＹもしくはＢＢに記載されるものなどの条件を用いて行うことができ、次いで、脱保護された化合物１４は、上記されたとおりにさらに反応させることができる。イミダゾピロロピラジン１４のスルホンアミド保護基の除去は、実施例番号３、一般手順Ｄ、ＸＸＸ、ＡＡＡＡ、ＢＢＢＢ、もしくはＣＣＣＣに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記に参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．またはＧｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．の書籍）によって行い、イミダゾピロロピラジン１５を与えることができる（スキームＩＩ、工程ｇ）。

【０１８６】

【化２３】

スキームII



【０１８７】

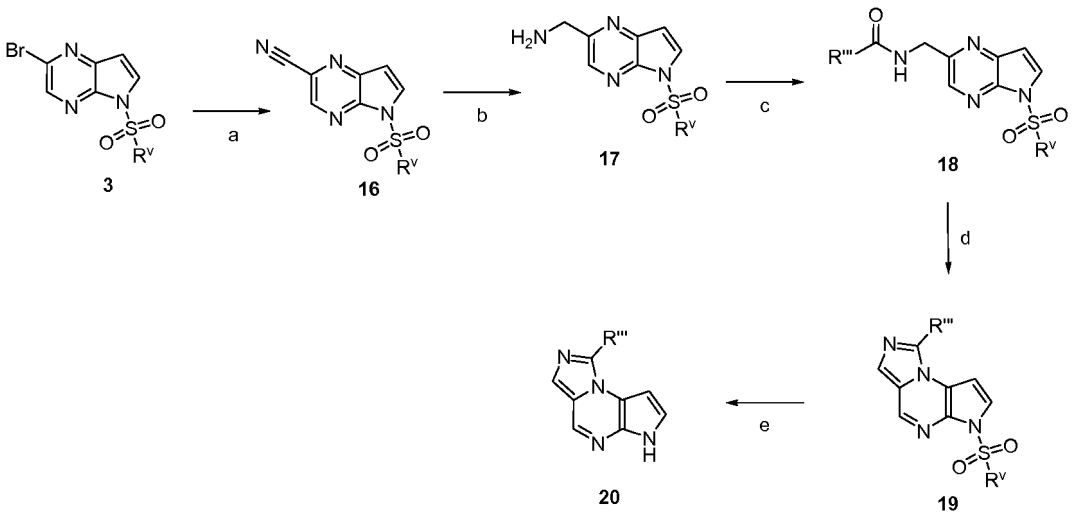
本発明のイミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン化合物を調製する方法は、スキームＩＩＩに示される。工程ａにおいて、臭化物３のＰｄ－介在シアノ化は、対応するニトリル１６を与える（例えば、実施例番号５またはＴｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔｅｒｓ １９９９年、４０（４７）、８１９３－８１９５頁）。当業者に知られた方法（例えば、実施例番号５またはＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２００３年、４６（４）、４６１－４７３頁）を用いて、その後のニトリル１６の還元は、アミン１７を与える（スキームＩＩＩ、工程ｂ）。実施例番号５または一般手順Ｈに示されるものなどのよく知られた条件を用いて、アミン１７と酸とのカップリングは、アミド１８を与える（スキームＩＩＩ、工程ｃ）。スキームＩＩＩ、工程ｄに示されるように、アミド１８の環化は、チオアミドへの変換、続いて活性化剤（例えば、水銀塩、銀塩または銅塩）で処理して、イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン１９を与えることによって行うことができる（例えば、実施例番号５または一般手

順Ｑ）。代替として、Ｒ’’’が、化合物１８がアミドの代わりに尿素であるように窒素を有する場合、イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］プラジン１９への環化は、一般手順ＯＯまたはＯＯ．１に記載されるとおりに$POCl_3$を用いて行うことができる。化合物１９のスルホンアミドを脱保護して、イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン２０を生成させること（スキームＩＩＩ、工程ｅ）は、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．「Ｐｒｏｔｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第３版」、１９９９年、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、一般手順Ｄ、ＸＸＸ、ＡＡＡＡ、ＢＢＢＢ、もしくはＣＣＣＣ、または実施例番号５に記載されるものなどの条件を用いて行うことができる。イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン１９またはイミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン２０におけるＲ’’’基のさらなる官能基化は、必要に応じて、当業者に知られた反応（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンの形成は、第一級または第二級アミンを有するＲ’’’基をもつ化合物１９または２０から調製することができる。（例えば、実施例番号６、または一般手順Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｊ．Ｊ．１、ＸＸＸ、ＥＥＥＥ、Ｋ、Ｋ．１、Ｌ、ＤＤ、ＱＱ、ＲＲ、ＹＹ、ＺＺ、続いてＡＡＡ、ＣＣＣ、ＹＹＹ、Ｘ、Ｘ．１、ＴＴＴＴ、またはＥＥＥＥＥ）。また、化合物１９または２０におけるＲ’’’基を脱保護して、非保護化合物を生成させることは、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．または一般手順Ｅ、Ｅ．１、ＦもしくはＦ．１に記載されるものなどの条件を用いて行うことができ、次いで、脱保護された化合物は、上記されたとおりにさらに反応させることができる。

【０１８８】

【化２４】

スキームIII



【０１８９】

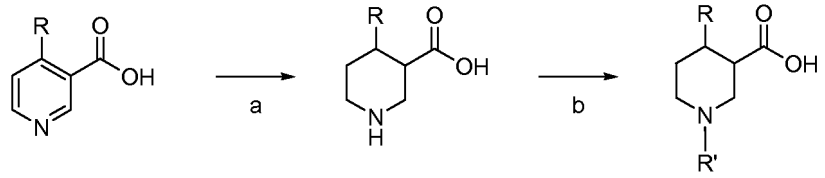
本発明の４－置換ピペリジン－３－カルボン酸化合物を調製する方法は、スキームＩＶに示される。工程ａにおいて、４－置換ニコチン酸２１は、当業者に知られた方法（例えば、一般手順ＯまたはＢｉｏｏｒｇａｎｉｃ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ ２００４年、１４（１７）、４４５３－４４５９頁）を用いて完全に飽和させることができる。得られたピペリジン２２は、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第３版」、１９９９年、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ；Ｌａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．「Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ：Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｒｏｕｐ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎｓ、第２版」、１９９９年、Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨまたは一般

手順Ｍ、Ｍ．１、もしくはＮに記載されるものなどの適当なアミン保護基で保護して（スキームＩＶ、工程ｂ）、保護ピペリジン２３を与えることができる。

【０１９０】

【化２５】

スキーム IV



21 22 23

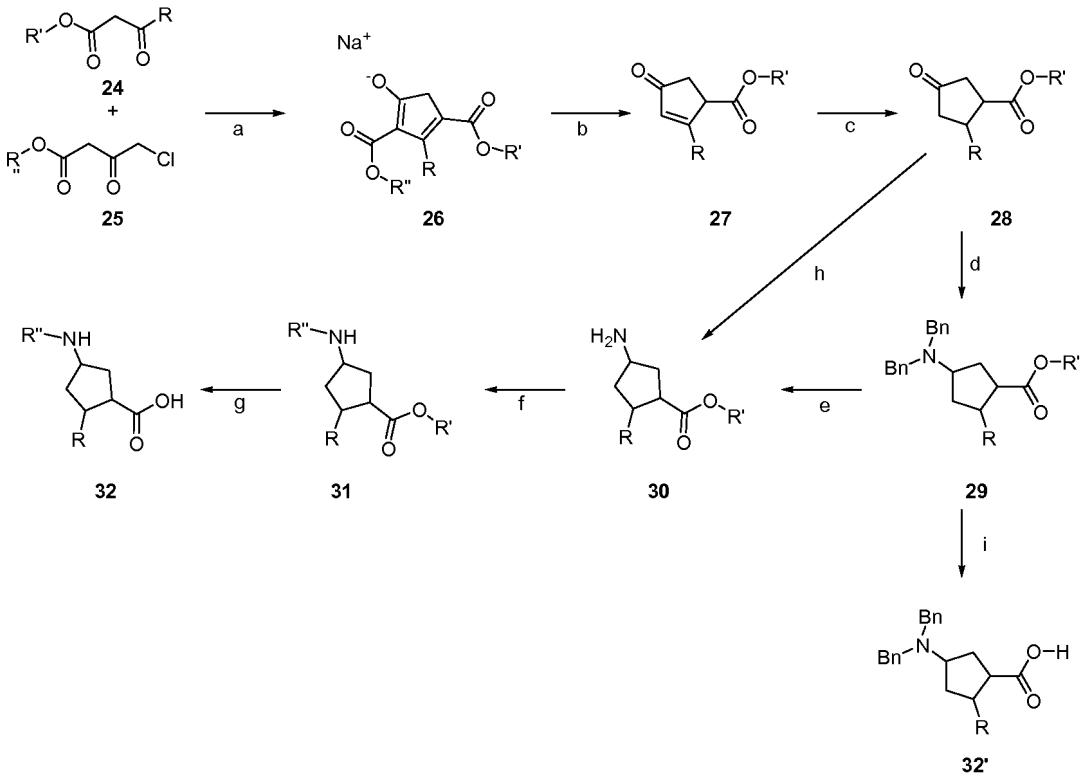
【０１９１】

本発明の化合物の調製で用いられるアミノ置換シクロペンチルカルボン酸３２を調製する方法は、スキームＶに示される。工程ａにおいて、β－ケトエステル２４は、アルキル４－クロロアセトアセテート２５と縮合させて、環状β－ケトエステルエノラート塩２６を与えることができる（例えば、一般手順Ｕ）。化合物２６を脱炭酸して、α，β－不飽和ケトン２７を与えること（スキームＶ、工程ｂ）は、当業者に知られた標準的な方法（例えば、一般手順Ｖ）によって行われる。工程ｃで示されるように、α，β－不飽和ケトン２７の水素化は、飽和ケトン２８を与える（例えば、一般手順ＷまたはＷ．１）。ジベンジルアミンによるケトン２８の還元アミノ化は、一般手順ＸまたはＸ．１に記載されるものなどの条件を用いて化合物２９を生成させる（スキームＶ、工程ｄ）。化合物２９の脱ベンジル化は、一般手順Ｙに記載されるとおりに水素化によって行い、アミン３０を与えることができる（スキームＶ、工程ｅ）。例えば、Ｌａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．「Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ：Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｒｏｕｐ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｎｓ、第２版」、１９９９年、Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨに記載されたとおりに、代替の条件を用いて、ケトン２８からアミン３０を得ることができる（スキームＶ、工程ｈ）。アミン３０は、当業者に知られた反応（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を用いてさらに官能基化を行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンは、アミン３０から調製して（例えば、一般手順Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｊ、Ｊ．１、ＸＸＸ、ＥＥＥＥ、Ｋ、Ｋ．１、Ｌ、ＤＤ、ＱＱ、ＲＲ、ＹＹ、ＺＺ、続いてＡＡＡ、ＣＣＣ、ＹＹＹ、Ｘ、Ｘ．１、ＴＴＴＴ、またはＥＥＥＥＥ）、化合物３１を与えることができる（スキームＶ、工程ｆ）。化合物３１のエステルは、一般手順ＺもしくはＴＴまたは上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に記載されるものなどの条件を用いて、水性塩基または酸の条件下で加水分解して、所望のカルボン酸３２を与えることができる（スキームＶ、工程ｇ）。代替として、化合物２９のエステルは、水性塩基または酸条件（例えば、調製番号ＴＴ．１）を用いて、スキームＶ、工程ｉで示されるように加水分解させて、中間体カルボン酸３２’を与えることができる。

【０１９２】

【化２６】

スキーム Ｖ



【０１９３】

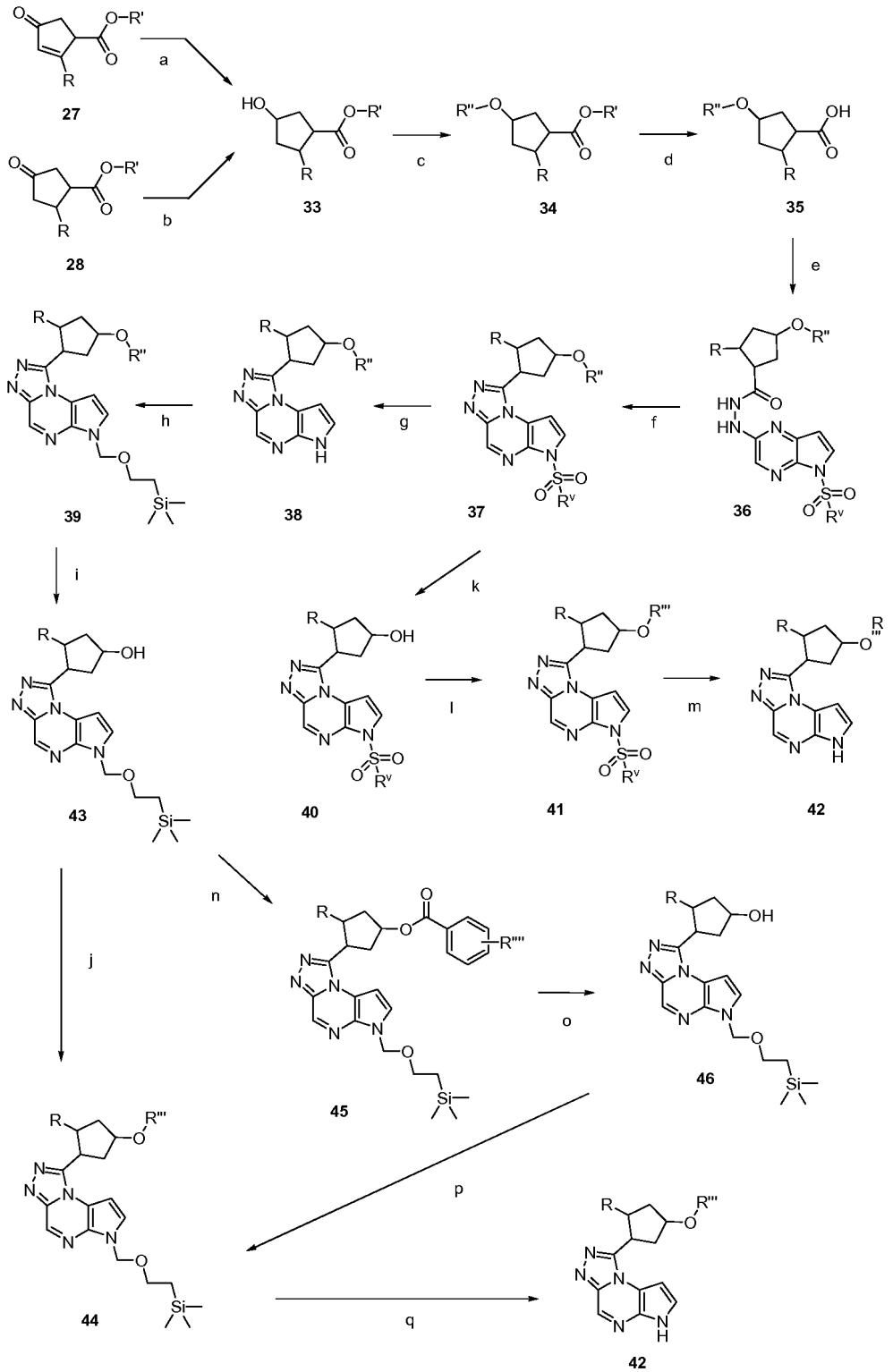
本発明のエーテル置換１－シクロペンチル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン化合物を調製する方法は、スキームＶＩに示される。工程ａで示されるように、ケトンの同時還元を伴うα，β－不飽和ケトン２７の還元は、飽和アルコール３３を与える（例えば、実施例番号４に記載されるキラル還元条件）。一般手順ＰまたはＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．「Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｎｓ：Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｒｏｕｐ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎｓ、第２版」、１９９９年、Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨに記載されるとおりに、代替の条件を用いて、還元によってケトン２８からアルコール３３を得ることができる（スキームＶＩ、工程ｂ）。一般手順ＥＥ（これは、一般手順ＵＵに記載されるように２，２，２－トリクロロイミダートを最初に作ることを必要とし得る）、ＩＩ、ＪＪ、もしくはＶＶ、続いて一般手順ＦＦＦ、または当業者に知られた方法（例えば、Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．１９８３年、２４（４８）、５３６３頁もしくはＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第３版」、１９９９年、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ）によって、アルコール３３を反応させて、エーテル３４を与えることができる（スキームＶＩ、工程ｃ）。一般手順ＺもしくはＴＴまたは上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に記載されるものなどの条件を用いて、化合物３４のエステルは、水性塩基または酸条件下で加水分解して、所望のカルボン酸３５を与えることができる（スキームＶＩ、工程ｄ）。ヒドラジニルピロロピラジン５およびカルボン酸３５からヒドラジド３６を形成すること（スキームＶＩ、工程ｅ）は、一般手順Ａに記載されるものなどの当業者に知られた様々な方法または上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に見られるものなどの標準的なペプチドカップリング法によって行うことができる。一般手順ＢもしくはＺＺＺＺまたは当業者に知られた方法（例えば、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ ２００７年、１７（１２）、３３７３－３３７７頁またはＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １９９０年、３３（９）、２３２６－２３３４頁）によって、ヒドラジド３６は、ピロロ

トリアゾロピラジン３７に環化することができる（スキームＶＩ、工程ｆ）。ピロロトリアゾロピラジン３７のスルホンアミド保護基の除去は、一般手順Ｄ、ＡＡＡＡ、ＢＢＢＢ、もしくはＣＣＣＣに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．またはＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．の書籍）によって行い、最終生成物または中間体としてピロロトリアゾロピラジン３８を与えることができる（スキームＶＩ、工程ｇ）。ピロロトリアゾロピラジン３８は、一般手順ＫＫに記載されるものなどの、または上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．に記載されるとおりの条件を用いて、ＳＥＭ保護することができる（スキームＶＩ、工程ｈ）。ピロロトリアゾロピラジン３７または３９におけるＲ”基が、保護基である場合、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．に記載されるものなどの条件を用いて、それを脱保護して、それぞれ、アルコール４０（スキームＶＩ、工程ｋ）または４３（スキームＶＩ、工程ｉ）を生成させることができる。例えば、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）基などの保護基は、ＰＭＢ－エーテルから除去して、非保護アルコールを生成させることができ（例えば、一般手順ＦＦ）、次いで、脱保護された化合物４０または４３は、さらに反応させることができる。一般手順ＩＩに記載されるものなどの条件を用いて、または上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に見られるものなどの当業者に知られた方法によって、アルコール４０または４３のＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応を用いて、反応中心での反転によってエーテルまたはエステル４１（スキームＶＩ、工程ｌ）、４４（スキームＶＩ、工程ｊ）、または４５（スキームＶＩ、工程ｎ）を調製することができる。さらに、一般手順ＨＨＨＨに記載されるものなどの条件を用いて、エーテル４４は、アルキル化によってアルコール４３から調製することができる。代替として、アルコール４０または４３は、一般手順ＯＯＯ、ＷＷＷおよびＰＰＰＰに記載されるものなどのよく知られた条件を用いて、カルバメート４１または４４に変換することができる。ピロロトリアゾロピラジン４１のスルホンアミド保護基の除去は、一般手順Ｄ、ＡＡＡＡ、ＢＢＢＢ、ＣＣＣＣもしくはＰＰＰＰに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．またはＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．の書籍）によって行い、ピロロトリアゾロピラジン４２を与えることができる（スキームＶＩ、工程ｍ）。一般手順ＳＳに記載されるものなどの条件を用いて、エステル４５のエステル基は分解させて、非保護アルコール４６を生成させることができる（スキームＶＩ、工程ｏ）。Ｍｉｔｓｕｎｏｂｕ化学によって（スキームＶＩ、工程ｊについて記載されるように）、または一般手順ＥＥ（これは、一般手順ＵＵで記載されるように２，２，２－トリクロロイミダートを最初に作ることを必要とし得る）もしくはＪＪに記載されるものなどの条件によって、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．の書籍）によって、アルコール４６は、さらに反応させて、エーテル４４を形成させることができる（スキームＶＩ、工程ｐ）。一般手順ＬＬおよびＬＬ．１に記載されるものなどの方法によって、または上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．に記載されるものなどの条件を用いて、ピロロトリアゾロピラジン４４のＳＥＭ保護基は、除去して、ピロロトリアゾロピラジン４２を与えることができる（スキームＶＩ、工程ｑ）。

【０１９４】

【化２７】

スキーム VI



【０１９５】

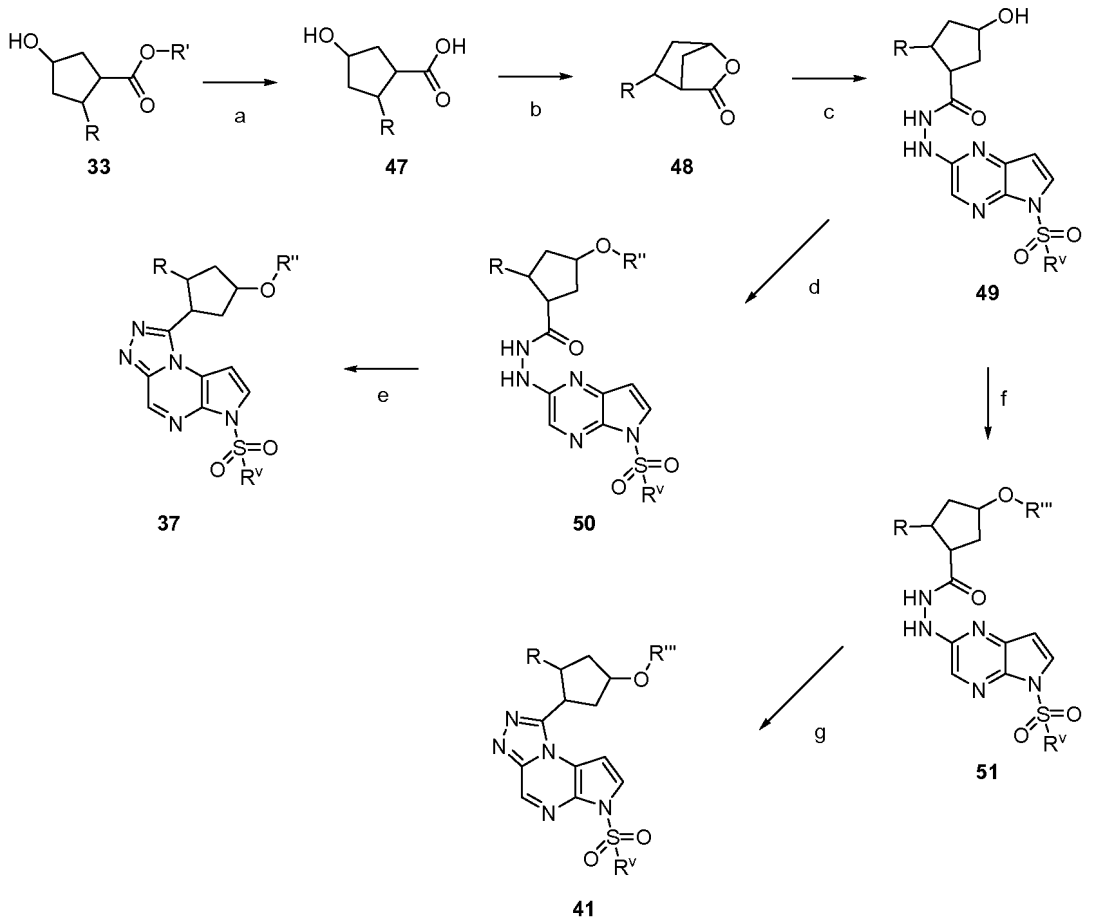
本発明のエーテル置換１－シクロペンチル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン化合物を調製する代替の方法は、スキームＶＩＩに示される。工程ａで示されるように、化合物３３のエステルは、一般手順Ｚもしくは上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に記載されるものなどの条件を用いて、水性塩基または酸条件下で加水分解させて、所望のカルボン酸４７を与えることができる。カルボン酸４７からのラクトン４８の形成（スキームＶＩＩ、工程ｂ）は、実施例番号４、一般手順ＧＧに記載されるものなどの方法によって、または上記で参照したＬａｒｏｃ

ｋ，Ｒ．Ｃ．で見られるものなどの当業者に知られた方法によって行うことができる。ヒドラジニルピロロピラジン５およびラクトン４８からのヒドラジド４９の形成（スキームＶＩＩ、工程ｃ）は、実施例番号４または一般手順ＨＨに記載されるものなどの当業者に知られた様々な方法によって行うことができる。一般手順ＶＶ（これは、一般手順ＵＵで記載されるように２，２，２－トリクロロイミダートを最初に作ることを必要とし得る）もしくはＪＪに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．１９８３年、２４（４８）、５３６３頁）によって、アルコール４９を反応させて、エーテル５０を形成させることができる（スキームＶＩＩ、工程ｄ）。実施例番号４、一般手順ＩＩに記載されるものなどの条件を用いて、または上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に見られるものなどの当業者に知られた方法によって、アルコール４９のＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応を用いて、反応中心での反転によってエーテル５１を調製することができる（スキームＶＩＩ、工程ｆ）。実施例番号４、一般手順Ｂもしくはｚｚｚｚに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ ２００７年、１７（１２）、３３７３－３３７７頁またはＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １９９０年、３３（９）、２３２６－２３３４頁）によって、ヒドラジド５０または５１は、ピロロトリアゾロピラジン３７（スキームＶＩＩ、工程ｅ）または４１（スキームＶＩＩ、工程ｇ）に環化することができる。スキームＶＩに記載されるように、３７または４１のさらなる精緻化を行うことができる。

【０１９６】

【化２８】

スキーム VII



【０１９７】

本発明の１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン化合物を調製する方法は、スキームＶＩＩＩに示される。工程ａで示されるように、４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン５２は、実施例番号２１またはＬａｒｏｃｋ，Ｒ．

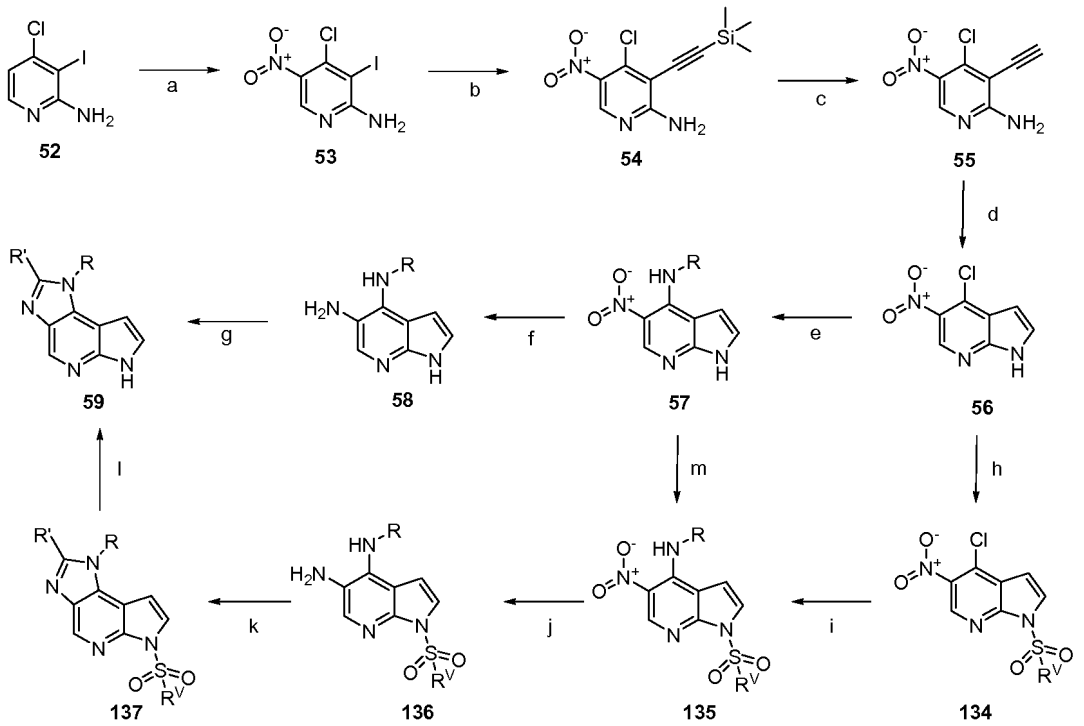
Ｃ．「Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎ：Ａ Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｒｏｕｐ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎｓ、第２版」、１９９９年、Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨに記載されるように、ニトロ化して、４－クロロ－３－ヨード－５－ニトロピリジン－２－アミン５３を与えることができる。４－クロロ－３－ヨード－５－ニトロピリジン－２－アミン５３は、当業者に知られた方法（例えば、実施例番号２１またはＷＯ２００６０５８１２０Ａ１）を用いて、Ｓｏｎｏｇａｓｈｉｒａクロスカップリングによって（トリメチルシリル）アセチレンと反応させて、４－クロロ－５－ニトロ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン５４を与えることができる（スキームＶＩＩＩ、工程ｂ）。工程ｃで示されるように、４－クロロ－５－ニトロ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン５４は、実施例番号２１に記載されるとおりに、または当業者に知られた方法（例えば、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第３版」、１９９９年、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅまたは上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．の書籍）を用いて、脱保護して、４－クロロ－３－エチニル－５－ニトロピリジン－２－アミン５５を与える。工程ｄで示されるように、４－クロロ－３－エチニル－５－ニトロピリジン－２－アミン５５は、実施例番号２１に記載されるように、または当業者に知られた方法によって（例えば、ＷＯ２００８００４１１７に記載されるとおりに）、環化して、４－クロロ－５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン５６を与える。工程ｅで示されるように、アミノ置換１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン５７は、当業者に知られた方法（例えば、実施例番号２１または上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を用いて調製される。ジアミノ置換１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン５８（スキームＶＩＩＩ、工程ｆ）は、当業者に知られた方法（例えば、実施例番号２１、一般手順ＢＢＢ、または上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を用いて、ニトロ含有１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン５７の還元から調製される。工程ｇで示されるように、ジアミノ置換１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン５８は、実施例番号２１または一般手順ＤＤＤに記載されるように環化して、１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン５９を与えることができる。１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン５９におけるＲ基のさらなる官能基化は、必要に応じて、当業者に知られた反応（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンは、第一級または第二級アミンを有するＲ基をもつ１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン５９から調製することができる（例えば、一般手順Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｊ、Ｊ．１、ＸＸＸ、ＥＥＥＥ、Ｋ、Ｋ．１、Ｌ、ＤＤ、ＱＱ、ＲＲ、ＹＹ、ＺＺ、続いてＡＡＡ、ＣＣＣ、ＹＹＹ、Ｘ、Ｘ．１、ＴＴＴＴ、またはＥＥＥＥＥ）。また、１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン５９におけるＲ基を脱保護して、非保護化合物を生成させることは、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．または一般手順Ｅ、Ｅ．１、Ｆ、Ｆ．１、ＹもしくはＢＢに記載されるものなどの条件を用いて行うことができる。例えば、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）基などの保護基は、保護アミンから除去して、非保護アミンを生成させることができ（例えば、一般手順Ｆ、Ｆ．１、またはＹ）、次いで、脱保護された化合物５９は、上記のとおりにさらに反応させることができる。代替として、中間体５６または５７は、当業者に知られた反応（例えば、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．または一般手順Ｋ．１）を用いてスルホンアミド保護して、それぞれ、スルホンアミド１３４および１３５を与えることができる（スキームＶＩＩ、工程ｈおよびｍ）。工程ｉで示されるように、アミノ置換１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン１３５は、当業者に知られた方法（例えば、実施例番号２３または上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を用いて、クロロ置換１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン１３４から調製することもできる。ジアミノ置換１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン１３６は、当業者に知られた方

法（例えば、実施例番号２３、一般手順ＢＢＢ、または上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を用いて、ニトロ含有１Ｈピロロ［２，３－ｂ］ピリジン１３５の還元から調製される。工程ｋで示されるように、ジアミノ置換１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン１３６は、実施例番号２３、一般手順ＤＤＤに記載されるように環化して、スルホンアミド－保護１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン１３７を与えることができる。化合物１３７のスルホンアミドを脱保護して、１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン５９を生成させること（スキームＶＩＩＩ、工程ｌ）は、Ｇｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第３版」、１９９９年、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、一般手順Ｄ、ＸＸＸ、ＡＡＡＡ、ＢＢＢＢ、もしくはＣＣＣＣ、または実施例番号２３に記載されるものなどの条件を用いて行うことができる。

【０１９８】

【化２９】

スキーム VIII



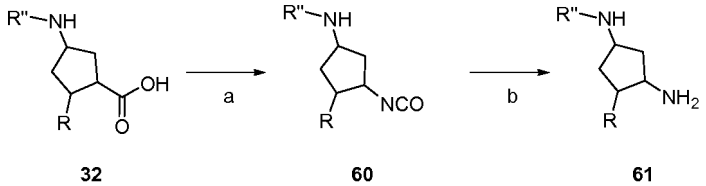
【０１９９】

本発明の化合物の調製で用いられる置換シクロペンチルアミン６１を調製する方法は、スキームＩＸに示される。工程ａにおいて、カルボン酸３２は、一般手順ＮＮＮに記載されるようにカーチス転位を受けて、イソシアネート６０を形成させる。イソシアネート６０の加水分解は、アミン６１を生成させる（例えば、一般手順ＯＯＯ）。

【０２００】

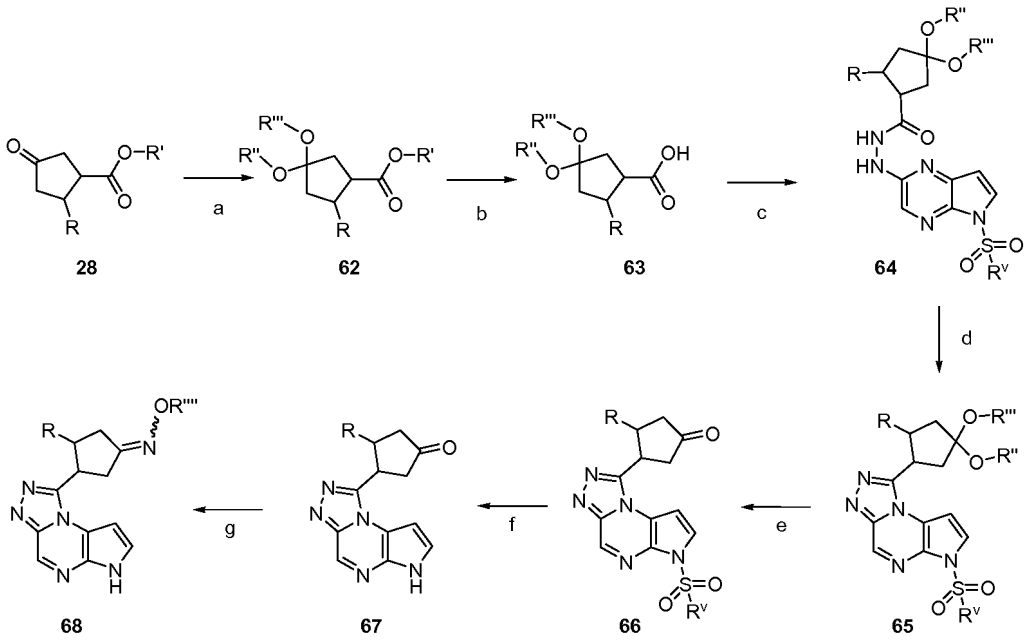
【化３０】

スキーム IX



【０２０１】
本発明の化合物として４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノンおよびこれらの誘導体を調製する方法は、スキームＸに示される。工程ａにおいて、ケトン２８は、一般手順ＷＷに記載される条件を用いて、または上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．で記載されるものように、ケタール６２として保護される。化合物６２のエステルは、一般手順Ｚまたは上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に記載されるものなどの条件を用いて、水性塩基性条件下で加水分解させて、所望のカルボン酸６３を与えることができる（スキームＸ、工程ｂ）。ヒドラジニルピロロピラジン５およびカルボン酸６３からのヒドラジド６４の形成（スキームＸ、工程ｃ）は、一般手順Ａに記載されるものなどの当業者に知られた様々な方法、または上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に見られるものなどの標準的なペプチドカップリング方法によって行うことができる。ヒドラジド６４は、一般手順ＢもしくはＺＺＺＺに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ ２００７年、１７（１２）、３３７３－３３７７頁もしくはＪｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １９９０年、３３（９）、２３２６－２３３４頁）によって、ピロロトリアゾロピラジン６５に環化させることができる（スキームＸ、工程ｄ）。ケタール６５は、調製番号２５または上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．に記載されるように、脱保護して、ケトン６６を生成させることができる。ピロロトリアゾロピラジン６６のスルホンアミド保護基の脱保護は、一般手順Ｄ、ＡＡＡＡ、ＢＢＢＢ、もしくはＣＣＣＣに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．）によって行い、最終生成物または中間体としてピロロトリアゾロピラジン６７を与えることができる（スキームＸ、工程ｆ）。例えば、工程ｇは、ケトン６７からのオキシムエーテル６８の形成を示し、これは、一般手順ＰＰＰまたは上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に記載されるものなどの条件を用いて行うことができる。

【０２０２】
【化３１】
スキーム Ｘ



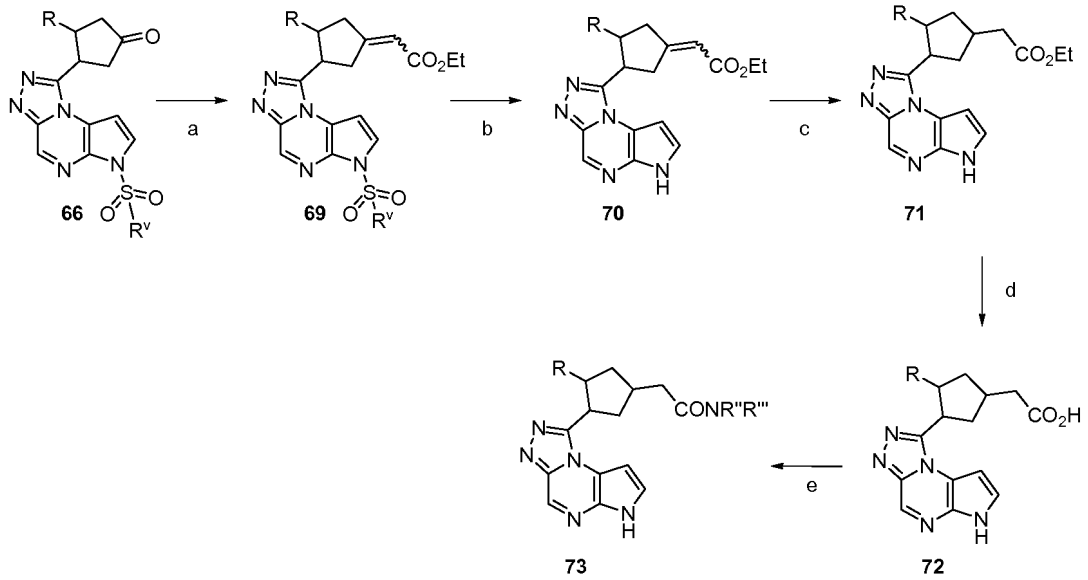
【０２０３】
本発明の化合物として４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［

４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノンから酢酸およびアセトアミド誘導体を調製する方法は、スキームＸＩに示される。工程ａで示されるように、ケトン６６をＨｏｒｎｅｒ－Ｗａｄｓｗｏｒｔｈ－Ｅｍｍｏｎｓ反応させて、アルケン６９を与えることは、一般手順ＩＩＩに記載されるものなどの当業者に知られた手順を用いて行うことができる。ピロロトリアゾロピラジン６９のスルホンアミド保護基の脱保護は、一般手順Ｄ、ＡＡＡＡ、ＢＢＢＢ、もしくはＣＣＣＣに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．）によって行い、ピロロトリアゾロピラジン７０を与えることができる（スキームＸＩ、工程ｂ）。一般手順ＷまたはＷ．１に記載されるとおりのアルケン７０の水素化は、ピロロトリアゾロピラジン７１を生成する（スキームＸＩ、工程ｃ）。一般手順Ｚに記載されるものなどのよく知られた条件を用いて、エステル７１の加水分解は、酸７２を与える（スキームＸＩ、工程ｄ）。酸７２は、一般手順Ｈに記載されるものなどの条件を用いて、工程ｅで示されるように、さらに反応させて、アミド７３を与えることができる。

【０２０４】

【化３２】

スキーム **XI**



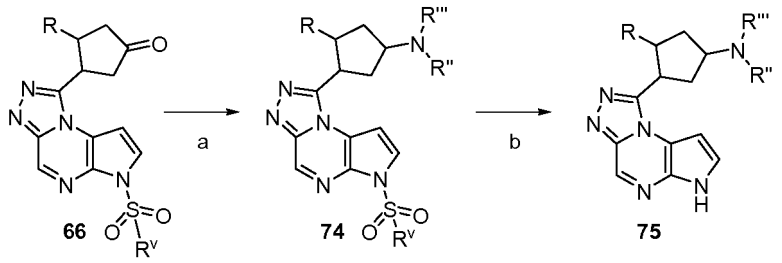
【０２０５】

本発明の化合物として４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミンを調製する方法は、スキームＸＩＩに示される。工程ａで示されるように、ケトン６６を還元アミノ化してアミン７４を与えることは、一般手順ＸまたはＸ．１に記載されるものなどのよく知られた条件を用いて行うことができる。ピロロトリアゾロピラジン７４のスルホンアミド保護基の脱保護は、一般手順Ｄ、ＡＡＡＡ、ＢＢＢＢ、もしくはＣＣＣＣに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．）によって行い、ピロロトリアゾロピラジン７５を与えることができる（スキームＸＩＩ、工程ｂ）。

【０２０６】

【化３３】

スキーム **XII**



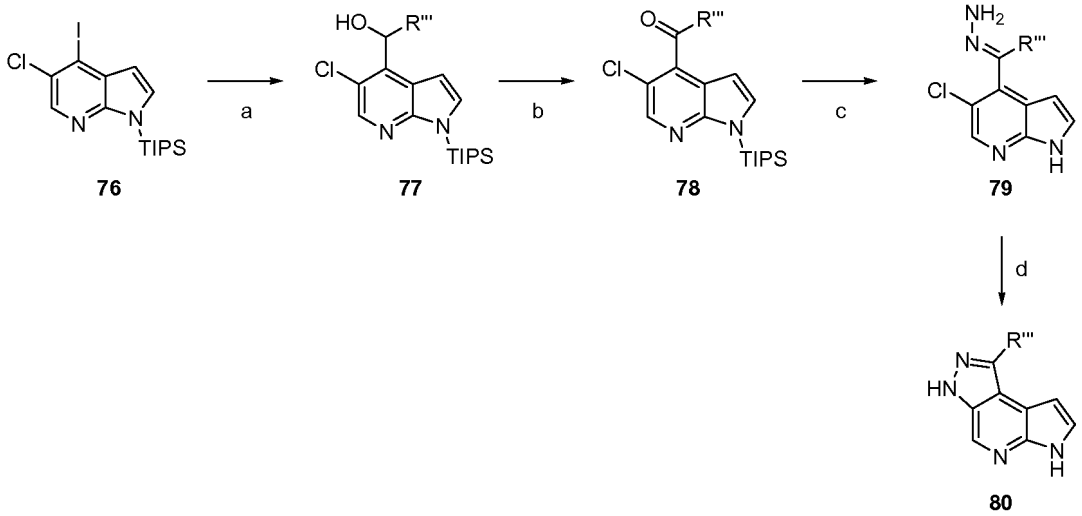
【０２０７】

本発明のジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン化合物を調製する方法は、スキームＸＩＩＩで示される。工程ａにおいて、実施例番号２９、実施例番号３０でまたはＷＯ２００９１５２１３３に記載されるものなどの手順を用いて、５－クロロ－４－ヨード－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン７６と置換アルデヒドとの反応は、アルコール７７を与える。ケトン７８の調製（工程ｂ）は、当業者に知られた方法（例えば、実施例番号２９、実施例番号３０、または上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）によってアルコール７７を酸化剤で処理することによって行うことができる。次いで、ケトン２８は、実施例番号２９、実施例番号３０または一般手順ＸＸＸＸに記載されるものなどの条件を用いて、ヒドラジンとの反応によってＴＩＰＳ保護基の消失とともにヒドラゾン７９に変換させることができる。ヒドラゾン７９を環化して、ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン８０を与えることは、分子内Ｂｕｃｈｗａｌｄ－Ｈａｒｔｗｉｇ環化によって行うことができる（例えば、一般手順ＸＸまたはＯｒｇａｎｉｃ　Ｌｅｔｔｅｒｓ、２００８年、１０（１８）、４１０９－４１１２頁）。ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン８０におけるＲ’’’基のさらなる官能基化は、必要に応じて、当業者に知られた反応（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンは、第一級または第二級アミンを有するＲ’’’基をもつジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン８０から調製することができる（例えば、一般手順Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｊ、Ｊ．１、ＸＸＸ、ＥＥＥＥ、Ｋ、Ｋ．１、Ｌ、ＤＤ、ＱＱ、ＲＲ、ＹＹ、ＺＺ、続いてＡＡＡ、ＣＣＣ、ＹＹＹ、Ｘ、Ｘ．１、ＴＴＴＴ、またはＥＥＥＥＥ）。また、ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン８０におけるＲ’’’基を脱保護して、非保護化合物８０を生成させることは、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．または一般手順Ｅ、Ｅ．１、Ｆ、Ｆ．１、ＹもしくはＢＢに記載されるものなどの条件を用いて行うことができ、次いで、脱保護された化合物８０は、上記されたとおりにさらに反応させることができる。

【０２０８】

【化３４】

スキーム **XIII**



【０２０９】

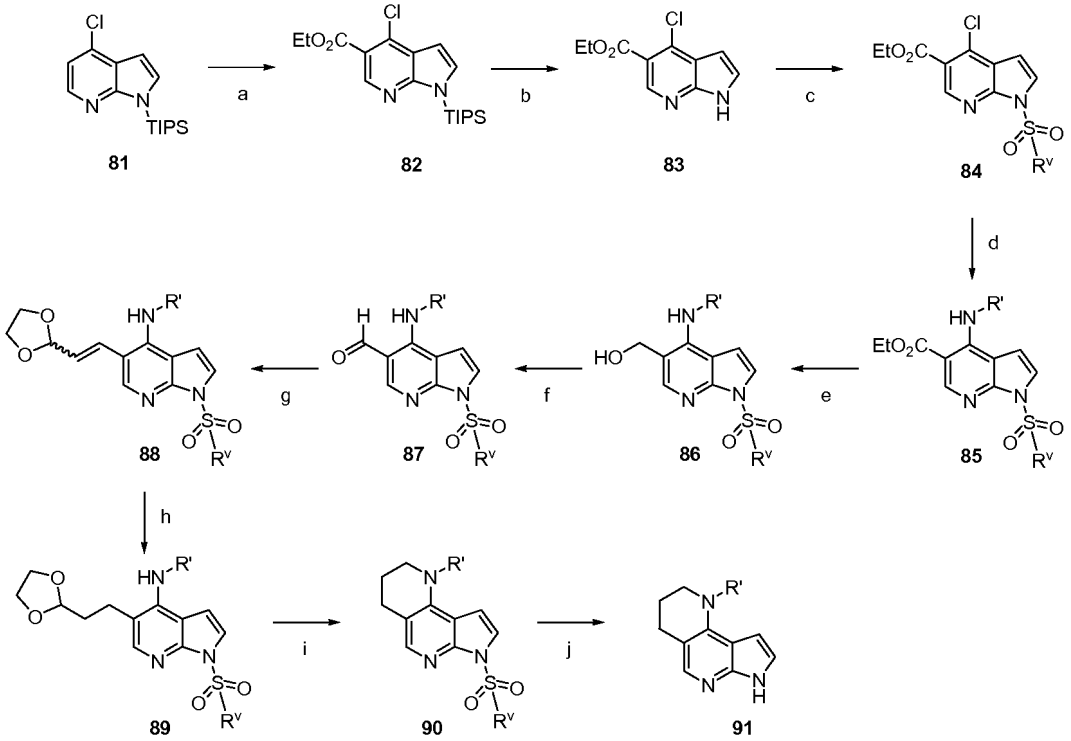
本発明の２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン化合物を調製する方法は、スキームＸＩＶに示される。工程ａにおいて、実施例番号２８に記載される条件を用いて、４－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン８１のｏ－リチウム化、続いてクロロギ酸エチルによるアニオンの捕捉は、エチル４－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート８２を生成させる。文献（例えば、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．または実施例番号２８）でよく知られた条件を用いて、８２のＴＩＰＳ基の除去は、工程ｂで示されるように行い、エチル４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート８３を与えることができる。工程ｃにおいて、スルホンアミド保護された化合物８４は、当業者に知られた反応（例えば、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．または実施例番号２８）を用いて調製される。工程ｄで示されるように、アミノ置換１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン８５は、当業者に知られた方法（例えば、実施例番号２８または上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を用いて調製される。エステル８５のアルコール８６への還元（スキームＸＩＶ、工程ｅ）は、文献（例えば、実施例番号２８または上記で参照したＬａｒｏｃｋ、Ｒ．Ｃ．）でよく知られた条件を用いて行うことができる。工程ｆにおいて、アルコール８６は、当業者に知られた方法（例えば、実施例番号２８または上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を用いてアルデヒド８７に酸化される。アルデヒド８７と（（１，３－ジオキソラン－２－イル）メチル）トリフェニルホスホニウムブロミドとのＷｉｔｔｉｇ反応（スキームＸＩＶ、工程ｇ）は、実施例番号２８に記載されるものなどの条件を用いて、アルケン８８を生成させる。アルケン８８の還元は、実施例番号２８または一般手順ＷまたはＷ．１に記載されるものなどの条件を用いて行うことができる（スキームＸＩＶ、工程ｈ）。アミノアセタール８９を環化して、保護２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン９０を与えることは、実施例番号２８に記載される条件を用いて行われる（スキームＸＩＶ、工程ｉ）。２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン９０のスルホンアミド保護基の脱保護は、一般手順Ｄ、ＡＡＡＡ、ＢＢＢＢ、もしくはＣＣＣＣに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．）によって行い、２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン９１を与えることができる（スキームＸＩＶ、工程ｊ）。２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン９１におけるＲ’基のさらなる官能基化は、必要に応じて、当業者に知られた反応（例えば、上記

で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンは、第一級または第二級アミンを有するＲ’基をもつ２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン９１から調製することができる（例えば、一般手順Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｊ、Ｊ．１、ＸＸＸ、ＥＥＥＥ、Ｋ、Ｋ．１、Ｌ、ＤＤ、ＱＱ、ＲＲ、ＹＹ、ＺＺ、続いてＡＡＡ、ＣＣＣ、ＹＹＹ、Ｘ、Ｘ．１、ＴＴＴＴ、またはＥＥＥＥＥ）。また、２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン９１におけるＲ’基を脱保護して、非保護化合物９１を生成させることは、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．または一般手順Ｅ、Ｅ．１、Ｆ、Ｆ．１、ＹもしくはＢＢに記載されるものなどの条件を用いて行うことができ、次いで、脱保護された化合物９１は、上記されたとおりにさらに反応させることができる。

【０２１０】

【化３５】

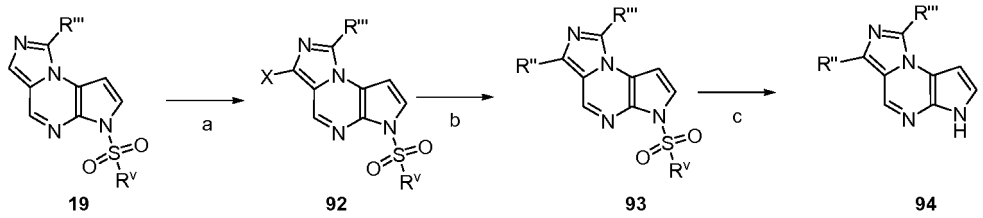
スキーム XIV



【０２１１】

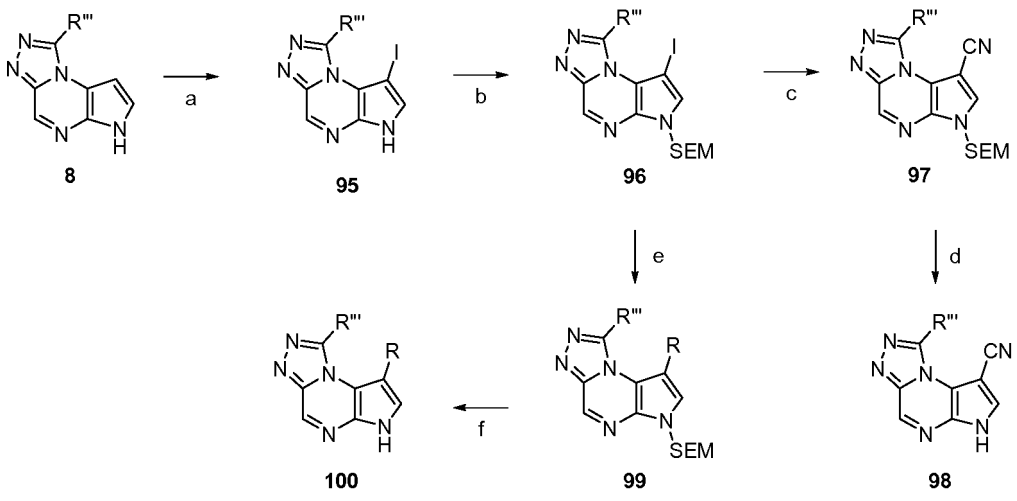
本発明の置換イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン化合物を調製する方法は、スキームＸＶに示される。工程ａで示されるように、イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン１９は、一般手順ＭＭに記載されるものなどの条件を用いてハロゲン化し、３－ハロ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン９２を与えることができる。３－ハロ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン９２は、当業者に知られた様々な反応（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を行うことができ、限定されるものではないが、一般手順ＨＨＨに記載されるとおりのシアノ化（スキームＸＶＩ、工程ｃ）または一般手順ＵＵＵもしくはＶＶＶに記載されるものなどのＳｕｚｕｋｉカップリング反応（スキームＸＶ、工程ｂ）が挙げられる。イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン９３のスルホンアミド保護基の脱保護は、一般手順Ｄ、ＵＵＵ、ＡＡＡＡ、ＢＢＢＢ、もしくはＣＣＣＣに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．）によって行い、イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン９４を与えることができる（スキームＸＶ、工程ｃ）。

【０２１２】
【化３６】
スキーム **XV**



【０２１３】
本発明のピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン化合物を調製する方法は、スキームＸＶＩに示される。ピロロトリアゾロピラジン８は、一般手順ＧＧＧまたはＧＧＧ．１に記載されるものなどの条件を用いてハロゲン化して、８－ハロピロロトリアゾロ－ピラジン９５を与えることができる（スキームＸＶＩ、工程ａ）。工程ｂにおいて、８－ハロピロロトリアゾロピラジン９５は、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．に見られるものなどの文献で知られた条件を用いて、または一般手順ＫＫにおけるとおりにＳＥＭ基によって保護することができる。得られたＳＥＭ－保護８－ハロピロロトリアゾロピラジン９６は、当業者に知られた様々な反応（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を行うことができ、限定されるものではないが、一般手順ＨＨＨに記載されるとおりのシアノ化（スキームＸＶＩ、工程ｃ）、調製番号２３で記載されるとおりのＳｕｚｕｋｉカップリング反応、一般手順ＡＡＡＡＡに記載されるとおりのカルボン酸エステルの形成、または一般手順ＣＣＣＣＣで記載されるとおりのＳｔｉｌｌｅカップリング反応（スキームＸＶＩ、工程ｅ）が挙げられる。得られた生成物９７または９９は、一般手順ＬＬ、ＬＬ．１に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．）によって脱保護して、ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン９８または１００を与えることができる（スキームＸＶ、それぞれ、工程ｄおよびｆ）。さらに、化合物９９および１００は、必要に応じて、当業者に知られた反応（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を用いて、さらなる官能基化を行うことができる。例えば、Ｒ＝CO_2Etについて、この化合物は、一般手順Ｄに記載されるものなどの条件を用いて加水分解させ、次いで、一般手順Ｈに記載されるとおりにアミド結合形成を行うことができる。

【０２１４】
【化３７】
スキーム **XVI**



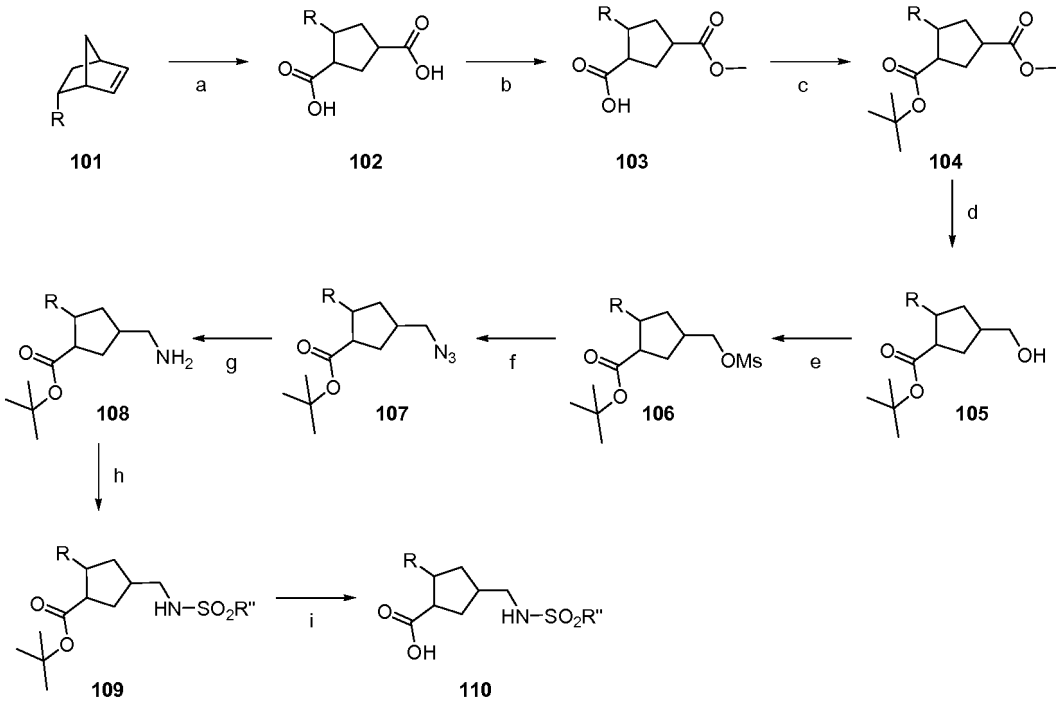
【０２１５】

本発明の化合物の調製で用いられる置換４－（スルホンアミドメチル）シクロペンタンカルボン酸１１０を調製する方法は、スキームＸＶＩＩに示される。工程ａにおいて、５－置換－ビシクロ［２．２．１］ヘプター２－エン１０１は、調製番号１１、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ　＆　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２００７年、１５、７５８１頁またはＪｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、１９９３年、５８、４７４５頁に記載されるものなどの知られた条件を用いて、ジカルボン酸１０２に酸化される。モノ－エステル１０３の形成は、調製番号１１に記載されるとおりに環状無水物を介して行われる（スキームＸＶＩＩ、工程ｂ）。ｔ－ブチルエステル１０４は、調製番号１１または上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．で記載されるものなどの標準的な条件を用いて、工程ｃで調製される。化合物１０４のメチルエステルのアルコール１０５への還元は、調製番号２１に見られるものなどのよく知られた条件を用いて行われる（スキームＸＶＩＩ、工程ｄ）。メシラート１０６は、調製番号２１に記載されるように、または当業者に知られた方法によって調製される（スキームＸＶＩＩ、工程ｅ）。工程ｆで示されるように、調製番号２１または上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に記載されるものなどのよく知られた条件を用いて、メシラート１０６を用いて、アジド１０７を形成させることができる（スキームＸＶＩＩ、工程ｆ）。アジド１０７のアミン１０８への還元は、調製番号２１に記載されるとおりに、または一般手順ＴＴＴもしくは上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に記載されるものなどの条件を用いて行うことができる標準的な転換である（スキームＸＶＩＩ、工程ｇ）。工程ｈは、アミン１０８からのスルホンアミド１０９の形成を示し、これは、一般手順ＫもしくはＫ．１に記載されるとおりに、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．）によって行われる。ｔ－ブチルエステル１０９を酸分解して、４－（スルホンアミドメチル）シクロペンタンカルボン酸１１０を与えること（スキームＸＶＩＩ、工程ｉ）は、一般手順ＱＱＱに記載される条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．またはＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．の書籍）によって行うことができる。

【０２１６】

【化３８】

スキームXVII



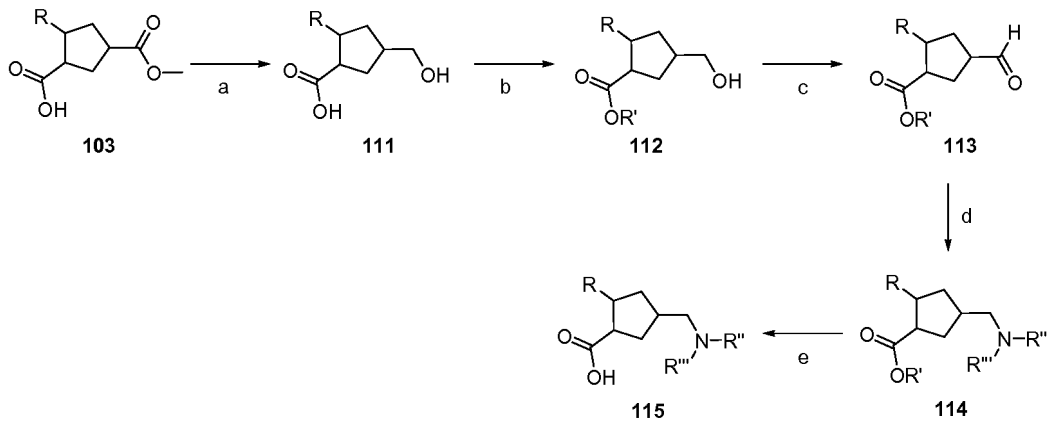
【０２１７】

本発明の化合物の調製で用いられる４－（（ジベンジルアミノ）メチル）－２－置換－シクロペンタンカルボン酸１１５を調製する方法は、スキームＸＶＩＩＩに示される。化合物１０３のメチルエステルのアルコール１１１への還元は、調製番号２２または上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に見られるものなどのよく知られた条件を用いて行われる（スキームＸＶＩＩＩ、工程ａ）。工程ｂは、エステル１１２の形成を示し、これは、調製番号２２または上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に記載されるとおりに行われる。工程ｃにおいて、アルコール１１２は、調製番号２２または上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に記載されるものなどの知られた条件を用いてアルデヒド１１３に酸化される。一般手順ＸまたはＸ．１で記載されるものなどの条件を用いてアルデヒド１１３を還元アミノ化することは、アミン１１４を与える（スキームＸＶＩＩＩ、工程ｄ）。工程ｅにおいて、エステル１１４は、一般手順Ｚもしくは ＴＴに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．またはＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．の書籍）によって、加水分解させて、４－（（ジベンジルアミノ）メチル）－２－置換－シクロペンタンカルボン酸１１５を与える。

【０２１８】

【化３９】

スキームXVIII



【０２１９】

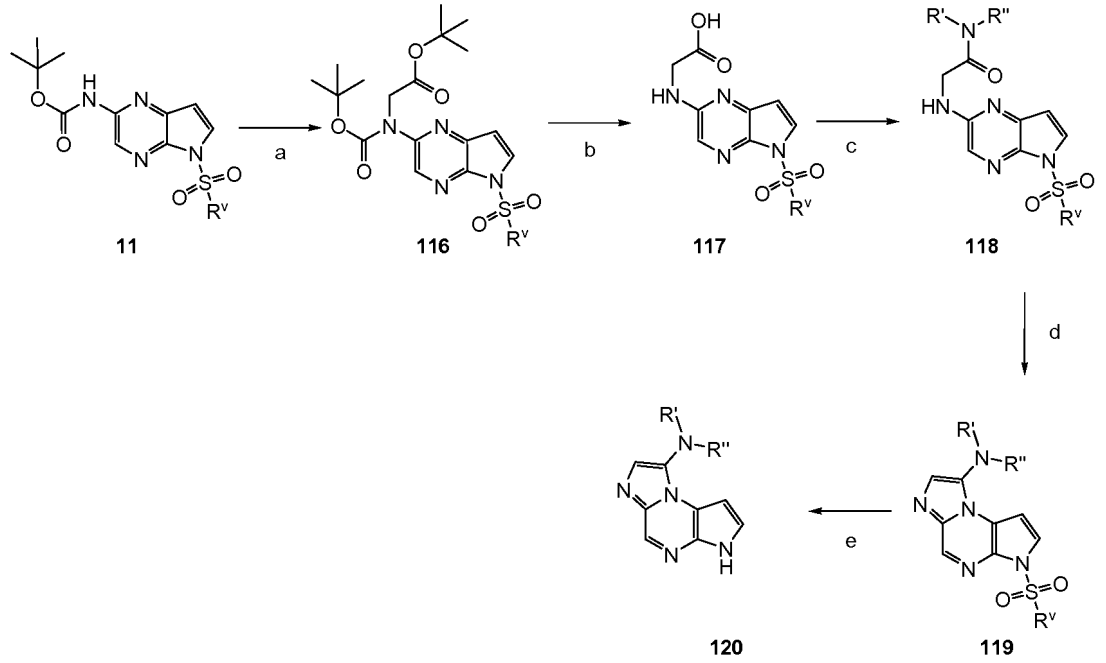
本発明の３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－アミン化合物を調製する方法は、スキームＸＩＸに示される。当業者に知られた方法（例えば、一般手順ＳまたはＳ．１）による、ピロロピラジン－２－イルカルバメート１１のｔ－ブチル２－ブロモアセテートによるアルキル化は、ピロロピラジン１６を与える（スキームＸＩＸ、工程ａ）。ピロロピラジン１１６のアミノ酢酸１１７への二重保護は、一般手順Ｅ、Ｅ．１、またはＱＱＱＱに記載されるものなどの条件を用いて行うことができる（スキームＸＩＸ、工程ｂ）。酸１１７とアミンとのカップリングは、一般手順Ｈまたは上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に示されるものなどのよく知られた条件を用いて、アミド１１８を与える（スキームＸＩＸ、工程ｃ）。工程ｄで示されるように、アミド１１８のイミダゾピロロピラジン－８－アミン１１９への環化は、一般手順ＯＯまたはＯＯ．１に記載されるものなどの条件を用いて行うことができる。イミダゾピロロピラジン－８－アミン１１９におけるＲ’またはＲ”基のさらなる官能基化は、必要に応じて、当業者に知られた反応（例えば、上記に参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンは、第一級または第二級アミンを有するＲ’またはＲ”をもつイミダゾピロロピラジン－８－アミン１１９から調製することができる（例えば、一般手順Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｊ、Ｊ．１、ＸＸＸ、ＥＥＥＥ、Ｋ、Ｋ．１、Ｌ、ＤＤ、ＱＱ、ＲＲ、ＹＹ、ＺＺ、続いてＡＡＡ、ＣＣＣ、ＹＹＹ、Ｘ、

Ｘ．１、ＴＴＴＴ、またはＥＥＥＥＥ）。また、イミダゾピロロピラジン－８－アミン１１９におけるＲ’またはＲ”基を脱保護して、脱保護された化合物１１９を生成させることは、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．、または一般手順Ｅ、Ｅ．１、Ｆ、Ｆ．１、Ｙ、もしくはＢＢに記載されるものなどの条件を用いて行うことができ、次いで、脱保護された化合物１１９は、上記のとおりにさらに反応させることができる。イミダゾピロロピラジン－８－アミン１１９のスルホンアミド保護基の除去は、一般手順Ｄ、ＸＸＸ、ＡＡＡＡ、ＢＢＢＢ、もしくはＣＣＣＣに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．ＣまたはＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．の書籍）によって行い、イミダゾピロロピラジン－８－アミン１２０を与えることができる（スキームＸＩＸ、工程ｅ）。

【０２２０】

【化４０】

スキーム XIX



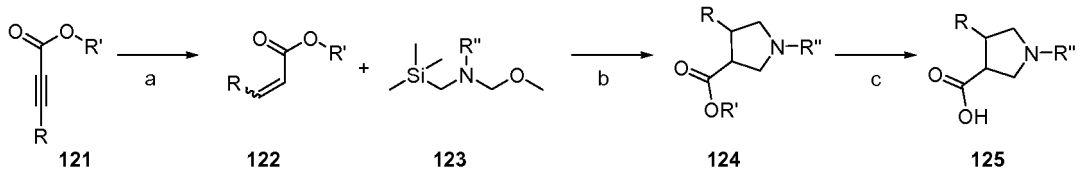
【０２２１】

本発明の化合物の調製で用いられるピロリジン－３－カルボン酸１２５を調製する方法は、スキームＸＸに示される。工程ａにおいて、アルキン１２１は、一般手順ＲＲＲに記載されるとおりに、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）によって、アルケン１２２に還元される。アルケン１２２およびＮ－置換－１－メトキシ－Ｎ－（（トリメチルシリル）メチル）メタナミン１２３が１，３－双極子環状付加して、ピロリジン１２４を与えること（スキームＸＸ、工程ｂ）は、当業者に知られた方法（例えば、一般手順ＳＳＳまたはＪｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、２００９年、５２（２４）、７９４６－７９４９頁）によって行うことができる。化合物１２４のエステルは、一般手順ＺもしくはＴＴまたは上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に記載されるものなどの条件を用いて、水性塩基または酸条件下で加水分解させて、カルボン酸１２５を与えることができる（スキームＸＸ、工程ｃ）。

【０２２２】

【化４１】

スキーム**XX**



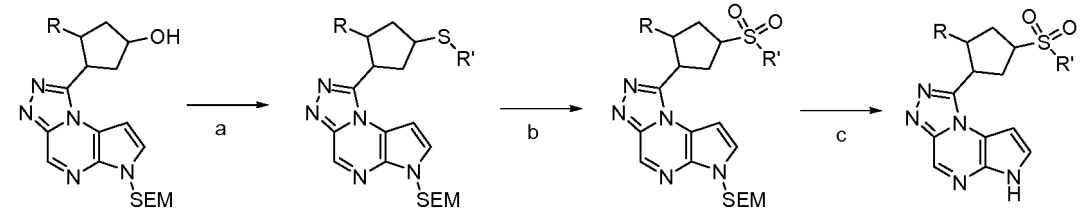
【０２２３】

本発明のスルホン置換１－シクロペンチル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン化合物を調製する方法は、スキームＸＸＩに示される。工程ａで示されるように、アルコール４６と適当なチオールとのＭｉｔｓｕｎｏｂｕ反応は、一般手順ＭＭＭに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記に参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）によってスルフィド１２６を与える。スルフィド１２６のスルホン１２７への酸化（スキームＸＸＩ、工程ｂ）は、一般手順ＬＬＬに記載されるように、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）によって行われる。ピロロトリアゾロピラジン１２７のＳＥＭ保護基は、一般手順ＬＬおよびＬＬ．１に記載されるものなどの方法によって、または上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．に記載されるような条件を用いて除去して、ピロロトリアゾロピラジン１２８を与えることができる（スキームＸＸＩ、工程ｃ）。

【０２２４】

【化４２】

スキーム **XXI**



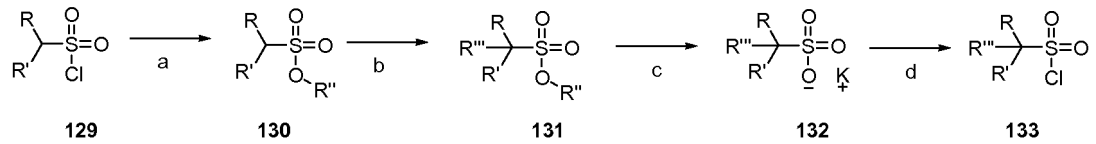
【０２２５】

本発明の調製で用いられる塩化スルホニル１３３を調製する方法は、スキームＸＸＩＩに示される。工程ａにおいて、スルホネート１３０は、調製番号６工程Ａ、ＷＯ２００７０１４０１１、またはＷＯ２００９０１８２３８に記載されるものなどの知られた反応条件を用いて、塩化スルホニル１２９から調製される。一般手順ＫＫＫ、ＷＯ２００７０１４０１１、またはＷＯ２００９０１８２３８に記載されるとおりに、さらなる置換基をスルホネート１３０に加えて、アルキル化によってスルホネート１３１を与える（スキームＸＸＩＩ、工程ｂ）。工程ｃにおいて、スルホン酸カリウム１３２は、一般手順ＪＪＪ、ＷＯ２００７０１４０１１、またはＷＯ２００９０１８２３８におけるものなどの条件を用いて、水性シアン化カリウムによってスルホネート１３１から調製される。スルホン酸カリウム１３２は、一般手順ＥＥＥ、ＷＯ２００７０１４０１１、またはＷＯ２００９０１８２３８に記載されるように塩化チオニルを用いて、塩化スルホニル１３３に変換される（スキームＸＸＩＩ、工程ｄ）。

【０２２６】

【化４３】

スキーム XXII



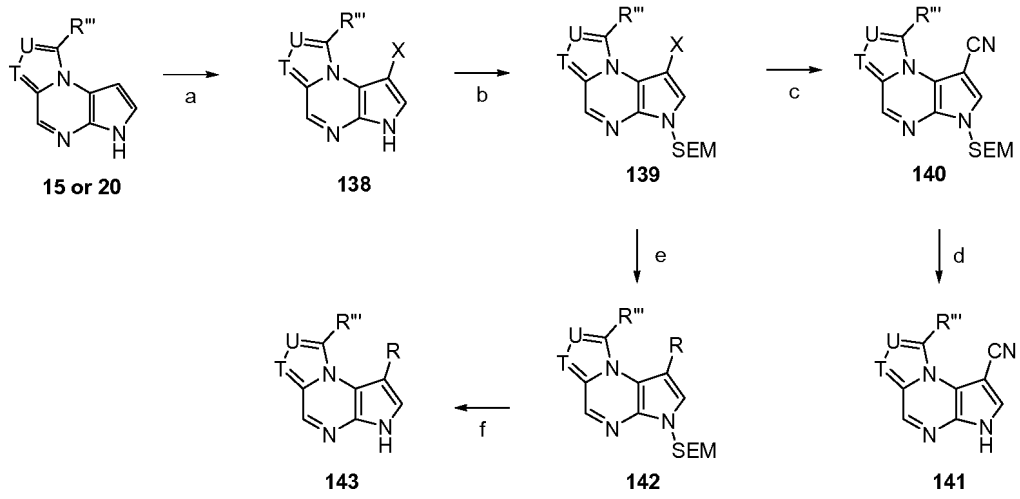
【０２２７】

本発明のイミダゾピロロ［２，３－ｅ］ピラジン化合物を調製する方法は、スキームＸＩＩＩに示される。イミダゾピロロピラジン１５［Ｔ＝Ｎ、Ｕ＝ＣＨ］または２０［Ｔ＝ＣＨ、Ｕ＝Ｎ］は、一般手順ＧＧＧまたはＧＧＧ．１に記載されるものなどの条件を用いてハロゲン化して、８－ハロイミダゾピロロピラジン１３８を与えることができる（スキームＸＸＩＩＩ、工程ａ）。工程ｂにおいて、８－ハロイミダゾピロロピラジン１３８は、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．に見られるものなどの文献で知られた条件を用いて、または一般手順ＫＫにおけるように、ＳＥＭ基で保護することができる。得られたＳＥＭ－保護８－ハロイミダゾピロロピラジン１３９は、限定されるものではないが、一般手順ＨＨＨに記載されるとおりのシアノ化（スキームＸＸＩＩＩ、工程ｃ）、または一般手順ＶＶＶに記載されるとおりのＳｕｚｕｋｉカップリング反応、または一般手順ＣＣＣＣＣに記載されるとおりのＳｔｉｌｌｅカップリング反応（スキームＸＸＩＩＩ、工程ｅ）を含めて、当業者に知られた様々な反応（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を行うことができる。得られた生成物１４０または１４２は、一般手順ＬＬおよびＬＬ．１に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．）によって脱保護して、イミダゾピロロ［２，３－ｅ］ピラジン１４１または１４３を与えることができる（スキームＸＸＩＩＩ、それぞれ、工程ｄおよびｆ）。

【０２２８】

【化４４】

スキーム XXIII



【０２２９】

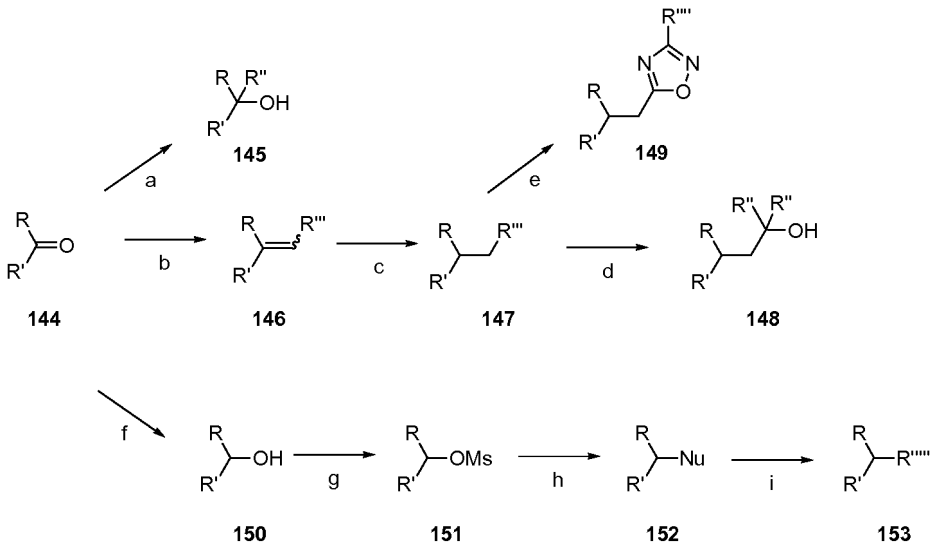
一般的なケトン中間体から本発明の化合物を調製する方法は、スキームＸＸＩＶに示される。スキームＸＸＩＶ、工程ａで示されるように、ケトン１４４は、当業者に知られた条件（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．または一般手順ＺＺＺ）を用いて、アルキルリチウムまたはグリニャール試薬と反応させて、アルコール１４５を与えることができる。代替として、ケトン１４４は、一般手順ＩＩＩに記載されるとおりに、エチル２－（ジエトキシホスホリル）アセテート（Ｒ’’’＝CO_2Et）またはジエチルシアノメチルホスホネート（Ｒ’’’＝ＣＮ）などの試薬とのＨｏｒｎｅｒ－Ｗａｄｓｗｏ

ｒｔｈ－Ｅｍｍｏｎｓ反応を行って、アルケン１４６を与えることができる（スキームＸＸＩＶ、工程ｂ）。アルケン１４６は、一般手順ＷおよびＷ．１に記載されるものなどのよく知られた条件を用いて、アルカン１４７に水素化することができる（スキームＸＸＩＶ、工程ｃ）。Ｒ’’’基は、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に記載されるものなどの様々な反応を用いてさらに官能基化することができる。例えば、Ｒ’’’＝CO_2Etについて、アルコール１４８は、一般手順ＺＺＺに記載されるとおりに調製することができる（スキームＸＸＩＶ、工程ｄ）、またはオキサジアゾール１４９は、一般手順ＤＤＤに記載されるとおりに調製することができる（スキームＸＸＩＶ、工程ｅ）。スキームＸＸＩＶ、工程ｆで示されるように、ケトン１４４は、一般手順Ｐまたは上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．に記載されるとおりにアルコール１５０に還元することもできる。メシラート１５１は、一般手順ＩＩＩＩに記載されるものなどの当業者に知られた条件を用いて、アルコール１５０から形成され（スキームＸＸＩＶ、工程ｇ）、一般手順ＪＪＪＪに記載されるとおりに様々な求核試薬（Ｎｕ）と反応させて（スキームＸＸＩＶ、工程ｈ）、化合物１５２を与えることができる。用いられる求核試薬に応じて、さらなる官能基化を行って、化合物１５３を与えることができる（スキームＸＸＩＶ、工程ｉ）。これらの官能基化は、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．または一般手順ＱＱＱＱもしくはＵＵＵＵに記載されるものなどの方法を用いて行うことができる。

【０２３０】

【化４５】

スキームXXIV



【０２３１】

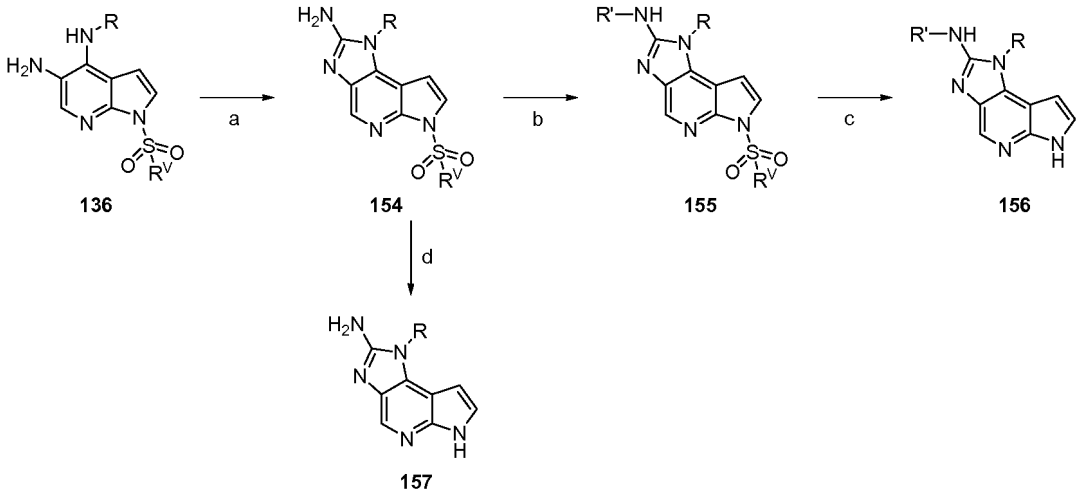
本発明の１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－アミン化合物を調製する方法は、スキームＸＸＶに示される。ジアミン１３６（スキームＸＶＩＩＩ）は、一般手順ＲＲＲＲに記載されるとおりに臭化シアンと反応させることができる（スキームＸＸＶ、工程ａ）。得られた１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－アミン１５４は、必要に応じて、当業者に知られた反応（例えば、上記のＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃを参照）を用いて、さらに官能基化して、１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－アミン１５５を与えることができる（スキームＸＸＶ、工程ｂ）。１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－アミン１５５または１５４のスルホンアミド保護基の除去は、一般手順Ｄ、ＡＡＡＡ、ＢＢＢＢ、もしくはＣＣＣＣに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．またはＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．の書籍）によって行い、それぞれ、１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－アミン１５６または１５７を与えることができる（スキームＸＸＶ、工

程ｃおよびｄ）。

【０２３２】

【化４６】

スキーム **XXV**



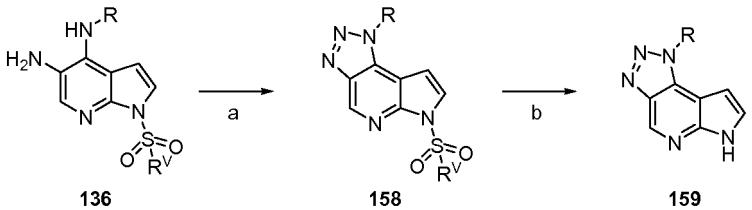
【０２３３】

本発明の１，６－ジヒドロピロロ［２，３－ｂ］［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｄ］ピリジン化合物を調製する方法は、スキームＸＸＶＩに示される。ジアミン１３６（スキームＸＶＩＩＩ）は、一般手順ＳＳＳＳに記載されるとおりに亜硝酸ナトリウムと反応させて、１，６－ジヒドロピロロ［２，３－ｂ］［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｄ］ピリジン１５８を与えることができる（スキームＸＸＶＩ、工程ａ）。１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－アミン１５８のスルホンアミド保護基の除去は、一般手順Ｄ、ＡＡＡＡ、ＢＢＢＢ、もしくはＣＣＣＣに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．またはＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．の書籍）によって行い、１，６－ジヒドロピロロ［２，３－ｂ］［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｄ］ピリジン１５９を与えることができる（スキームＸＸＶ、工程ｂ）。

【０２３４】

【化４７】

スキーム **XXVI**



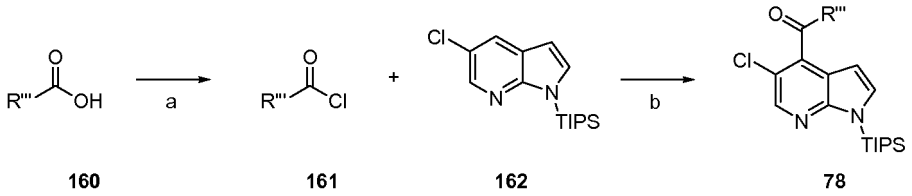
【０２３５】

本発明のジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン化合物を作るために用いられるケトン中間体を調製する代替の方法は、スキームＸＸＶＩＩに示される。工程ａにおいて、カルボン酸１６０は、一般手順ＷＷＷＷに記載されるものなどの当業者に広く知られた条件を用いて、対応する酸クロリド１６１に変換される。酸クロリド１６１は、一般手順ＶＶＶＶに記載されるとおりに５－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン１６２と反応させて（スキームＸＸＶＩＩ、工程ｂ）、ケトン７８を与え、これは、スキームＸＩＩＩに記載されるとおりにさらに反応させることができる。

【０２３６】

【化４８】

スキームXXVII



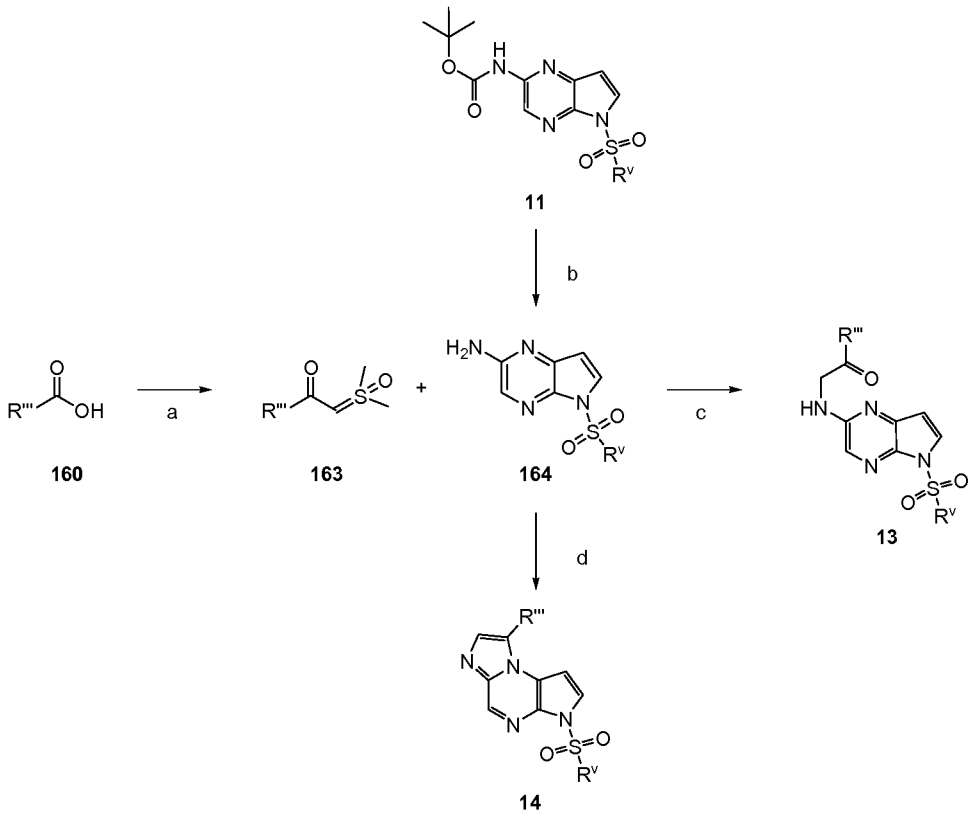
【０２３７】

本発明のイミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン化合物を調製する代替方法は、スキームＸＸＶＩＩＩに示される。工程ａにおいて、カルボン酸１６０は、一般手順ＦＦＦＦまたはＪ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２００４年、６９、１６２９頁に記載されるものなどの条件を用いて、対応するスルホキソニウムイリド１６３に変換される。ピロロピラジン－２－アミン１６４は、一般手順Ｅまたは上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．に記載されるものなどの当業者に知られた条件を用いて、ピロロピラジン－２－イルカルバメート１１（スキームＩＩ）から調製することができる（スキームＸＸＶＩＩＩ、工程ｂ）。スルホキソニウムイリド１６３は、一般手順ＧＧＧＧＧまたはＯｒｇ．Ｌｅｔｔ．２００９年、１１、３５６６頁に記載されるものなどの条件を用いて、ピロロピラジン－２－アミン１６４と反応させて、ピロロピラジン１３を与えることができ、これは、スキームＩＩに記載されるとおりにさらに反応させることができる（スキームＸＸＶＩＩＩ、工程ｃ）。代替として、工程ｄで示されるように、ピロロピラジン－２－アミン１６４は、一般手順ＹＹＹＹに示されるものなどの条件を用いてα－ハロアルデヒドと反応させて、イミダゾピロロピラジン１４を与えることができ、これは、スキームＩＩに記載されるとおりにさらに反応させることができる。

【０２３８】

【化４９】

スキーム XXVIII



【０２３９】

必要に応じて、スキームＩ－ＸＸＶＩＩＩにおけるキラル化合物のいずれかのキラル分離は、キラル分取ＨＰＬＣもしくはキラルＳＦＣ（例えば、一般手順ＡＡ）または実施例番号５に記載されるとおりのジアステレオマー塩の結晶化などの当業者に知られた方法を用いて行うことができる。上記Ｒ基（例えば、Ｒ、Ｒ”、Ｒ’’’、Ｒ’’’’、およびＲ’’’’’）のいずれかのさらなる官能基化は、必要に応じて、当業者に知られた反応（例えば、上記で参照したＬａｒｏｃｋ，Ｒ．Ｃ．）を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンの形成は、第一級または第二級アミンを有するＲ基で調製することができる（例えば、一般手順Ｇ、Ｈ、Ｉ、Ｊ．Ｊ．１、ＸＸＸ、ＥＥＥＥ、Ｋ、Ｋ．１、Ｌ、ＤＤ、ＱＱ、ＲＲ、ＹＹ、ＺＺ、続いてＡＡＡ、ＣＣＣ、ＹＹＹ、Ｘ、Ｘ．１、ＴＴＴＴ、またはＥＥＥＥＥ）。また、Ｒ基を脱保護して、脱保護された化合物を生成させることは、上記で参照したＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．およびＷｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．または一般手順Ｅ、Ｅ．１、Ｆ、Ｆ．１、Ｙ、もしくはＢＢに記載されるものなどの条件を用いて行うことができ、次いで、脱保護された化合物は、上記のとおりにさらに反応させることができる。

【０２４０】

一般的手順および実施例

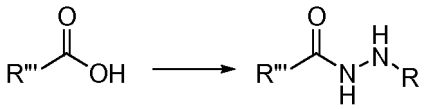
本明細書にて開示されている大部分の化合物を構築するために利用した一般的合成スキームを、以下のスキーム１－１１１に記載する。これらのスキームは例示のみを目的として提供されるものであり、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

【０２４１】

スキーム１．カルボン酸からのヒドラジドの形成（一般的手順Ａ）

【０２４２】

【化５０】

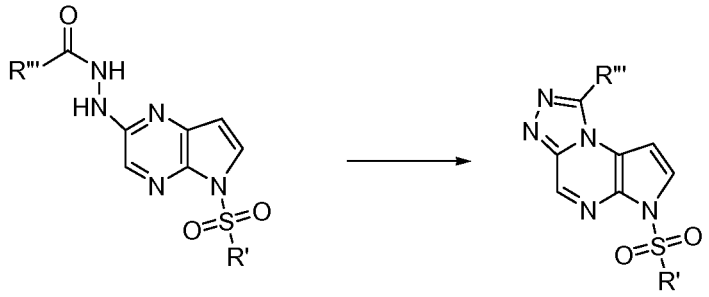


【０２４３】

スキーム２．ヒドラジドの環化（一般的手順Ｂ）

【０２４４】

【化５１】

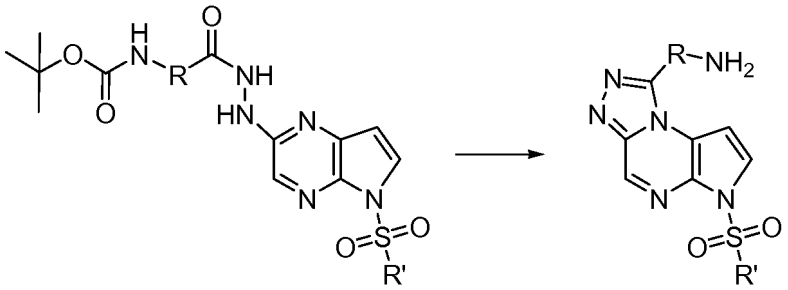


【０２４５】

スキーム３．Ｂｏｃ－保護基の脱離を伴うヒドラジドの環化（一般的手順Ｃ）

【０２４６】

【化５２】

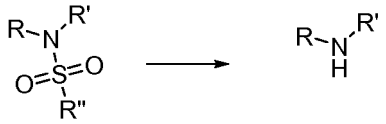


【０２４７】

スキーム４．スルホンアミドの加水分解（一般的手順Ｄ）

【０２４８】

【化５３】

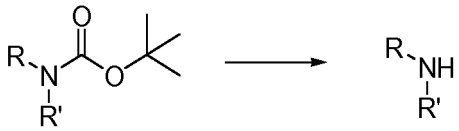


【０２４９】

スキーム５．Ｂｏｃ－保護化アミンの酸開裂（一般的手順ＥおよびＥ．１）

【０２５０】

【化５４】

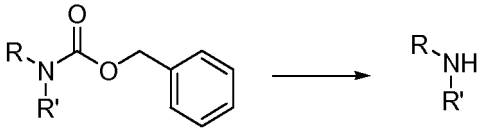


【０２５１】

スキーム６．ＡｃＯＨ中のＨＢｒを用いるＣｂｚ－保護化アミンの脱保護（一般的手順ＦおよびＦ．１）

【０２５２】

【化５５】

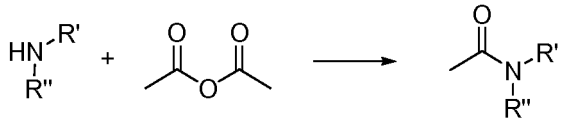


【０２５３】

スキーム７．アセトアミドの形成（一般的手順Ｇ）

【０２５４】

【化５６】

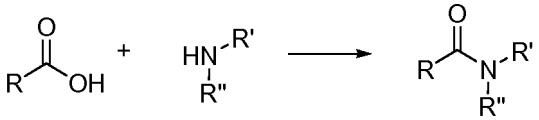


【０２５５】

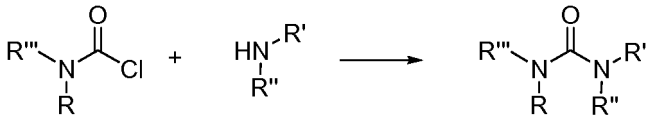
スキーム８．カルボン酸およびアミンからのアミドの形成（一般的手順Ｈ）

【０２５６】

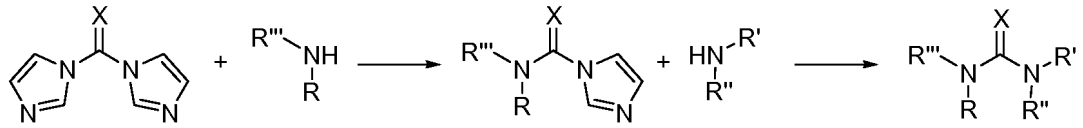
【化５７】



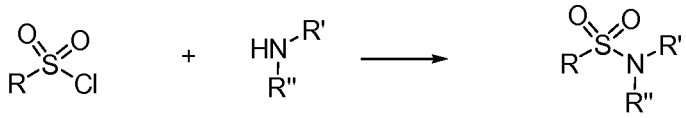
【０２５７】
スキーム９．アミンおよびカルバモイルクロリドから尿素の形成（一般的手順Ｉ）
【０２５８】
【化５８】



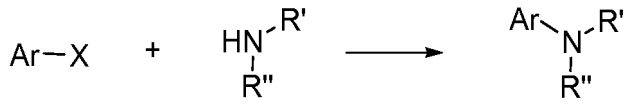
【０２５９】
スキーム１０．ＣＤＩまたはチオカルボニルジイミダゾールをそれぞれ用いる尿素（Ｘ＝Ｏ）またはチオ尿素（Ｘ＝Ｓ）の形成（一般的手順ＪおよびＪ．１）
【０２６０】
【化５９】



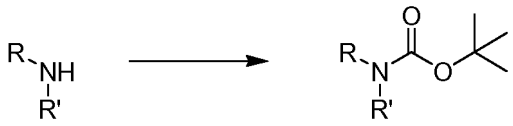
【０２６１】
スキーム１１．アミンからのスルホンアミドの形成（一般的手順ＫおよびＫ．１）
【０２６２】
【化６０】



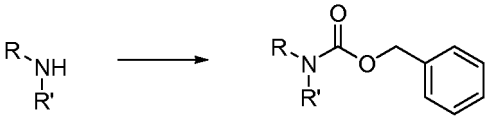
【０２６３】
スキーム１２．アミンを用いるアリールまたはヘテロアリールハライドの置換（一般的手順Ｌ）
【０２６４】
【化６１】



【０２６５】
スキーム１３．アミンのＢｏｃ－保護化（一般的手順ＭおよびＭ．１）
【０２６６】
【化６２】

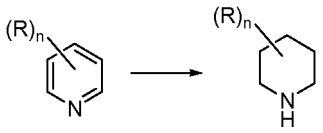


【０２６７】
スキーム１４．アミンのＣｂｚ－保護化（一般的手順Ｎ）
【０２６８】
【化６３】

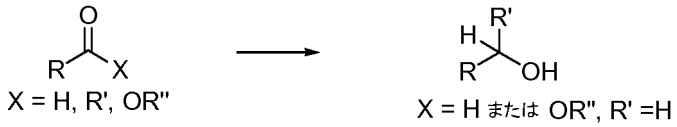


【０２６９】
スキーム１５．ピリジンの還元（一般的手順Ｏ）

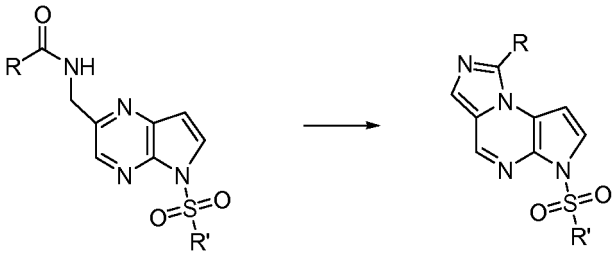
【０２７０】
【化６４】



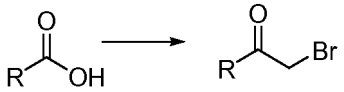
【０２７１】
スキーム１６．カルボニルのアルコールへの還元（一般的手順Ｐ）
【０２７２】
【化６５】



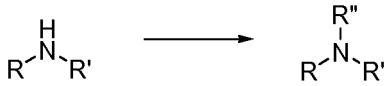
【０２７３】
スキーム１７．ジチアホスフェタン試薬を用いるアミドの環化（一般的手順Ｑ）
【０２７４】
【化６６】



【０２７５】
スキーム１８．酸からのブロモメチルケトンの形成（一般的手順Ｒ）
【０２７６】
【化６７】

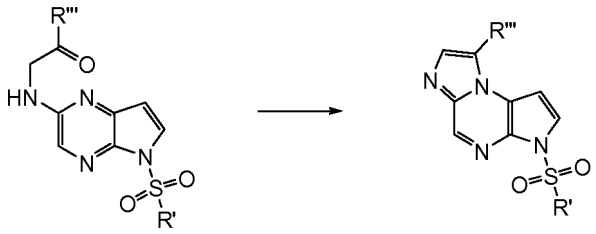


【０２７７】
スキーム１９．アルキルハライド、α－ハロケトン、またはα－ハロアミドを用いるＮ－アルキル化（一般的手順ＳおよびＳ．１）
【０２７８】
【化６８】



【０２７９】
スキーム２０．ジチアホスフェタン試薬を用いるケトンの環化（一般的手順Ｔ）
【０２８０】

【化６９】

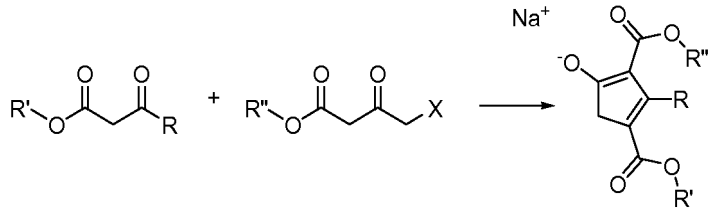


【０２８１】

スキーム２１．置換されたシクロペンタジエンを形成するためのクネベナーゲル縮合（一般的手順Ｕ）

【０２８２】

【化７０】

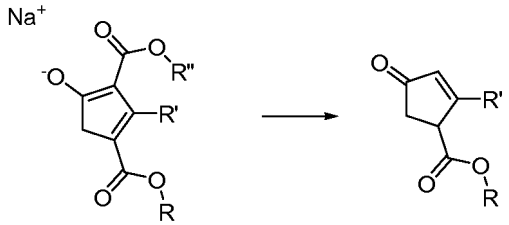


【０２８３】

スキーム２２．β－ケトエステルエノレートの脱カルボニル化（一般的手順Ｖ）

【０２８４】

【化７１】

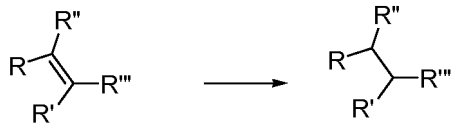


【０２８５】

スキーム２３．アルケンの水素化（一般的手順ＷおよびＷ．１）

【０２８６】

【化７２】

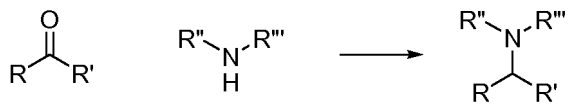


【０２８７】

スキーム２４．ケトンまたはアルデヒド（Ｒ’＝Ｈ）の還元アミノ化（一般的手順ＸおよびＸ．１）

【０２８８】

【化７３】

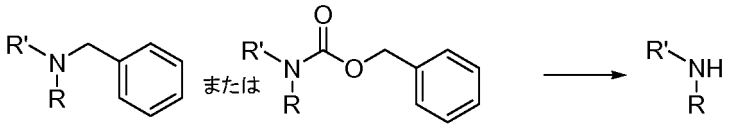


【０２８９】

スキーム２５．ベンジル－またはＣｂｚ－保護化アミンの水素化（一般的手順Ｙ）

【０２９０】

【化７４】

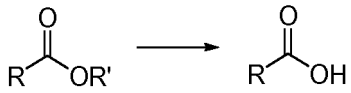


【０２９１】

スキーム２６．エステルのカルボン酸への塩基性加水分解（一般的手順Ｚ）

【０２９２】

【化７５】

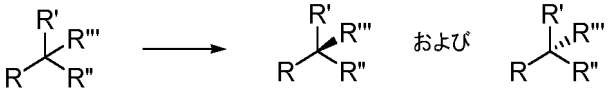


【０２９３】

スキーム２７：立体異性体のキラル分取ＨＰＬＣ分離（一般的手順ＡＡ）

【０２９４】

【化７６】

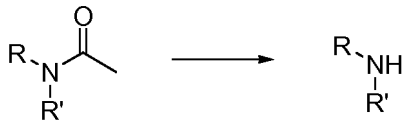


【０２９５】

スキーム２８：アセチル保護化アミンの酸性加水分解（一般的手順ＢＢ）

【０２９６】

【化７７】

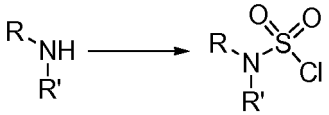


【０２９７】

スキーム２９：スルファモイルクロリドの形成（一般的手順ＣＣ）

【０２９８】

【化７８】

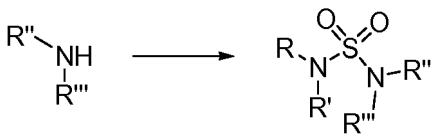


【０２９９】

スキーム３０：スルホニル尿素の形成（一般的手順ＤＤ）

【０３００】

【化７９】

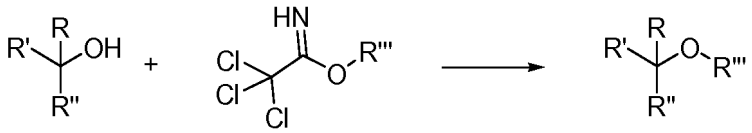


【０３０１】

スキーム３１：トリクロロアセトイミデート誘導体からのエーテル形成（一般的手順ＥＥ）

【０３０２】

【化８０】

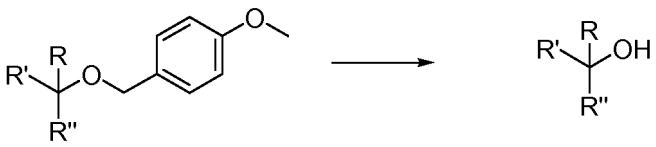


【０３０３】

スキーム３２：ＰＭＢ－保護化アルコールの脱保護（一般的手順ＦＦ）

【０３０４】

【化８１】

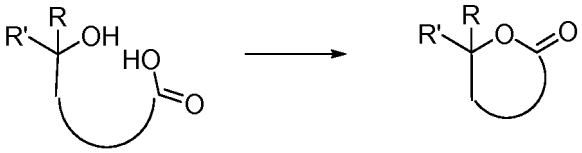


【０３０５】

スキーム３３：ラクトンの形成（一般的手順ＧＧ）

【０３０６】

【化８２】

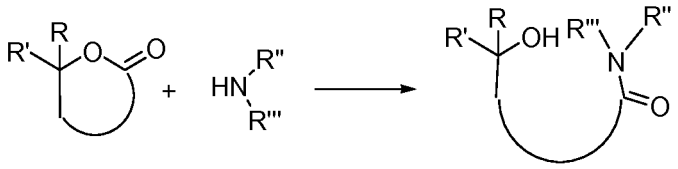


【０３０７】

スキーム３４：アミンまたはヒドラジンを用いるラクトンの開環（一般的手順ＨＨ）

【０３０８】

【化８３】

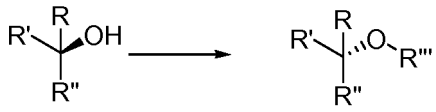


【０３０９】

スキーム３５：アルコールの光延反応（一般的手順ＩＩ）

【０３１０】

【化８４】

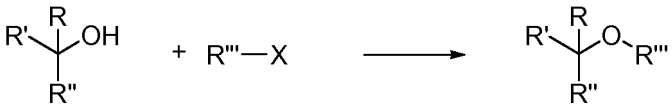


【０３１１】

スキーム３６：アルコールを用いるハライドの置換（一般的手順ＪＪ）

【０３１２】

【化８５】

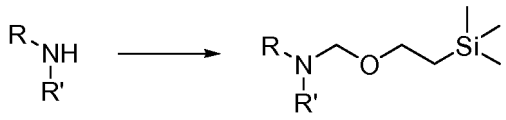


【０３１３】

スキーム３７：窒素のＳＥＭ保護化（一般的手順ＫＫ）

【０３１４】

【化８６】

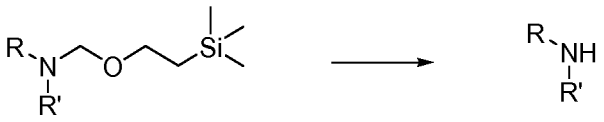


【０３１５】

スキーム３８：窒素のＳＥＭ脱保護化（一般的手順ＬＬおよびＬＬ．１）

【０３１６】

【化８７】

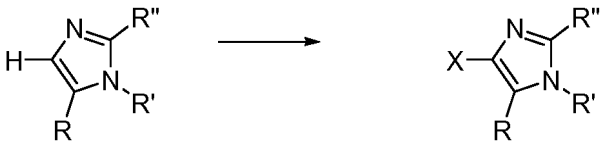


【０３１７】

スキーム３９：イミダゾールのハロゲン化（一般的手順ＭＭ）

【０３１８】

【化８８】

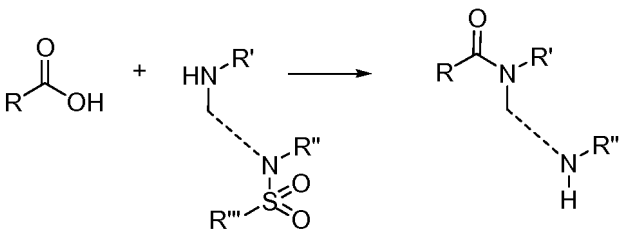


【０３１９】

スキーム４０：スルホンアミド保護基の脱離を伴うカルボン酸およびアミンからのアミドの形成（一般的手順ＮＮ）

【０３２０】

【化８９】

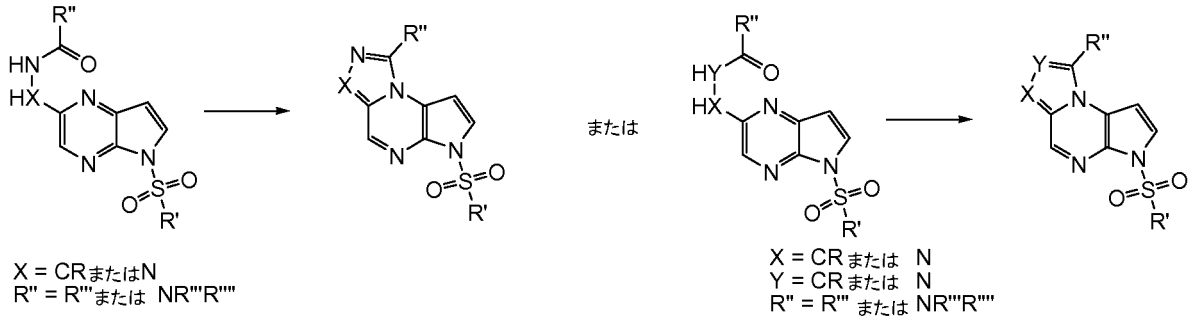


【０３２１】

スキーム４１：$POCl_3$を用いる環化（一般的手順ＯＯおよびＯＯ．１）

【０３２２】

【化９０】

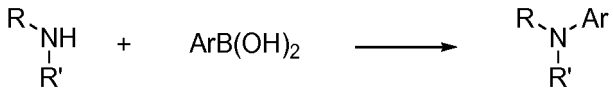


【０３２３】

スキーム４２：アミンとアリールボロン酸との反応（一般的手順ＰＰ）

【０３２４】

【化９１】

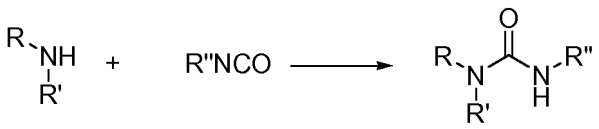


【０３２５】

スキーム４３：アミンおよびイソシアネートからの尿素の形成（一般的手順ＱＱ）

【０３２６】

【化９２】

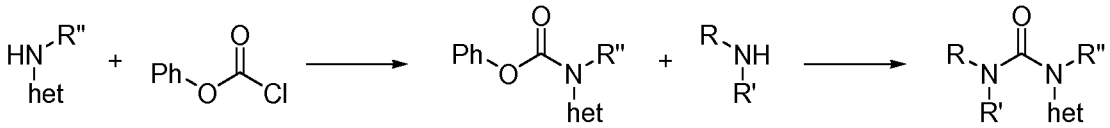


【０３２７】

スキーム４４：アミン、ヘテロアリールアミンおよびクロロギ酸フェニルからの尿素の形成（一般的手順ＲＲ）

【０３２８】

【化９３】

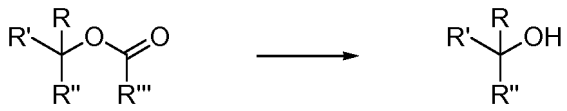


【０３２９】

スキーム４５：エステルのアルコールへの加水分解（一般的手順ＳＳ）

【０３３０】

【化９４】

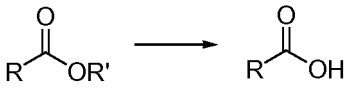


【０３３１】

スキーム４６：エステルのカルボン酸への酸－媒介転化（一般的手順ＴＴ）

【０３３２】

【化９５】

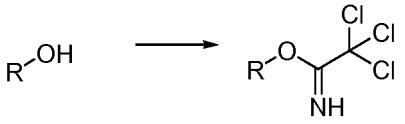


【０３３３】

スキーム４７：２，２，２－トリクロロアセトイミデートの形成（一般的手順ＵＵ）

【０３３４】

【化９６】

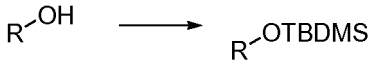


【０３３５】

スキーム４８：ＴＢＤＭＳ－保護化アルコールの形成（一般的手順ＶＶ）

【０３３６】

【化９７】

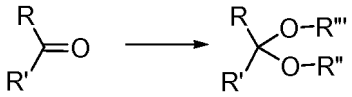


【０３３７】

スキーム４９：ケタールの形成（一般的手順ＷＷ）

【０３３８】

【化９８】

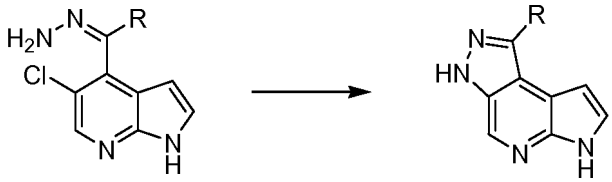


【０３３９】

スキーム５０：ヒドラゾンのパラジウム触媒カップリング（一般的手順ＸＸ）

【０３４０】

【化９９】

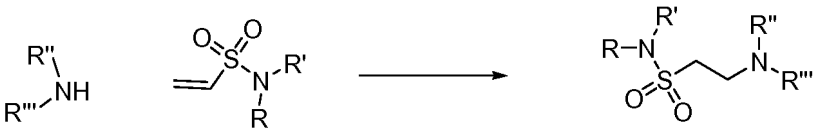


【０３４１】

スキーム５１：アミンのα，β－不飽和スルホンアミドへのマイケル付加（一般的手順ＹＹ）

【０３４２】

【化１００】

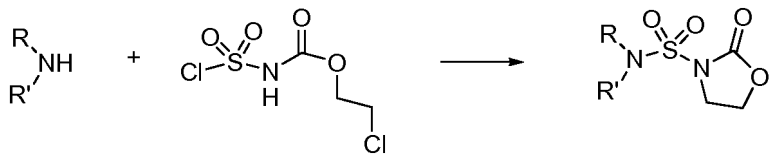


【０３４３】

スキーム５２：オキサゾリジノンスルホノ尿素の形成（一般的手順ＺＺ）

【０３４４】

【化１０１】



【０３４５】

スキーム５３：オキサゾリジノンスルホノ尿素からのスルホニル尿素の形成（一般的手順ＡＡＡ）

【０３４６】

【化１０２】

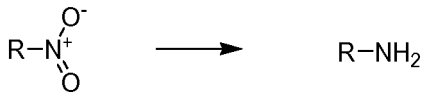


【０３４７】

スキーム５４：ニトロ基の還元（一般的手順ＢＢＢ）

【０３４８】

【化１０３】

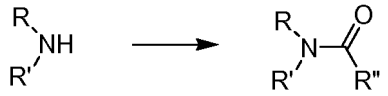


【０３４９】

スキーム５５：アミドの形成（一般的手順ＣＣＣ）

【０３５０】

【化１０４】

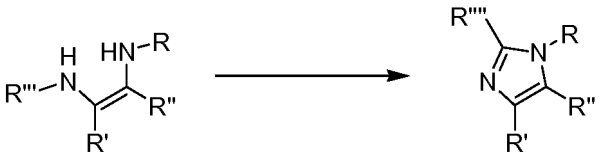


【０３５１】

スキーム５６：縮合イミダゾールを形成するための環化（一般的手順ＤＤＤ）

【０３５２】

【化１０５】



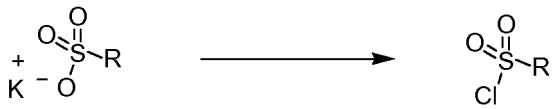
R''' = H または R''''CO-

【０３５３】

スキーム５７：スルホニルクロリドの形成（一般的手順ＥＥＥ）

【０３５４】

【化１０６】

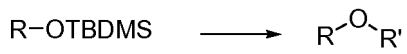


【０３５５】

スキーム５８：還元条件下でのエーテルの発生（一般的手順ＦＦＦ）

【０３５６】

【化１０７】

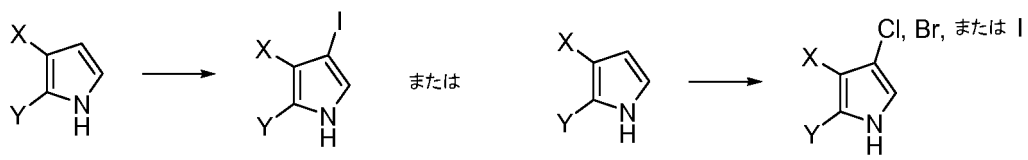


【０３５７】

スキーム５９：ヘテロサイクルのヨウ素化、塩素化または臭素化もしくはヘテロサイクルのハロゲン化（一般的手順ＧＧＧおよびＧＧＧ．１）

【０３５８】

【化１０８】

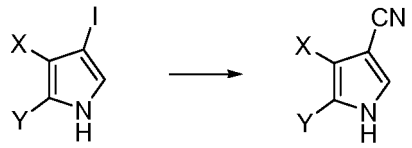


【０３５９】

スキーム６０：ヘテロサイクルのシアノ化（一般的手順ＨＨＨ）

【０３６０】

【化１０９】

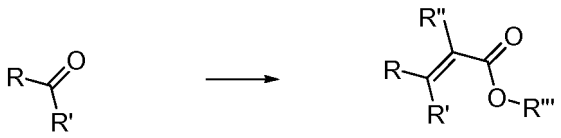


【０３６１】

スキーム６１：ケトンのホーナーーワズワースーエモンズ反応（一般的手順ＩＩＩ）

【０３６２】

【化１１０】

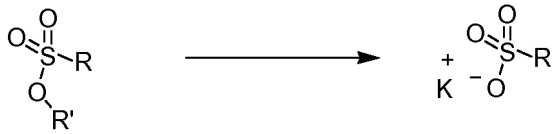


【０３６３】

スキーム６２：カリウムスルホネートの形成（一般的手順ＪＪＪ）

【０３６４】

【化１１１】

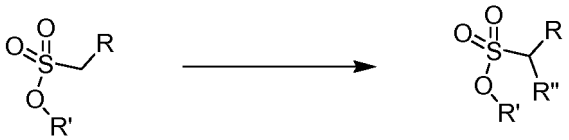


【０３６５】

スキーム６３：スルホネートのアルキル化（一般的手順ＫＫＫ）

【０３６６】

【化１１２】

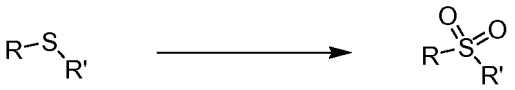


【０３６７】

スキーム６４：チオエーテルのスルホンへの酸化（一般的手順ＬＬＬ）

【０３６８】

【化１１３】

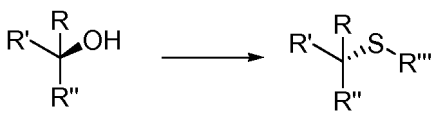


【０３６９】

スキーム６５：チオールを用いる光延反応（一般的手順ＭＭＭ）

【０３７０】

【化１１４】

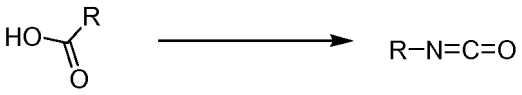


【０３７１】

スキーム６６：イソシアネートを形成するためのクルチウス反応（一般的手順ＮＮＮ）

【０３７２】

【化１１５】

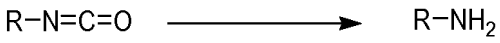


【０３７３】

スキーム６７：イソシアネートの加水分解（一般的手順ＯＯＯ）

【０３７４】

【化１１６】

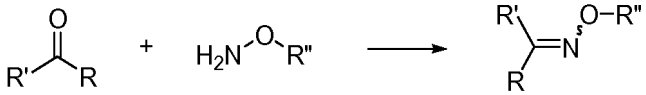


【０３７５】

スキーム６８：ケトンからのオキシムエーテルの形成（一般的手順ＰＰＰ）

【０３７６】

【化１１７】

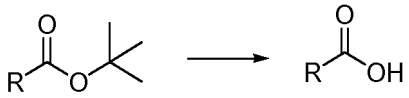


【０３７７】

スキーム６９：エステルのカルボン酸へのＴＦＡ－媒介転化（一般的手順ＱＱＱ）

【０３７８】

【化１１８】

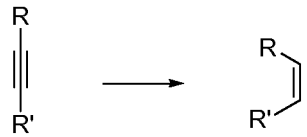


【０３７９】

スキーム７０：アルキンのアルケンへの還元（一般的手順ＲＲＲ）

【０３８０】

【化１１９】

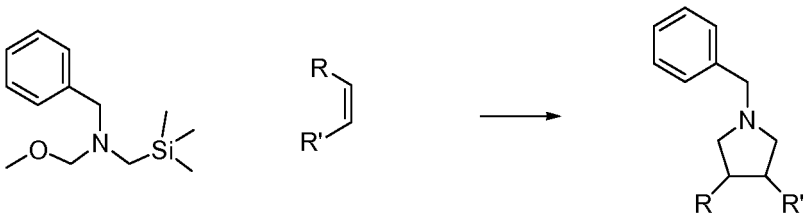


【０３８１】

スキーム７１：ピロリジンを形成するための１，３－双極子付加環化反応（一般的手順ＳＳＳ）

【０３８２】

【化１２０】

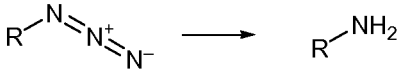


【０３８３】

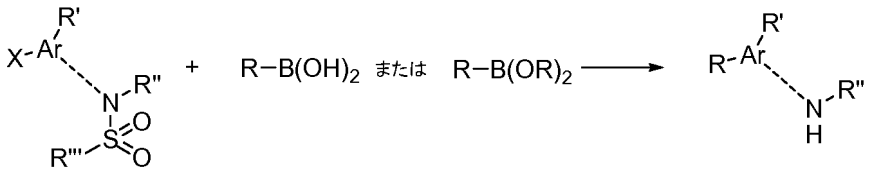
スキーム７２：アジドのアミンへの水素化（一般的手順ＴＴＴ）

【０３８４】

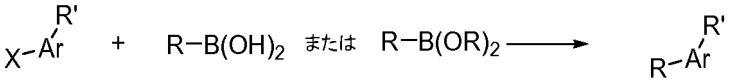
【化１２１】



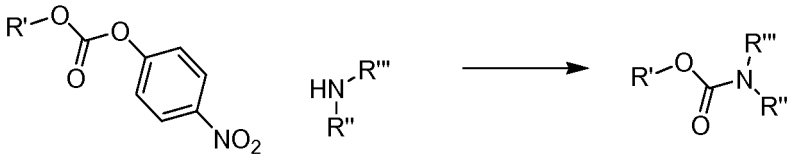
【０３８５】
スキーム７３：アリールまたはヘテロアリールハライドとボロン酸またはボロン酸エステルとの反応、続いてトシル脱保護（一般的手順ＵＵＵ）
【０３８６】
【化１２２】



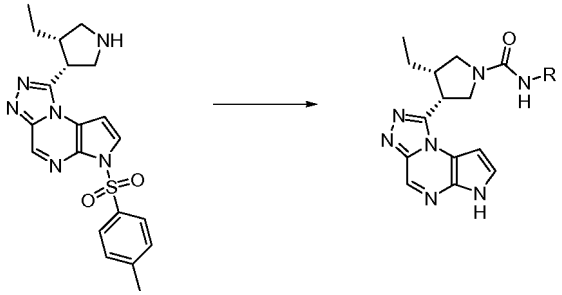
【０３８７】
スキーム７４：アリールまたはヘテロアリールハライドとボロン酸またはボロン酸エステルとの反応（一般的手順ＶＶＶ）
【０３８８】
【化１２３】



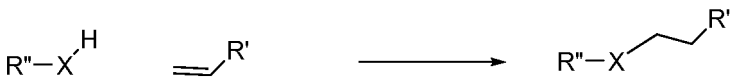
【０３８９】
スキーム７５：カルバメートの形成（一般的手順ＷＷＷ）
【０３９０】
【化１２４】



【０３９１】
スキーム７６：保護基の脱離を伴う尿素形成（一般的手順ＸＸＸ）
【０３９２】
【化１２５】



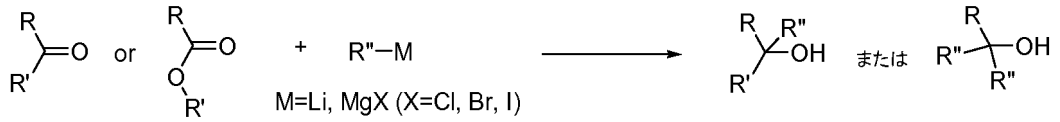
【０３９３】
スキーム７７：マイケル付加（一般的手順ＹＹＹ）
【０３９４】
【化１２６】



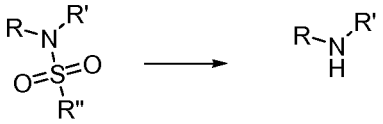
X = NH, O

【０３９５】
スキーム７８：カルボニル含有化合物へのグリニャールまたはアルキルリチウム付加（一般的手順ＺＺＺ）

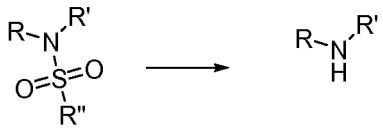
【０３９６】
【化１２７】



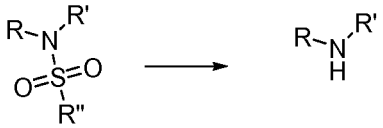
【０３９７】
スキーム７９：ＤＢＵを用いるスルホンアミドの脱保護（一般的手順ＡＡＡＡ）
【０３９８】
【化１２８】



【０３９９】
スキーム８０：ＴＢＡＦを用いるスルホンアミドの脱保護（一般的手順ＢＢＢＢ）
【０４００】
【化１２９】



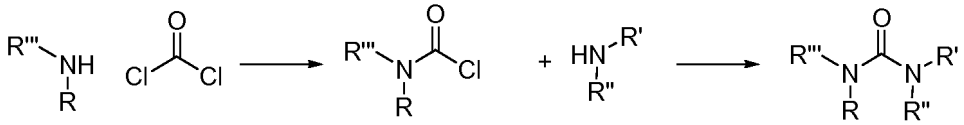
【０４０１】
スキーム８１：ＫＣＮを用いるスルホンアミドの脱保護（一般的手順ＣＣＣＣ）
【０４０２】
【化１３０】



【０４０３】
スキーム８２：オキサジアゾールの形成（一般的手順ＤＤＤＤ）
【０４０４】
【化１３１】

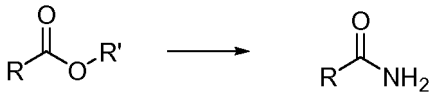


【０４０５】
スキーム８３：ホスゲンを用いる尿素の形成（一般的手順ＥＥＥＥ）
【０４０６】
【化１３２】



【０４０７】
スキーム８４：エステルからのアミドの形成（一般的手順ＦＦＦＦ）
【０４０８】

【化１３３】

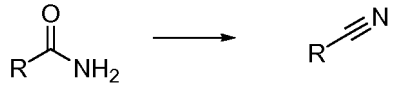


【０４０９】

スキーム８５：一級アミドからのニトリルの形成（一般的手順ＧＧＧＧ）

【０４１０】

【化１３４】

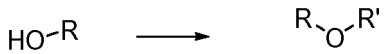


【０４１１】

スキーム８６：ＫＯＨまたはＮａＯＨおよびＴＢＡＢを用いるＯ－アルキル化（一般的手順ＨＨＨＨ）

【０４１２】

【化１３５】

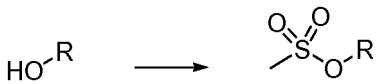


【０４１３】

スキーム８７：メシレートの形成（一般的手順ＩＩＩＩ）

【０４１４】

【化１３６】

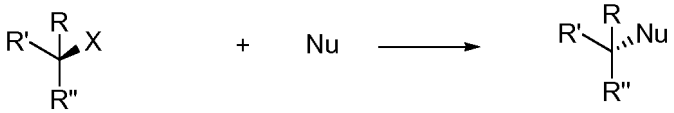


【０４１５】

スキーム８８：求核試薬を用いるアルキルメシレート、トシレートまたはハライドの置換（一般的手順ＪＪＪＪ）

【０４１６】

【化１３７】

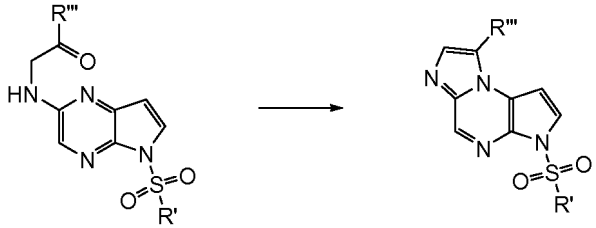


【０４１７】

スキーム８９：ＴＦＡＡまたはＰＦＰＡＡを用いるケトンの環化（一般的手順ＫＫＫＫ）

【０４１８】

【化１３８】

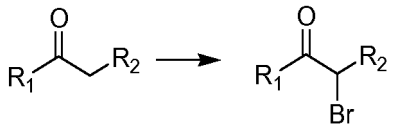


【０４１９】

スキーム９０：ブロモケトンの形成（一般的手順ＬＬＬＬ）

【０４２０】

【化１３９】

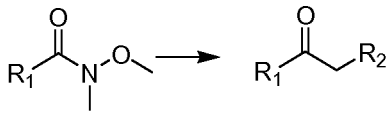


【０４２１】

スキーム９１：ワインレブアミドからのケトンの形成（一般的手順ＭＭＭＭ）

【０４２２】

【化１４０】

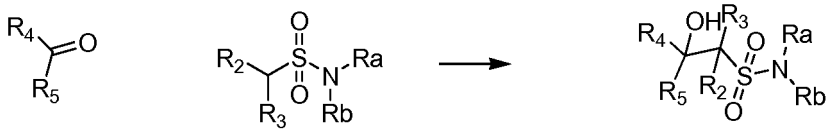


【０４２３】

スキーム９２：ケトンからのβ－ヒドロキシスルホンアミドの形成（一般的手順ＮＮＮＮ）

【０４２４】

【化１４１】

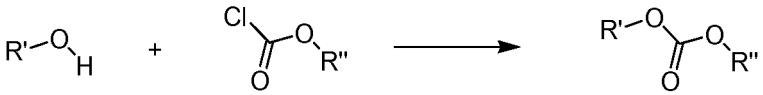


【０４２５】

スキーム９３：フェニルカルボネートの形成（一般的手順ＯＯＯＯ）

【０４２６】

【化１４２】

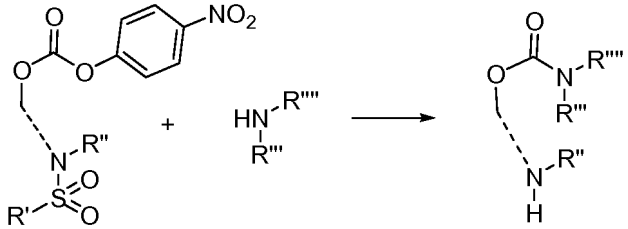


【０４２７】

スキーム９４：カルバメートの形成、続いてスルホンアミドの加水分解（一般的手順ＰＰＰ）

【０４２８】

【化１４３】

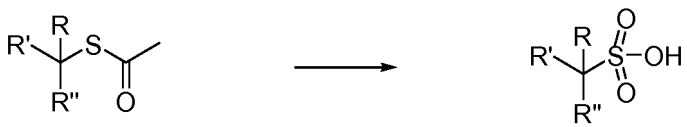


【０４２９】

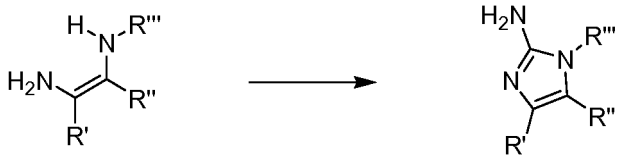
スキーム９５：アルキルチオアセテートのアルキルスルホン酸への酸化（一般的手順ＱＱＱＱ）

【０４３０】

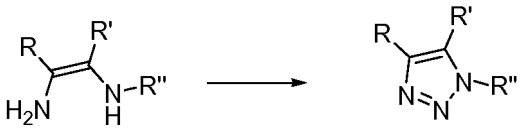
【化１４４】



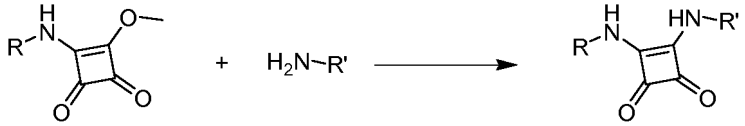
【０４３１】
スキーム９６：臭化シアンを用いるジアミンの環化（一般的手順ＲＲＲＲ）
【０４３２】
【化１４５】



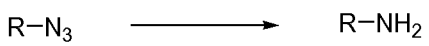
【０４３３】
スキーム９７：$NaNO_2$を用いるジアミンの環化（一般的手順ＳＳＳＳ）
【０４３４】
【化１４６】



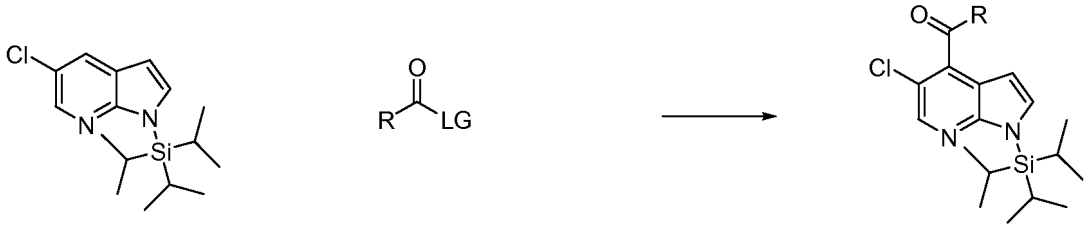
【０４３５】
スキーム９８：スクアルアミドの形成（一般的手順ＴＴＴＴ）
【０４３６】
【化１４７】



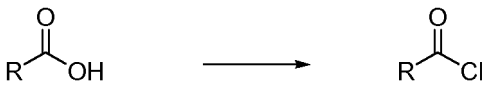
【０４３７】
スキーム９９：アジドのアミンへの還元（一般的手順ＵＵＵＵ）
【０４３８】
【化１４８】



【０４３９】
スキーム１００：ヘテロアリールハライドからのケトンの形成（一般的手順ＶＶＶＶ）
【０４４０】
【化１４９】



【０４４１】
スキーム１０１：酸クロリドの形成（一般的手順ＷＷＷＷ）
【０４４２】
【化１５０】

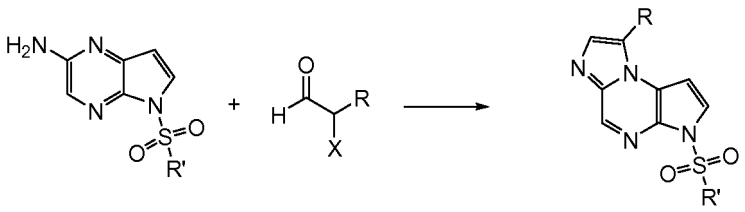


【０４４３】
スキーム１０２：ヒドラゾンの形成（一般的手順ＸＸＸＸ）

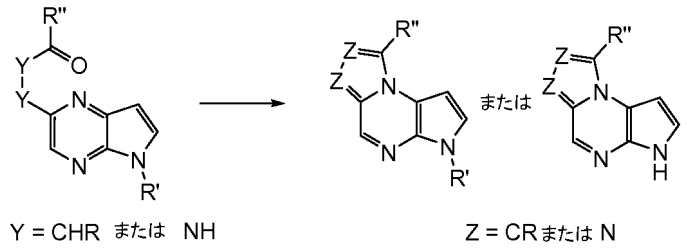
【０４４４】
【化１５１】



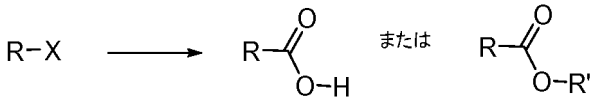
【０４４５】
スキーム１０３：α－ハロアルデヒドを用いる環化（一般的手順ＹＹＹＹ）
【０４４６】
【化１５２】



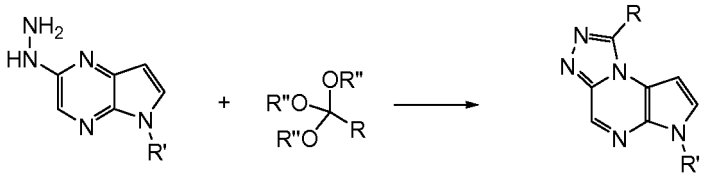
【０４４７】
スキーム１０４：ヒドラジドの環化、続いてスルホンアミドの加水分解（一般的手順ＺＺＺＺ）
【０４４８】
【化１５３】



【０４４９】
スキーム１０５：アリールハライドからのカルボン酸またはエステルの形成（一般的手順ＡＡＡＡＡ）
【０４５０】
【化１５４】

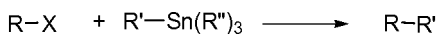


【０４５１】
スキーム１０６：オルトホルメートを用いる環化（一般的手順ＢＢＢＢＢ）
【０４５２】
【化１５５】



【０４５３】
スキーム１０７：アリールまたはヘテロアリールハライドのスティレカップリング（一般的手順ＣＣＣＣＣ）
【０４５４】

【化１５６】

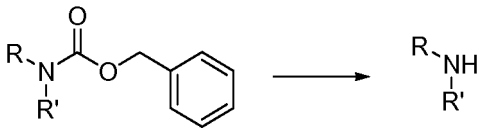


【０４５５】

スキーム１０８：トリエチルシランを用いるＣｂｚ－保護化アミンの脱保護（一般的手順ＤＤＤＤＤ）

【０４５６】

【化１５７】

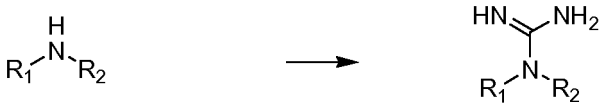


【０４５７】

スキーム１０９：グアニジンの形成（一般的手順ＥＥＥＥＥ）

【０４５８】

【化１５８】



【０４５９】

スキーム１１０：スルホキソニウムイリドの形成（一般的手順ＦＦＦＦＦ）

【０４６０】

【化１５９】

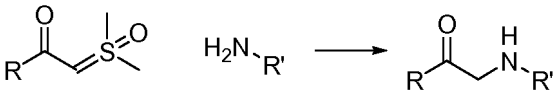


【０４６１】

スキーム１１１：スルホキソニウムイリドとアミンとの反応（一般的手順ＧＧＧＧＧ）

【０４６２】

【化１６０】



【０４６３】

一般的手順のリスト

一般的手順Ａ　カルボン酸からのヒドラジドの形成

一般的手順Ｂ　ヒドラジドの環化

一般的手順Ｃ　Ｂｏｃ－保護基の脱離を伴うヒドラジドの環化

一般的手順Ｄ　スルホンアミドの加水分解

一般的手順Ｅ　Ｂｏｃ－保護化アミンの酸開裂

一般的手順Ｅ．１　Ｂｏｃ－保護化アミンの酸開裂

一般的手順Ｆ　ＡｃＯＨ中のＨＢｒを用いるＣｂｚ－保護化アミンの脱保護

一般的手順Ｇ　アセトアミドの形成

一般的手順Ｈ　カルボン酸およびアミンからのアミドの形成

一般的手順Ｉ　アミンおよびカルバモイルクロリドから尿素の形成

一般的手順Ｊ　ＣＤＩまたはチオカルボニルジイミダゾールをそれぞれ用いる尿素またはチオ尿素の形成

一般的手順Ｋ　アミンからのスルホンアミドの形成

一般的手順Ｋ．１　アミンまたは窒素含有ヘテロサイクルからのスルホンアミドの形成

一般的手順Ｌ　アミンを用いるアリールまたはヘテロアリールハライドの置換

一般的手順Ｍ　アミンのＢｏｃ－保護化
一般的手順Ｍ．１　窒素含有化合物のＢｏｃ－保護化
一般的手順Ｎ　アミンのＣｂｚ－保護化
一般的手順Ｏ　ピリジンの還元
一般的手順Ｐ　カルボニルのアルコールへの還元
一般的手順Ｑ　ジチアホスフェタン試薬を用いるアミドの環化
一般的手順Ｒ　酸からのブロモメチルケトンの形成
一般的手順Ｓ　アルキルハライドまたはα－ハロケトンを用いるＮ－アルキル化
一般的手順Ｔ　ジチアホスフェタン試薬を用いるケトンの環化
一般的手順Ｕ　置換されたシクロペンタジエンを形成するためのクネベナーゲル縮合
一般的手順Ｖ　β－ケトエステルエノレートの脱カルボニル化
一般的手順Ｗ　アルケンの水素化
一般的手順Ｗ．１　アルケンの水素化
一般的手順Ｘ　ケトンまたはアルデヒドの還元アミノ化
一般的手順Ｘ．１　ケトンまたはアルデヒドの還元アミノ化
一般的手順Ｙ　ベンジル－またはＣｂｚ－保護化アミンの水素化
一般的手順Ｚ　エステルのカルボン酸への塩基性加水分解
一般的手順ＡＡ　立体異性体のキラル分取ＨＰＬＣ分離
一般的手順ＢＢ　アセチル保護化アミンの酸性加水分解
一般的手順ＣＣ　スルファモイルクロリドの形成
一般的手順ＤＤ　スルホニル尿素の形成
一般的手順ＥＥ　トリクロロアセトイミデート誘導体からのエーテル形成
一般的手順ＦＦ　ＰＭＢ－保護化アルコールの脱保護
一般的手順ＧＧ　ラクトンの形成
一般的手順ＨＨ　アミンまたはヒドラジンを用いるラクトンの開環
一般的手順ＩＩ　アルコールの光延反応
一般的手順ＪＪ　アルコールを用いるハライドの置換
一般的手順ＫＫ　窒素のＳＥＭ保護化
一般的手順ＬＬ　窒素のＳＥＭ脱保護化
一般的手順ＭＭ　イミダゾールのハロゲン化
一般的手順ＮＮ　スルホンアミド保護基の脱離を伴うカルボン酸およびアミンからのアミドの形成
一般的手順ＯＯ　$POCl_3$を用いる環化
一般的手順ＯＯ．１　$POCl_3$を用いる環化
一般的手順ＰＰ　アミンとアリールボロン酸との反応
一般的手順ＱＱ　アミンおよびイソシアネートからの尿素の形成
一般的手順ＲＲ　アミン、ヘテロアリールアミンおよびクロロギ酸フェニルからの尿素の形成
一般的手順ＳＳ　エステルのアルコールへの加水分解
一般的手順ＴＴ　エステルのカルボン酸への酸－媒介転化
一般的手順ＵＵ　２，２，２－トリクロロアセトイミデートの形成
一般的手順ＶＶ　ＴＢＤＭＳ－保護化アルコールの形成
一般的手順ＷＷ　ケタールの形成
一般的手順ＸＸ　ヒドラゾンのパラジウム触媒カップリング
一般的手順ＹＹ　アミンのα，β－不飽和スルホンアミドへのマイケル付加
一般的手順ＺＺ　オキサゾリジノンスルホノ尿素の形成
一般的手順ＡＡＡ　オキサゾリジノンスルホノ尿素からのスルホニル尿素の形成
一般的手順ＢＢＢ　ニトロ基の還元
一般的手順ＣＣＣ　アミドの形成
一般的手順ＤＤＤ　縮合イミダゾールを形成するための環化

一般的手順ＥＥＥ　スルホニルクロリドの形成
一般的手順ＦＦＦ　還元条件下でのエーテルの発生
一般的手順ＧＧＧ　ヘテロサイクルのヨウ素化、塩素化または臭素化もしくはヘテロサイクルのハロゲン化
一般的手順ＧＧＧ．１　ヘテロサイクルのヨウ素化、またはヘテロサイクルのハロゲン化
一般的手順ＨＨＨ　ヘテロサイクルのシアノ化
一般的手順ＩＩＩ　ケトンのホーナー－ワズワース－エモンズ反応
一般的手順ＪＪＪ　カリウムスルホネートの形成
一般的手順ＫＫＫ　スルホネートのアルキル化
一般的手順ＬＬＬ　チオエーテルのスルホンへの酸化
一般的手順ＭＭＭ　チオールを用いる光延反応
一般的手順ＮＮＮ　イソシアネートを形成するためのクルチウス反応
一般的手順ＯＯＯ　イソシアネートの加水分解
一般的手順ＰＰＰ　ケトンからのオキシムエーテルの形成
一般的手順ＱＱＱ　ｔ－ブチルエステルのカルボン酸へのＴＦＡ－媒介転化
一般的手順ＲＲＲ　アルキンのアルケンへの還元
一般的手順ＳＳＳ　ピロリジンを形成するための１，３－双極子付加環化反応
一般的手順ＴＴＴ　アジドのアミンへの水素化
一般的手順ＵＵＵ　アリールまたはヘテロアリールハライドとボロン酸またはボロン酸エステルとの反応、続いてトシル脱保護
一般的手順ＶＶＶ　アリールまたはヘテロアリールハライドとボロン酸またはボロン酸エステルとの反応
一般的手順ＷＷＷ　カルバメートの形成
一般的手順ＸＸＸ　保護基の脱離を伴う尿素形成
一般的手順ＹＹＹ　マイケル付加
一般的手順ＺＺＺ　カルボニル含有化合物へのグリニャールまたはアルキルリチウム付加
一般的手順ＡＡＡＡ　ＤＢＵを用いるスルホンアミドの脱保護
一般的手順ＢＢＢＢ　ＴＢＡＦを用いるスルホンアミドの脱保護
一般的手順ＣＣＣＣ　ＫＣＮを用いるスルホンアミドの脱保護
一般的手順ＤＤＤＤ　オキサジアゾールの形成
一般的手順ＥＥＥＥ　ホスゲンを用いる尿素の形成
一般的手順ＦＦＦＦ　エステルからのアミドの形成
一般的手順ＧＧＧＧ　一級アミドからのニトリルの形成
一般的手順ＨＨＨＨ　ＫＯＨまたはＮａＯＨおよびＴＢＡＢを用いるＯ－アルキル化
一般的手順ＩＩＩＩ　メシレートの形成
一般的手順ＪＪＪＪ　求核試薬を用いるアルキルメシレート、トシレートまたはハライドの置換
一般的手順ＫＫＫＫ　ＴＦＡＡまたはＰＦＰＡＡを用いるケトンの環化
一般的手順ＬＬＬＬ　ケトンまたはアルデヒドからのブロモケトンの形成
一般的手順ＭＭＭＭ　ワインレブアミドからのケトンの形成
一般的手順ＮＮＮＮ　ケトンからのβ－ヒドロキシスルホンアミドの形成
一般的手順ＯＯＯＯ　フェニルカルボネートの形成
一般的手順ＰＰＰＰ　カルバメートの形成、続いてスルホンアミドの加水分解
一般的手順ＱＱＱＱ　アルキルチオアセテートのアルキルスルホン酸への酸化
一般的手順ＲＲＲＲ　臭化シアンを用いるジアミンの環化
一般的手順ＳＳＳＳ　$NaNO_2$を用いるジアミンの環化
一般的手順ＴＴＴＴ　スクアルアミドの形成
一般的手順ＵＵＵＵ　アジドのアミンへの還元
一般的手順ＶＶＶＶ　ヘテロアリールハライドからのケトンの形成
一般的手順ＷＷＷＷ　酸クロリドの形成

一般的手順ＸＸＸＸ　ヒドラゾンの形成
一般的手順ＹＹＹＹ　α－ハロアルデヒドを用いる環化
一般的手順ＺＺＺＺ　ヒドラジドの環化、続いてスルホンアミドの加水分解
一般的手順ＡＡＡＡＡ　アリールハライドからのカルボン酸またはエステルの形成
一般的手順ＢＢＢＢＢ　オルトホルメートを用いる環化
一般的手順ＣＣＣＣＣ　アリールまたはヘテロアリールハライドのスティレカップリング
一般的手順ＤＤＤＤＤ　トリエチルシランを用いるＣｂｚ－保護化アミンの脱保護
一般的手順ＥＥＥＥＥ　グアニジンの形成
一般的手順ＦＦＦＦＦ　スルホキソニウムイリドの形成
一般的手順ＧＧＧＧＧ　スルホキソニウムイリドとアミンとの反応

【０４６４】

以下の実施例は、これらの調製に使用した最終の一般的手順に従って並べている。新規な中間体への合成経路は何れも、必要に応じて更に反応物または試薬と共に、これらの名称の後に括弧内の一般的手順（文字コード）を順次列挙することにより詳述する。本プロトコールの作業例を、非限定的な例示として調製番号Ｚ．１を用いて下記に示す。調製番号Ｚ．１は、スキームＡにて示す通り、一般的手順Ｚを用いて（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレートから調製された（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－エチルシクロペンタン－カルボン酸である。

【０４６５】
【化１６１】

スキーム Ａ



調製番号Z.1への前駆体　　調製番号Z.1

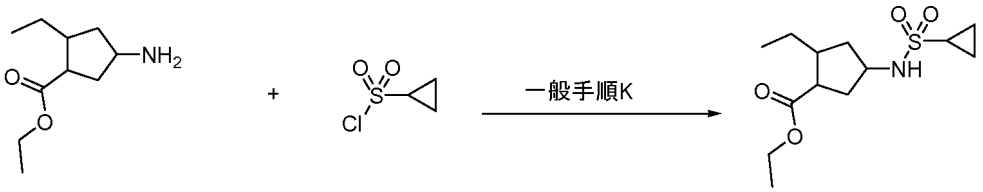
【０４６６】

調製番号Ｚ．１への前駆体である（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－エチルシクロペンタン－カルボキシレートを、一般的手順Ｋに示される条件に従って、エチル４－アミノ－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（調製番号Ｙ．１）を市販されているシクロプロパンスルホニルクロリドと最初に反応させることにより調製（スキームＢに示す通り）して、立体異性体の混合物としてエチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－エチルシクロペンタン－カルボキシレートを得た。この立体異性体の混合物を、表２中の方法１からの条件を用いて、一般的手順ＡＡに記載した通りに分離して、調製番号Ｚ．１への前駆体である（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－エチルシクロペンタン－カルボキシレートを保持時間が９．５分であり負の旋光度を有する単一エナンチオマーとして得る。調製番号Ｚ．１への前駆体である（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－エチルシクロペンタン－カルボキシレート（上記に詳述した）を合成する反応順序は、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－エチルシクロペンタン－カルボキシレート（調製番号Ｙ．１およびシクロプロパンスルホニルクロリドからＫ、ＡＡを用いて調製した［表２、方法１、R_t＝９．５分、旋光度＝負］）への調製および実施例の章にて結果的に説明される。それ故に、調製番号Ｚ．１は次の通りに記載される：一般的手順Ｚを用いて（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（調製番号Ｙ．１およびシクロプロパンスルホニルクロリドからＫ、ＡＡを用いて調製した［表２、方法１、R_t＝９．５分、旋光度＝負］）から調製番号Ｚ．１を調製した。

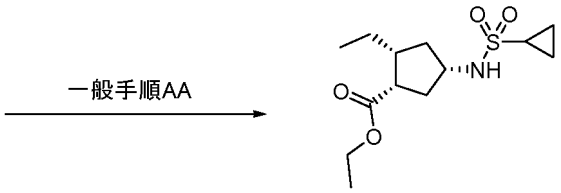
【０４６７】

【化１６２】

スキーム **B**



調製番号Y.1



調製番号Z.1への前駆体

【０４６８】

分析方法

分析データは、以下の手順内である一般的手順の説明中または実施例の表中のいずれかに含めた。別段の断りがない限り、^{1}Ｈ　ＮＭＲデータはいずれも、Ｖａｒｉａｎ　Ｍｅｒｃｕｒｙ　Ｐｌｕｓ　４００ＭＨｚ装置またはＶａｒｉａｎ　Ｉｎｏｖａ　６００　ＭＨｚ装置で収集したものであり、化学シフトは百万分率（ｐｐｍ）で引用している。ＬＣ／ＭＳおよびＨＰＬＣデータは、表１に提供した括弧内の小文字の方法を示す文字を用いて、ＬＣ／ＭＳおよびＨＰＬＣ条件の表を参照したものである。

【０４６９】

【表２】

表１．ＬＣ／ＭＳおよびＨＰＬＣ方法

方法	条件
a	ＬＣ／ＭＳ：勾配は、１．５分で５－６０%Ｂ、次いで２．５分に６０－９５%Ｂ、１．２分間９５%Ｂで保持した（流速１．３ｍＬ／分）。移動相Ａは１０ｍＭのＮＨ$_4$ＯＡｃであり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、４．６ｘ５０ｍｍＭＡＣ－ＭＯＤ　Ｈａｌｏ　Ｃ１８カラム（２．７μｍ粒子）である。検出方法は、ダイオードアレイ（ＤＡＤ）および蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに正／負エレクトロスプレーイオン化である。
b	ＬＣ／ＭＳ：勾配は、１．５分で５－６０%Ｂ、次いで２．５分に６０－９５%Ｂ、１．２分間９５%Ｂで保持した（流速１．３ｍＬ／分）。移動相Ａは１０ｍＭのＮＨ$_4$ＯＡｃであり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、４．６ｘ５０ｍｍＭＡＣ－ＭＯＤ　Ｈａｌｏ　Ｃ８カラム（２．７μｍ粒子）である。検出方法は、ダイオードアレイ（ＤＡＤ）および蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに正／負エレクトロスプレーイオン化である。
c	ＬＣ／ＭＳ：勾配は、０．７５分で５－６０%Ｂ、次いで１．１５分に６０－９５%Ｂ、０．７５分間９５%Ｂで保持した（流速１．３ｍＬ／分）。移動相Ａは１０ｍＭのＮＨ$_4$ＯＡｃであり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、４．６ｘ５０ｍｍＭＡＣ－ＭＯＤ　Ｈａｌｏ　Ｃ８カラム（２．７μｍ粒子）であった。検出方法は、ダイオードアレイ（ＤＡＤ）および蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに正／負エレクトロスプレーイオン化である。
d	ＨＰＬＣ：勾配は、４０分かけて５－１００%Ｂ、５分間１００%で保持し、５%Ｂに２分戻し、４分間５%Ｂで保持した（流速２１ｍＬ／分）。移動相Ａは５０ｍＭのＮＨ$_4$ＯＡｃ（ｐＨ４．５）であり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、２１．２ｘ２５０ｍｍ　Ｈｙｐｅｒｓｉｌ　Ｃ１８　ＨＳカラム（８μｍ粒子）であった。検出方法はＵＶであった。
e	ＨＰＬＣ：勾配は、３分かけて１－５%Ｂ、次いで６分かけて５－５５%Ｂにし、０．１０分間５５%Ｂで保持し、次いで１．５分かけて５５－９５%Ｂであった（流速２２．５ｍＬ／分）。移動相Ａは５０ｍＭのＮＨ$_4$ＯＡｃ（ｐＨ４．５）であり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであり、クロマトグラフィーに使用したカラムは１９ｘ５０ｍｍ　Ｗａｔｅｒｓ　Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム（５μｍ粒子）であり、検出方法は、フォトダイオードアレイＤＡＤおよびＷａｔｅｒｓ　ＺＱ　２０００質量分析計である。
f	ＨＰＬＣ：勾配は、９分かけて１０－７５%Ｂ、０．１０分間７５%Ｂで保持し、次いで１．５分かけて７５－１００%Ｂであった（流速２２．５ｍＬ／分）。移動相Ａは５０ｍＭのＮＨ$_4$ＯＡｃ（ｐＨ４．５）であり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであり、クロマトグラフィーに使用したカラムは１９ｘ５０ｍｍ　Ｗａｔｅｒｓ　Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム（５μｍ粒子）であり、検出方法は、フォトダイオードアレイＤＡＤおよびＷａｔｅｒｓ　ＺＱ　２０００質量分析計であった。
g	ＨＰＬＣ：勾配は、２．５分かけて１０%Ｂ、次いで０．５０分かけて１０－１５%Ｂ、次いで３分かけｔ１５－７５%Ｂ、次いで３．１０分かけて７５－８５%Ｂ、次いで１．５分かけて８５－１００%Ｂであった。（流速２２．５ｍＬ／分）。移動相Ａは５０ｍＭのＮＨ$_4$ＯＡｃ（ｐＨ４．５）であり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであり、クロマトグラフィーに使用したカラムは１９ｘ５０ｍｍ　Ｗａｔｅｒｓ　Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム（５μｍ粒子）であり、検出方法は、Ｗａｔｅｒｓ　２９９６フォトダイオードアレイＤＡＤおよびＷａｔｅｒｓ　ＺＱ　２０００質量分析計であった。

方法	条件
h	ＨＰＬＣ：勾配は、９．００分かけて１０－８５%Ｂ、次いで０．１０分かけて８５－９５%Ｂ、次いで１．５０分間９５%Ｂで保持した（流速２５．０ｍＬ／分）。移動相Ａは５０ｍＭのNH_4ＯＡｃ（ｐＨ４．５）であり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであり、クロマトグラフィーに使用したカラムは１９ｘ５０ｍｍ Ｗａｔｅｒｓ Ａｔｌａｎｔｉｓ Ｔ３ ＯＢＤ Ｃ１８カラム（５μｍ粒子）であり、検出方法は、Ｗａｔｅｒｓ ２９９６フォトダイオードアレイＤＡＤおよびＷａｔｅｒｓ ＺＱ ２０００質量分析計であった。
i	ＨＰＬＣ：勾配は、４５分かけて１０－３５%Ｂであった（流速２５ｍＬ／分）。移動相Ａは５０ｍＭのNH_4ＯＡｃ（ｐＨ４．５）であり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、２１．２ｘ２５０ｍｍ Ｈｙｐｅｒｓｉｌ Ｃ１８ ＨＳカラム（８μｍ粒子）であった。検出方法はＵＶであった。
j	ＨＰＬＣ：勾配は、２５分かけて５－７５%Ｂであった（流速２１ｍＬ／分）。移動相Ａは５０ｍＭのNH_4ＯＡｃ（ｐＨ４．５）であり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、２１．２ｘ２５０ｍｍ Ｈｙｐｅｒｓｉｌ Ｃ１８ ＨＳカラム（８μｍ粒子）であった。検出方法はＵＶであった。
k	ＨＰＬＣ：勾配は、３０分かけて２０－４０%Ｂであった（流速２１ｍＬ／分）。移動相Ａは５０ｍＭのNH_4ＯＡｃ（ｐＨ４．５）であり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、２１．２ｘ２５０ｍｍ Ｈｙｐｅｒｓｉｌ Ｃ１８ ＨＳカラム（８μｍ粒子）であった。検出方法はＵＶであった。
l	ＨＰＬＣ：勾配は、３０分かけて０－１００%Ｂであった（流速２１ｍＬ／分）。移動相Ａは５０ｍＭのNH_4ＯＡｃ（ｐＨ４．５）であり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、２１．２ｘ２５０ｍｍ Ｈｙｐｅｒｓｉｌ Ｃ１８ ＨＳカラム（８μｍ粒子）であった。検出方法はＵＶであった。
m	ＨＰＬＣ：勾配は、５%Ｂ、５分間保持し、４０分かけて５－１００%Ｂ、５分間１００%で保持し、５%Ｂに２分戻し、４分間５%Ｂで保持した（流速２１ｍＬ／分）。移動相Ａは５０ｍＭのNH_4ＯＡｃ（ｐＨ４．５）であり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、２１．２ｘ２５０ｍｍ Ｈｙｐｅｒｓｉｌ Ｃ１８ ＨＳカラム（８μｍ粒子）であった。検出方法はＵＶであった。
n	ＬＣ／ＭＳ：勾配は、０．６０分で５－６０%Ｂ、次いで１．０分に６０－９５%Ｂ、０．３０分間９５%Ｂで保持した（流速１．２５ｍＬ／分）。移動相Ａは１０ｍＭのNH_4ＯＡｃであり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、２．１ｘ３０ｍｍ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＨＳＳ Ｔ３カラム（１．８μｍ粒子）である。検出方法は、ダイオードアレイ（ＤＡＤ）および蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに正／負エレクトロスプレーイオン化である。
o	ＬＣ／ＭＳ：勾配は、１．１５分で６０－９５%Ｂ、３分間９５%Ｂで保持した（流速１．３ｍＬ／分）。移動相Ａは１０ｍＭのNH_4ＯＡｃであり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、４．６ｘ５０ｍｍ ＭＡＣ－ＭＯＤ Ｈａｌｏ Ｃ８カラム（２．７μｍ粒子）である。検出方法は、ダイオードアレイ（ＤＡＤ）および蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに正／負エレクトロスプレーイオン化である。
p	ＬＣ／ＭＳ：勾配は、５%Ｂ、０．２分間保持し、１．７分かけて５－９５%Ｂ、１．３分間９５%で保持し、０．０１分内で５%Ｂに戻した（流速２．３ｍＬ／分）。移動相Ａは水（０．０５%ＴＦＡ）であり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮ（０．０５%ＴＦＡ）であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、４．６ｘ５０ｍｍ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８カラム（３．５μｍ粒子）であった。温度５０℃。検出方法はＵＶであった。
q	ＨＰＬＣ：勾配は、１０分かけて１０－７５%Ｂであった（流速２２．５ｍＬ／分）。移動相Ａは５０ｍＭのNH_4ＯＡｃ（ｐＨ４．５）であり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであり、クロマトグラフィーに使用したカラムは、１９ｘ５０ｍｍ Ｗａｔｅｒｓ Ａｔｌａｎｔｉｓ Ｔ３ ＯＢＤ Ｃ１８カラム（５μｍ粒子）であり、検出方法はフォトダイオードアレイＤＡＤおよびＷａｔｅｒｓ ＺＱ ２０００質量分析計であった。

方法	条件
r	ＬＣ／ＭＳ：勾配は、１．８０分で８０－６５%Ｂ、次いで２．８０分に６５－４０%Ｂ、更に１．２０分間４０%で保持した（流速１．３ｍＬ／分）。クロマトグラフィーに使用したカラムは、４．６ｘ５０mm　Ｘ－ｂｒｉｄｇｅ親水性相互作用（ＨＩＬＩＣ）カラム（３．５μm粒子）である。移動相Ａは１０mM酢酸アンモニウムであり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのアセトニトリルであった。検出方法は、ダイオードアレイ（ＤＡＤ）および蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに正／負エレクトロスプレーイオン化である。
s	ＨＰＬＣ：勾配は、１５分かけて０－１００%Ｂ、１５分間１００%で保持した（流速２１ｍＬ／分）。移動相Ａは５０mMのNH_4OAc（ｐＨ４．５）であり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、２１．２ｘ２５０mm　Ｈｙｐｅｒｓｉｌ　Ｃ１８　ＨＳカラム（８μm粒子）であった。検出方法はＵＶであった。
t	ＨＰＬＣ：勾配は、２分かけて２４%Ｂ、次いで７．６分かけて２４－５５%Ｂ、次いで１分かけて５５－９８%Ｂであった（流速２５ｍＬ／分）。移動相Ａは５０mMのNH_4OAc（ｐＨ４．５）であり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであり、クロマトグラフィーに使用したカラムは、１９ｘ５０mm　Ｗａｔｅｒｓ　Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム（５μm粒子）であり、検出方法はＷａｔｅｒｓ　２９９６フォトダイオードアレイＤＡＤおよびＷａｔｅｒｓ　ＺＱ　２０００質量分析計であった。
u	ＬＣ／ＭＳ：勾配は、０－０．１分１０%Ａ、０．１－１．１分１０－１００%Ａ、１．１－１．３分１００%Ａ、次いで１．３－１．４分１００－１０%Ａであった。流速は１ｍＬ／分であった。移動相ＡはＨＰＬＣグレードのアセトニトリルであり、移動相Ｂは水中０．１%トリフルオロ酢酸であった。使用したカラムは、５５℃の温度でＷａｔｅｒｓ　ＢＥＨ　Ｃ８、１．７μｍ（２．１mm×３０mm）であった。検出方法は、ダイオードアレイ（ＤＡＤ）および蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに正ＡＰＣＩイオン化であった。
v	勾配は、０－０．１分１０%Ａ、０．１－２．６分１０－１００%Ａ、２．６－２．９分１００%Ａ、２．９－３．０分１００－１０%Ａ、次いで０．５分ポストラン遅延。流速は２ｍＬ／分であった。移動相ＡはＨＰＬＣグレードのアセトニトリルであり、移動相Ｂは水中０．１%トリフルオロ酢酸であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、５５℃の温度でＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃｏｍｂｉ－ＨＴＳ　Ｃ８（２）　５μｍ　１００Å（２．１mm×５０mm）であった。検出方法は、ダイオードアレイ（ＤＡＤ）および蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに正ＡＰＣＩイオン化であった。
w	ＨＰＬＣ：勾配は、３．５分かけて１５%Ｂ、次いで６．１分かけて１５－４６%Ｂ、次いで１．２分かけて４６－９８%Ｂであった（流速２５ｍＬ／分）。移動相Ａは５０mMのNH_4OAc（ｐＨ４．５）であり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであり、クロマトグラフィーに使用したカラムは、１９ｘ５０mm　Ｗａｔｅｒｓ　Ａｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３　ＯＢＤ　Ｃ１８カラム（５ミクロン粒子）であり、検出方法はＷａｔｅｒｓ　２９９６フォトダイオードアレイＤＡＤおよびＷａｔｅｒｓ　ＺＱ　２０００質量分析計であった。
x	ＨＰＬＣ：勾配は、５分かけて０－８０%Ｂ、４分間８０%で保持、９０%Ｂで０．１分、次いで２．９分間９０から０%Ｂ、２分間０%Ｂで保持した（流速１ｍＬ／分）。移動相Ａは水中０．１%H_3PO_4であり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、４．６ｘ１５０mm　Ａｓｃｅｎｔｉｓ　Ｅｘｐｒｅｓｓカラム（２．８μm粒子）であった。検出方法はＵＶであった。
y	ＨＰＬＣ：勾配は、４５分かけて０－５０%Ｂであった（流速２５ｍＬ／分）。移動相Ａは５０mMのNH_4OAc（ｐＨ４．５）であり、移動相ＢはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、２１．２ｘ２５０mm　Ｈｙｐｅｒｓｉｌ　Ｃ１８　ＨＳカラム（８μm粒子）であった。検出方法はＵＶであった。

【０４７０】

【表３】

表２．キラルＨＰＬＣ方法

方法	条件
１	２５分間定組成５０%Ａ（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＨＰＬＣグレードのＭｅＯＨとＥｔＯＨ（２００プルーフ）との５０：５０混合物であり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
２	１３分間定組成１００%ＥｔＯＨ（２００プルーフ）（流速１０ｍＬ／分）。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
３	１０－２３分間定組成２０%Ａ（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Ｂは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
４	２５分間定組成７０%Ａ（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Ｂは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
５	２０分間定組成５０%Ａ（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
６	１８分間定組成２５%Ａ（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＨＰＬＣグレードのＭｅＯＨとＥｔＯＨ（２００プルーフ）との５０：５０混合物であり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
７	１８分間定組成３０%Ａ（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＨＰＬＣグレードのＭｅＯＨとＥｔＯＨ（２００プルーフ）との５０：５０混合物であり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
８	勾配は、１６分で１５－５４%Ａ、次いでステップ０．５分で９０%Ａへのステップ、４．３分間９０%で保持した（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＨＰＬＣグレードのＭｅＯＨとＥｔＯＨ（２００プルーフ）との５０：５０混合物であり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
９	勾配は、１６分で１０－７０%Ａ、次いで９分間１０%Ａで再度平衡化した（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、ＵＶ、λ＝３１５ｎｍであった。

方法	条件
１０	勾配は、１９分で１０－５０%A、２分間５０%で保持した（流速２０mL／分）。移動相AはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
１１	２０分間定組成６０%A（流速２０mL／分）。移動相AはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、ＵＶ、λ＝３００ｎmであった。
１２	２５分間定組成３０%A（流速２０mL／分）。移動相AはＨＰＬＣグレードのＩＰＡであり、移動相Bは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
１３	２０分間定組成２０%A（流速２０mL／分）。移動相AはＨＰＬＣグレードのＩＰＡであり、移動相Bは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
１４	２０分間定組成１００%ＥｔＯＨ（２００プルーフ）（流速１３mL／分）。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
１５	２０分間定組成５０%A（流速２０mL／分）。移動相AはＨＰＬＣグレードのＩＰＡであり、移動相Bは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
１６	１８分間定組成３０%A（流速２０mL／分）。移動相AはＨＰＬＣグレードのＭｅＯＨとＥｔＯＨ（２００プルーフ）との５０：５０混合物であり、移動相Bは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
１７	勾配は、１９分で１０－５０%A、２分間５０%で保持し、次いで１１分間１０%Aで再度平衡化した（流速２０mL／分）。移動相AはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
１８	勾配は、１９分で１０－５０%A、１．５分間５０%で保持した（流速２０mL／分）。移動相AはＨＰＬＣグレードのＩＰＡであり、移動相Bは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
１９	勾配は、１９分で１０－５０%A、次いで６分間１０%Aで再度平衡化した（流速２０mL／分）。移動相AはＨＰＬＣグレードのＩＰＡであり、移動相Bは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
２０	１６分間定組成４０%A（流速２０mL／分）。移動相AはＨＰＬＣグレードのＩＰＡであり、移動相Bは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。

方法	条件
２１	１５－２５分間定組成４０%Ａ（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
２２	勾配は、１９分で１０－４０%Ａであった（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＢ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
２３	勾配は、１９分で１５－７０%Ａであった（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
２４	１４分間定組成１５%Ａ（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Ｂは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
２５	１０分間定組成３０%Ａ（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＨＰＬＣグレードのＩＰＡであり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＢ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
２６	５分間定組成４０%Ａ、次いで２分で勾配４０から９５%Ａ、１１分間９５%で保持した（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＨＰＬＣグレードのＭｅＯＨとＥｔＯＨ（２００プルーフ）との５０：５０混合物であり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
２７	勾配は、１９分で１０－５０%Ａであった（流速２０ｍＬ／分）で。移動相ＡはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＢ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
２８	３５分間定組成１５%Ａ（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Ｂは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
２９	勾配は、１９分で１０－５０%Ａ、３分間５０%で保持し、次いで１３分間１０%Ａで再度平衡化した（流速１ｍＬ／分）。移動相ＡはＩＰＡであり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、４．６ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
３０	２０分間定組成２０%Ａ（流速１ｍＬ／分）。移動相ＡはＩＰＡであり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、４．６ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、ＵＶ、λ＝２３０ｎmならびに正エレクトロスプレーイオン化であった。
３１	１０分間定組成２０%Ａ（流速２０ｍＬ／分）。移動相Ａはエタノール（２００プルーフ）であり、移動相Ｂは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。

方法	条件
３２	勾配は、１９分で１０－７０%A、次いで１１分間１０%Aで再度平衡化した（流速２０mL／分）。移動相Aはエタノール（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、ＥＬＳＤ検出および旋光度であった。
３３	２０－３０分間定組成３０%A（流速２０mL／分）。移動相Aはエタノール（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
３４	１０－３０分間定組成４０%A（流速２０mL／分）。移動相Aはエタノール（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
３５	２２．５分間定組成１５%A、次いで６０%Aへのステップ、５分間保持した（流速２０mL／分）。移動相AはＨＰＬＣグレードのＩＰＡであり、移動相Bは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、ＵＶ、λ＝３２５ｎmであった。
３６	２０分間定組成４０%A（流速２０mL／分）。移動相AはＨＰＬＣグレードのＭｅＯＨとＥｔＯＨ（２００プルーフ）との５０：５０混合物であり、移動相Bは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
３７	勾配は、１９分で１０－７０%Aであった（流速２０mL／分）。移動相AはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
３８	２５分間定組成３５%A（流速２０mL／分）。移動相AはＨＰＬＣグレードのＩＰＡであり、移動相Bは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
３９	７分間定組成７０%A、次いで３分で勾配７０－９５%A、１２分間９５Aで保持した（流速２０mL／分）。移動相AはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
４０	２５分間定組成２５%A（流速２０mL／分）。移動相AはＨＰＬＣグレードのＩＰＡであり、移動相Bは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、ＵＶ、λ＝３２５ｎmであった。
４１	２５分間定組成１０%A（流速２０mL／分）。移動相AはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、ＵＶ、λ＝３２０ｎmであった。
４２	２０分間定組成２０%A（流速２０mL／分）。移動相AはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。

方法	条件
４３	３０分間定組成１５%Ａ（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＢ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
４４	２５分間定組成２５%Ａ（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Ｂは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
４５	勾配は、２０分で１０－６０%Ａ（流速２０ｍＬ／分）であった。移動相ＡはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
４６	勾配は、１３分で１０－５０%Ａ（流速２０ｍＬ／分）であった。移動相ＡはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
４７	勾配は、１７分で１０－５０%Ａ（流速２０ｍＬ／分）であった。移動相ＡはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
４８	勾配は、１７分で１５－６０%Ａ（流速２０ｍＬ／分）であった。移動相ＡはＨＰＬＣグレードのＭｅＯＨとＥｔＯＨ（２００プルーフ）との５０：５０混合物であり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
４９	１７分間定組成２５%Ａ、次いで６０%Ａへのステップ、１０分間保持した（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＨＰＬＣグレードのＩＰＡであり、移動相Ｂは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、ＵＶ、λ＝３４０ｎｍであった。
５０	２０分間定組成２０%Ａ（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Ｂは、加えた０．１%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＢ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
５１	６０分間定組成１０%Ａ（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＨＰＬＣグレードのＭｅＯＨとＥｔＯＨ（２００プルーフ）との５０：５０混合物であり、移動相Ｂは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
５２	２０分間定組成５０%Ａ（流速２０ｍＬ／分）。移動相ＡはＨＰＬＣグレードのＭｅＯＨとＥｔＯＨ（２００プルーフ）との５０：５０混合物であり、移動相Ｂは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。

方法	条件
５３	勾配は、１８分で３０－７０%A、４分間７０%で保持し、次いで１３分間３０%Aで再度平衡化した（流速２０mL／分）。移動相AはＩＰＡであり、移動相Bは、加えた0．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出ならびに旋光度であった。
５４	３０分間定組成３０%A（流速２０mL／分）。移動相Aはエタノール（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた0．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
５５	３０分間定組成３０%A（流速２０mL／分）。移動相Aはエタノール（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた0．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、（R，R）Ｗｈｅｌｋ－Ｏ１、２１ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
５６	３０分間定組成３５%A（流速２０mL／分）。移動相Aはエタノール（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた0．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
５７	３０分間定組成３０%A（流速２０mL／分）。移動相AはＨＰＬＣグレードのＭｅＯＨとＥｔＯＨ（２００プルーフ）との５０：５０混合物であり、移動相Bは、加えた0．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
５８	１１分間定組成１５%A、次いで0．５分で５０%Aへのステップ、４．５分間で保持した（流速２０mL／分）。移動相AはＨＰＬＣグレードのエタノール（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた0．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
５９	勾配は、１７分で１０－９５%A、２分間９５%で保持した（流速２０mL／分）。移動相AはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた0．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
６０	１０分間定組成２０%A、次いで0．５分で６０%Aへのステップ、５．５分間６０%で保持した（流速２０mL／分）。移動相AはＨＰＬＣグレードのＩＰＡであり、移動相Bは、加えた0．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
６１	勾配は２８分で１０－２０%A、２分間２０%で保持し、次いで５分で２０－７０%Aであった（流速２０mL／分）。移動相AはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた0．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
６２	３０分間定組成２２%A（流速２０mL／分）。移動相AはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた0．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＢ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。

方法	条件
６３	３０分間定組成２５%A（流速２０mL／分）。移動相AはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＢ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
６４	３０分間定組成６５%A（流速２０mL／分）。移動相Aはエタノール（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、（R，R）Ｗｈｅｌｋ－Ｏ１、２１ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
６５	６分間定組成６５%A、次いで０．５分で９０%Aへのステップ、６．５分間９０%で保持した（流速２０mL／分）。移動相Aはエタノール（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、（R，R）Ｗｈｅｌｋ－Ｏ１、２１ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
６６	３０分間定組成３０%A（流速２０mL／分）。移動相AはＨＰＬＣグレードのＩＰＡであり、移動相Bは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
６７	８分間定組成５５%A、次いで１分で９０%Aへのステップ、７分間９０で保持した（流速２０mL／分）。移動相AはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
６８	勾配は、４分で６０－９０%A、６分間９０%で保持した（流速２０mL／分）。移動相AはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
６９	１２分間定組成２０%A、次いで０．５分で５０%Aへのステップ、３．５分間５０%で保持した（流速２０mL／分）。移動相AはＥｔＯＨ（２００プルーフ）であり、移動相Bは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＡ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。
７０	勾配は、１０分かけて２０－５０%Bであった（流速０．６mL／分）。移動相Aは１０mM　KH_2PO_4緩衝液（ｐＨ＝６．９）であり、移動相BはＨＰＬＣグレードのＭｅＣＮであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、４．６ｘ１５０mm　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＳ－ＲＨ、Ｄｉａｃｅｌカラムであった。検出方法はＵＶであった。
７１	勾配は、３７分で１５－８５%A、０．５分間８５%Aで保持した（流速２０mL／分）。移動相AはＨＰＬＣグレードのＩＰＡであり、移動相Bは、加えた０．１２%ジエチルアミンを含むＨＰＬＣグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Ｄａｉｃｅｌ　ＩＣ、２０ｘ２５０mmカラム（５μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ＥＬＳＤ）検出および／またはＵＶ（可変波長）ならびに旋光度であった。

【０４７１】

精製方法

一般的手順に関し、中間体および最終化合物を、同業者に知られている何れかの技術または技術の組合せにより精製することができる。非限定的である例は、固体相（例えばシリカゲル、アルミナ、など）および所望の化合物を溶離する溶媒（または溶媒の組合せ）（例えばヘプタン、ＥｔＯＡｃ、ＤＣＭ、ＭｅＯＨ、ＭｅＣＮ、水、など）を用いるフラッシュクロマトグラフィー；固体相（例えばシリカゲル、アルミナなど）および所望の化合物を溶離する溶媒（または溶媒の組合せ）（例えばヘプタン、ＥｔＯＡｃ、ＤＣＭ、ＭｅＯＨ、ＭｅＣＮ、水、など）を用いる分取ＴＬＣ；逆相ＨＰＬＣ（多少の非限定的条件

に関しては表１を参照のこと）；適切な溶媒または溶媒（例えばＭｅＯＨ、ＥｔＯＨ、ＩＰＡ、ＥｔＯＡｃ、トルエン、など）の組合せ、もしくは溶媒の組合せ（例えばＥｔＯＡｃ／ヘプタン、ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ、など）からの再結晶；固体相および所望の化合物を溶離する適切な溶媒（多少の非限定的条件に関しては表２を参照のこと）を用いるキラルＬＣ；固体相および適切な修飾剤（例えば、ジエチルアミン、ＴＦＡなどの更なる修飾剤を含むかまたは含まないＭｅＯＨ、ＥｔＯＨ、ＩＰＡ、など）を含むCO_2を用いるキラルＳＦＣ；溶媒の組合せ（例えばＤＭＦ／水、ＤＭＳＯ／ＤＣＭ、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン、など）からの沈殿物；適切な溶媒（例えばＥｔＯＡｃ、ＤＣＭ、ＭｅＣＮ、ＭｅＯＨ、ＥｔＯＨ、ＩＰＡ、ｎ－ＩＰＡ、など）を用いる摩砕；適切な非混和液（例えばＤＣＭ／水、ＥｔＯＡｃ／水、ＤＣＭ／飽和$NaHCO_3$水溶液、ＥｔＯＡｃ／飽和$NaHCO_3$水溶液、ＤＣＭ／１０％ＨＣｌ水溶液、ＥｔＯＡｃ／１０％ＨＣｌ水溶液、など）を用いて、液および洗液に化合物を溶解することによる抽出；蒸留（例えば単蒸留、分別蒸留、クーゲルロール蒸留、など）；適切な温度、キャリアーガスおよび流速を用いるガスクロマトグラフィー；適切な温度および圧力での昇華；溶媒（例えばヘプタン、ヘキサン、ＥｔＯＡｃ、ＤＣＭ、ＭｅＯＨ、など）または溶媒の組合せを用い、媒体（例えばフロリジル（登録商標）、アルミナ、セライト（登録商標）、シリカゲル、など）を通しての濾過；固体担体（樹脂ベースの、例えばイオン交換樹脂）を用いてのまたは用いない塩形成を含む。所定の化合物は、特定の塩形成精製方法を使用せずに塩として単離することができる。例えば、水性ＴＦＡ緩衝液を用いる逆相ＨＰＬＣで精製を行う場合、ＴＦＡ塩を単離することができる。これらの技術の詳細は、以下の参考文献に見ることができる：Ｇｏｒｄｏｎ、Ａ．Ｊ．およびＦｏｒｄ、Ｒ．Ａ．「Ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔ’ｓ Ｃｏｍｐａｎｉｏｎ」、１９７２年；Ｐａｌｌｅｒｏｓ、Ｄ．Ｒ．「Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、２０００年；Ｓｔｉｌｌ、Ｗ．Ｃ．、Ｋａｈｎ およびＭ．Ｍｉｔｒａ、Ａ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９７８年、４３巻、２９２３頁；Ｙａｎ、Ｂ．「Ａｎａｌｙｓｉｓ ａｎｄ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ Ｍｅｔｈｏｄ ｉｎ Ｃｏｍｂｉｎａｔｏｒｉａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、２００３年；Ｈａｒｗｏｏｄ、Ｌ．Ｍ．、Ｍｏｏｄｙ、Ｃ．Ｊ．およびＰｅｒｃｙ、Ｊ．Ｍ．「Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｓｔａｎｄａｒｄ ａｎｄ Ｍｉｃｒｏｓｃａｌｅ、２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ」、１９９９年；Ｓｔｉｃｈｌｍａｉｒ、Ｊ．Ｇ．およびＦａｉｒ、Ｊ．Ｒ．「Ｄｉｓｔｉｌｌａｔｉｏｎ；Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅｓ」、１９９８年；Ｂｅｅｓｌｅｙ、Ｔ．Ｅ．およびＳｃｏｔｔ、Ｒ．Ｐ．Ｗ．「Ｃｈｉｒａｌ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ」、１９９９年；Ｌａｎｄｇｒｅｂｅ、Ｊ．Ａ．「Ｔｈｅｏｒｙ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｉｎ ｔｈｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ、４ｔｈ Ｅｄ．」、１９９３年；Ｓｋｏｏｇ、Ｄ．Ａ．およびＬｅａｒｙ、Ｊ．Ｊ．「Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔａｌ Ａｎａｌｙｓｉｓ、４ｔｈ Ｅｄ．」、１９９２年；Ｇ．Ｓｕｂｒａｍａｎｉａｎ、「Ｃｈｉｒａｌ Ｓｅｐａｒａｔｉｏｎ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ、３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ」、２００７年；Ｙ．Ｋａｚａｋｅｖｉｃｈ、Ｒ．Ｌｏｂｒｕｔｔｏ、「ＨＰＬＣ ｆｏｒ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｔｉｓｔｓ」、２００７年。

【実施例】

【０４７２】

調製および実施例

それぞれの一般的手順に使用した一般的合成方法は、指定された一般的手順を用いて合成した化合物の説明に従い、およびそれを含むものである。下記の具体的な条件および試薬のいずれも、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではなく、例示のみを目的として提供されるものである。全ての出発物は、化学名の後に別段の断りがない限り、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（ＦｌｕｋａおよびＤｉｓｃｏｖｅｒｙ ＣＰＲを含む）から市販されている。記載した試薬／反応剤名は、市販されている容器に名付けられているままか、またはＩＵＰＡＣ会議、ＣａｍｂｒｉｄｇｅＳｏｆｔ（登録商標）ＣｈｅｍＤｒａｗ Ｕｌｔｒａ ９．０．７、ＣａｍｂｒｉｄｇｅＳｏｆｔ（登録商標）Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ

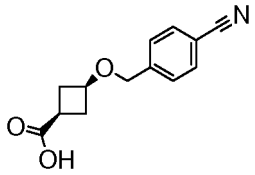
Ｅ－Ｎｏｔｅｂｏｏｋ　９．０．１２７、またはＡｕｔｏＮｏｍ　２０００により生み出されたままかである。塩として指定した化合物（例えば塩酸塩、酢酸塩）は、１モル当量より多い塩を含んでいてよい。市販されているエナンチオマー的に純粋な出発物または立体化学的に明確にされている中間体を用いることにより、もしくはＸ線回折により、絶対立体化学が決定されてきた本発明の化合物は、実施例番号の後ろに星印を付けることにより表示している。

【０４７３】

調製番号１：ｃｉｓ－３－（４－シアノベンジルオキシ）シクロブタンカルボン酸

【０４７４】

【化１６３】

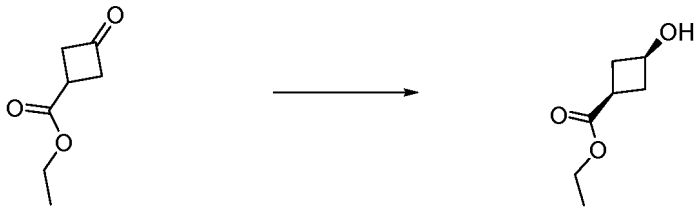


【０４７５】

ステップＡ：ｃｉｓ－エチル３－ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート

【０４７６】

【化１６４】



【０４７７】

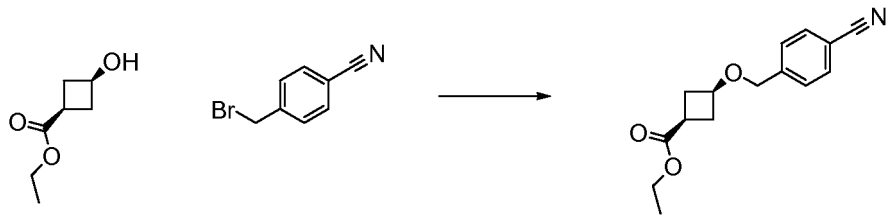
エチル３－オキソシクロブタンカルボキシレート（２．９０ｇ、２０．４ｍｍｏｌ、Ｐａｒｋｗａｙ）のＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中溶液を、周囲温度で$NaBH_4$（０．７７ｇ、２０ｍｍｏｌ）で処理した。反応物を約１時間撹拌し、次いで２Ｎ　ＨＣｌ水溶液を加えてｐＨを約２に調節した。反応物を真空中で濃縮した。反応物をＤＣＭ（５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣をＤＣＭ中２０－４０％ＥｔＯＡｃを用いるシリカゲル（８０ｇ）上で精製して、ｃｉｓ－エチル３－ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート（２．７５ｇ、６６％）を透明油として得た：^1H　ＮＭＲ（$DMSO-d_6$）δ５．１７（ｄ，１Ｈ）、４．０９－３．９９（ｍ，２Ｈ）、３．９９－３．９０（ｍ，１Ｈ）、２．５７－２．４７（ｍ，１Ｈ）、２．４２－２．２９（ｍ，２Ｈ）、１．９８－１．８９（ｍ，２Ｈ）、１．１７（ｍ，３Ｈ）。

【０４７８】

ステップＢ：ｃｉｓ－エチル３－（４－シアノベンジルオキシ）シクロブタンカルボキシレート

【０４７９】

【化１６５】



【０４８０】

ｃｉｓ－エチル３－ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート（０．１７ｇ、１．２ｍ

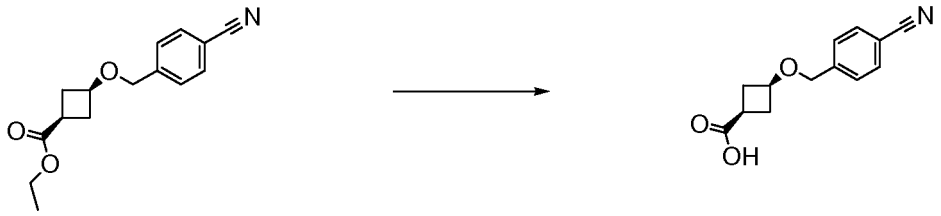
ｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中溶液に、K_2CO_3（０．２４ｇ、１．８ｍｍｏｌ）を、続いて４－（ブロモメチル）ベンゾニトリル（０．２８ｇ、１．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約２５℃で約１６時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）とブライン（５０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、有機層を更にブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、ｃｉｓ－エチル３－（４－シアノベンジルオキシ）－シクロブタンカルボキシレート（０．２９ｇ、９５％）を油として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ７．８２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、２Ｈ）、７．６３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、４．７５（ｓ，２Ｈ）、４．０２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｍ，１Ｈ）、２．５８－２．４５（ｍ，１Ｈ）、２．４１－２．２８（ｍ，２Ｈ）、１．９８－１．８５（ｍ，２Ｈ）、１．２０－１．０８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【０４８１】

ステップＣ：ｃｉｓ－３－（４－シアノベンジルオキシ）シクロブタンカルボン酸

【０４８２】

【化１６６】



【０４８３】

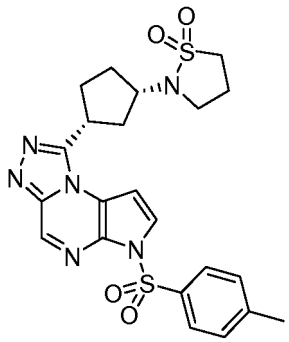
ｃｉｓ－エチル３－（４－シアノベンジルオキシ）シクロブタンカルボキシレート（０．４４ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＨ水溶液（１Ｎ、２．０ｍＬ）を加えた。反応物を約２５℃で約１６時間撹拌した。反応物を１０％ＡｃＯＨ水溶液（２０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層を更にＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮して、ｃｉｓ－３－（４－シアノベンジルオキシ）－シクロブタンカルボン酸（０．２４ｇ、６０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．６７分；ＭＳｍ／ｚ：２３２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４８４】

調製番号２＊：（１Ｓ，３Ｒ）－１－［３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－イソチアゾリジン－２－イル－１，１－ジオキシド］シクロペンタン

【０４８５】

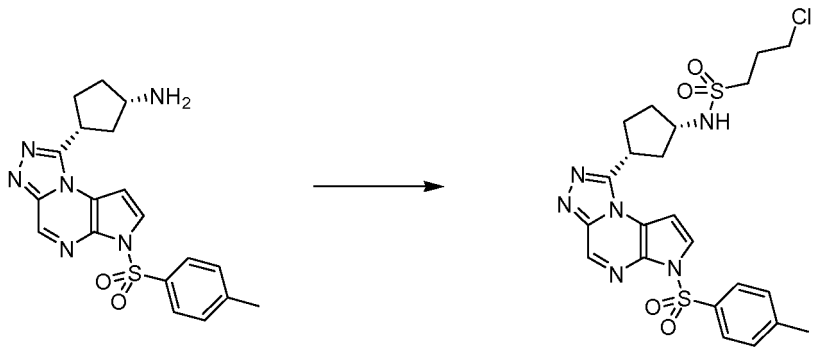
【化１６７】



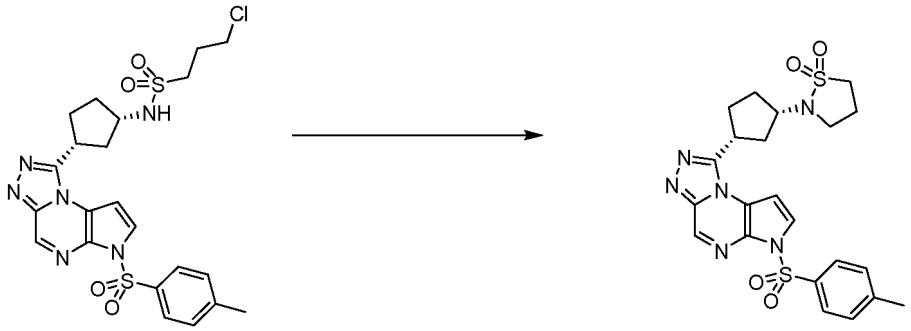
【０４８６】

ステップＡ：３－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）プロパン－１－スルホンアミド

【０４８７】
【化１６８】



【０４８８】
（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン塩酸塩（０．０５ｇ、０．１１ｍｍｏｌ、調製番号Ｂ．１およびＨＣｌからＥを用いて調製した）およびＴＥＡ（０．０３ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中懸濁液に、約０℃で３－クロロプロパン－１－スルホニルクロリド（０．０２ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を約０℃で約１．５時間撹拌した。反応混合物を５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）で希釈し、層を分離した。有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、３－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）プロパン－１－スルホンアミド（０．０５２ｇ、９１％）を茶褐色残渣として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．１８分；ＭＳｍ／ｚ：５３７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０４８９】
ステップＢ：（１Ｓ，３Ｒ）－１－［３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－イソチアゾリジン－２－イル－１，１－ジオキシド］シクロペンタン
【０４９０】
【化１６９】

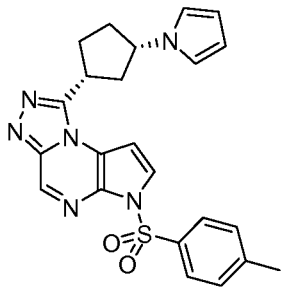


【０４９１】
３－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）プロパン－１－スルホンアミド（０．１１ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（０．０４ｍＬ、０．２７ｍｍｏｌ粗製物）を加えた。反応混合物を周囲温度で約１６時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去して、（１Ｓ，３Ｒ）－１－［３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－イソチアゾリジン－２－イル－１，１－ジオキシド］シクロペンタン（０．１０６ｇ、９９％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．０４分；ＭＳｍ／ｚ：５０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
調製番号３＊：１－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１Ｈ－ピロール－１－イル）シクロペンチ

ル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【０４９２】

【化１７０】



【０４９３】

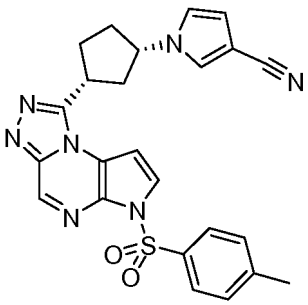
２，５－ジメトキシテトラヒドロフラン（０．１４ｇ、１．１ｍｍｏｌ）の水（３ｍＬ）中溶液を約１００℃で約１．５時間加熱した。溶液を周囲温度に冷却した。（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロ－ペンタンアミン塩酸塩（０．１０ｇ、０．２１ｍｍｏｌ、調製番号Ｂ．１およびＨＣｌからＥを用いて調製した）およびＮａＯＡｃ（０．０５ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中懸濁液を、水溶液に加えた。反応混合物を周囲温度で約１時間撹拌し、続いて更に２，５－ジメトキシテトラヒドロフラン（０．１４ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約４０℃に約１５時間加熱した。更に２，５－ジメトキシテトラヒドロフラン（０．１４ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約４０℃で約８時間、次いで約３５℃で約４８時間撹拌した。反応物をＤＣＭ（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、有機層を水（２×１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、１－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（１Ｈ－ピロール－１－イル）シクロペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．０９５ｇ、９９％）を黄色残渣として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．４２分；ＭＳｍ／ｚ：４４７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４９４】

調製番号４＊：１－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボニトリル

【０４９５】

【化１７１】

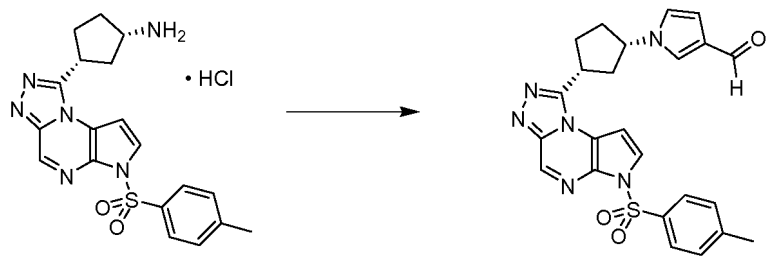


【０４９６】

ステップＡ：１－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルバルデヒド

【０４９７】

【化１７２】



【０４９８】

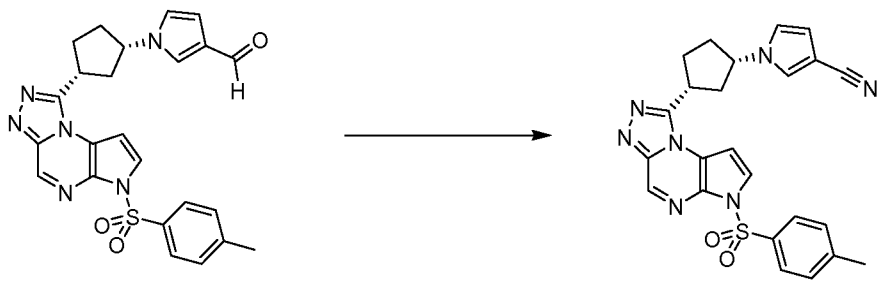
（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン塩酸塩（０．１７５ｇ、０．３７３ｍｍｏｌ、調製番号Ｂ．１およびＨＣｌからＥを用いて調製した）およびＮａＯＡｃ（０．１００ｇ、１．２２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）および水（２ｍＬ）中懸濁液に、２，５－ジメトキシテトラヒドロフラン－３－カルバルデヒド（０．６００ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約４０℃に約２４時間加熱した。反応混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、水（４×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、茶褐色残渣を得た。粗製物をＤＣＭ中２０－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、１－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルバルデヒド（０．０５９ｇ、３３％）を黄色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．１０分；ＭＳｍ／ｚ：４７５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４９９】

ステップＢ：１－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボニトリル

【０５００】

【化１７３】



【０５０１】

１－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルバルデヒド（０．０５０ｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）中溶液に、ヨウ素（０．０８３ｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）およびNH_4OH水溶液（２８－３０重量／容量％、０．７３３ｍＬ、５．２７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約２４時間撹拌した。反応混合物を飽和Na_2SO_3水溶液（３０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈した。層を分配し、有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、１－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボニトリル（０．０５ｇ、１００％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．３３分；ＭＳｍ／ｚ：４７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

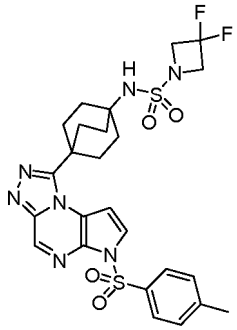
【０５０２】

調製番号５：３，３－ジフルオロ－Ｎ－（４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－

ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド

【０５０３】

【化１７４】

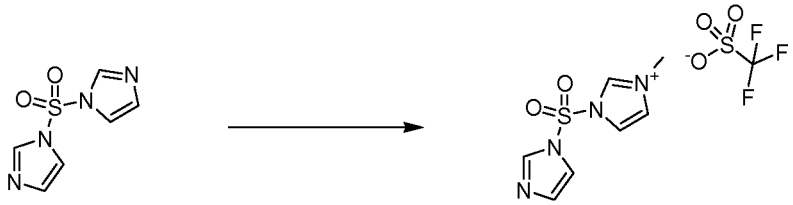


【０５０４】

ステップＡ：１－（１Ｈ－イミダゾール－１－イルスルホニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムトリフルオロメタンスルホネート

【０５０５】

【化１７５】



【０５０６】

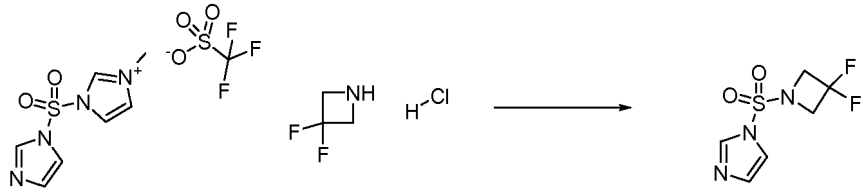
１，１’－スルホニルジイミダゾール（３．５０ｇ、１７．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７５ｍＬ）中溶液に、約０℃でメチルトリフルオロメタンスルホネート（１．９４ｍＬ、１７．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約０℃で約１時間撹拌し、次いで周囲温度に加温し、約５時間撹拌した。固体を真空濾過により集め、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄して、１－（１Ｈ－イミダゾール－１－イルスルホニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムトリフルオロメタンスルホネート（６．３５ｇ、９８％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝０．０８２分；ＭＳｍ／ｚ２１３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５０７】

ステップＢ：１－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イルスルホニル）－１Ｈ－イミダゾール

【０５０８】

【化１７６】



【０５０９】

３，３－ジフルオロアゼチジン塩酸塩（１．００ｇ、７．７２ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．５ｍＬ、８．６ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５ｍＬ）中溶液を約５分間撹拌し、次いで１－（１Ｈ－イミダゾール－１－イルスルホニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムトリフルオロメタンスルホネート（４．２０ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）中溶液に約０℃で加えた。反応混合物を約０℃で約１時間撹拌し、次いで周囲温度に加温し、約１６時間撹拌した。次いで反応混合物を減圧下に濃縮した。粗製

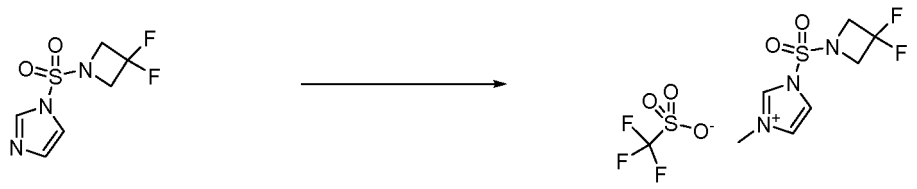
物をＤＣＭ中５－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、１－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イルスルホニル）－１Ｈ－イミダゾール（０．９５ｇ、５５％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．１６分；ＭＳｍ／ｚ２２４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５１０】

ステップＣ：１－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イルスルホニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムトリフルオロメタンスルホネート

【０５１１】

【化１７７】



【０５１２】

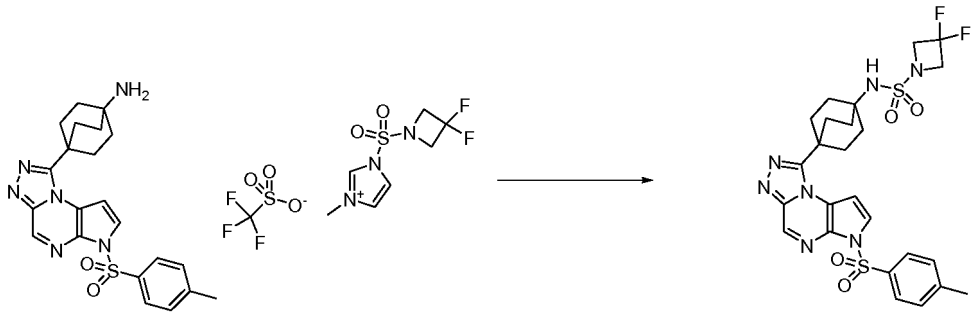
１－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イルスルホニル）－１Ｈ－イミダゾール（０．５００ｇ、２．２４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、約０℃でメチルトリフルオロメタンスルホネート（０．２７ｍＬ、２．４６ｍｍｏｌ）を約３分かけて滴下添加した。反応混合物を約０℃で約２時間撹拌した。固体を真空濾過により集め、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄し、真空下に乾燥して、１－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イルスルホニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムトリフルオロメタンスルホネート（０．７９ｇ、９０％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．１２分；ＭＳｍ／ｚ２３８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５１３】

ステップＤ：３，３－ジフルオロ－Ｎ－（４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド

【０５１４】

【化１７８】



【０５１５】

４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］－オクタン－１－アミン（０．２０ｇ、０．４６ｍｍｏｌ、実施例番号９、ステップＦ）のＭｅＣＮ（５ｍＬ）中溶液に、１－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イルスルホニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムトリフルオロメタンスルホネート（０．１９ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約７０℃に約２４時間加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、有機層を水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗製物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、３，３－ジフルオロ－Ｎ－（４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－

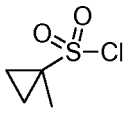
ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド（０．１１９ｇ、３８％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．３２分；ＭＳｍ／ｚ５９２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５１６】

調製番号６：１－メチルシクロプロパン－１－スルホニルクロリド

【０５１７】

【化１７９】

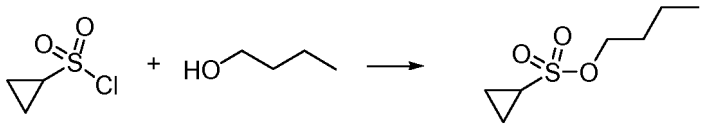


【０５１８】

ステップＡ：ブチルシクロプロパンスルホネート

【０５１９】

【化１８０】



【０５２０】

シクロプロパンスルホニルクロリド（５．００ｇ、３５．６ｍｍｏｌ）のｎ－ＢｕＯＨ（２０ｍＬ）中溶液に、－２０℃でピリジン（５．７５ｍＬ、７１．１ｍｍｏｌ）を滴下添加した。得られた混合物を約１６時間撹拌し、周囲温度にゆっくり加温した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をＤＣＭと水（それぞれ５０ｍＬ）との間で分配した。有機相をブライン（４０ｍＬ）で更に洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、ブチルシクロプロパンスルホネート（４．７ｇ、７４％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ４．２（ｔ，２Ｈ）、２．８２（ｍ，１Ｈ）、１．６４（ｍ，２Ｈ）、１．３５（ｍ，２Ｈ）、１．０８（ｍ，２Ｈ）、１．０１（ｍ，２Ｈ）、０．８９（ｔ，３Ｈ）。

【０５２１】

ステップＢ：ブチル１－メチルシクロプロパン－１－スルホネート

【０５２２】

【化１８１】



【０５２３】

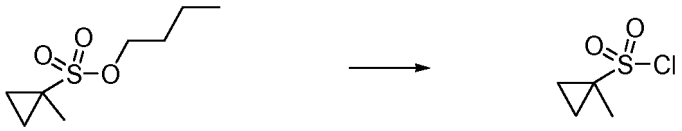
ブチルシクロプロパンスルホネート（１．５ｇ、８．４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８ｍＬ）中溶液に、約－７８℃でｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中１．６Ｍ、５．２６ｍＬ、８．４２ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（０．６８４ｍＬ、１０．９ｍｍｏｌ）を同時に加え、得られた混合物を約－７８℃で約２時間、次いで周囲温度で約２時間撹拌した。飽和NH_4Cl水溶液（７ｍＬ）を加えることにより反応物をクエンチし、層を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で逆抽出し、合わせた有機抽出物を無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（３０分かけてヘプタン中５から２５％ＥｔＯＡｃ）に供して、ブチル１－メチルシクロプロパン－１－スルホネート（０．８ｇ、４９％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ４．１７（ｔ，２Ｈ）、１．６２（ｍ，２Ｈ）、１．４３（ｓ，３Ｈ）、１．３５（ｍ，２Ｈ）、１．２２（ｍ，２Ｈ）、０．９４（ｍ，２Ｈ）、０．８８（ｔ，３Ｈ）。

【０５２４】

ステップＣ：１－メチルシクロプロパン－１－スルホニルクロリド

【０５２５】

【化１８２】



【０５２６】

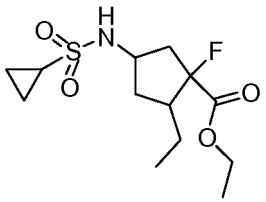
ブチル１－メチルシクロプロパン－１－スルホネート（０．８０ｇ、４．２ｍｍｏｌ）およびチオシアン酸カリウム（０．４０４ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／水（１：１、１０ｍＬ）中混合物を約８時間加熱還流した。反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に濃縮して、粗製のカリウム１－メチルシクロプロパン－１－スルホネートを得、これを塩化チオニル（７ｍＬ）中に懸濁した。ＤＭＦ（０．０５ｍＬ）を加え、混合物を約８時間加熱還流し、次いで冷却した。揮発物を減圧下に除去し、残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、水（１５ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、１－メチルシクロプロパン－１－スルホニルクロリド（０．５６ｇ、８６％）を黄色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１．８２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）、１．７９（ｓ，３Ｈ）、１．１５（ｍ，２Ｈ）。

【０５２７】

調製番号７：エチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－エチル－１－フルオロシクロペンタンカルボキシレート

【０５２８】

【化１８３】



【０５２９】

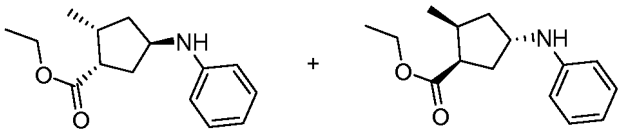
エチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（０．６３０ｇ、２．１８ｍｍｏｌ、調製番号Ｙ．１およびシクロプロパンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）のＴＨＦ（１４．５ｍＬ）中溶液を約－７８℃に冷却し、次いでＬＤＡ（ＴＨＦ／ヘキサン中１．８Ｍ、３．６３ｍＬ、６．５３ｍｍｏｌ）を約３０分かけて反応混合物に滴下添加した。反応混合物を約－７８℃で約５０分間撹拌した後、Ｎ－フルオロ－Ｎ－（フェニルスルホニル）ベンゼンスルホンアミド（２．０６ｇ、６．５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７．３ｍＬ）中溶液を約３０分かけて滴下添加した。反応混合物を約－７８℃で約１時間撹拌し、次いで周囲温度に加温し、約１６時間撹拌した。飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）を加えた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で更に抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中０－６０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－エチル－１－フルオロシクロペンタンカルボキシレート（０．４１ｇ、４６％）を透明油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．１２分；ＭＳｍ／ｚ：３０６（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【０５３０】

調製番号８：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－エチル２－メチル－４－（フェニルアミノ）シクロペンタンカルボキシレートおよび（１Ｒ，２Ｓ，４Ｓ）－エチル２－メチル－４－（フェニルアミノ）シクロペンタンカルボキシレート

【０５３１】

【化１８４】



【０５３２】

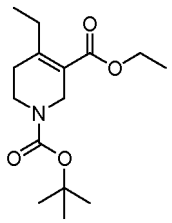
エチル４－ヒドロキシ－２－メチルシクロペンタンカルボキシレート（１．８１ｇ、１０．５ｍｍｏｌ、実施例番号７、ステップＧおよびＮａＢＨ$_4$からＰを用いて調製した）およびピリジン（１．２８ｍＬ、１５．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５２．５ｍＬ）中溶液を約０℃に冷却した。メタンスルホニルクロリド（０．９０ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を周囲温度で約１６時間撹拌し、次いで水（５０ｍＬ）とＤＣＭ（３０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層をＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をアニリン（７８．０ｇ、８４１ｍｍｏｌ）と混合し、約９０℃で約１６時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、ＤＣＭ中２０－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、賦形剤として２９ｍｏｌ％アニリンを含む（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－エチル２－メチル－４－（フェニルアミノ）シクロペンタンカルボキシレートおよび（１Ｒ，２Ｓ，４Ｓ）－エチル２－メチル－４－（フェニルアミノ）シクロ－ペンタンカルボキシレート（２．７３ｇ、７５％）を暗色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．６７分；ＭＳｍ／ｚ：２４８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５３３】

調製番号９：１－ｔｅｒｔ－ブチル３－エチル４－エチル－５，６－ジヒドロピリジン－１，３（２Ｈ）－ジカルボキシレート

【０５３４】

【化１８５】

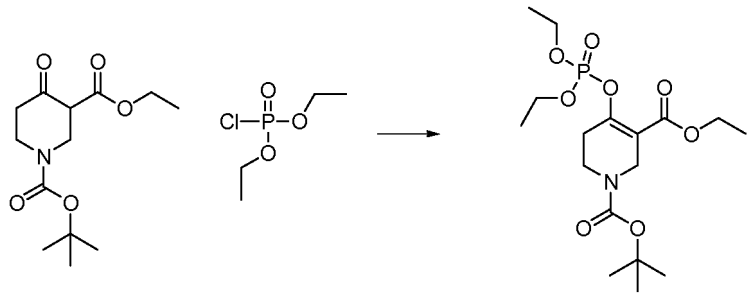


【０５３５】

ステップＡ：１－ｔｅｒｔ－ブチル３－エチル４－（ジエトキシホスホリルオキシ）－５，６－ジヒドロピリジン－１，３（２Ｈ）－ジカルボキシレート

【０５３６】

【化１８６】



【０５３７】

１－ｔｅｒｔ－ブチル３－エチル４－オキソピペリジン－１，３－ジカルボキシレート（１１．５０ｇ、４２．４ｍｍｏｌ、ＡＳＤＩ）のＭＴＢＥ（５００ｍＬ）中溶液に、約－７８℃でＮａＨＭＤＳ（ＴＨＦ中１Ｍ、５３．０ｍＬ、５３．０ｍｍｏｌ）を加えた。約１時間後、ジエチルホスホロクロリデート（７．６２ｍＬ、５３．０ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。約３０分後、反応混合物を周囲温度に加温し、約１６時間撹拌した。反

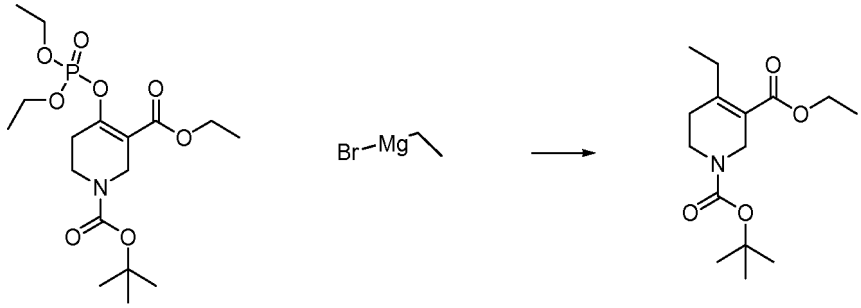
応混合物を飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）との間で分配した。層を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で更に抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、１－ｔｅｒｔ－ブチル３－エチル４－（ジエトキシホスホリルオキシ）－５，６－ジヒドロピリジン－１，３（２Ｈ）－ジカルボキシレート（８．５５ｇ、４９％）を黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．３５分；ＭＳｍ／ｚ：４０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５３８】

ステップＢ：１－ｔｅｒｔ－ブチル３－エチル４－エチル－５，６－ジヒドロピリジン－１，３（２Ｈ）－ジカルボキシレート

【０５３９】

【化１８７】



【０５４０】

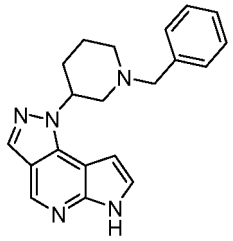
ＣｕＩ（４．２１ｇ、２２．１２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６１．４ｍＬ）中スラリー液に、約０℃でエチルマグネシウムブロミド（ＴＨＦ中１．０Ｍ、４４．２ｍＬ、４４．２ｍｍｏｌ）を滴下添加した。約３０分後、反応混合物を約－７８℃に冷却し、１－ｔｅｒｔ－ブチル３－エチル４－（ジエトキシホスホリルオキシ）－５，６－ジヒドロピリジン－１，３（２Ｈ）－ジカルボキシレート（７．５１ｇ、１８．４３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６１ｍＬ）中溶液をゆっくり加えた。反応混合物を約－７８℃で約１時間撹拌し、次いで約０℃に加温した。反応混合物を約０℃で約１５時間撹拌し、次いで周囲温度に加温し、約１時間撹拌した。反応混合物を約－７８℃に冷却し、飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）をゆっくり加えた。反応混合物を周囲温度に加温し、約１６時間撹拌した。混合物をEt_2O（１００ｍＬ）で抽出した。水層をEt_2O（２×５０ｍＬ）で更に抽出した。有機層を合わせ、飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、ヘプタン中０－３０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、１－ｔｅｒｔ－ブチル３－エチル４－エチル－５，６－ジヒドロピリジン－１，３（２Ｈ）－ジカルボキシレート（０．７８５ｇ、１５％）を透明油として得た：^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ４．２３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．１２（ｓ，２Ｈ）、３．４８（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．５２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．２８（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．５１（ｓ，９Ｈ）、１．３２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）、１．０９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ、３Ｈ）。

【０５４１】

調製番号１０：１－（１－ベンジルピペリジン－３－イル）－１，６－ジヒドロピラゾロ［３，４－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【０５４２】

【化１８８】

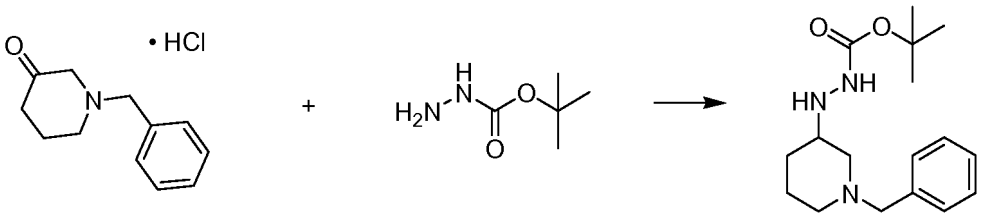


【０５４３】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－ベンジルピペリジン－３－イル）ヒドラジンカルボキシレート

【０５４４】

【化１８９】



【０５４５】

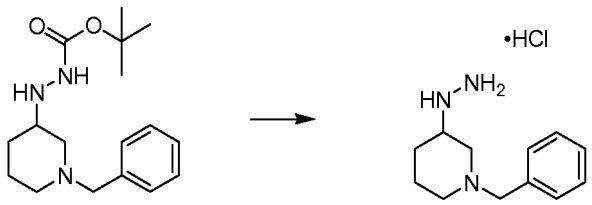
１－ベンジルピペリジン－３－オン塩酸塩（１．００ｇ、４．１０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルヒドラジンカルボキシレート（０．５９６ｇ、４．５１ｍｍｏｌ）およびＡｃＯＨ（０．４７０ｍＬ、８．２１ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（２０ｍＬ）中混合物を周囲温度で約１時間撹拌し、次いで$NaCNBH_3$（０．２５８ｇ、４．１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約１６時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）を加えることにより反応混合物をクエンチした。有機層を分離し、減圧下に濃縮し、ＲＰ－ＨＰＬＣ（表１、方法ｈ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－ベンジルピペリジン－３－イル）ヒドラジンカルボキシレート（１．２５ｇ、１００％）を透明油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．６６分；ＭＳｍ／ｚ：３０６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５４６】

ステップＢ：１－ベンジル－３－ヒドラジニルピペリジン塩酸塩

【０５４７】

【化１９０】



【０５４８】

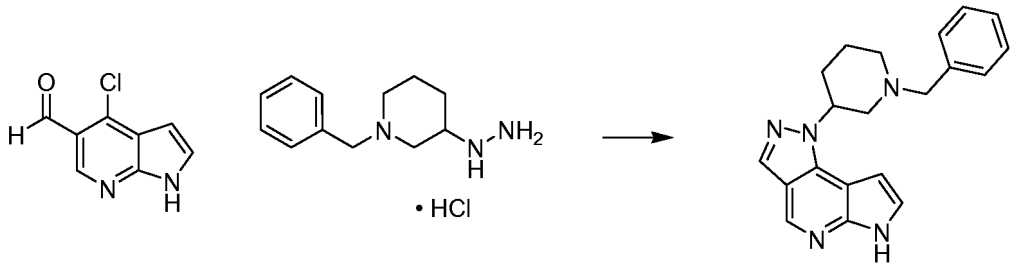
ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－ベンジルピペリジン－３－イル）ヒドラジンカルボキシレート（１．２５ｇ、４．１０ｍｍｏｌ）のＨＣｌ水溶液（６Ｎ、６．８３ｍＬ、４１．０ｍｍｏｌ）中溶液を周囲温度で約８時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去して、粗製の１－ベンジル－３－ヒドラジニルピペリジン塩酸塩（１．４５ｇ、１１２％）を白色固体として得、これを更には精製せずに使用した：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝０．６６分；ＭＳｍ／ｚ：２０６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５４９】

ステップＣ：１－（１－ベンジルピペリジン－３－イル）－１，６－ジヒドロピラゾロ［３，４－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【０５５０】

【化１９１】



【０５５１】

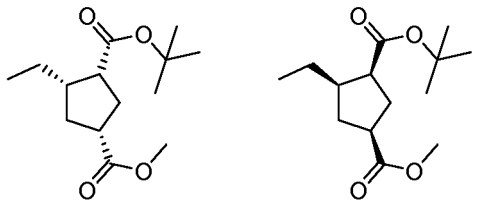
４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド（０．４０ｇ、２．２１ｍｍｏｌ、Ａｄｅｓｉｓ）および１－ベンジル－３－ヒドラジニルピペリジン塩酸塩（１．３９ｇ、４．４３ｍｍｏｌ）をｎ－ＢｕＯＨ（１１．１ｍＬ）中に懸濁した。混合物を約９０℃で約３時間加熱し、次いで約１２０℃で約５時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。残渣をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、１－（１－ベンジルピペリジン－３－イル）－１，６－ジヒドロピラゾロ［３，４－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．１０５ｇ、１４％）を茶褐色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．５３分；ＭＳｍ／ｚ：３３２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５５２】

調製番号１１：ｃｉｓ－３－ｔｅｒｔ－ブチル１－メチル４－エチルシクロペンタン－１，３－ジカルボキシレート

【０５５３】

【化１９２】

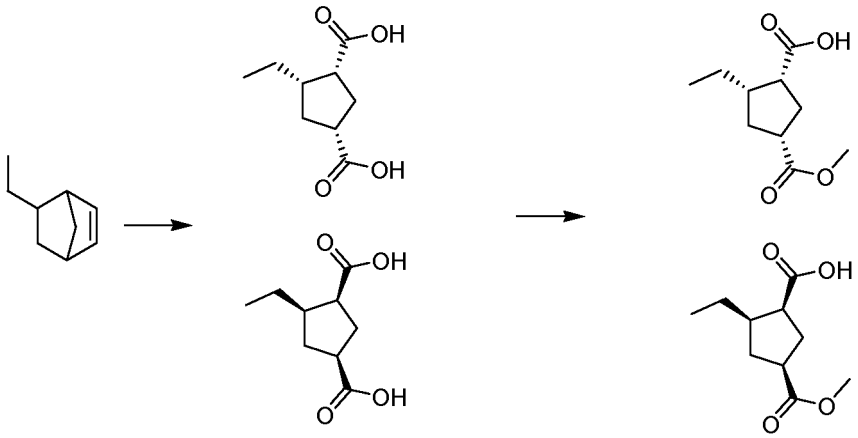


【０５５４】

ステップＡ：ｃｉｓ－２－エチル－４－（メトキシカルボニル）シクロペンタンカルボン酸

【０５５５】

【化１９３】



【０５５６】

塩化ルテニウム（ＩＩＩ）水和物（０．２０３ｇ、０．９００ｍｍｏｌ）を、５－エチルビシクロ［２．２．１］ヘプト－２－エン（５．００ｇ、４０．９ｍｍｏｌ、ＣｈｅｍＳａｍｐＣｏ）および過ヨウ素酸ナトリウム（３５．０ｇ、１６４ｍｍｏｌ）の水（１１

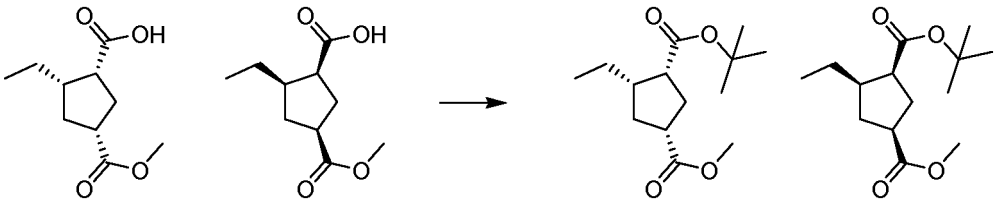
７ｍＬ）、ＭｅＣＮ（７８ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（７８ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を周囲温度で約１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、Et_2O（２×１００ｍＬ）で抽出した。水層をEt_2O（３×１００ｍＬ）で更に抽出した。有機層を合わせ、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をAc_2O（２０ｍＬ、２４ｍｍｏｌ）に溶解し、約４時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。ＭｅＯＨ（４０ｍＬ）を加え、反応混合物を約６時間加熱還流した。溶媒を減圧下に除去して、ｃｉｓ－２－エチル－４－（メトキシカルボニル）シクロペンタンカルボン酸（４．８４ｇ、５９％）を茶褐色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．９１分；ＭＳｍ／ｚ：２０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５５７】

ステップＢ：ｃｉｓ－３－ｔｅｒｔ－ブチル１－メチル４－エチルシクロペンタン－１，３－ジカルボキシレート

【０５５８】

【化１９４】



【０５５９】

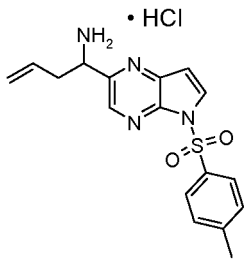
ｃｉｓ－２－エチル－４－（メトキシカルボニル）シクロペンタンカルボン酸（４．５０ｇ、２２．４７ｍｍｏｌ）の$SOCl_2$（８．２０ｍＬ、１１２ｍｍｏｌ）中混合物を周囲温度で約１６時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。得られた残渣をｔ－ＢｕＯＨ（２２．５ｍＬ）に溶解した。反応混合物を周囲温度で約１６時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。残渣を水（５０ｍＬ）およびＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶解した。有機層を分離し、飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、ｃｉｓ－３－ｔｅｒｔ－ブチル１－メチル４－エチルシクロペンタン－１，３－ジカルボキシレート（３．９４ｇ、６８％）を暗茶褐色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．８６分；ＭＳｍ／ｚ：２５７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５６０】

調製番号１２：１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ブト－３－エン－１－アミン塩酸塩

【０５６１】

【化１９５】

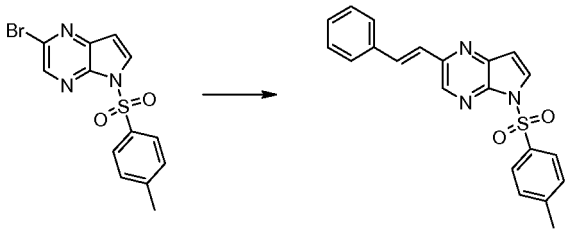


【０５６２】

ステップＡ：（Ｅ）－２－スチリル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【０５６３】

【化１９６】



【０５６４】

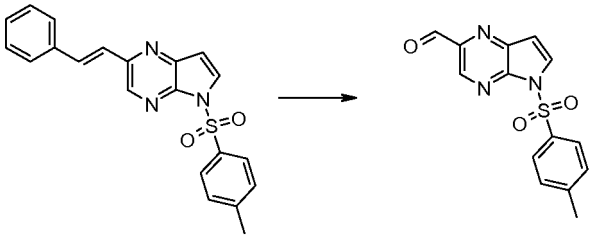
２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３．１ｇ、８．８ｍｍｏｌ、実施例番号１、ステップＢ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・ＤＣＭ（０．７１９ｇ、０．８８０ｍｍｏｌ）および（Ｅ）－スチリルボロン酸（２．６０ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液に、Na_2CO_3（２．３３ｇ、２２．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をアルゴンで約５分間脱気した。反応混合物を約５０℃で加熱した。約２４時間後、更に$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・ＤＣＭ（０．７１９ｇ、０．８８０ｍｍｏｌ）、（Ｅ）－スチリルボロン酸（２．６０ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）およびNa_2CO_3（２．３３ｇ、２２．０ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。約５０℃で約４８時間加熱した後、反応混合物を周囲温度に冷却し、ＤＣＭ（２００ｍＬ）および水（２００ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。５％ＤＣＭを含むヘプタン中２０－６０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、（Ｅ）－２－スチリル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジンを黄色固体として得た（１．２ｇ、３６％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．９９分；ＭＳｍ／ｚ：３７６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５６５】

ステップＢ：５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド

【０５６６】

【化１９７】



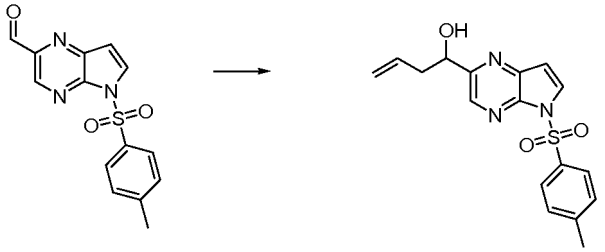
【０５６７】

（Ｅ）－２－スチリル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１．２ｇ、３．２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）および水（２．０ｍＬ）中溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム（２．７３ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）を、続いて四酸化オスミウム（ｔ－ＢｕＯＨ中２．５重量％、４．０１ｍＬ、０．３２０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約１日間撹拌し、次いで更に過ヨウ素酸ナトリウム（２．７３ｇ、１２．７８ｍｍｏｌ）および四酸化オスミウム（ｔ－ＢｕＯＨ中２．５重量％、４．０１ｍＬ、０．３２０ｍｍｏｌ）を加えた。約２日間撹拌した後、１０％$Na_2S_2O_3$水溶液（１００ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）の溶液を加えた。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して固体を得、これをヘプタンで摩砕してベンズアルデヒドを除去した。得られた固体を真空中で乾燥して、５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒドを茶褐色固体として得た（０．７７ｇ、８０％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．０１分；ＭＳｍ／ｚ：３３４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５６８】

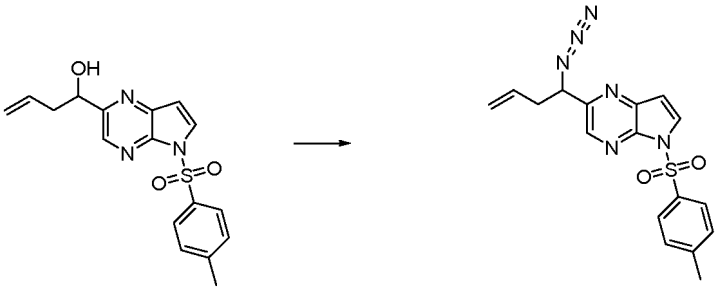
ステップＣ：１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ブト－３－エン－１－オール

【０５６９】
【化１９８】



【０５７０】
５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（５．１ｇ、１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）および水（３３．３ｍＬ）中溶液に、３－ブロモプロプ－１－エン（２．８６ｍＬ、３３．９ｍｍｏｌ）を、続いてインジウム（３．８９ｇ、３３．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約１５時間撹拌し、次いでＨＣｌ水溶液（１Ｎ、１５０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮し、ヘプタン中２０－６０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ブト－３－エン－１－オール（４ｇ、６９％）を濃厚油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．３０分；ＭＳｍ／ｚ：３４４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

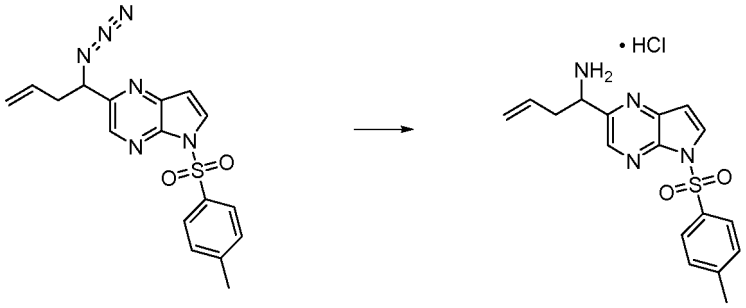
【０５７１】
ステップＤ：２－（１－アジドブト－３－エニル）－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
【０５７２】
【化１９９】



【０５７３】
１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ブト－３－エン－１－オール（０．１４ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、塩化チオニル（０．０４５ｍＬ、０．６１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約８時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃおよび飽和$NaHCO_3$水溶液（それぞれ１０ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製のクロリドをＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、アジ化ナトリウム（０．１５９ｇ、２．４５ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。反応混合物を周囲温度で約１５時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃおよび飽和$NaHCO_3$水溶液（それぞれ１０ｍＬ）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、ヘプタン中１０－６０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、２－（１－アジドブト－３－エニル）－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（０．１５３ｇ、８７％）を油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．８４分；ＭＳｍ／ｚ：３６９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５７４】
ステップＥ：１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ブト－３－エン－１－アミン塩酸塩
【０５７５】

【化２００】



【０５７６】

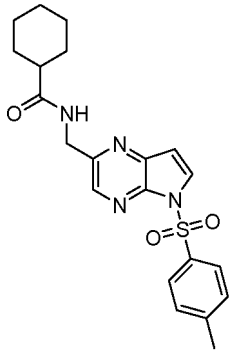
２－（１－アジドブト－３－エニル）－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３．９０ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）中溶液に、トリフェニルホスフィン（３．３３ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約５０℃で約１５時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）に溶解し、ｐＨが約１で維持されるまでＨＣｌ（気体）を加え、続いてEt_2Oを加えて沈殿物を生成させた。約１５時間撹拌した後、沈殿物を濾取して、１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ブト－３－エン－１－アミン塩酸塩（２．５ｇ、６２％）を黄褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８０分；ＭＳｍ／ｚ：３４３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５７７】

調製番号１３：Ｎ－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド

【０５７８】

【化２０１】



【０５７９】

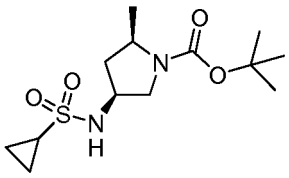
（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（０．５０ｇ、１．４７６ｍｍｏｌ、実施例番号５、ステップＣ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中スラリー液に、シクロヘキサンカルボニルクロリド（０．２２１ｍＬ、１．６２３ｍｍｏｌ）を、続いてＤＩＥＡ（０．６４４ｍＬ、３．６９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約４時間撹拌し、次いで飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）およびＤＣＭ（２０ｍＬ）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、ＤＣＭ中２０－８０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲル（４０ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミド（０．４９ｇ、８０％）を無色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．４０分；ＭＳｍ／ｚ：４１３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５８０】

調製番号１４＊：（２Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシレート

【０５８１】

【化２０２】



【０５８２】

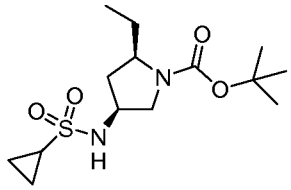
炭素担持２０重量％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（０．６０５ｇ、０．８６２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（７５ｍＬ）中スラリー液に、（２Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－アジド－２－メチルピロリジン－１－カルボキシレート（３．９ｇ、１７ｍｍｏｌ、Ｒｏｓｅｎ、Ｔ．；Ｃｈｕ、Ｄ．Ｔ．Ｗ．；Ｌｉｃｏ、Ｉ．Ｍ．；Ｆｅｒｎａｎｄｅｓ、Ｐ．Ｂ．；Ｍａｒｓｈ、Ｋ．；Ｓｈｅｎ、Ｌ．；Ｃｅｐａ、Ｖ．Ｇ．；Ｐｅｒｎｅｔ、Ａ．Ｇ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８８年、３１巻、１５９８－１６１１頁に記載されている通りに合成した）のＥｔＯＨ（２５ｍＬ）中溶液を加えた。反応混合物を水素でパージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。反応混合物を周囲温度で約２時間撹拌し、次いで濾過し、真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶解し、約０℃に冷却し、ＴＥＡ（６．０１ｍＬ、４３．１ｍｍｏｌ）を、続いてシクロプロパンスルホニルクロリド（２．６７ｇ、１９．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約１５時間撹拌し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５０ｍＬ）を反応混合物に加え、有機層を分離し、真空中で濃縮し、ヘプタン中２０－８０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲル（８０ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、（２Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシレート（２．５５ｇ、４８％）を油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝１．９８ｍｉｎ（ＥＬＳＤ）；ＭＳｍ／ｚ：３０５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５８３】

調製番号１５＊：（２Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－エチルピロリジン－１－カルボキシレート

【０５８４】

【化２０３】



【０５８５】

炭素担持２０重量％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（０．０４４ｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中スラリー液に、（２Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－アジド－２－エチルピロリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、６．２ｍｍｏｌ、Ｒｏｓｅｎ、Ｔ．；Ｃｈｕ、Ｄ．Ｔ．Ｗ．；Ｌｉｃｏ、Ｉ．Ｍ．；Ｆｅｒｎａｎｄｅｓ、Ｐ．Ｂ．；Ｍａｒｓｈ、Ｋ．；Ｓｈｅｎ、Ｌ．；Ｃｅｐａ、Ｖ．Ｇ．；Ｐｅｒｎｅｔ、Ａ．Ｇ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８８年、３１巻、１５９８－１６１１頁に記載されている通りに合成した）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中溶液を加えた。反応混合物を水素でパージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。反応混合物を周囲温度で約４時間撹拌し、次いで濾過し、真空中で濃縮した。残渣をピリジン（３０ｍＬ）に溶解し、シクロプロパンスルホニルクロリド（１．０５ｇ、７．４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約１５時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と飽和ＣｕＳＯ$_4$水溶液（５０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、真空中で濃縮し、ヘプタン中２０－８０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲル（８０ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、（２Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（シ

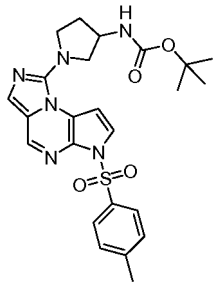
クロプロパンスルホンアミド）－２－エチルピロリジン－１－カルボキシレート（０．９５ｇ、４８％）を油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．１２ｍｉｎ（ＥＬＳＤ）；ＭＳｍ／ｚ：３１９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５８６】

調製番号１６：ｔｅｒｔ－ブチル１－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イルカルバメート

【０５８７】

【化２０４】



【０５８８】

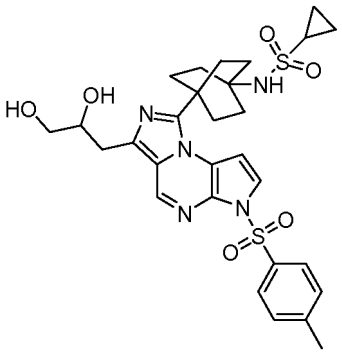
ｔｅｒｔ－ブチル１－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモチオイル）－ピロリジン－３－イルカルバメート（０．５４ｇ、１．０ｍｍｏｌ、調製番号Ｊ．１）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（０．４４４ｍＬ、２．５４ｍｍｏｌ）を、続いて水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテート（０．４７８ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約２時間撹拌し、次いで飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をＤＣＭ中１０－４０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲル（４０ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル１－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イルカルバメート（０．４１１ｇ、８１％）を黄色ガラス状物として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．５０分；ＭＳｍ／ｚ：４９７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５８９】

調製番号１７：Ｎ－（４－（３－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロプロパンスルホンアミド

【０５９０】

【化２０５】



【０５９１】

Ｎ－（４－（３－アリル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ビシクロ－［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロプロパンスルホンアミド（０．２７ｇ、０．４７ｍｍｏｌ、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸［Ｐｒｉｍｅ　Ｏｒｇａ

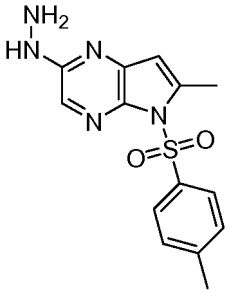
ｎｉｃｓ］を用いてのＥ、シクロプロピルスルホニルクロリドを用いてのＫ、調製番号１２、ＨＡＴＵおよびＤＩＥＡからＨ、ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテートを用いてのＱを用いて調製した）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液に、Ｎ－メチルモルホリン－Ｎ－オキシド（０．２２ｇ、１．８ｍｍｏｌ）を、続いて四酸化オスミウム（水中４重量％、０．３６ｍＬ、０．０４７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約１５時間撹拌し、次いでＤＣＭ（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、ＤＣＭ中１０－５０％ＭｅＣＮで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（４－（３－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロプロパンスルホンアミド（０．００９ｇ、３％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．９０分；ＭＳｍ／ｚ：６１２（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【０５９２】

調製番号１８：２－ヒドラジニル－６－メチル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【０５９３】

【化２０６】

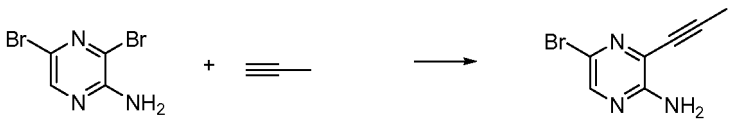


【０５９４】

ステップＡ：５－ブロモ－３－（プロプ－１－イニル）ピラジン－２－アミン

【０５９５】

【化２０７】



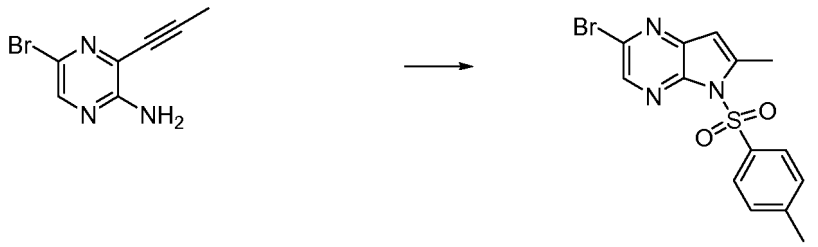
【０５９６】

３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１０．０ｇ、３９．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）中溶液に、ヨウ化銅（Ｉ）（０．３７７ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１．３９ｇ、１．９８ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１６．５ｍＬ、１１９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約０℃に冷却し、Ａｒで脱気した。反応混合物を約５分間撹拌し、次いで反応混合物をプロピンでパージし、風船によりプロピン圧を維持した。反応混合物を約０℃で約３０分間撹拌し、次いで周囲温度に加温した。反応混合物を約２時間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）および水（１００ｍＬ）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製混合物をＤＣＭ中１０－６０％ＥｔＯＡｃ（乾燥充填）で溶離するシリカゲル（１２０ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、５－ブロモ－３－（プロプ－１－イニル）ピラジン－２－アミン（７．０５ｇ、８４％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．７９分；ＭＳｍ／ｚ：２１２、２１４（１：１）$(M+H)^+$。

【０５９７】

ステップＢ：２－ブロモ－６－メチル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

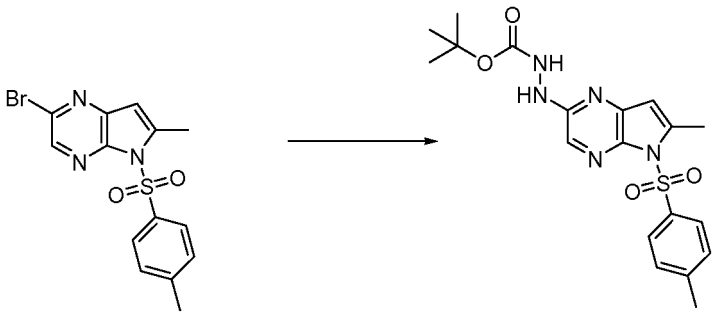
【０５９８】
【化２０８】



【０５９９】
ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、２．００ｇ、４９．９ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（１００ｍＬ）中スラリー液に、５－ブロモ－３－（プロプ－１－イニル）ピラジン－２－アミン（７．０５ｇ、３３．２ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（２０ｍＬ）中溶液をゆっくり加えた。反応混合物を周囲温度で約２０分間撹拌し、次いでｐ－トルエンスルホニルクロリド（６．９７ｇ、３６．６ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（２０ｍＬ）中溶液を加えた。反応混合物を周囲温度で約２０時間撹拌し、次いでＨＣｌ水溶液（１Ｎ、１００ｍＬ）を反応混合物に加えた。得られた固体を濾取した。茶褐色固体をＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ（１：１、３０ｍＬ）で摩砕し、濾取して、２－ブロモ－６－メチル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（９．０ｇ、７４％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．６８分；ＭＳｍ／ｚ：３６６、３６８（１：１）$(M+H)^+$。

【０６００】
ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（６－メチル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート

【０６０１】
【化２０９】



【０６０２】
トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．２５０ｇ、０．２７３ｍｍｏｌ）および２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（０．２３２ｇ、０．５４６ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中で合わせた。溶媒を吹き込んでフラスコを排気し、次いで窒素で（３回）注意深く再充填した。次いで窒素を反応混合物中に直接吹き込んだ。次いで混合物を約８０℃で約１０分間加熱し、次いで加熱源から除去した。２－ブロモ－６－メチル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１．０ｇ、２．７３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルヒドラジンカルボキシレート（０．５４１ｇ、４．１０ｍｍｏｌ）およびＮａＯｔ－Ｂｕ（０．５０１ｍＬ、４．１０ｍｍｏｌ）を加え、反応物を約８０℃で約１時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。黒色残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶解し、濾過した。濾液を飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）、ＥＤＴＡ（１．０Ｍ水溶液、５０ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）で洗浄した。溶液を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をヘプタン中２５－１００％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲル（８０ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（６－メチル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２

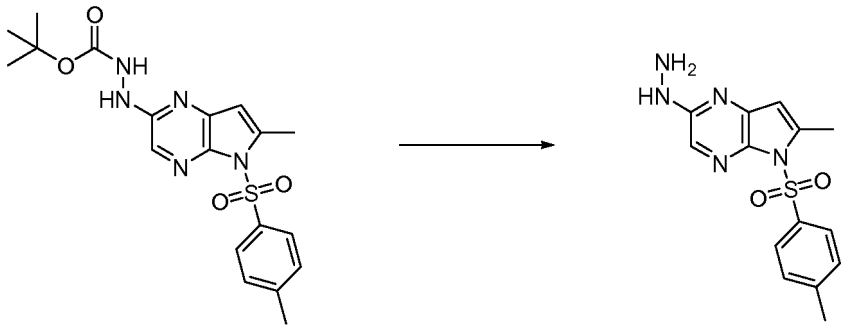
－イル）ヒドラジンカルボキシレート（０．１６０ｇ、１４％）を茶褐色油として得た：ＬＣＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．５１分；ＭＳｍ／ｚ：４１８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６０３】

ステップＤ：２－ヒドラジニル－６－メチル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【０６０４】

【化２１０】



【０６０５】

ｔｅｒｔ－ブチル２－（６－メチル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート（０．１６ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を密封バイアル中１，４－ジオキサン（１．９ｍＬ）中で撹拌して茶褐色溶液を得た。ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ、０．９５８ｍＬ、３．８３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度で約２０時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、２－ヒドラジニル－６－メチル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（０．０８９ｇ、７３％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．９２分；ＭＳｍ／ｚ：３１８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６０６】

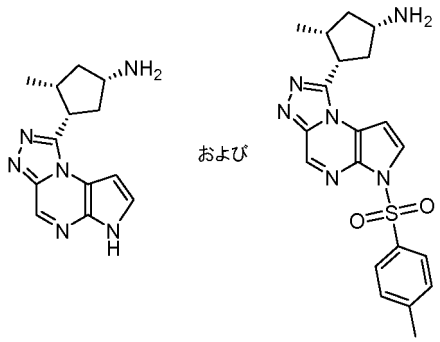
調製番号１９：

調製番号１９．１：（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン

調製番号１９．２：（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン

【０６０７】

【化２１１】



【０６０８】

Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセトアミド（１．５２ｇ、３．３６ｍｍｏｌ、実施例番号７、ステップＨおよびＰｄ／

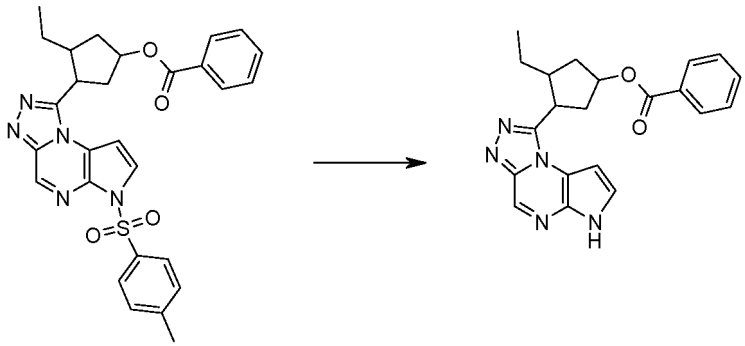
ＣからＹ、Ｇ、ＡＡ［表２、方法３、R_t＝６．１分、旋光度＝ＮＤ］、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ならびにＴＥＡを用いてのＢを用いて調製した）と１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）との混合物に、ＨＣｌ水溶液（６Ｎ、２５ｍＬ、１５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約１００℃で約１４時間加熱し、次いで周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。得られた茶褐色残渣にＭｅＯＨ（３０ｍＬ）を加え、溶液を減圧下に濃縮した。得られた残渣にＭｅＯＨ（５ｍＬ）を加え、続いてEt_2O（２０ｍＬ）をゆっくり加えた。最初に濁った溶液が生成し、次いで暗色油／ゴム状物が生成し、混合物を減圧下に濃縮した。得られた茶褐色残渣に、ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）、別の反応からの（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタン－アミン（１．３５ｇ、２．５０ｍｍｏｌ、ＵＶ純度７５％）およびシリカゲル（７ｇ）を加えた。混合物を減圧下に濃縮し、ＤＣＭ中０－１００％（ＤＣＭ／［ＭｅＯＨ中２Ｍ　NH_3］（９：１））の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、カラムをＭｅＯＨ次いでＭｅＯＨ／NH_4OH水溶液（９：１）で更にフラッシュして、（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン［調製番号１９．１］（０．０９２ｇ、５％）を暗茶褐色固体として：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．３５分；ＭＳｍ／ｚ：２５７（Ｍ＋Ｈ）$^+$、およびＤＣＭと飽和$NaHCO_3$水溶液（それぞれ５０ｍＬ）との間で分配した茶褐色残渣２．９ｇを得た。層を分離し、水層を更にＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン［調製番号１９．２］（１．９４ｇ、７８％）を茶色がかった灰色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８０分；ＭＳｍ／ｚ：４１１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６０９】

調製番号２０：３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルベンゾエート

【０６１０】

【化２１２】



【０６１１】

３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルベンゾエート（５．００ｇ、７．８４ｍｍｏｌ、安息香酸を用いてのＩＩおよびＢを用いる実施例番号４ステップＪから調製した）のＭｅＯＨ（１６ｍＬ）中混合物に、シアン化カリウム（０．７４ｍＬ、１７．２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１６ｍＬ）中溶液を加えた。反応物を周囲温度で約１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して残渣を得た。残渣を水（２０ｍＬ）とＤＣＭ（２０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。次いで抽出物を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製の油を得た。粗製物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離する

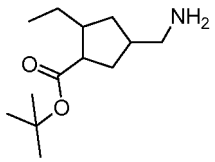
シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルベンゾエート（２．３０ｇ、７８％）を赤色がかった固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．０８分；ＭＳｍ／ｚ：３７６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６１２】

調製番号２１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート

【０６１３】

【化２１３】

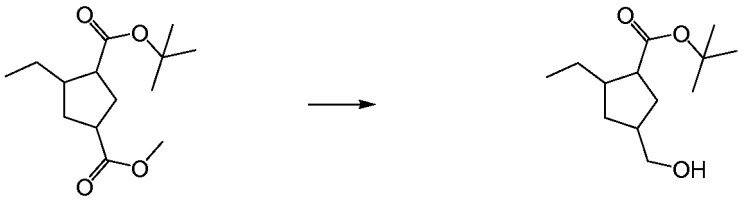


【０６１４】

ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンタンカルボキシレート

【０６１５】

【化２１４】



【０６１６】

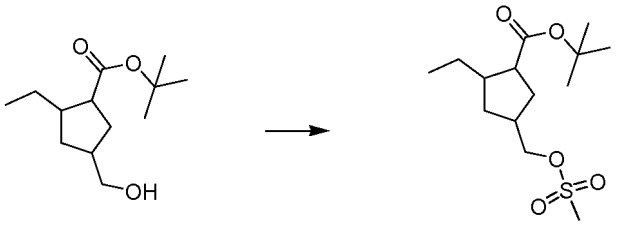
３－ｔｅｒｔ－ブチル１－メチル４－エチルシクロペンタン－１，３－ジカルボキシレート（３．８８ｇ、１５．１ｍｍｏｌ、調製番号１１、ステップＢ）のEt_2O（１５０ｍＬ）中溶液を約－４０℃に冷却した。ＬＡＨ（ＴＨＦ中２Ｎ、８．３２ｍＬ、１６．６ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を約－４０℃で約１時間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）との間で分配した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮した。粗製物を０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンタンカルボキシレート（１．００ｇ、２９％）を茶褐色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．３７分；ＭＳｍ／ｚ：２２９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６１７】

ステップＢ：ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル－４－（（メチルスルホニルオキシ）メチル）シクロペンタンカルボキシレート

【０６１８】

【化２１５】



【０６１９】

ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンタンカルボキシレート（０．２２０ｇ、０．９６４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、約０℃でＴＥ

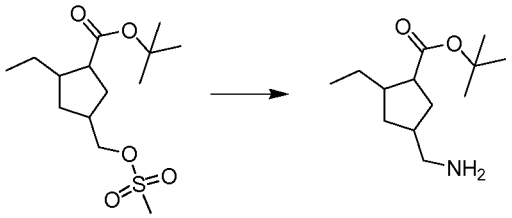
Ａ（０．１６ｍＬ、１．１５ｍｍｏｌ）およびメタンスルホニルクロリド（０．０８３ｍＬ、１．０６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約２５℃に加温し、約２５℃で約１６時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）とＤＣＭ（２０ｍＬ）との間で分配した。水溶液をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機抽出物を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル－４－（（メチルスルホニルオキシ）メチル）シクロペンタンカルボキシレート（０．２９５ｇ、１００％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５５分；ＭＳｍ／ｚ：３０７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６２０】

ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート

【０６２１】

【化２１６】



【０６２２】

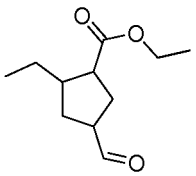
ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル－４－（（メチルスルホニルオキシ）メチル）シクロペンタンカルボキシレート（０．２９５ｇ、０．９６４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、アジ化ナトリウム（０．３１３ｇ、４．８２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約５０℃で約１６時間加熱し、次いで約１５－２０℃に冷却した。水（４０ｍＬ）を反応混合物に加えた。水溶液をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油を得た。茶褐色油をＴＨＦ（６．５ｍＬ）および水（３．５ｍＬ）に溶解した。トリフェニルホスフィン（０．３１６ｇ、１．２０５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約２５℃で約１５時間撹拌した。有機溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）とＤＣＭ（２０ｍＬ）との間で分配した。有機相を減圧下に濃縮した。得られた残渣をＤＣＭ中０－２０％（ＭｅＯＨ中２０％（ＭｅＯＨ中７Ｎアンモニウム））の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（０．１０２ｇ、４６％）を茶褐色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．７２分；ＭＳｍ／ｚ：２２８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６２３】

調製番号２２：エチル２－エチル－４－ホルミルシクロペンタンカルボキシレート

【０６２４】

【化２１７】

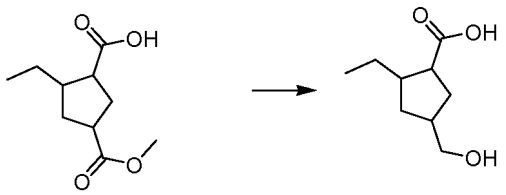


【０６２５】

ステップＡ：２－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンタンカルボン酸

【０６２６】

【化２１８】



【０６２７】

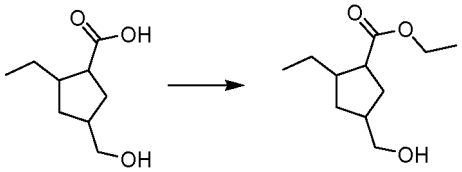
２－エチル－４－（メトキシカルボニル）シクロペンタンカルボン酸（８．３４ｇ、４１．７ｍｍｏｌ、調製番号１１、ステップＡ）のＴＨＦ（２０８ｍＬ）中溶液に、約－２０℃でＬｉＢＨ$_4$（０．９０７ｇ、４１．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約－２０℃で約１時間撹拌した。反応混合物を約２５℃に加温し、次いで約２５℃で約１６時間撹拌した。更にＬｉＢＨ$_4$（０．９０７ｇ、４１．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約２５℃で約４時間撹拌した。水（１０ｍＬ）をゆっくり加えて反応をクエンチした。固体を真空濾過により除去した。濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を水（５０ｍＬ）とＤＣＭ（３×５０ｍＬ）との間で分配した。合わせた有機抽出物を無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、２－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンタンカルボン酸（７．２９ｇ、１００％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）Ｒ$_t$＝０．４４分；ＭＳｍ／ｚ：１７３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６２８】

ステップＢ：エチル２－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンタンカルボキシレート

【０６２９】

【化２１９】



【０６３０】

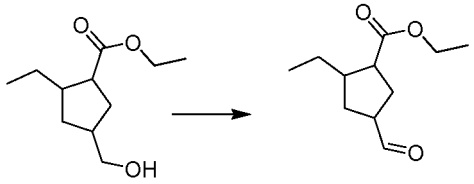
ＨＣｌガスを２－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンタンカルボン酸（７．２９ｇ、４２．３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（６０ｍＬ）中溶液に約２５℃で約１０分間吹き込んだ。反応混合物を約２５℃で約７２時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。粗製残渣を水（３０ｍＬ）とＤＣＭ（３×３０ｍＬ）との間で分配した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮した。粗製物を０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル２－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンタンカルボキシレート（４．８９ｇ、５８％）を黄色油として得た：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ４．２３－４．０２（ｍ，２Ｈ）、３．７４－３．４７（ｍ，２Ｈ）、２．９６－２．８３（ｍ，１Ｈ）、２．３１－２．１７（ｍ，１Ｈ）、２．１５－１．９８（ｍ，２Ｈ）、１．９７－１．８４（ｍ，１Ｈ）、１．７９－１．６６（ｍ，１Ｈ）、１．６５－１．５０（ｍ，１Ｈ）、１．４９－１．３７（ｍ，１Ｈ）、１．３０－１．２１（ｍ，５Ｈ）、１．０４－０．８２（ｍ，３Ｈ）。

【０６３１】

ステップＣ：エチル２－エチル－４－ホルミルシクロペンタンカルボキシレート

【０６３２】

【化２２０】



【０６３３】

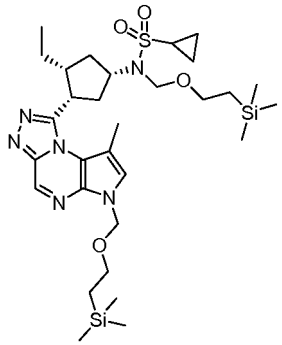
エチル２－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンタンカルボキシレート（４．８４ｇ、２４．２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中溶液に、ピリジニウムクロロクロメート（１０．４２ｇ、４８．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約２５℃で約３時間撹拌した。シリカゲル（１ｇ）を加えた。混合物を約２５℃で約３０分間撹拌した。固体を真空濾過により除去し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で濯いだ。濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を０－４０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、エチル２－エチル－４－ホルミルシクロペンタンカルボキシレート（３．０３ｇ、６３％）を透明油として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ９．６６－９．４７（ｍ，１Ｈ）、４．１２－３．９４（ｍ，２Ｈ）、２．９４－２．７３（ｍ，２Ｈ）、２．１９－１．９０（ｍ，４Ｈ）、１．５５－１．６５（ｍ，１Ｈ）、１．３７－１．２３（ｍ，１Ｈ）、１．２３－１．０６（ｍ，４Ｈ）、０．９６－０．８２（ｍ，３Ｈ）。

【０６３４】

調製番号２３：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（８－メチル－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－Ｎ－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）シクロプロパンスルホンアミド

【０６３５】

【化２２１】



【０６３６】

炭酸セシウム（０．２７４ｇ、０．８４１ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（トルエン中２０重量％溶液、０．０９４ｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（０．０３９ｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）およびトリメチルボレート（０．０６９ｇ、０．５４７ｍｍｏｌ）を、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（８－ヨード－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－Ｎ－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．３２ｇ、０．４２１ｍｍｏｌ、調製番号ＧＧＧ．１からＫＫを用いて調製した）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中溶液に加えた。混合物を脱気し、約８５℃で約２時間加熱した。溶媒を除去し、残渣をＥｔＯＡｃと水（それぞれ２０ｍＬ）との間で分配した。有機相をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_{4}$で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン中４０から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（８－メチル－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［

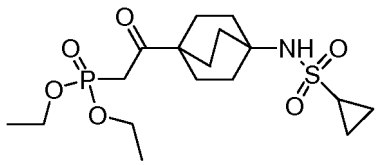
１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－Ｎ－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．２１ｇ、７７％）を黄色非晶性固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝３．３９分；ＭＳｍ／ｚ：６５０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６３７】

調製番号２４：ジエチル２－（４－（シクロプロパンスルホンアミド）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）－２－オキソエチルホスホネート

【０６３８】

【化２２２】

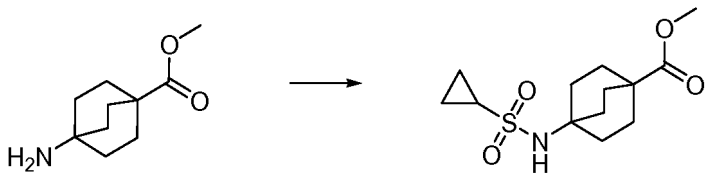


【０６３９】

ステップＡ：メチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート

【０６４０】

【化２２３】



【０６４１】

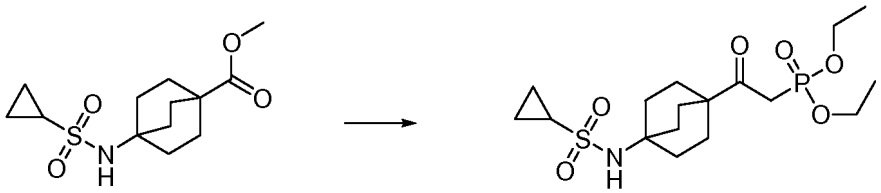
メチル４－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）（Ｙｅｈ、Ｖ．Ｓ．Ｃ．；Ｋｕｒｕｋｕｌａｓｕｒｉｙａ、Ｒ．；Ｍａｄａｒ、Ｄ．；Ｐａｔｅｌ、Ｊ．Ｒ．；Ｆｕｎｇ、Ｓ．；Ｍｏｎｚｏｎ、Ｋ．；Ｃｈｉｏｕ、Ｗ．；Ｗａｎｇ、Ｊ．；Ｊａｃｏｂｓｏｎ、Ｐ．；Ｓｈａｍ、Ｈ．Ｌ．；Ｌｉｎｋ、Ｊ．Ｔ．Ｂｉｏｏｒｇ．ａｎｄ Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔ、２００６年、１６巻、２０号、５４０８－５４１３頁）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、室温でＴＥＡ（０．７６ｍＬ、５．４６ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（５０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を加えた。シクロプロパンスルホニルクロリド（７６４ｍｇ、５．４６ｍｍｏｌ、Ｍａｔｒｉｘ）を注射器により滴下添加した。反応混合物を室温で約１５時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）で洗浄し、水層をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をヘキサン中２０－３５％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート（４１０ｍｇ、収率５２％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｐ）R_t＝１．６８分；ＭＳｍ／ｚ：２８８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６４２】

ステップＢ：ジエチル（４－（シクロプロパンスルホンアミド）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチルホスホネート

【０６４３】

【化２２４】



【０６４４】

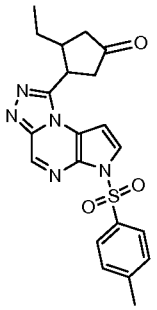
ジエチルメチルホスホネート（１．２７ｇ、８．３６ｍｍｏｌ）の溶液をＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、窒素下ドライアイス－アセトン浴中で約－７８℃に冷却した。次いでｎ－ＢｕＬｉ（９．７７ｍｍｏｌ、３．９ｍＬ、ヘキサン中２．５Ｍ）を約５分かけて滴下添加した。温度を約－７０℃未満に維持しながら、反応混合物を約３時間撹拌した。次いで温度を約－７８℃で維持しながら、メチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液を加えた。溶液を約１５時間撹拌し、温度を室温にゆっくり上げた。反応混合物に飽和NH_4Cl水溶液（３０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濃縮して、ジエチル（４－（シクロプロパンスルホンアミド）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）メチルホスホネート（１．３０ｇ、収率１００％）を得た。粗生成物を更には精製せずに次のステップに使用した。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｐ）R_t＝１．６２分；ＭＳｍ／ｚ：４０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６４５】

調製番号２５：３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノン

【０６４６】

【化２２５】

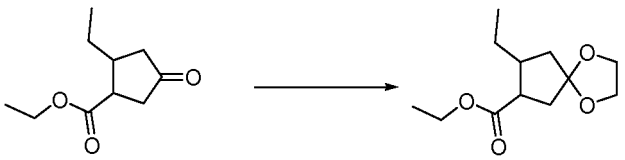


【０６４７】

ステップＡ：エチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート

【０６４８】

【化２２６】



【０６４９】

丸底フラスコに、ＤＣＭ（２２ｍＬ）中のエチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（１．５ｇ、８．１ｍｍｏｌ、実施例番号２２、ステップＢ）を仕込んだ。フラスコに、エチレングリコール（０．９１ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）、トリエチルオルトホルメート（２．０ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸１水和物（０．３１ｇ、１．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で約２４時間撹拌した。溶液を減圧下に濃縮して茶褐色油を得、これをＥｔＯＡｃに溶解し、ヘプタン中０－５０％Ｅ

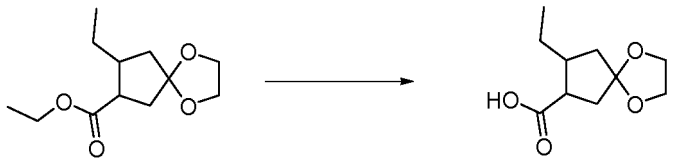
ｔＯＡｃの勾配で溶離するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｓｉｌｉｃｙｃｌｅ２５ｇカラム）により精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮乾固して、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレートを薄黄色油として得た（１．６ｇ、８３％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）ＭＳｍ／ｚ２２９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ）δ４．１４（ｑ，２Ｈ）、３．９０（ｍ，４Ｈ）、２．９９（ｑ，１Ｈ）、２．３２－２．２７（ｍ，１Ｈ）、２．２６－２．１１（ｍ，１Ｈ）、２．０５－１．９９（ｍ，１Ｈ）、１．９６－１．９１（ｍ，１Ｈ）、１．８３－１．７８（ｍ，１Ｈ）、１．４６－１．３９（ｍ，１Ｈ）、１．３１－１．２４（ｍ，１Ｈ）、１．２６（ｔ，３Ｈ）、０．９０（ｔ，３Ｈ）。

【０６５０】

ステップＢ：８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸

【０６５１】

【化２２７】



【０６５２】

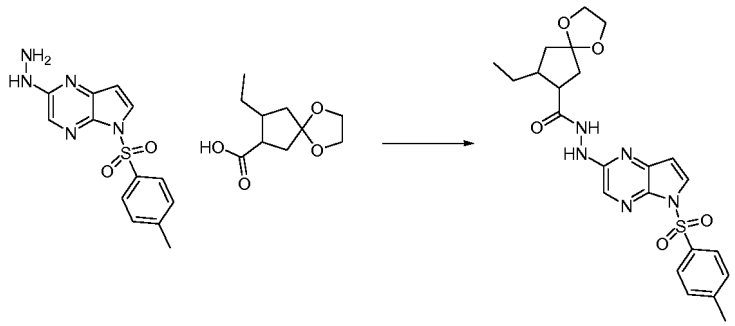
丸底フラスコに、エチル８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボキシレート（０．３２ｇ、１．４ｍｍｏｌ）および１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１４．０ｍＬ、１４．０ｍｍｏｌ）を仕込んだ。溶液を室温で終夜撹拌した。溶液にＤＣＭ（３０ｍＬ）を加え、続いて２０％クエン酸水溶液（約２０ｍＬ）を加えてｐＨを約２にした。層を分離し、水溶液をＤＣＭ（２×３０ｍＬ）およびＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ（１：１、３０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸を透明無色油として得た（０．２７ｇ、９６％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．２０分；ＭＳｍ／ｚ：２０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６５３】

ステップＣ：８－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボヒドラジド

【０６５４】

【化２２８】



【０６５５】

５０ｍＬ丸底フラスコに、２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（０．３５０ｇ、１．１６ｍｍｏｌ、実施例番号１、ステップＤ）、８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸（０．２５０ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）およびＤＣＭ（６．０ｍＬ）を仕込んだ。反応混合物にＨＡＴＵ（０．４８３ｇ、１．２７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．６４ｍＬ、４．６ｍｍｏｌ）を加え、得られた黄色懸濁液を室温で約３時間撹拌した。反応溶液にＤＣＭ（２５ｍＬ）を加え、溶液を水およびブライン（それぞれ２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水$MgSO_4$で脱水し

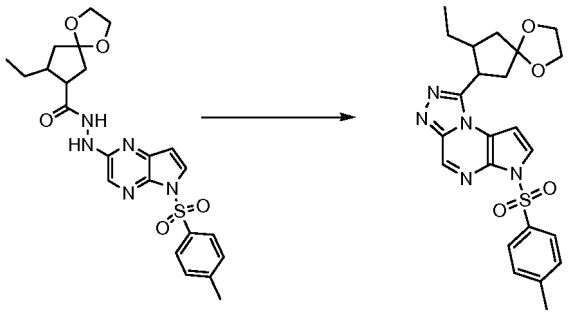
、濾過し、減圧下に濃縮して、茶褐色油を得た。粗生成物を２５分かけてＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇＳｉｌｉｃｙｃｌｅカラム）により精製した。生成物を含むフラクションを減圧下に濃縮して、８－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボヒドラジドを発泡体として得た（０．５０ｇ、８９％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．４９分；ＭＳｍ／ｚ：４８６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６５６】

ステップＤ：１－（８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【０６５７】

【化２２９】



【０６５８】

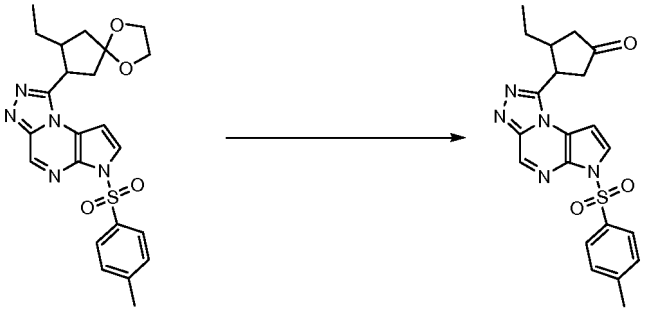
丸底フラスコに、８－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボヒドラジド（４．９０ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）を仕込んだ。フラスコにＤＩＥＡ（８．８１ｍＬ、５０．５ｍｍｏｌ）を加え、続いて塩化チオニル（０．７７０ｍＬ、１０．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を約７５℃に約９０分間加熱した。更に塩化チオニル（０．０７４ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）を加え、約１時間加熱を続けた。反応物を室温に冷却し、終夜撹拌した。溶液をＤＣＭ（７５ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）で洗浄した。層を分離し、有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油を得た。粗生成物をヘプタン中０－６０％アセトンの勾配で、ヘプタン中６０％アセトンで保持して溶離するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して物質を得、これをヘプタン中０－６０％アセトンの勾配で溶離する第２のカラム（Ｓｉｌｉｃｙｃｌｅ、４０ｇカラム）上に仕込んだ。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、１－（８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンを黄褐色粉体として得た（３．０ｇ、６４％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．４４分；ＭＳｍ／ｚ：４６８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６５９】

ステップＥ：３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノン

【０６６０】

【化２３０】



【０６６１】

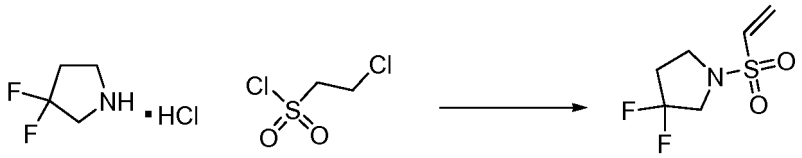
丸底フラスコに、１－（（７Ｓ，８Ｒ）－８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（３．５６ｇ、７．６１ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（２０ｍＬ）を仕込んだ。溶液にＨＣｌ水溶液（６Ｎ、３．８１ｍＬ、２２．８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で約２時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、ＤＣＭ（７５ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加えた。層を分離し、有機溶液を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノンを茶褐色発泡体として得た（２．９９ｇ、９３％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．４０分；ＭＳｍ／ｚ：４２４$(M+H)^+$。

【０６６２】

調製番号２６：３，３－ジフルオロ－１－（ビニルスルホニル）ピロリジン

【０６６３】

【化２３１】



【０６６４】

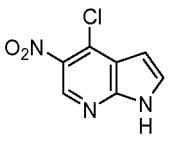
３，３－ジフルオロピロリジン塩酸塩（０．３ｇ、２．１ｍｍｏｌ、Ｍａｔｒｉｘ）およびＤＩＥＡ（０．３７ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５ｍＬ）中溶液を約５０℃で約３０分間撹拌した。反応物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。固体をＭｅＣＮ（２ｍＬ）に溶解し、２－クロロエタンスルホニルクロリド（０．２２ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）のEt_2O（３ｍＬ）中溶液を約－７８℃で加え、約２時間撹拌した。反応混合物にＤＩＥＡ（０．６ｍＬ、３．４ｍｍｏｌ）を加え、約１時間撹拌した。反応物を周囲温度に加温し、溶媒を減圧下に除去した。残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）と水（２×２ｍＬ）との間で分配した。合わせた有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製の３，３－ジフルオロ－１－（ビニルスルホニル）ピロリジン（０．１１ｇ、２７％）を得、これを更には精製せずに使用した：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．０４分；ＭＳｍ／ｚ：１９８$(M+H)^+$。

【０６６５】

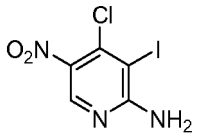
調製番号２７：４－クロロ－５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【０６６６】

【化２３２】



【０６６７】
ステップＡ：４－クロロ－３－ヨード－５－ニトロピリジン－２－アミン
【０６６８】
【化２３３】

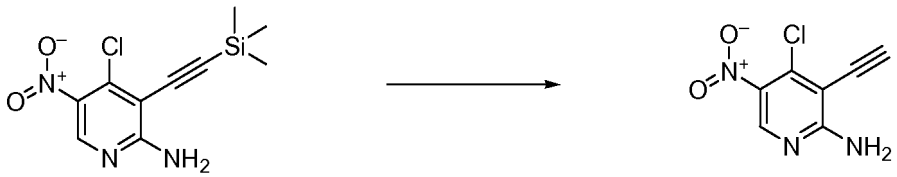


【０６６９】
４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン（０．２５ｇ、０．９８２ｍｍｏｌ、Ｂｏａ　Ｐｈａｒｍａ）の濃H_2SO_4（１．９５ｍＬ）中溶液を約０℃に冷却した後、硝酸カリウム（０．２１ｇ、２．２ｍｍｏｌ）を１０分かけて少しずつ加えた。反応物を約０℃で約４時間撹拌した。反応混合物を氷浴中水酸化アンモニウムおよび砕氷の溶液（１０ｍＬ）上にピペットでゆっくり移した。水酸化アンモニウムを更に加えることにより、反応物のｐＨを９以上に維持した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥して、４－クロロ－３－ヨード－５－ニトロピリジン－２－アミン（０．０８５ｇ、２９％）を緑がかった固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．６４分；ＭＳｍ／ｚ：２９８（Ｍ－Ｈ）$^-$。
【０６７０】
ステップＢ：４－クロロ－５－ニトロ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン
【０６７１】
【化２３４】



【０６７２】
４－クロロ－３－ヨード－５－ニトロピリジン－２－アミン（５．３０ｇ、１７．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（９０ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（１５．０ｍＬ、１０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を３回脱気し窒素でパージした。ビス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（０．６２ｇ、０．８８ｍｍｏｌ、Ｓｔｒｅｍ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１７ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）およびトリメチルシリルアセチレン（５．４ｍＬ、３９ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。混合物を３回脱気し窒素でパージした。反応物を約６０℃で約１６時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。反応混合物を濾過し、ＴＨＦ（２００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。ＤＣＭ（１００ｍＬ）を残渣に加え、生成した沈殿物を濾過し、集めて、４－クロロ－５－ニトロ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン（０．７７ｇ）を得た。残った濾液を減圧下に濃縮し、粗製物をＤＣＭ中０－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。精製物を沈殿物０．７７ｇと合わせて、４－クロロ－５－ニトロ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン（２．２２ｇ、４７％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．６２分；ＭＳｍ／ｚ２６８（Ｍ－Ｈ）$^-$。
【０６７３】
ステップＣ：４－クロロ－３－エチニル－５－ニトロピリジン－２－アミン
【０６７４】

【化２３５】



【０６７５】

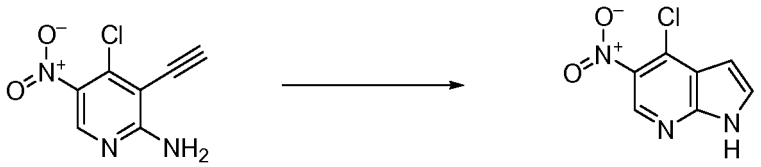
４－クロロ－５－ニトロ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン（１．９８ｇ、７．３４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）中溶液に、アルミナ担持フッ化カリウム（４０重量％、２．６７ｇ、１８．３５ｍｍｏｌ）を加えた。懸濁液を周囲温度で約１時間撹拌した。活性炭（０．３ｇ）を加え、懸濁液をセライト（登録商標）を通して濾過し、ＤＭＦ（１５０ｍＬ）で洗浄した。溶媒を減圧下に除去し、粗製物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、４－クロロ－３－エチニル－５－ニトロピリジン－２－アミン（１．０３ｇ、７１％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．５９分；ＭＳｍ／ｚ：１９６（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【０６７６】

ステップＤ：４－クロロ－５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【０６７７】

【化２３６】



【０６７８】

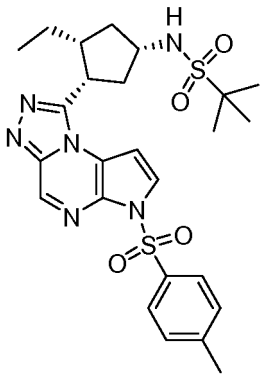
４－クロロ－３－エチニル－５－ニトロピリジン－２－アミン（０．１６ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、クロロ（１，５－シクロオクタジエン）ロジウム（Ｉ）ダイマー（０．０２ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）およびトリス（４－フルオロフェニル）ホスフィン（０．１２８ｇ、０．４０５ｍｍｏｌ）を加えた。１５分間アルゴンを吹き込むことにより反応混合物を脱気した。反応混合物を約８０℃で約４５分間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去し、残渣をエーテル（１０ｍＬ）中に懸濁した。沈殿物を濾取し、乾燥して、４－クロロ－５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．１３２ｇ、８３％、ＤＭＦおよそ６ｍｏｌ％およびトリス（４－フルオロフェニル）ホスフィンおよそ３ｍｏｌ％を含む）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．０５分；ＭＳｍ／ｚ１９８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６７９】

調製番号２８＊：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド

【０６８０】

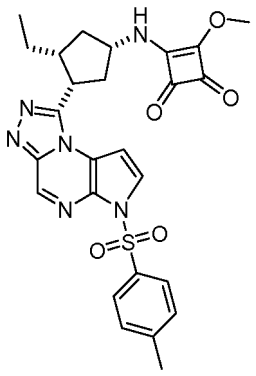
【化２３７】



【０６８１】
（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン（１１５ｍｇ、０．２７１ｍｍｏｌ、調製番号ＢＢ．１＊）のＤＣＭ（１．５ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（０．０７１ｍＬ、０．４０６ｍｍｏｌ）を、続いて２－メチルプロパン－２－スルフィン酸クロリド（０．０３７ｍＬ、０．２９８ｍｍｏｌ）を加えた。約４時間後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をＤＣＭ（１．５ｍＬ）に溶解し、ｍ－クロロ過安息香酸の調製したての溶液（０．２７１ｍＬ、０．２７１ｍｍｏｌ、ＤＣＭ中１Ｍ）を加えた。約２時間後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（９５ｍｇ、収率６４％）を油として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．４０分；ＭＳｍ／ｚ：５４５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６８２】
調製番号２９＊：３－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）－４－メトキシシクロブト－３－エン－１，２－ジオン

【０６８３】
【化２３８】



【０６８４】
（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン（０．４０ｇ、０．９４２ｍｍｏｌ、実施例番号８ステップＭ）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）中溶液に、３，４－ジメトキシシクロブト－３－エン－１，２－ジオン（０．１４ｇ、０．９８ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．１８ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温

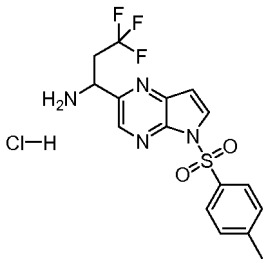
で約１６．５時間撹拌した。次いで反応混合物からの固体を真空濾過により集め、冷ＭｅＯＨ（約４℃、１０ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥器中約６０℃で乾燥して、粗製の３－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）－４－メトキシシクロブト－３－エン－１，２－ジオン（０．３６ｇ、７３％、純度９０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．１３分；ＭＳｍ／ｚ：５３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６８５】

調製番号３０：３，３，３－トリフルオロ－１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）プロパン－１－アミン塩酸塩

【０６８６】

【化２３９】

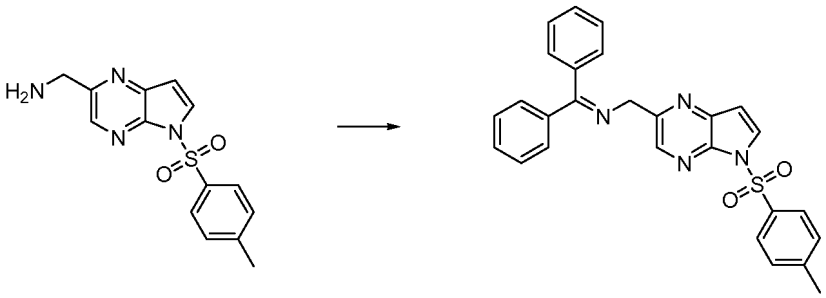


【０６８７】

ステップＡ：Ｎ－（ジフェニルメチレン）－１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン

【０６８８】

【化２４０】



【０６８９】

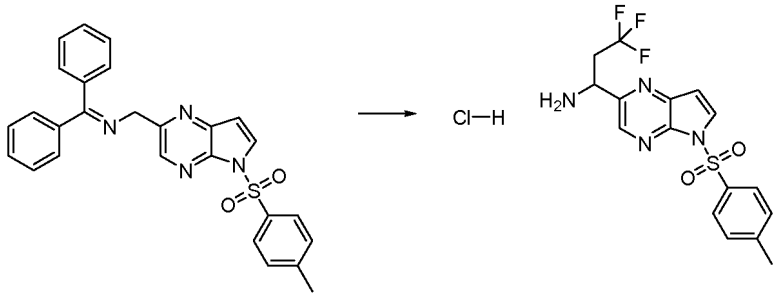
（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン（２．００ｇ、６．６１ｍｍｏｌ、実施例番号５ステップＣ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中溶液に、ジフェニルメタンイミン（１．１６ｍＬ、６．６１ｍｍｏｌ）を加えた。約２日後、反応混合物を真空中で濃縮して、Ｎ－（ジフェニルメチレン）－１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン（２．７５ｇ、８９％）を発泡体として得、更には精製せずに使用した。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝３．０２分；ＭＳｍ／ｚ：４６７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６９０】

ステップＢ：３，３，３－トリフルオロ－１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）プロパン－１－アミン、塩酸塩

【０６９１】

【化２４１】



【０６９２】

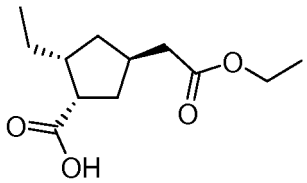
Ｎ－（ジフェニルメチレン）－１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン（０．７２２ｇ、１．５５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）中溶液に、約－７８℃でＮａＨＭＤＳ（ＴＨＦ中０．５Ｍ、１．５５ｍＬ、１．５５ｍｍｏｌ）を加えた。約３０分後、１，１，１－トリフルオロ－２－ヨードエタン（１．５１ｍＬ、１５．５ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。約４時間後、反応混合物を室温に終夜ゆっくり加温した。約１５時間後、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（２０－５０％）で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、粗製のアルキル化イミンを得た。イミンを酢酸イソプロピル（３０ｍＬ）に溶解し、濃ＨＣｌ（０．５０ｍＬ）を加えた。反応混合物を回転蒸発器上で１時間回転した後、およそ１０ｍＬに部分的に濃縮した。更に酢酸イソプロピル（３０ｍＬ）を加え、およそ１０ｍＬが残るまで溶媒を真空中で部分的に除去した。Et_2O（３０ｍＬ）を加え、溶液を約３０分間熟成した。得られた固体を濾取し、真空中で乾燥して、３，３，３－トリフルオロ－１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）プロパン－１－アミン塩酸塩（０．１５０ｇ、２３％）を無色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８８分；ＭＳｍ／ｚ３８５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６９３】

調製番号３１：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－エチルシクロペンタンカルボン酸

【０６９４】

【化２４２】

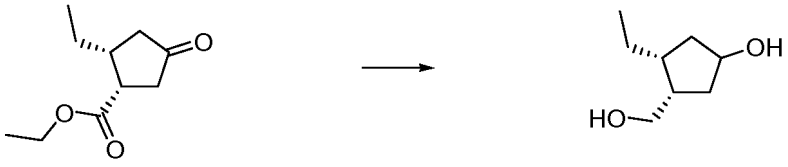


【０６９５】

ステップＡ：（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンタノール

【０６９６】

【化２４３】



【０６９７】

（１Ｓ，２Ｒ）－エチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（５ｇ、２７．１ｍｍｏｌ、実施例番号２２ステップＢ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中溶液に、約－７８℃でＬＡＨ（ＴＨＦ中２Ｍ、５４．３ｍＬ、１０９ｍｍｏｌ）を加えた。約１時

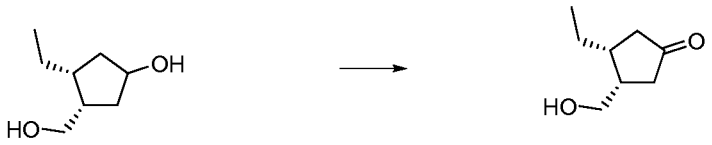
間後、反応混合物を室温にゆっくり加温した。約４時間後、水（４．８ｍＬ）を、続いてＮａＯＨ水溶液（１５重量／容量％、４．８ｍＬ）を、続いて水（９．６ｍＬ）を反応混合物に加えた。約１５時間後、無水Na_2SO_4を加え、スラリー液を濾過し、真空中で濃縮して、粗製の（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンタノール（３．９ｇ、１００％）を油として得、これを更には精製せずに使用した。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．４０分；ＭＳｍ／ｚ：１４５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６９８】

ステップＢ：（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンタノン

【０６９９】

【化２４４】



【０７００】

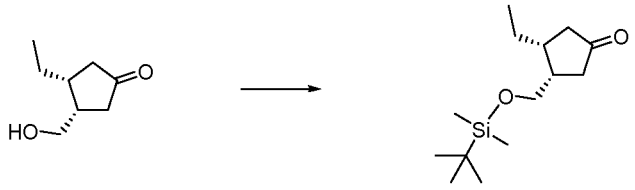
（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンタノール（４．００ｇ、２７．７ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（７０ｍＬ）および水（３０．０ｍＬ）中溶液に、臭素酸カリウム（１．４８７ｍＬ、２９．１ｍｍｏｌ）およびＣＡＮ（０．７６０ｇ、１．３８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約８０℃に加熱した。約２時間後、反応混合物を室温に冷却し、Et_2O（１００ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（２０－６０％）で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンタノン（２．４ｇ、６１％）を油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ３．７９（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，５．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．７０（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，６．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．５５－２．４４（ｍ，１Ｈ）、２．４１－２．２５（ｍ，４Ｈ）、２．１５－２．０５（ｍ，１Ｈ）、１．５５－１．６５（ｍ，２Ｈ）、１．４３－１．３０（ｍ，１Ｈ）、０．９７（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ、３Ｈ）。

【０７０１】

ステップＣ：（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）－４－エチルシクロペンタノン

【０７０２】

【化２４５】



【０７０３】

（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンタノン（２．６０ｇ、１８．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）中溶液に、イミダゾール（１．８７ｇ、２７．４ｍｍｏｌ）を、続いてｔｅｒｔ－ブチルクロロジメチルシラン（３．０３ｇ、２０．１ｍｍｏｌ）を加えた。約４時間後、ヘプタン（５０ｍＬ）を加えた。ヘプタン層を除去し、ブラインで洗浄した。ブライン層をＤＭＦ層と合わせ、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（１：１、３０ｍＬ）で抽出した。ヘプタンおよびＥｔＯＡｃ層を合わせ、真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（０－３０％）で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）－４－エチルシクロペンタノン（３．５ｇ、７５％）を無色油として得た。^{1}Ｈ Ｎ

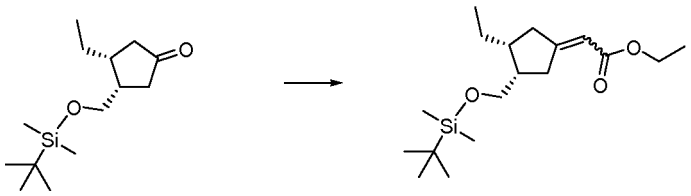
ＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ３．７７（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，４．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．６４（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，４．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．４０－２．２０（ｍ，５Ｈ）、２．１８－２．０２（ｍ，１Ｈ）、１．６５－１．５５（ｍ，１Ｈ）、１．５２－１．３７（ｍ，１Ｈ）、０．９７（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ、３Ｈ）、０．８７（ｓ，９Ｈ）、０．４３（ｓ，３Ｈ）、０．０３（ｓ，３Ｈ）。

【０７０４】

ステップＤ：エチル２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）－４－エチルシクロペンチリデン）アセテート

【０７０５】

【化２４６】



【０７０６】

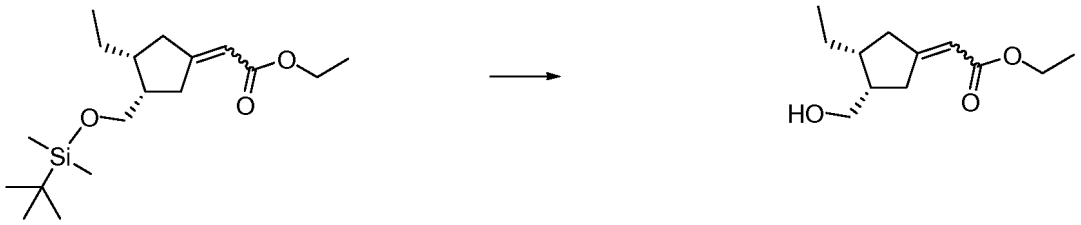
ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．６０８ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中スラリー液に、エチル２－（ジエトキシホスホリル）アセテート（３．２５ｍＬ、１６．２ｍｍｏｌ）を加えた。約３０分後、（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）－４－エチルシクロペンタノン（２．６ｇ、１０．１４ｍｍｏｌ）を仕込んだフラスコに、ホスホネート溶液を加えた。約２０時間後、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（２０ｍＬ）を加えた。有機層を真空中で濃縮除去し、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（２０－６０％）で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、エチル２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）－４－エチルシクロペンチリデン）アセテート（３．３ｇ、１００％）を油として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝３．９１、３．９６分；ＭＳｍ／ｚ：３２７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７０７】

ステップＥ：エチル２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンチリデン）アセテート

【０７０８】

【化２４７】



【０７０９】

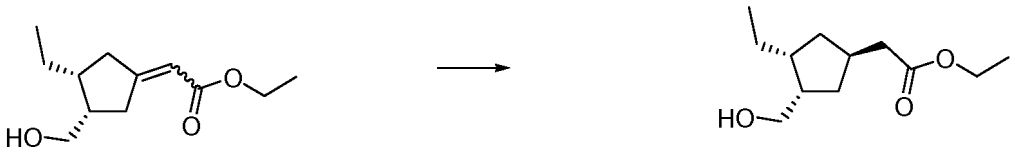
エチル２－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）－４－エチルシクロペンチリデン）アセテート（１．００ｇ、３．０６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中溶液に、ＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１Ｍ、４．５９ｍＬ、４．５９ｍｍｏｌ）を加えた。６時間後、ＥｔＯＡｃおよび水を加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘプタンで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、エチル２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンチリデン）アセテート（０．６２０ｇ、９５％）を油として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝１．９６、２．０８分；ＭＳｍ／ｚ：２１３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７１０】

ステップＦ：エチル２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル）アセテート

【０７１１】

【化２４８】



【０７１２】

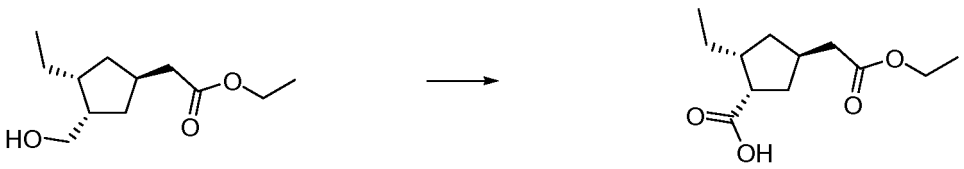
エチル２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンチリデン）アセテート（０．１６０ｇ、０．７５４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中溶液に、クラブトリー触媒（０．０３０ｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を水素で約５分間パージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。約２４時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（３０－８０％）で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、エチル２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル）アセテート（０．１４０ｇ、８７％）を油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．１２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．７１－３．６４（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，８．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．４７（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，８．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．５５－２．４１（ｍ，１Ｈ）、２．３２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．０２－１．８９（ｍ，１Ｈ）、１．８８－１．７６（ｍ，１Ｈ）、１．７０－１．６０（ｍ，１Ｈ）、１．４８－１．３３（ｍ，４Ｈ）、１．２６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）、１．２２－１．０７（ｍ，１Ｈ）、０．９０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ、３Ｈ）。

【０７１３】

ステップＧ：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－エチルシクロペンタンカルボン酸

【０７１４】

【化２４９】



【０７１５】

エチル２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（ヒドロキシメチル）シクロペンチル）アセテート（０．１４０ｇ、０．６５３ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２ｍＬ）、水（４ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）中溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム（０．３４９ｇ、１．６３３ｍｍｏｌ）を、続いて塩化ルテニウム（ＩＩＩ）水和物（０．００１５ｇ、０．００６５ｍｍｏｌ）を加えた。約２時間後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、ＮａＯＨ水溶液（１Ｎ、１０ｍＬ）で抽出した。水層のｐＨを濃ＨＣｌで約１に調節し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水ＭｇＳＯ$_{4}$で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－エチルシクロペンタンカルボン酸（０．１５０ｇ、１０１％）を油として得、これを更には精製せずに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１０．６８（ｂｓ，１Ｈ）、４．１３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．９９－２．９５（ｍ，１Ｈ）、２．７６－２．６４（ｍ，１Ｈ）、２．３１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．２４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．５，８．７，４．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．１８－２．１１（ｍ，１Ｈ）、１．８１（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，８．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．５５－１．４５（ｍ，３Ｈ）、１．３１－１．２７（ｍ，１Ｈ）、１

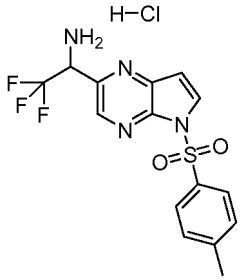
．２５（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ），（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ、３Ｈ）。

【０７１６】

調製番号３２：２，２，２－トリフルオロ－１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）エタンアミン、塩酸塩

【０７１７】

【化２５０】

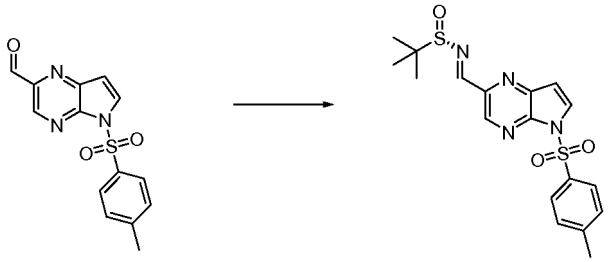


【０７１８】

ステップＡ：（Ｓ，Ｅ）－２－メチル－Ｎ－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチレン）プロパン－２－スルフィンアミド

【０７１９】

【化２５１】



【０７２０】

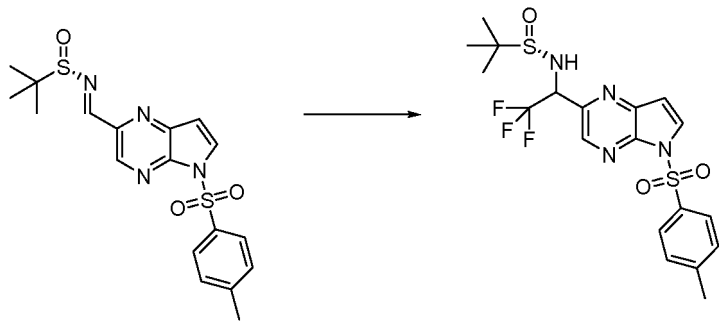
５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（８．６６ｇ、２８．７ｍｍｏｌ、調製番号１２ステップＢ）および（Ｓ）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（４．１８ｇ、３４．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中溶液に、粉末の無水硫酸銅（ＩＩ）（１３．８ｇ、８６ｍｍｏｌ）を周囲温度で加えた。約２０時間後、反応混合物を濾過し、部分的に真空中で濃縮した。ヘプタンを溶液に加え、得られた固体を濾取し、真空中で乾燥して、（Ｓ，Ｅ）－２－メチル－Ｎ－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチレン）プロパン－２－スルフィンアミド（１１．５ｇ、９９％）を固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．５０分；ＭＳｍ／ｚ：４０５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７２１】

ステップＢ：（Ｓ）－２－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロ－１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）エチル）プロパン－２－スルフィンアミド

【０７２２】

【化２５２】



【０７２３】

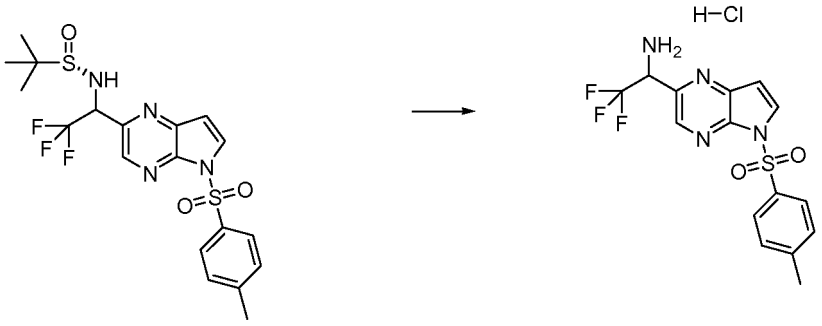
４Åモレキュラーシーブ（５ｇ）およびテトラメチル－アンモニウムフルオリド（０．５５３ｇ、５．９３ｍｍｏｌ）を仕込んだ乾燥フラスコに、ＴＨＦ（２０ｍＬ）を加えた。反応混合物を約３０分間撹拌し、その後これを約－７８℃に冷却し、（Ｓ，Ｅ）－２－メチル－Ｎ－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチレン）プロパン－２－スルフィンアミド（１．２０ｇ、２．９７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液を加えた。約１５分後、トリメチル（トリフルオロメチル）シラン（０．８７７ｍＬ、５．９３ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。混合物を－３５から－４５℃に加温した。約３時間後、反応混合物を－７８℃に冷却し、NH_4Cl水溶液を加えた。反応混合物を室温に加温した。ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、粗製の（Ｓ）－２－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロ－１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）エチル）プロパン－２－スルフィンアミド（１．４ｇ、９９％）を発泡性スルホンアミドとして得、これを更には精製せずに使用した。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．４９分；ＭＳｍ／ｚ４７５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７２４】

ステップＣ：２，２，２－トリフルオロ－１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）エタンアミン塩酸塩

【０７２５】

【化２５３】



【０７２６】

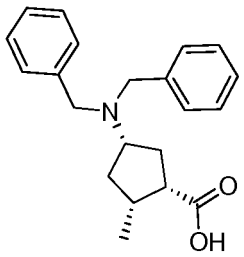
（Ｓ）－２－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロ－１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）エチル）プロパン－２－スルフィンアミド（１．４０ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｎ、７．３８ｍＬ、２９．５ｍｍｏｌ）を加えた。約２時間後、反応混合物を真空中で部分的に濃縮し、固体が形成され始めるまでEt_2Oで希釈した。約３０分後、得られた固体を濾取し、真空中で乾燥して、２，２，２－トリフルオロ－１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）エタンアミン塩酸塩（０．８４０ｇ、７０％）を固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．１６分；ＭＳｍ／ｚ３７１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７２７】

調製番号３３：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸

【０７２８】

【化２５４】

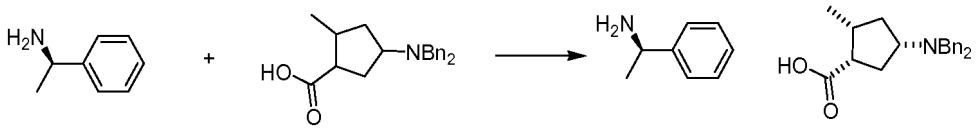


【０７２９】

ステップＡ：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボキシレート（Ｒ）－１－フェニルエタンアミン

【０７３０】

【化２５５】



【０７３１】

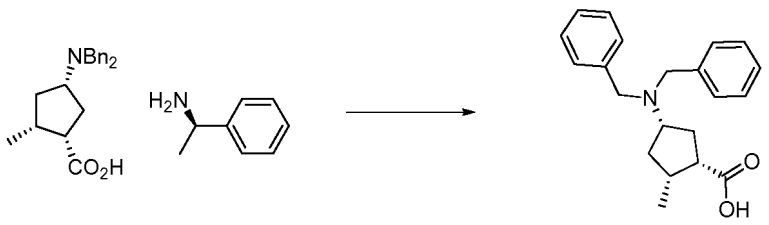
４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸（１２４０ｇ、１４９９ｍｍｏｌ、実施例番号２４ステップＨおよびジベンジルアミンを用いてのＸならびにＴＴを用いて調製した）のＴＨＦ（８．０Ｌ）中溶液に、（Ｒ）－（＋）－１－フェニルエチルアミン（０．１９３Ｌ、１４９９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を還流状態に加温して固体を溶解し、次いで周囲温度に冷却した。約１５時間後、反応混合物を濾過し、ＴＨＦ（８００ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥器中で乾燥して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボキシレート（Ｒ）－１－フェニルエタンアミン（５６５ｇ、８５％、９７．５％ｅｅ）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表２、方法７０）R_t＝８．４９分。母液を濃縮した。残渣をＴＨＦ（１Ｌ）に溶解し、加熱して固体を溶解し、周囲温度に冷却した。約１５時間後、反応混合物を濾過し、ＴＨＦ（８００ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥器中で乾燥して、更に（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボキシレート（Ｒ）－１－フェニルエタンアミン（７８．５ｇ、１２％、９５．２％ｅｅ）を得た：ＨＰＬＣ（表２、方法７０）R_t＝８．５７分

【０７３２】

ステップＢ：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸

【０７３３】

【化２５６】



【０７３４】

リン酸（１１．４０ｍＬ、１９６ｍｍｏｌ）を、水（５００ｍＬ）を含むフラスコに加えた。溶液を約５分間撹拌した。（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボキシレート（Ｒ）－１－フェニルエタンアミン（８３ｇ、

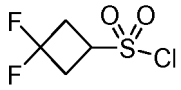
１８７ｍｍｏｌ）を溶液に少量ずつ加えた。ＭＴＢＥ（５００ｍＬ）を加え、内容物を良くかき混ぜて固体を溶解した。相を静置し、分離した。水層をＭＴＢＥ（１５０ｍＬ）で逆抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸（６０ｇ、９９％）を油として得た：ＨＰＬＣ（表１、方法ｘ）R_t＝４．５７分

【０７３５】

調製番号３４：３，３－ジフルオロシクロブタン－１－スルホニルクロリド

【０７３６】

【化２５７】

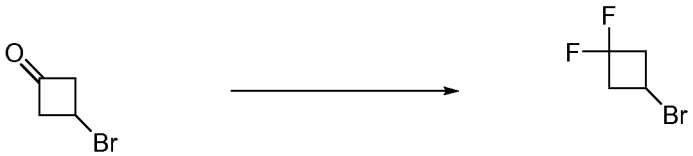


【０７３７】

ステップＡ：３－ブロモ－１，１－ジフルオロシクロブタン

【０７３８】

【化２５８】



【０７３９】

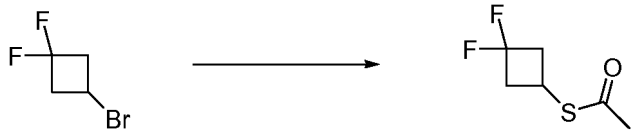
激しく撹拌した３－ブロモシクロブタノン（１８．０ｇ、１２１ｍｍｏｌ、Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．、１９７１年、９３巻、２４８１頁に記載されている通りに調製した）のＤＣＭ（３７５ｍＬ）中溶液に、約０℃で滴下漏斗を用い約１時間かけてＤＡＳＴ（３６．９ｍＬ、２７９ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を約０℃で約２時間、周囲温度で約１４時間撹拌を続けた。反応物を氷／アセトン浴中で約－５℃に冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液（４００ｍＬ）を滴下漏斗を用いて滴下添加した。２層を約１時間激しく撹拌した。層を分配し、水層をＤＣＭ（４×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、溶媒を減圧（最大１８０ｍｍＨｇ、３０℃水浴）下に除去して、３－ブロモ－１，１－ジフルオロシクロブタン（１５．３ｇ、５９％）を生成物として薄茶褐色油として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ４．２８－４．１４（ｍ，１Ｈ）、３．３５－３．１６（ｍ，２Ｈ）、３．０６－２．８７（ｍ，２Ｈ）。

【０７４０】

ステップＢ：Ｓ－３，３－ジフルオロシクロブチルエタンチオエート

【０７４１】

【化２５９】



【０７４２】

３－ブロモ－１，１－ジフルオロシクロブタン（１３．８ｇ、６４．７ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２４．６ｍＬ）中溶液に、チオ酢酸カリウム（２２．２ｇ、１９４ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を約４５℃で約１６時間加熱した。水（２０ｍＬ）およびEt_2O（５０ｍＬ）を加えた。層を分配し、水層をEt_2O（７ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、溶媒を減圧（最大６０ｍｍＨｇ、３０℃水浴）下に除去して、粗製のＳ－３，３－ジフルオロシクロブチルエタンチオエート（１３．０９ｇ、７８％）を油として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）δ３．８

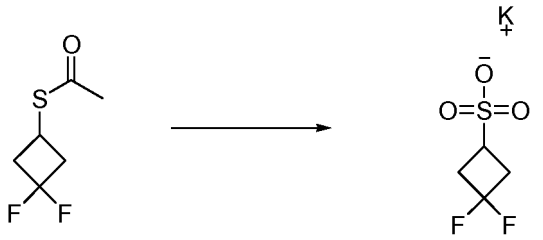
４－３．６９（ｍ，１Ｈ）、３．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．０，７．５，３．９Ｈｚ、２Ｈ）、２．６６－２．５５（ｍ，２Ｈ）、２．３３（ｓ，３Ｈ）。

【０７４３】

ステップＣ：カリウム３，３－ジフルオロシクロブタン－１－スルホネート

【０７４４】

【化２６０】



【０７４５】

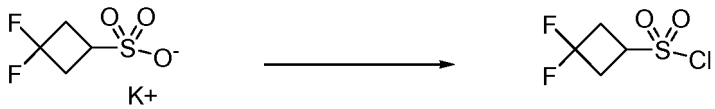
粗製のＳ－３，３－ジフルオロシクロブチルエタンチオエート（１３．０ｇ、３９．１ｍｍｏｌ）の酢酸（１００ｍＬ）中溶液に、H_2O_2（２４．０ｍＬ、２３５ｍｍｏｌ、水中３０％）を加えた。約４時間後、発熱が見られ、これは反応混合物を還流状態にするのに充分な熱が発生した。約２０時間後、反応混合物をトルエン（５００ｍＬ）で希釈し、真空中で部分的に濃縮した。このプロセスを繰り返した（５回）。溶液をＥｔＯＨ（約５００ｍＬ）で希釈し、ＫＯＨ（４．４ｇ、７８ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。沈殿物を濾取し、廃棄した。更にＫＯＨ（４．４ｇ、７８ｍｍｏｌ）を濾液に加え、沈殿物を濾取した。溶液を真空中で部分的に濃縮した。溶液をＥｔＯＨ（およそ５００ｍＬ）で希釈し、再度（３回）部分的に濃縮した。沈殿物を濾取した。最後の２つの集めた固体を真空中で乾燥し、合わせて、カリウム３，３－ジフルオロシクロブタン－１－スルホネート（３．５ｇ、４２．６％）を得た。更にＫＯＨ（４．３９ｇ、７８ｍｍｏｌ）および溶液を真空中で部分的に濃縮した。溶液をＥｔＯＨ（およそ５００ｍＬ）で希釈し、再度（３回）濃縮した。得られた固体を濾取して、カリウム３，３－ジフルオロシクロブタン－１－スルホネート（１．６ｇ、１９％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）δ３．０１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．５，６．３，２．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．７２－２．５９（ｍ，４Ｈ）。

【０７４６】

ステップＤ：３，３－ジフルオロシクロブタン－１－スルホニルクロリド

【０７４７】

【化２６１】



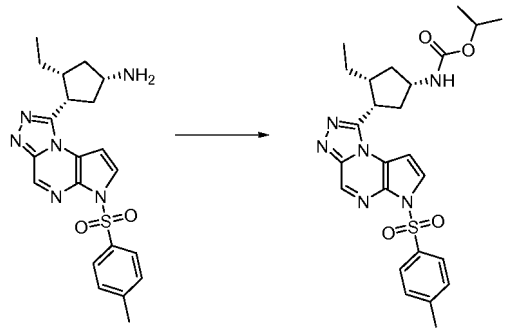
【０７４８】

カリウム３，３－ジフルオロシクロブタン－１－スルホネート（０．２５０ｇ、１．１８９ｍｍｏｌ）の塩化チオニル（２．６０ｍＬ、３５．７ｍｍｏｌ）中懸濁液に、ＤＭＦ（３滴）を加えた。反応物を約６０℃に約２１時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を更には処理または精製せずに次の反応に使用して、粗製の３，３－ジフルオロシクロブタン－１－スルホニルクロリド（０．２２７ｇ、１００％）を生成物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ４．３３－４．１７（ｍ，１Ｈ）、３．２８（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，７．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．２１－３．０５（ｍ，２Ｈ）。

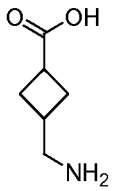
【０７４９】

調製番号３５：イソプロピル（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルカルバメート

【０７５０】
【化２６２】

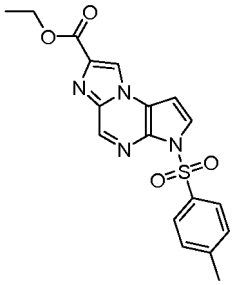


【０７５１】
（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン（０．０８０ｇ、０．１９ｍｍｏｌ、調製番号ＢＢ．１＊）のＴＨＦ（２ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（０．０７９ｍＬ、０．５６５ｍｍｏｌ）を加え、溶液を周囲温度で約１０分間撹拌した。反応物に、クロロギ酸イソプロピル（トルエン中１Ｍ、０．１８ｍＬ、０．１８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約１時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、ＤＣＭ（５ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$水溶液（２ｍＬ）を加えた。層を分離し、有機層をブライン（２ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製のイソプロピル（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルカルバメート（０．０８０ｇ、６０％）を得、これを更には精製せずに使用した：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．３３分；ＭＳｍ／ｚ：５１１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０７５２】
調製番号３６：３－（アミノメチル）シクロブタンカルボン酸
【０７５３】
【化２６３】



【０７５４】
炭素担持１０％パラジウム（０．２０ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を仕込んだフラスコに、ベンジル３－（アジドメチル）シクロブタンカルボキシレート（２．００ｇ、８．１５ｍｍｏｌ、ベンジル３－（ヒドロキシメチル）シクロブタンカルボキシレート（Ｐａｒｋｗａｙ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）からＩＩＩＩ、アジ化ナトリウムを用いてのＪＪＪＪを用いて調製した）のＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中溶液を加えた。反応混合物を水素でパージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。反応混合物を周囲温度で約４時間撹拌し、次いでセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄し、真空中で濃縮して、粗製の３－（アミノメチル）シクロブタンカルボン酸（１．０８ｇ、１００％）を得、これを更には精製せずに使用した：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｒ）R_t＝２．４１分（ＥＬＳＤ）；ＭＳｍ／ｚ：１３０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０７５５】
調製番号３７：エチル３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－７－カルボキシレート
【０７５６】

【化２６４】



【０７５７】

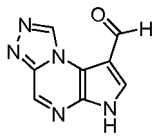
３－ブロモ－２－オキソ－プロピオン酸エチルエステル（０．０９０ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）を、窒素下５－トシル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピラジン－２－アミン（０．１８０ｇ、０．６２４ｍｍｏｌ、実施例番号３ステップＥおよびＨＣｌからＥを用いて調製した）と１，４－ジオキサン（３．５ｍＬ）との混合物に加えた。約３日後、揮発物を減圧下に除去した。残渣をEt_2O（５ｍＬ）中でスラリーにし、次いで濾過して、黄褐色粉体を得た。固体を窒素下ＭｅＣＮ（３．５０ｍＬ）中でスラリーにした。ＰＦＰＡＡ（０．４０ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）を加えた。約３０分後、揮発物を減圧下に除去した。残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、飽和$NaHCO_3$水溶液／水（２：１、２０ｍＬ）で洗浄した。水層をＤＣＭ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を２０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－７－カルボキシレート（０．１８１ｇ、７５％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．７０分；ＭＳｍ／ｚ：３８５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７５８】

調製番号３８：６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－カルバルデヒド

【０７５９】

【化２６５】



【０７６０】

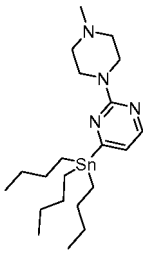
水（１．０ｍＬ）を、６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．２００ｇ、１．２６ｍｍｏｌ、調製番号ＢＢＢＢＢ．１およびＮａＯＨからＤを用いて調製した）とヘキサメチレンテトラミン（０．２６４ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）との混合物に加えた。酢酸（０．５ｍＬ）を加えた。反応容器を密封し、混合物を約１００℃に加温した。約８時間後、溶液を周囲温度に冷却した。約１３時間撹拌した後、混合物を約０℃に冷却した。得られた混合物を水（１ｍＬ）で希釈し、次いで濾過し、水で濯いだ。固体を乾燥して、６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－カルバルデヒド（０．０４１ｇ、１８％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．２３分；ＭＳｍ／ｚ１８８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７６１】

調製番号３９：２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン

【０７６２】

【化２６６】



【０７６３】

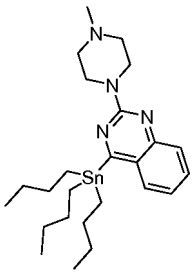
１－メチルピペラジン（０．１６０ｍＬ、１．４４ｍｍｏｌ）を、窒素下２－（メチルスルホニル）－４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（０．２５０ｇ、０．４８１ｍｍｏｌ、Ｍａｊｅｅｄ、Ａ．Ｊ．ら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　１９８９年、４５巻、９９３－１００６頁に記載されている通りに合成した）および１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ）の溶液に加えた。約２時間後、溶液を約５０℃に加温した。約３０分後、溶液を約８０℃に加温した。約３０分後、還流冷却器を装着し、溶液を約１００℃に加温した。約１６時間後、茶褐色溶液を周囲温度に冷却した。水（５ｍＬ）を加えた。混合物をＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を２－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（０．１２７ｇ、５６％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．０７（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．６３（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．９８－３．８２（ｍ，４Ｈ）、２．６３－２．４８（ｍ，４Ｈ）、２．４０（ｓ，３Ｈ）、１．７０－１．４３（ｍ，６Ｈ）、１．４２－１．２０（ｍ，６Ｈ）、１．１８－０．９７（ｍ，６Ｈ）、０．８８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ、９Ｈ）。

【０７６４】

調製番号４０：２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－４－（トリブチルスタンニル）キナゾリン

【０７６５】

【化２６７】

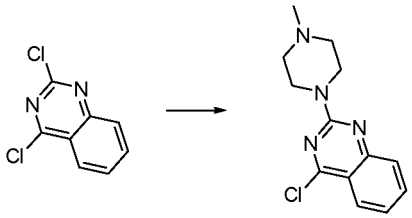


【０７６６】

ステップＡ：４－クロロ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリン

【０７６７】

【化２６８】



【０７６８】

２，４－ジクロロキナゾリン（２．００ｇ、１０．１ｍｍｏｌ、Ｐｒａｓａｄ、Ｍ．ら、Ｏｒｇ．Ｐｒｏｃｅｓｓ　Ｒｅｓ．Ｄｅｖ．２００４年、８巻、３３０－３４０頁に記

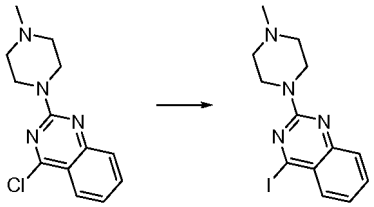
載されている通りに調製した）を１，４－ジオキサン（２０．０ｍＬ）中でスラリーにした。１，４－ジメチルピペラジン（１．４４ｍＬ、１０．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をＣＥＭマイクロ波中約１５０℃で約５分間加熱した。物質を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液／水（１：１、１５０ｍＬ）に注ぎ入れた。混合物をＥｔＯＡｃ（５×１００ｍＬ）で抽出した。シリカゲル２０ｇを合わせた有機物に加え、揮発物を減圧下に除去した。得られた固体を２－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、４－クロロ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリン（１．３６ｇ、５２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）Ｒ$_t$＝０．５１分；ＭＳｍ／ｚ２６３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７６９】

ステップＢ：４－ヨード－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリン

【０７７０】

【化２６９】



【０７７１】

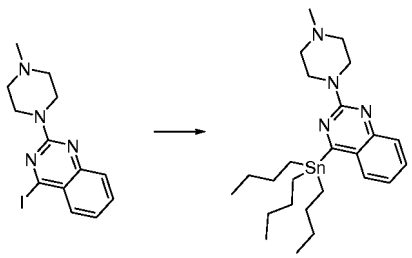
ヨウ化水素（５５％水溶液、４．００ｍＬ、２９．３ｍｍｏｌ）を、周囲温度の水浴中で冷却しながら、空気下４－クロロ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリン（１．３６ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）にゆっくり加えた。約５分後、浴を除去し、反応容器をアルミホイルで包み、混合物を周囲温度で約５時間撹拌した。ＤＣＭ（４．０ｍＬ）を加え、混合物を約３９時間撹拌した。ヨウ化水素（５５％水溶液、８．０ｍＬ、１１０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を約７１時間撹拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２００ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）にゆっくり加えた。クエンチ完了後、層を分離した。有機物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液／水（１：１、２００ｍＬ）で洗浄した。有機物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を２－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、４－ヨード－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリンの４－クロロ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリンに対する３：１混合物（１．１８ｇ、６９％）として得た。４－ヨード－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリン：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）Ｒ$_t$＝０．５５分；ＭＳｍ／ｚ３５５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７７２】

ステップＣ：２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－４－（トリブチルスタンニル）キナゾリン

【０７７３】

【化２７０】



【０７７４】

ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）アセテート（０．０６３ｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）を、窒素下４－ヨード－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリン：４－クロロ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリンの３：１混合

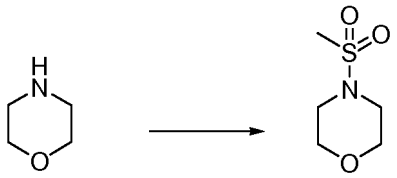
物（０．３００ｇ）に加えた。ビス（トリブチルスズ）（０．８５５ｍＬ、１．６９ｍｍｏｌ）を加えた。ＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１．０Ｍ溶液、２．５４ｍＬ、２．５４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素で約２０分間パージし、次いで窒素下周囲温度で約７時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液／水（１：１、２０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加えた。混合物を注射器フィルターを通して濾過し、層を分離し、有機物を水（２ｘ１０ｍＬ）で洗浄した。有機物を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を５－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、粘稠性茶褐色固体を得た。物質をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）に溶解し、水（２ｘ５ｍＬ）で洗浄した。有機物を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮して、２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－４－（トリブチルスタンニル）キナゾリン：４－クロロ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリンの１：１混合物（０．０５８ｇ、１７％）を得た。２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－４－（トリブチルスタンニル）キナゾリン：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ７．６９－７．６４（ｍ，１Ｈ）、７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ）、７．４９－７．４４（ｍ，１Ｈ）、７．３１－７．２６（ｍ，１Ｈ）、３．９５－３．８３（ｍ，４Ｈ）、２．４４－２．３５（ｍ，４Ｈ）、２．２２（ｓ，３Ｈ）、１．６６－１．４８（ｍ，６Ｈ）、１．３７－１．１８（ｍ，１２Ｈ）、０．８２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ、９Ｈ）。

【０７７５】

調製番号４１：４－（メチルスルホニル）モルホリン

【０７７６】

【化２７１】



【０７７７】

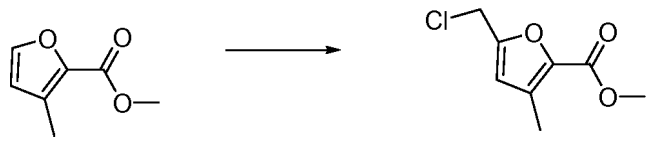
モルホリン（２．００ｍＬ、２２．９６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０ｍＬ）中溶液に、約－２０℃でＴＥＡ（３．２０ｍＬ、２２．９６ｍｍｏｌ）を加え、次いでメタンスルホニルクロリド（２．６８ｍＬ、３４．４ｍｍｏｌ）を約－２０℃で滴下添加した。反応混合物を約－２０℃で約２時間撹拌し、次いで室温に加温した。混合物を飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）およびＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で分配した。合わせた有機層を濃縮し、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、４－（メチルスルホニル）モルホリン（３．９５ｇ、１００％）を白色固体として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ３．７０－３．６０（ｍ，４Ｈ）、３．１２－３．０４（ｍ，４Ｈ）、２．８９（ｓ，３Ｈ）。

【０７７８】

調製番号４２：メチル５－（クロロメチル）－３－メチルフラン－２－カルボキシレート

【０７７９】

【化２７２】



【０７８０】

メチル３－メチルフラン－２－カルボキシレート（８．００ｇ、５７．１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２８５ｍＬ）中溶液に、塩化亜鉛（２．１４ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）およびパラホルムアルデヒド（２．２ｍＬ、８２ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を約３５℃に加温した。ＨＣｌガスを反応混合物に約２０分間吹き込んだ。混合物を水（５０ｍＬ）およびＤＣＭ

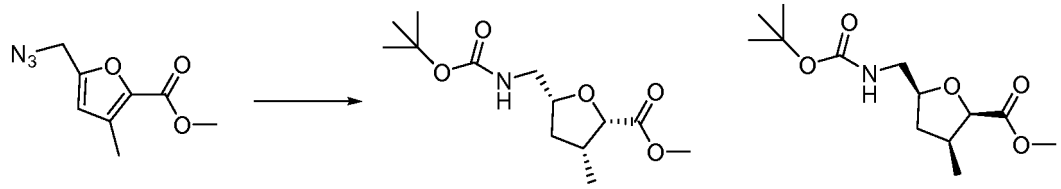
（３ｘ３０ｍＬ）で分配した。合わせた有機層を濃縮し、０－５０％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル５－（クロロメチル）－３－メチルフラン－２－カルボキシレート（８．２４ｇ、７７％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．６９分；ＭＳｍ／ｚ：１８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７８１】

調製番号４３：ｃｉｓ－メチル５－（（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル）－３－メチルテトラヒドロフラン－２－カルボキシレート

【０７８２】

【化２７３】



【０７８３】

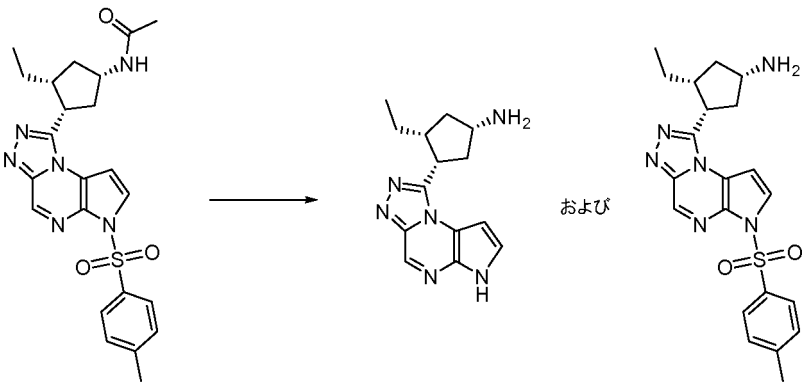
メチル５－（アジドメチル）－３－メチルフラン－２－カルボキシレート（３．１０ｇ、１５．８８ｍｍｏｌ，調製番号４２およびアジ化ナトリウムから一般的手順ＪＪＪを用いて調製した）のＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中溶液を、５０ｍＬ圧力瓶中で５％Ｒｈ／Ｃ（０．３１ｇ、３．０１ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（４．１６ｇ、１９．０６ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。反応混合物を４０ｐｓｉの水素下約５０℃で約３．５日間撹拌した。混合物をナイロン製膜を通して濾過した。有機溶媒を減圧下に濃縮して、ｃｉｓ－メチル５－（（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル）－３－メチルテトラヒドロフラン－２－カルボキシレート（４．１９ｇ、８１％）を茶褐色油として得た：^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ５．７０（ｓ，１Ｈ）、４．４３－４．４６（ｄ，１Ｈ）、４．２８－４．１２（ｍ，１Ｈ）、３．７５（ｓ，３Ｈ）、３．５０－３．３０（ｍ，２Ｈ）、２．７５－２．５５（ｍ，１Ｈ）、１．９５－２．０５（ｍ，１Ｈ）、１．６５－１．４８（ｍ，１Ｈ）、１．４５（ｓ，９Ｈ）、１．０３－０．９７（ｄ，３Ｈ）。

【０７８４】

調製番号４４：（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミンおよび（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン

【０７８５】

【化２７４】



【０７８６】

Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３

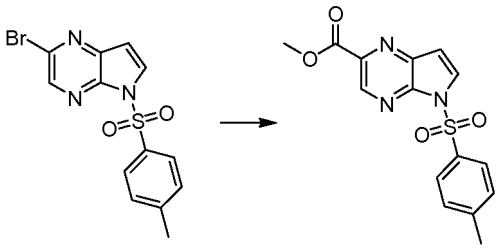
－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセトアミド（５．０ｇ、１０．７ｍｍｏｌ、実施例番号８ステップＬ）とＴＨＦ（１１０ｍＬ）との混合物に、ＨＣｌ水溶液（６Ｎ、６３ｍＬ、３７５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約９５℃で約２０時間加熱し、次いで周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。得られた茶褐色残渣に、ＤＣＭ（１００ｍＬ）を加え、溶液を飽和$NaHCO_3$（３ｘ５０ｍＬ）で洗浄した。水溶液部分をＤＣＭ（３ｘ５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質を０－１００％ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／NH_4OH（９５０：４５：５）で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミンと（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミンとの混合物（３．２ｇ、７０％）をＨ－ＮＭＲを基にして１：１０比で灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．７５分；ＭＳｍ／ｚ：４２５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７８７】

調製番号４５：メチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシレート

【０７８８】

【化２７５】



【０７８９】

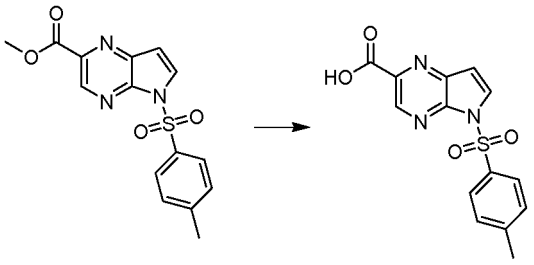
ＣＯを５Ｌ丸底フラスコ内で約２分間、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（５０．０ｇ、１４２ｍｍｏｌ、実施例番号７、ステップＢ）のＤＭＦ（２．５０Ｌ）中オレンジ色溶液中に吹き込んだ。ビス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（９．９６ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（５９ｍＬ、４２３ｍｍｏｌ）およびＭｅＯＨ（１７３．０ｍＬ、４２５９ｍｍｏｌ）を加え、フラスコにＣＯの風船を装着した。混合物をＣＯ（１気圧）の雰囲気下約９５℃で加熱した。終夜撹拌後、反応混合物を周囲温度に終夜冷却し、氷水（３．２Ｌ）中に注ぎ入れた。混合物を約１０分間撹拌し、沈殿物を濾取し、水で洗浄し、１時間乾燥した。粗製物をＤＣＭに溶解し、残った水から分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、シリカゲルを加え、減圧下に濃縮して、クロマトグラフィー用に調製した。粗製物をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、賦形剤として５ｍｏｌ％ＤＣＭを含むメチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシレート（４０．７ｇ、８６％、純度９３％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．３５分；ＭＳｍ／ｚ３３２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７９０】

調製番号４６：５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸

【０７９１】

【化２７６】



【０７９２】

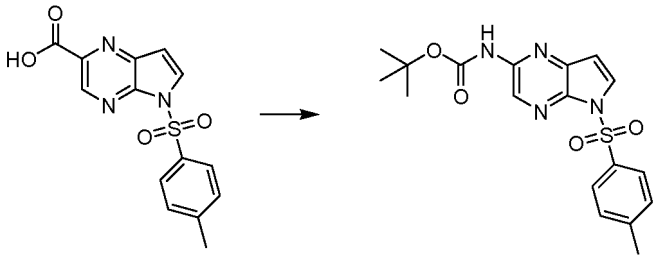
ＨＣｌ（６Ｎ水溶液、７１４ｍＬ）を、２Ｌ丸底フラスコ内でメチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシレート（１７．８ｇ、５３．６ｍｍｏｌ、調製番号４５）の１，４－ジオキサン（７１５ｍＬ）中黄色溶液に加え、混合物を約６０℃で約１６時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。有機溶媒を減圧下に除去し、沈殿物を集め、水で洗浄し、乾燥して、５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸（１４．４ｇ、８５％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．６３分；ＭＳｍ／ｚ３１６（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【０７９３】

調製番号４７：ｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメート

【０７９４】

【化２７７】



【０７９５】

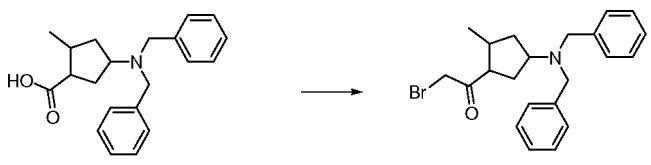
５００ｍＬ丸底フラスコ中、ｔ－ＢｕＯＨ（２００ｍＬ）中の５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸（１４．４ｇ、４５．３ｍｍｏｌ、調製番号４６）、ジフェニルホスホリルアジド（９．７８ｍＬ、４５．３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１３．９ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）を加えてオレンジ色懸濁液を得た。混合物を約７０℃で約１６時間加熱し、周囲温度に冷却し、不溶物を濾別した。溶媒を減圧下に除去し、粗製物をヘプタン中２５－６０％ＥｔＯＡｃで３０分かけて溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメート（９．７５ｇ、５４％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．７９分；ＭＳｍ／ｚ３８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７９６】

調製番号４８：２－ブロモ－１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）エタノン

【０７９７】

【化２７８】



【０７９８】

塩化オキサリル（４．３７ｍＬ、４９．９ｍｍｏｌ）を、４－（ジベンジルアミノ）－

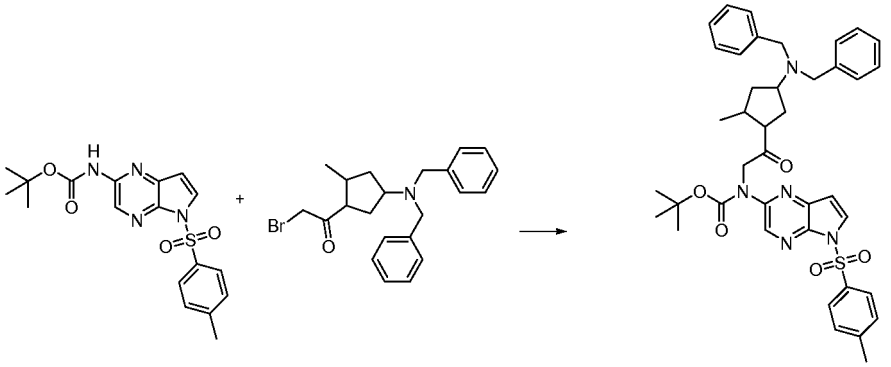
２－メチルシクロペンタンカルボン酸（７．３４ｇ、２２．７ｍｍｏｌ、実施例番号７、ステップＩ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中溶液にゆっくり加え（注意：温和なガス発生）、続いてＤＭＦ（０．２６ｍＬ、３．４１ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を周囲温度で約１４時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去してベージュ色非晶性固体を得、これをＴＨＦおよびＭｅＣＮ（１：１、１００ｍＬ）に溶解し、約０℃でトリメチルシリルジアゾメタン（Et_2O中２Ｍ、３９．７ｍＬ、７９ｍｍｏｌ）のＴＨＦおよびＭｅＣＮ（１：１、１００ｍＬ）中溶液に加えた。得られた混合物を約０℃で約３時間撹拌し、次いでＨＢｒ（４８％水溶液、２５ｍＬ、２２１ｍｍｏｌ）を滴下添加することによりクエンチした。飽和$NaHCO_3$水溶液（３００ｍＬ）を滴下添加することにより、得られた混合物を中和し、層を分離した。有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中５％から４５％のＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）エタノン（６．３ｇ、６９％）を黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．９０分；ＭＳｍ／ｚ４００、４０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７９９】

調製番号４９：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－オキソエチル（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）カルバメート

【０８００】

【化２７９】



【０８０１】

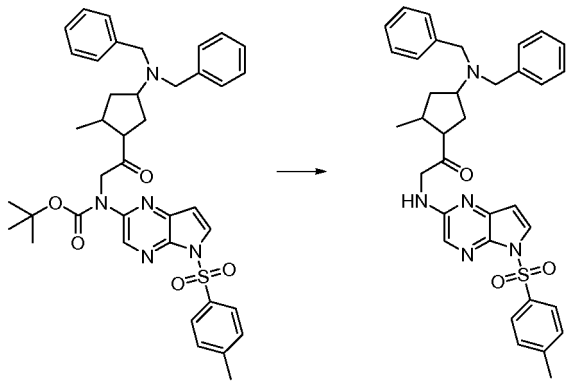
ｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメート（０．５９ｇ、１．５１９ｍｍｏｌ、実施例番号７、ステップＣ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液を、約０℃でＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．０５８ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中懸濁液に滴下添加した。得られた混合物を約０℃で約３０分間撹拌し、次いで約０℃で２－ブロモ－１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）エタノン（０．７３ｇ、１．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に滴下添加した。得られた混合物を約０℃で約１時間撹拌し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液とＥｔＯＡｃ（それぞれ１００ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－オキソエチル（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）カルバメート（１．０４ｇ、９７％）を黄色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝３．３０分；ＭＳｍ／ｚ７０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８０２】

調製番号５０：１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン

【０８０３】

【化２８０】



【０８０４】

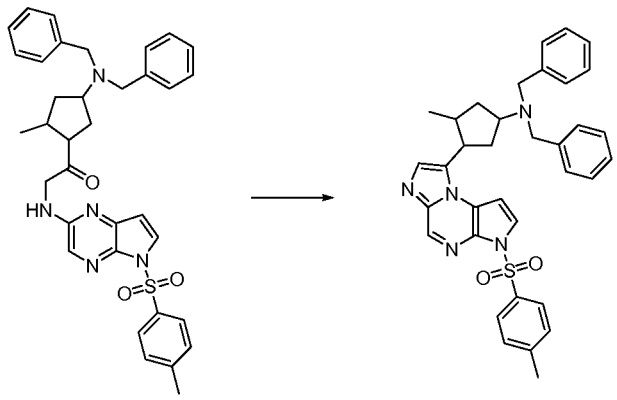
ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－オキソエチル（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）カルバメート（６．１９ｇ、８．７５ｍｍｏｌ、調製番号４９）をＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｎ、２５ｍＬ）に溶解した。反応混合物を周囲温度で約２時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液とＥｔＯＡｃ（それぞれ１００ｍＬ）との間で分配した。有機相をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン（５．２ｇ、９８％）を茶褐色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝３．００分；ＭＳｍ／ｚ６０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８０５】

調製番号５１：Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－メチル－４－（３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン

【０８０６】

【化２８１】



【０８０７】

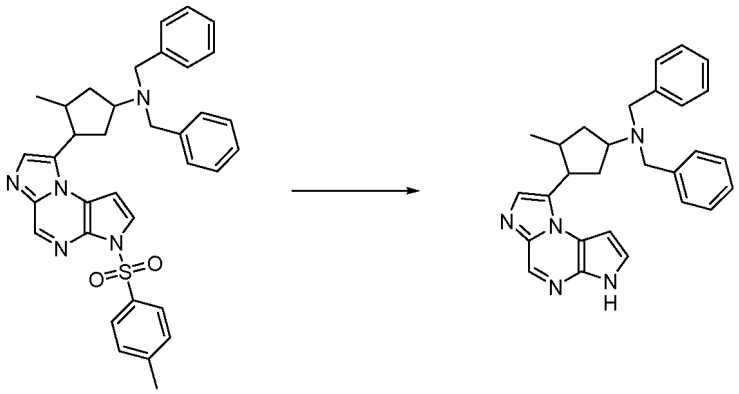
１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン（５．３２ｇ、８．７５ｍｍｏｌ、調製番号５０）とローソン試薬（１．８８ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）との混合物を約６０℃で約２時間加熱した。ローソン試薬（１．８８ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約６０℃で約１時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、ＤＣＭ中０－８％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製して、Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－メチル－４－（３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（４．４７ｇ、８７％）を茶褐色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝２．９９分；ＭＳｍ／ｚ５９０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８０８】

調製番号５２：Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタンアミン

【０８０９】

【化２８２】



【０８１０】

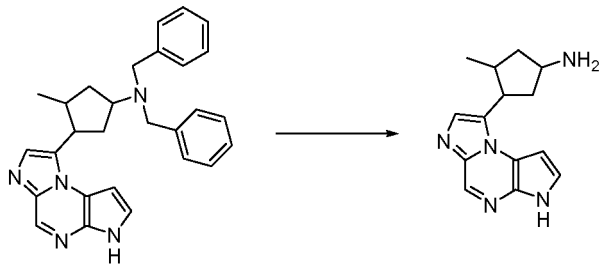
Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－メチル－４－（３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタン－アミン（４．４７ｇ、７．５８ｍｍｏｌ、調製番号５１）を１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）に溶解した。ＮａＯＨ（２Ｎ水溶液、４ｍＬ）を加え、反応混合物を約９０℃で約８０分間加熱した。有機溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和NH_4Cl水溶液（７０ｍＬ）で処理し、ＤＣＭ（２ｘ６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（７０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮した。ＤＣＭ中０－８％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタン－アミン（１．８４ｇ、５６％）を黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．３１分；ＭＳｍ／ｚ４３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８１１】

調製番号５３：３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタンアミン

【０８１２】

【化２８３】



【０８１３】

Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロ－ペンタンアミン（１．８４ｇ、４．２２ｍｍｏｌ、調製番号５２）のＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中混合物に、炭素担持２０重量％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（０．４３ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を約５０ｐｓｉの水素圧下Ｐａｒｒ振盪器上約５０℃で約２時間振盪した。触媒をセライト（登録商標）のパッドを用いて濾別し、炭素担持２０重量％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（０．４３ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を約５０ｐｓｉの水素圧下Ｐａｒｒ振盪器上約５０℃で約１６時間振盪した。触媒をセライト（登録商標）のパッドを用いて濾別し、炭素担持２０重量％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（０．４３ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を約５０ｐｓｉの水素圧下Ｐａｒ

ｒ振盪器上約５０℃で約４時間振盪した。触媒をセライト（登録商標）のパッドを用いて濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタンアミン（０．８８ｇ、８２％）を灰白色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝０．７５分および０．８７分；ＭＳｍ／ｚ２５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８１４】

一般的手順Ａ：カルボン酸からのヒドラジドの形成

２－ヒドラジニルピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（好ましくは１当量）およびカルボン酸（１－２当量、好ましくは１．１－１．３当量）の有機溶媒（ＤＣＭ、ＤＭＦまたはＴＨＦなど、好ましくはＤＭＦ）中混合物に、ＥＤＣ・ＨＣｌまたはＨＡＴＵなどのカップリング剤（１．０－２．０当量、好ましくは１．２－１．６当量）を、有機塩基（ＴＥＡまたはＤＩＥＡなど、２－５当量、好ましくは３－４当量）の存在下または非存在下で加える。約２０－６０℃（好ましくは約周囲温度）で約１－７２時間（好ましくは２－１６時間）後、反応物を以下の方法の１つを用いて処理する。ＤＭＦが溶媒の場合、反応物を最初に減圧下に濃縮する。方法１：水を加え、層を分離する。場合によって、混合物をセライト（登録商標）を通して濾過した後、層を分離することができる。次いで水層をＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。方法２：反応物をＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒で希釈し、水またはブラインもしくは両方の何れかで洗浄する。水層を場合によってＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒で更に抽出する。次いで有機層または合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。方法３：反応物をＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒で希釈し、水を加える。層を分離し、有機層を減圧下に濃縮し、クロマトグラフィーにより直接精製する。

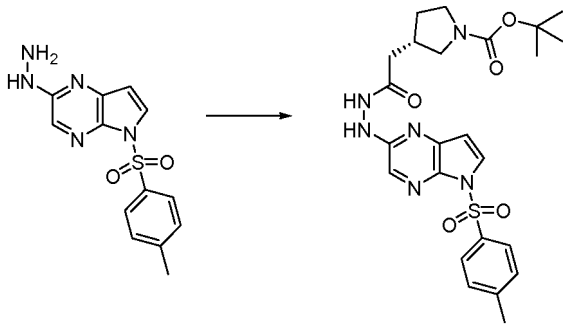
【０８１５】

一般的手順Ａの説明

調製番号Ａ．１＊：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－オキソ－２－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジニル）エチル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０８１６】

【化２８４】



【０８１７】

（Ｓ）－３－カルボキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（０．７５６ｇ、３．３０ｍｍｏｌ、ＡｓｔａＴｅｃｈ）および２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１．０ｇ、３．３ｍｍｏｌ、実施例番号１、ステップＤ）のＤＭＦ（３３ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（１．３８ｍＬ、９．８９ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（１．２５ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を周囲温度で約１５時間撹拌し、次いで減圧下に濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に溶解し、水（１００ｍＬ）で洗浄した。有機部分を分離し、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、（Ｓ）－ｔ

ｅｒｔ－ブチル３－（２－オキソ－２－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジニル）エチル）ピロリジン－１－カルボキシレートを粘稠性茶褐色固体として得た（１．９０ｇ、１００％）．この物質を更には精製せずに使用した：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．３８分；ＭＳｍ／ｚ：５１５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８１８】

一般的手順Ｂ：ヒドラジドの環化

２－ヒドラジジル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（好ましくは１当量）の有機溶媒（例えば、１，４－ジオキサン）中溶液に、塩基（ＴＥＡまたはＤＩＥＡなど、１－５当量、好ましくは２－４当量）および$SOCl_2$（１－５当量、好ましくは１－２当量）を加える。混合物を約６０－１００℃（好ましくは約８０℃）で約１－１６時間（好ましくは約１－２時間）加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、以下の方法の１つを用いて処理する。方法１：有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）および水を加える。層を分離し、水層を場合によって更に有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によって塩基水溶液（$NaHCO_3$など）および／またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。方法２：有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）を加え、有機層を場合によってブラインまたは水で洗浄し、無水$MgSO_4$またはNa_2SO_4で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮した。方法３：反応混合物を有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）と飽和$NaHCO_3$水溶液またはブラインとの間で分配し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。

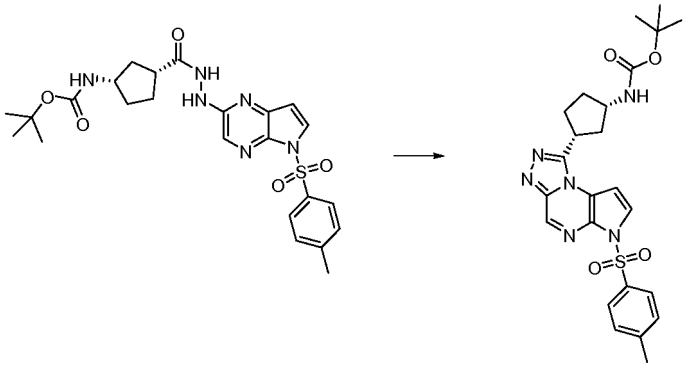
【０８１９】

一般的手順Ｂの説明

調製番号Ｂ．１＊：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルカルバメート

【０８２０】

【化２８５】



【０８２１】

ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，３Ｒ）－３－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボニル）シクロペンチルカルバメート（９．３０ｇ、１８．１ｍｍｏｌ、実施例番号１ステップＤおよび（１Ｒ，３Ｓ）－３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）シクロペンタンカルボン酸［Ｐｅｐｔｅｃｈ］からＡを用いて調製した）の１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（１０．０ｍＬ、７２．３ｍｍｏｌ）および$SOCl_2$（２．１１ｍＬ、２８．９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を約８０℃で約１．５時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）および水（２００ｍＬ）を加え、層を分離した。水溶液部分をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を飽和$NaHCO_3$水溶液（１００ｍＬ）およびブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中２５－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルク

ロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルカルバメート（７．６５ｇ、８５％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．３７分；ＭＳｍ／ｚ：４９７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８２２】

一般的手順Ｃ：Ｂｏｃ－保護基の脱離を伴うヒドラジドの環化

Ｂｏｃ保護基（好ましくは１当量）を含み、適切に置換された２－ヒドラジジル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジンおよびＴＥＡまたはＤＩＥＡ（０－６当量、好ましくは４当量）の有機溶媒（１，４－ジオキサンまたはＤＣＭなど、好ましくは１，４－ジオキサン）中溶液に、$SOCl_2$（２．０－６．０当量、好ましくは２．５当量）を加える。反応物を約６０－１２０℃（好ましくは約８０－９０℃）で約１－８時間（好ましくは約２－４時間）加熱し、次いで以下の方法の１つを用いて処理する。方法１：反応混合物を濾過し、適切な有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）で洗浄して、更には精製せずに標的化合物を得る。方法２：粗製物を適切な有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、層を分離し、有機部分を無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。方法３：反応混合物を塩基水溶液（好ましくは飽和$NaHCO_3$水溶液）で洗浄し、濾過して、更には精製せずに、Ｂｏｃ－脱保護した標的化合物を得る。部分的にＢｏｃ－脱保護が起こる場合、濾液を適切な有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）で抽出し、層を分離し、有機部分を無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、残っているＢｏｃ－保護化化合物を得る。粗製のＢｏｃ－保護化物または上記得られた部分的なＢｏｃ－保護化物を、１，４－ジオキサンまたはＤＣＭ（好ましくは１，４－ジオキサン）に溶解し、ＨＣｌの有機溶媒（１－６Ｎ、好ましくは１，４－ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ）中溶液に加え、約３０－６０℃（好ましくは約５０℃）に約１－５時間（好ましくは約３時間）加熱する。沈殿物が生成する場合、これを集め、次いで適切な有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）に溶解し、塩基水溶液（好ましくは飽和$NaHCO_3$水溶液）で洗浄する。沈殿物が生成しない場合、反応混合物を塩基水溶液（好ましくは飽和$NaHCO_3$水溶液）で洗浄する。何れの場合においても、層を分離し、有機部分を無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

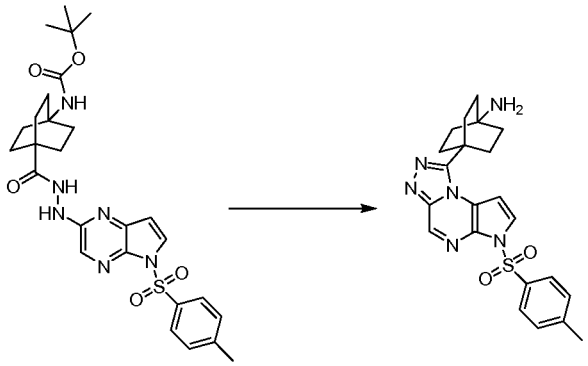
【０８２３】

一般的手順Ｃの説明

調製番号Ｃ．１　４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－アミン

【０８２４】

【化２８６】



【０８２５】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボニル）－ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルカルバメート（６．１ｇ、１１．０ｍｍｏｌ、実施例番号９、ステップＥ）およびＴＥＡ（６．１

ｍＬ、４４．０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１１０ｍＬ）中溶液に、ＳＯＣｌ$_2$（２．０ｍＬ、２７．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約８０℃で約２時間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３ｘ５０ｍＬ）で洗浄した。層を分離し、水溶液部分を濾過して、４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］－オクタン－１－アミンを茶褐色固体として得た（１．１７ｇ、２４％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝１．２８分；ＭＳｍ／ｚ：４３７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。残った濾液をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルカルバメート（３．５ｇ）を得た。粗製のＢｏｃ－保護化物を１，４－ジオキサン（３８ｍＬ）に溶解し、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｎ、８ｍＬ）を加えた。反応混合物を約５０℃で約３時間加熱した。生成した沈殿物を濾取した。固体をＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３ｘ２０ｍＬ）で洗浄した。層を分離し、有機部分を無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、更に４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－アミンを茶褐色固体として得た（２．３ｇ、２ステップかけて５０％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝１．２８分；ＭＳｍ／ｚ：４３７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８２６】

一般的手順Ｄ：スルホンアミドの加水分解

有機溶媒（１，４－ジオキサン、ＭｅＯＨまたはＴＨＦ／ＭｅＯＨなど、好ましくは１，４－ジオキサン）中のスルホンアミド、例えば、スネホニル－保護化ピロール（好ましくは１当量）を含むフラスコに、塩基水溶液（Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液またはＮａＯＨ水溶液など、１－３０当量、好ましくはＮａＯＨ水溶液の場合に２－３当量、好ましくはＮａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液の場合に１５－２０当量）を加える。混合物を約２５－１００℃（好ましくは約６０℃）で約１－７２時間（好ましくは約１－１６時間）撹拌する。ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、更に塩基水溶液（Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液など、１０－２０当量、好ましくは１０当量またはＮａＯＨ水溶液、１－５当量、好ましくは１－２当量）および／または共溶媒（ＥｔＯＨなど）を加える。反応を約２５－１００℃（好ましくは約６０℃）で約０．２５－３時間（好ましくは約１－２時間）続ける。更に塩基に不安定な基が存在する何れの場合においても（例えば、エステル、トリフルオロメチルまたはシアノ基）、この基を加水分解することもできる。反応物を以下の方法の１つを用いて処理する。方法１．有機溶媒を場合によって減圧下に除去し、適切な酸水溶液（ＨＣｌ水溶液など）を加えて水溶液を中和する。適切な有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）および水を加え、層を分離し、有機溶液を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$またはＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、標的化合物を得る。方法２．有機溶媒を場合によって減圧下に除去し、適切な有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）および水を加え、層を分離し、有機溶液を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$またはＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、標的化合物を得る。方法３．反応混合物を減圧下に濃縮し、引き続く方法の１つにより直接精製する。

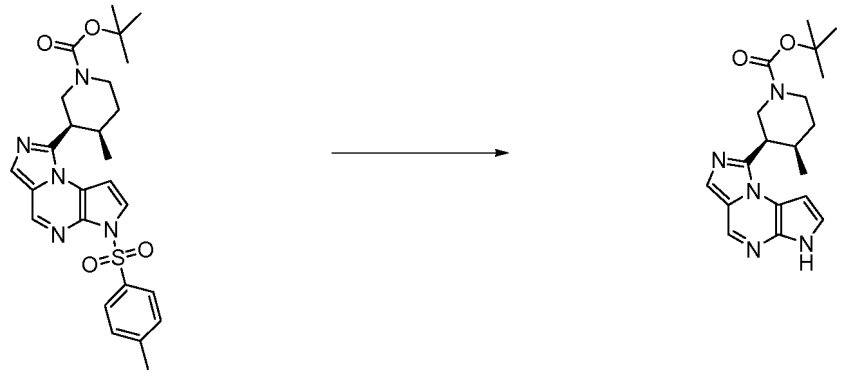
【０８２７】

一般的手順Ｄの説明

調製番号Ｄ．１＊：（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレート

【０８２８】

【化２８７】



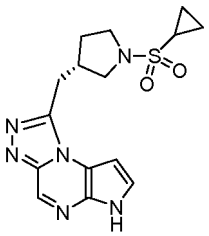
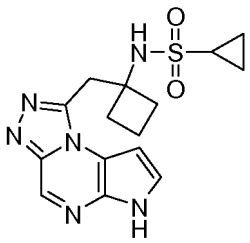
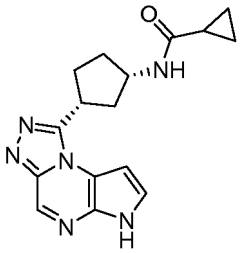
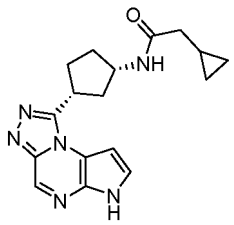
【０８２９】

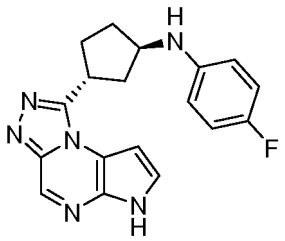
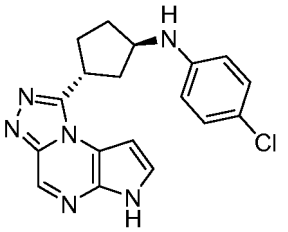
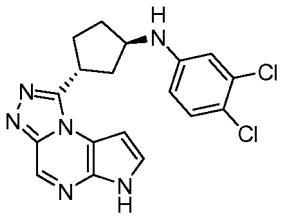
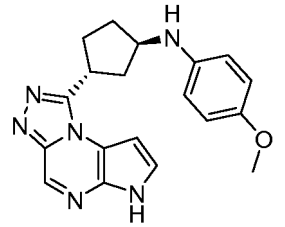
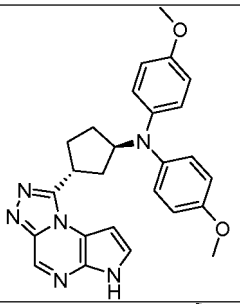
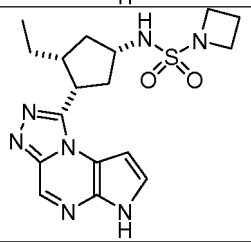
（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４０ｇ、７８ｍｍｏｌ、実施例番号５ステップＨ）の１，４－ジオキサン（１６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＨ（１Ｎ水溶液、１５７ｍＬ）を加えた。反応物を約６０℃で約１時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却した。反応物をＨＣｌ水溶液（４Ｎ、５０ｍＬ）で中和した。層をＤＣＭ（２ｘ３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（４００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。生成物をＤＣＭ中１－５％ＭｅＯＨを用いるシリカゲル（３３０ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（３０ｇ、９９％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．００分；ＭＳｍ／ｚ：３５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

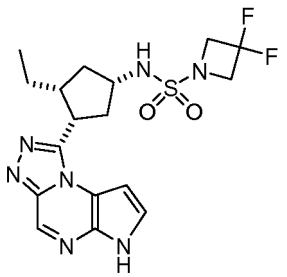
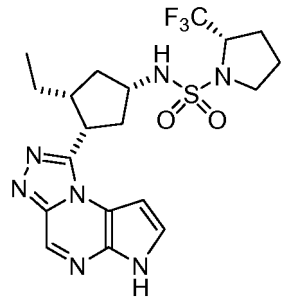
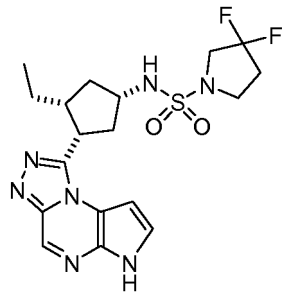
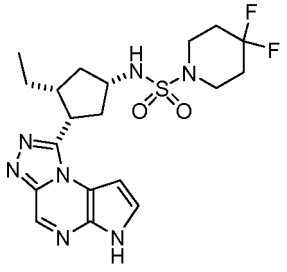
【０８３０】

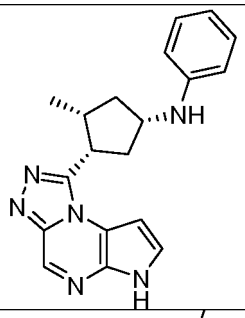
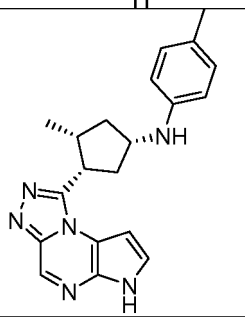
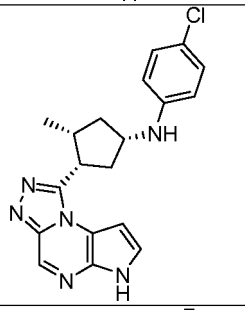
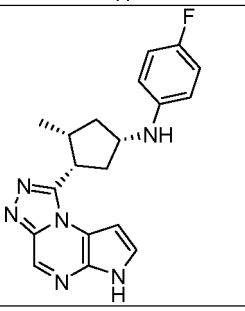
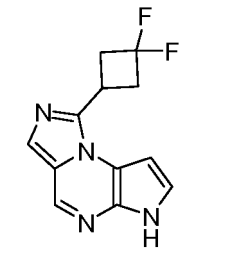
【表４】

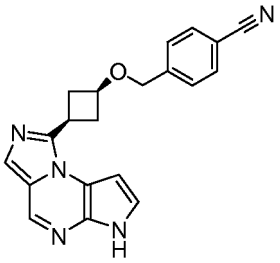
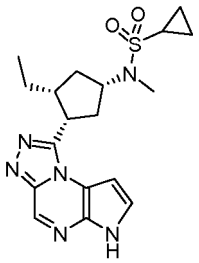
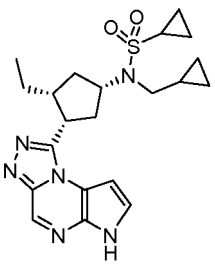
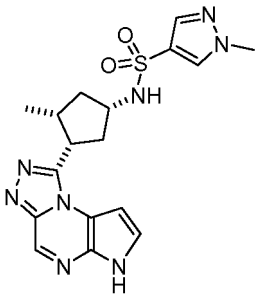
表Ｄ．１　一般的手順Ｄを用いＮａＯＨを用いて調製した実施例

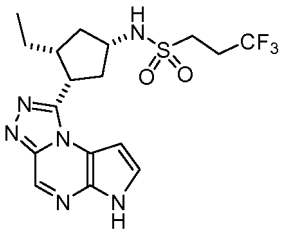
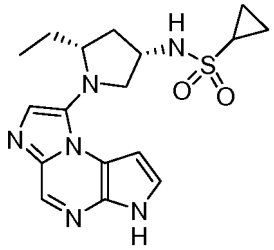
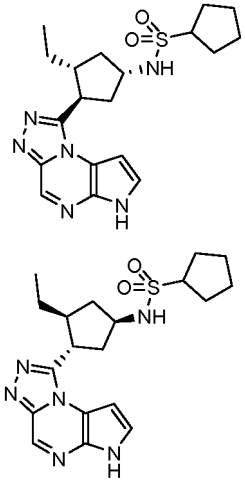
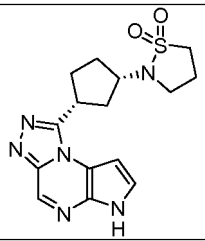
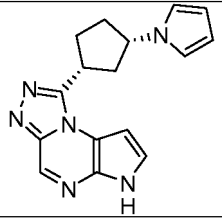
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	ｍ／ｚ　ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（Ｓ）－１－（（１－（シクロプロピルスルホニル）ピロリジン－３－イル）メチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（調製番号Ａ．１からＣ、ならびにシクロプロパンスルホニルクロリドおよびＴＥＡを用いてのＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１*	１．３４（ａ）	３４７
Ｎ－（１－（（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）メチル）シクロブチル）－シクロプロパンスルホンアミド（実施例番号１ステップＤおよび２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－アミノ）シクロブチル）酢酸［Ｅｕｒ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ、１９９９年、３４巻、３６３頁に記載されている通りに調製した］からＥＤＣ・ＨＣＩを用いてのＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、ＨＣＩを用いてのＥ、シクロプロパンスルホニルクロリドおよびＤＩＥＡを用いてのＫを用いて調製した）		Ｄ．１．２	１．６０（ａ）	３４７
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロープロパンカルボキサミド（ＨＣＩを用いての調製番号Ｂ．１からＥ、シクロプロパンカルボン酸、ＥＤＣおよびＤＩＥＡを用いてのＨを用いて調製した）		Ｄ．１．３*	１．１５（ｃ）	３１１
２－シクロプロピル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセトアミド（調製番号Ｂ．１からＨＣＩを用いてのＥ、シクロプロピル酢酸［Ｌａｎｃａｓｔｅｒ］、ＥＤＣおよびＤＩＥＡを用いてのＨを用いて調製した）		Ｄ．１．４*	１．１７（ｃ）	３２５

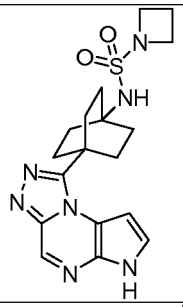
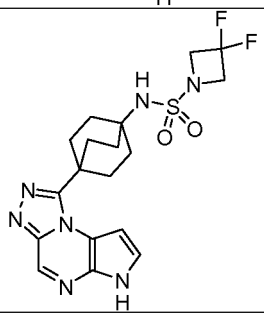
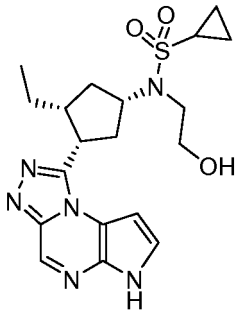
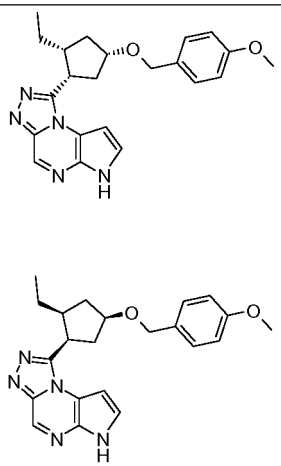
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
４－フルオロ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン（実施例番号２ステップＦ、４－フルオロフェニルボロン酸およびＤＩＥＡを用いてのＰＰを用いて調製した）		Ｄ．１．５*	１．９１（ａ）	３３７
４－クロロ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン（実施例番号２ステップＦ、４－クロロフェニルボロン酸およびＤＩＥＡを用いてのＰＰを用いて調製した）		Ｄ．１．６*	２．０７（ａ）	３５３
３，４－ジクロロ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン（実施例番号２ステップＦ、３，４－ジクロロフェニルボロン酸およびＤＩＥＡを用いてのＰＰを用いて調製した）		Ｄ．１．７*	２．２４（ａ）	３８７
４－メトキシ－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン（実施例番号２ステップＦ、４－メトキシフェニルボロン酸およびＤＩＥＡを用いてのＰＰを用いて調製した）		Ｄ．１．８*	１．７４（ａ）	３４９
４－メトキシ－Ｎ－（４－メトキシフェニル）－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン（実施例番号２ステップＦ、４－メトキシフェニルボロン酸およびＤＩＥＡを用いてのＰＰを用いて調製した）		Ｄ．１．９*	２．３０（ａ）	４５５
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アゼチジン－１－スルホンアミド（調製番号ＤＤ．１）		Ｄ．１．１０*	１．８１（ａ）	３９０

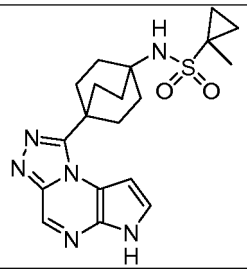
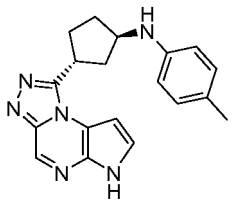
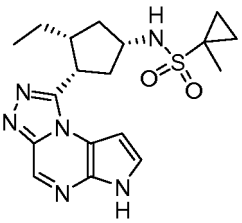
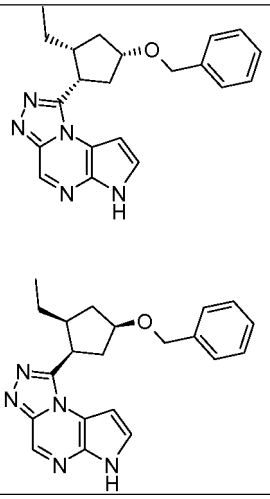
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表1、方法）	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
N－（（1S，3R，4S）－3－エチル－4－（6－トシル－6H－ピロロ［2，3－e］［1，2，4］トリアゾロ［4，3－a］ピラジン－1－イル）シクロペンチル）－3，3－ジフルオロアゼチジン－1－スルホンアミド（実施例番号8ステップM、3，3－ジフルオロアゼチジン－1－スルホニルクロリド［3，3－ジフルオロアゼチジン塩酸塩［Matrix］およびDIEAを用いてのCCから調製した］およびTEAを用いてのDDを用いて調製した）		D．1．11*	1．97（a）	426
（S）－N－（（1S，3R，4S）－3－エチル－4－（6－トシル－6H－ピロロ［2，3－e］［1，2，4］トリアゾロ［4，3－a］ピラジン－1－イル）シクロペンチル）－2－（トリフルオロメチル）ピロリジン－1－スルホンアミド（実施例番号8ステップM、（S）－2－（トリフルオロメチル）ピロリジン－1－スルホニルクロリド［（S）－（－）－2－（トリフルオロメチル）ピロリジンおよびDIEAを用いてのCCから調製した］およびTEAを用いてのDDを用いて調製した）		D．1．12*	2．13（a）	472
N－（（1S，3R，4S）－3－エチル－4－（6－トシル－6H－ピロロ［2，3－e］［1，2，4］トリアゾロ［4，3－a］ピラジン－1－イル）シクロペンチル）－3，3－ジフルオロピロリジン－1－スルホンアミド（実施例番号8ステップM、3，3－ジフルオロピロリジン－1－スルホニルクロリド［3，3－ジフルオロピロリジン塩酸塩およびDIEAを用いてのCCから調製した］およびTEAを用いてのDDを用いて調製した）		D．1．13*	1．98（a）	440
N－（（1S，3R，4S）－3－エチル－4－（6－トシル－6H－ピロロ［2，3－e］［1，2，4］トリアゾロ［4，3－a］ピラジン－1－イル）シクロペンチル）－4，4－ジフルオロピペリジン－1－スルホンアミド（実施例番号8ステップM、4，4－ジフルオロピペリジン－1－スルホニルクロリド［4，4－ジフルオロピペリジン塩酸塩およびDIEAを用いてのCCから調製した］およびTEAを用いてのDDを用いて調製した）		D．1．14*	2．01（a）	454

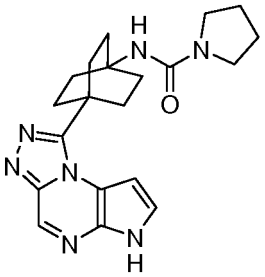
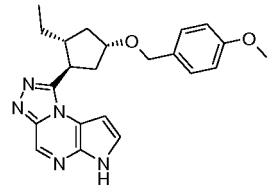
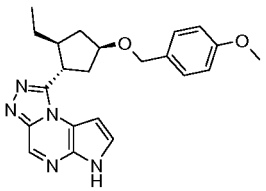
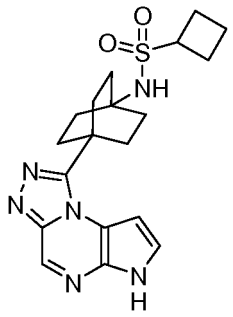
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン（調製番号１９．２、フェニルボロン酸およびＤＩＥＡからＰＰを用いて調製した）		Ｄ．１．１５*	２．０１（ａ）	３３３
４－メチル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン（調製番号１９．２、ｐ－トリルボロン酸およびＤＩＥＡからＰＰを用いて調製した）		Ｄ．１．１６*	２．０８（ａ）	３４７
４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン（調製番号１９．２、４－フルオロフェニルボロン酸およびＤＩＥＡからＰＰを用いて調製した）		Ｄ．１．１７*	２．２５（ａ）	３６７
４－フルオロ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン（調製番号１９．２、４－フルオロフェニルボロン酸およびＤＩＥＡからＰＰを用いて調製した）		Ｄ．１．１８*	２．０５（ａ）	３５１
１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（実施例番号５ステップＣおよび３，３－ジフルオロシクロブタンカルボン酸［Ｗａｔｅｒｓｔｏｎｅ］、ＨＡＴＵ、ならびにＤＩＥＡからＨ；ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテートを用いてのＱを用いて調製した）		Ｄ．１．１９	１．６３（ｂ）	２４９

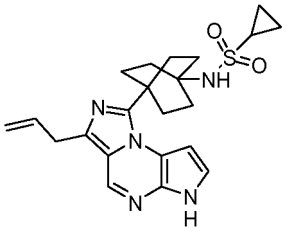
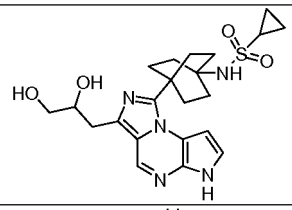
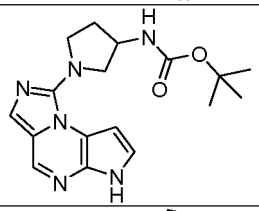
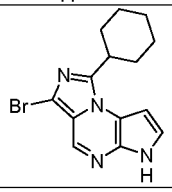
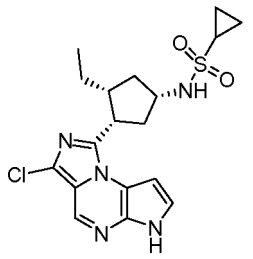
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
４－（（ｃｉｓ－３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロブトキシ）メチル）ベンゾニトリル（実施例番号５ステップＣおよび調製番号１からＨＡＴＵおよびＤＩＥＡを用いてのＨ；ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテートを用いてのＱを用いて調製した）		Ｄ．１．２０	１．８１（ｂ）	３４４
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－Ｎ－メチルシクロプロパンスルホンアミド（実施例番号１ステップＤおよび調製番号Ｚ．１からＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、ヨードメタンおよびＮａＨを用いてのＳを用いて調製した）		Ｄ．１．２１*	１．７５（ａ）	３８９
Ｎ－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロープロパンスルホンアミド（実施例番号１ステップＤおよび調製番号Ｚ．１からＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、（ブロモメチル）－シクロプロパンおよびＮａＨを用いてのＳを用いて調製した）		Ｄ．１．２２*	１．９８（ａ）	４２９
１－メチル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－スルホンアミド（調製番号１９．２、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－スルホニルクロリド［Ｏａｋｗｏｏｄ］およびＤＩＥＡからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．２３*	１．６０（ａ）	４０１

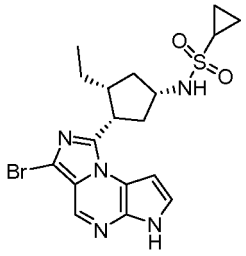
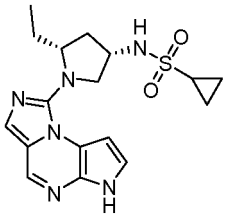
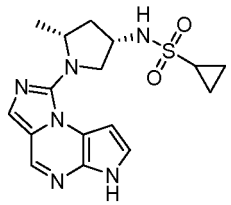
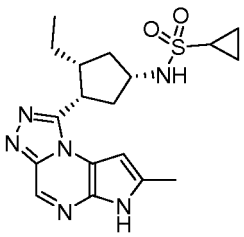
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表1、方法）	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
N－（（1S，3R，4S）－3－エチル－4－（6－トシル－6H－ピロロ［2，3－e］［1，2，4］トリアゾロ［4，3－a］ピラジン－1－イル）シクロペンチル）－3，3，3－トリフルオロプロパン－1－スルホンアミド（実施例番号8ステップMおよび3，3，3－トリフルオロプロパン－1－スルホニルクロリド［Matrix］ならびにDIEAからKを用いて調製した）		D．1．24*	2．05（a）	431
N－（（3S，5R）－5－エチル－1－（3－トシル－3H－イミダゾ［1，2－a］ピロロ［2，3－e］ピラジン－8－イル）ピロリジン－3－イル）シクロプロパンスルホンアミド（実施例番号3ステップEおよびtert－ブチルブロモアセテートからS、HClを用いてのE、調製番号E．1を用いてのH、OOを用いて調製した）		D．1．25*	1．60（a）	375
N－（（1R，3S，4R）－3－エチル－4－（6－トシル－6H－ピロロ［2，3－e］［1，2，4］トリアゾロ［4，3－a］ピラジン－1－イル）シクロペンチル）シクロペンタンスルホンアミドおよびN－（（1S，3R，4S）－3－エチル－4－（6－トシル－6H－ピロロ［2，3－e］［1，2，4］トリアゾロ［4，3－a］ピラジン－1－イル）シクロペンチル）シクロペンタンスルホンアミド（調製番号Y．1およびシクロペンタンスルホニルクロリドからK、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、TEAを用いてのBを用いて調製した）		D．1．26	1．77（a）	403
（1S，3R）－1－［3－（6－トシル－6H－ピロロ［2，3－e］［1，2，4］トリアゾロ［4，3－a］ピラジン－1－イル）－イソチアゾリジン－2－イル－1，1－ジオキシド］シクロペンタン（調製番号2）		D．1．27*	1．47（a）	347
1－（（1R，3S）－3－（1H－ピロール－1－イル）シクロペンチル）－6－トシル－6H－ピロロ［2，3－e］［1，2，4］トリアゾロ［4，3－a］ピラジン（調製番号3）		D．1．28*	1．82（a）	293

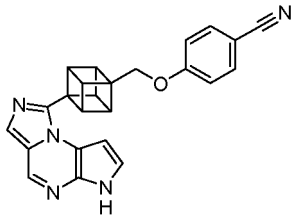
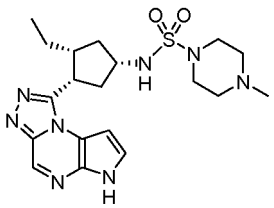
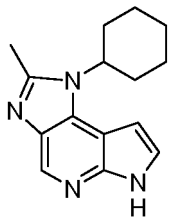
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド（実施例番号９、ステップＦおよび調製番号ＣＣ．１を用いてのＤＤを用いて調製した）		Ｄ．１．２９	１．４４（ａ）	４０２
３，３－ジフルオロ－Ｎ－（４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ[２，３－ｅ］[１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド（調製番号５）		Ｄ．１．３０	１．６１（ａ）	４３８
２－（Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロープロパンスルホンアミド）エチルアセテート（調製番号Ｚ．１、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、２－ブロモエチルアセテートを用いてのＳを用いて調製した）		Ｄ．１．３１*	１．５４（ａ）	４１９
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンおよび１－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロ－ペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（調製番号ＥＥ．１からＺ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢを用いて調製した）		Ｄ．１．３２	２．０２（ｂ）	３９２

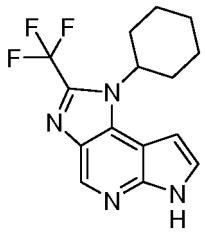
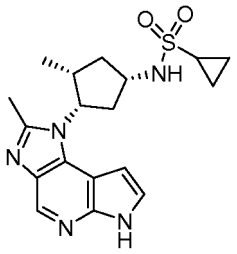
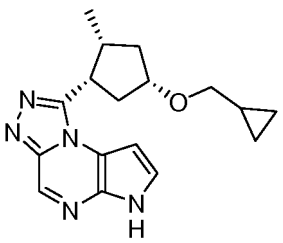
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
１－メチル－Ｎ－（４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロプロパン－１－スルホンアミド（調製番号Ｃ．１および調製番号６からＫを用いて調製した）		Ｄ．１．３３	１．４８（ａ）	４０１
４－メチル－Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン（実施例番号２、ステップＦおよびｐ－トリルボロン酸からＰＰを用いて調製した）		Ｄ．１．３４*	１．８９（ｂ）	３３３
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１－メチルシクロプロパン－１－スルホンアミド（実施例番号８、ステップＭおよび調製番号６からＫを用いて調製した）		Ｄ．１．３５*	１．６６（ａ）	３８９
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（ベンジルオキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンおよび１－（（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－４－（ベンジルオキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（ベンジル２，２，２－トリクロロアセトイミデートおよび調製番号ＦＦ．１からＥＥを用いて調製した）		Ｄ．１．３６	２．１５（ｂ）	３６２

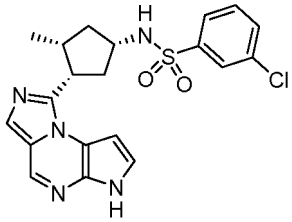
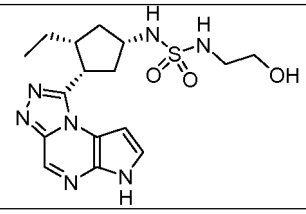
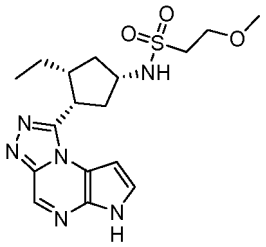
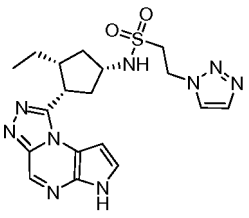
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（メチル４－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート塩酸塩［Ｐｒｉｍｅ　Ｏｒｇａｎｉｃｓ］、ピロリジン－１－カルボニルクロリドおよびＴＥＡからＩ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＴＥＡを用いてのＢを用いて調製した））		Ｄ．１．３７	１．６５（ａ）	３８０
１－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンおよび１－（（１Ｓ，２Ｓ，４Ｒ）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（調製番号ＥＥ．１からＺ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢを用いて調製した）	 	Ｄ．１．３８	２．１４（ｂ）	３９２
Ｎ－（４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロブタンスルホンアミド（メチル４－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート臭化水素塩［Ｐｒｉｍｅ　Ｏｒｇａｎｉｃｓ］、シクロブタンスルホニルクロリド［Ｈａｎｄｅ］およびＴＥＡからＫ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＴＥＡを用いてのＢを用いて調製した））		Ｄ．１．３９	１．７１（ａ）	４０１

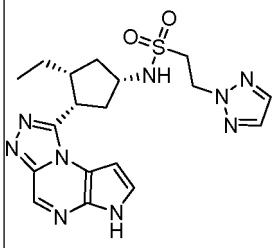
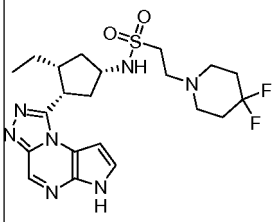
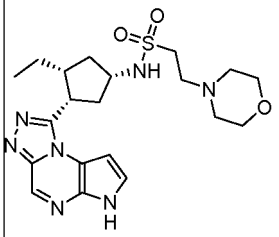
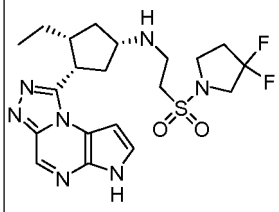
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	ｍ／ｚ　ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－（４－（３－アリル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５，－ａ］ピロロ［２，３，－ｅ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロプロパンスルホンアミド（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸［Ｐｒｉｍｅ　Ｏｒｇａｎｉｃｓ］を用いてのＥ、シクロプロピルスルホニルクロリドを用いてのＫ、調製番号１２、ＨＡＴＵおよびＤＩＥＡからＨ、ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテートを用いてのＱを用いて調製した）		Ｄ．１．４０	１．８９（ａ）	４２６
Ｎ－（４－（３－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号１７）		Ｄ．１．４１	１．３７（ａ）	４６０
ｔｅｒｔ－ブチル１－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イルカルバメート（調製番号１６）		Ｄ．１．４２	１．７８（ａ）	３４３
３－ブロモ－１－シクロヘキシル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（調製番号MM．１）		Ｄ．１．４３	２．３８（ａ）	３１９、３２１（１：１）
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３－クロロ－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－エチルシクロペンチル）－シクロプロパンスルホンアミド（実施例番号５、ステップＣおよび調製番号Ｚ．１、ＨＡＴＵならびにＤＩＥＡからＨ、ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルロアセテートを用いてのＱ、ＮＣＳを用いてのMMを用いて調製した）		Ｄ．１．４４*	２．０１（ａ）	４０８

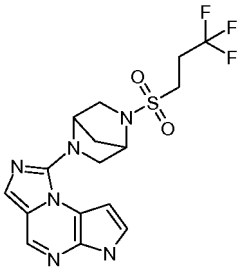
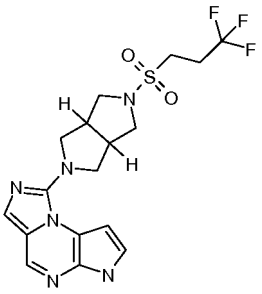
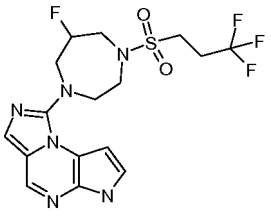
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	ｍ／ｚ　ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３－ブロモ－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－エチルシクロペンチル）－シクロプロパンスルホンアミド（実施例番号５、ステップＣおよび調製番号Ｚ．１、ＨＡＴＵならびにＤＩＥＡからＨ、ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルロアセテートを用いてのＱ、ＮＢＳを用いてのＭＭを用いて調製した）		Ｄ．１．４５*	２．０５（ａ）	４５２，４５４（１：１）
Ｎ－（（３Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－１－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド、（調製番号１５からＥ、実施例番号５、ステップＣからＣＤＩを用いてのＪ、ＯＯを用いて調製した）		Ｄ．１．４６*	１．６３（ａ）	３７５
Ｎ－（（３Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－１－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド、（調製番号１４からＥ、実施例番号５、ステップＣからＣＤＩを用いてのＪ、ＯＯを用いて調製した）		Ｄ．１．４７*	１．３１（ａ）	３５９
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（７－メチル－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号１８および調製番号Ｚ．１を用いてのＡ、塩化チオニルおよびＴＥＡを用いてのＢを用いて調製した）		Ｄ．１．４８*	１．７４（ａ）	３８９

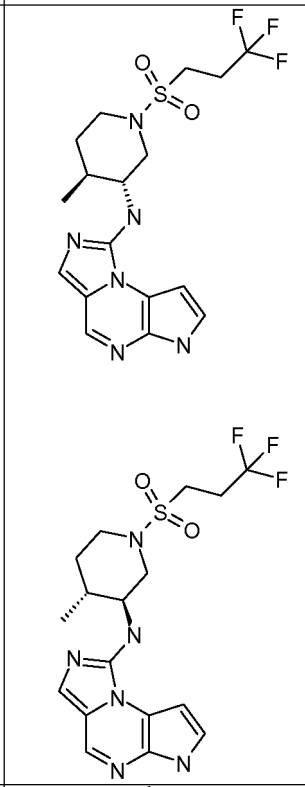
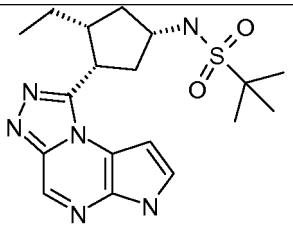
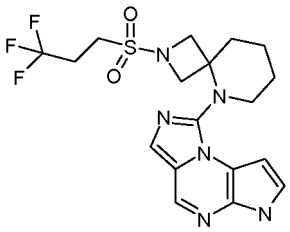
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
４－（（４－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）キュバニル）メトキシ）ベンゾニトリル（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（実施例番号５、ステップＣ）および４－メトキシカルボニルキュバンカルボン酸［Ｂｏｒｏｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ］からＥＤＣ・ＨＣｌおよびＤＩＥＡを用いてのＨ；ＤＩＢＡＬ－Ｈを用いてのＰ；４－ヒドロキシベンゾニトリル、トリフェニルホスフィンおよびＤＩＡＤを用いてのＩＩ；ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテートを用いてのＱを用いて調製した）		Ｄ．１．４９	２．０５（ｂ）	３９２
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－４－メチルピペラジン－１－スルホンアミド（調製ＢＢ．１からＺＺ、１－メチルピペラジンを用いてのＡＡＡを用いて調製した）		Ｄ．１．５０*	１．３２（ａ）	４３３
１－シクロヘキシル－２－メチル－６－トシル－１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（実施例番号２１、ステップＥから４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリドを用いてのＫ．１、シクロヘキシルアミンを用いてのＬ、ＢＢＢ、無水酢酸を用いてのＧおよびＯＯを用いて調製した）		Ｄ．１．５１	１．８６（ａ）	２５５

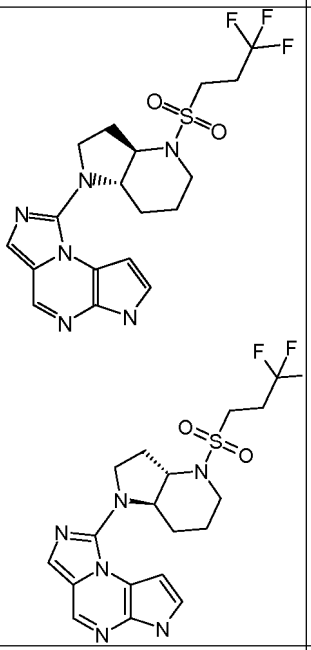
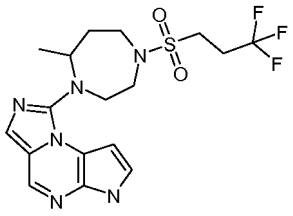
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
１－シクロヘキシル－６－トシル－２－（トリフルオロメチル）－１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（実施例番号２１、ステップＥから４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリドを用いてのＫ．１、シクロヘキシルアミンを用いてのＬ、ＢＢＢ，トリフルオロ酢酸無水物を用いてのＧ、２，４，６－トリプロピル－［１，３，５，２，４，６］トリオキサトリホスフィナン２，４，６－トリオキシドを用いてのＤＤＤを用いて調製した）		Ｄ．１．５２	２．３７（ａ）	３０９
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（２－メチル－６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号２７および調製番号ＯＯＯ．１からＤＩＥＡを用いてのＬ、ＴｓＣＩおよびＮａＨを用いてのＫ．１、ＢＢＢ、無水酢酸を用いてのＨ、ならびに$POCl_3$を用いてのＤＤＤを用いて調製した）		Ｄ．１．５３*	１．５９（ａ）	３７４
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（シクロプロピルメトキシ）－２－メチルシクロペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２４ステップＨおよび$NaBH_4$からＰ、ＶＶ、２－シクロプロピルアセトアルデヒドを用いてのＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、$SOCl_2$およびＤＩＥＡを用いてのＢを用いて調製した）		Ｄ．１．５４	１．７３（ａ）	３１２

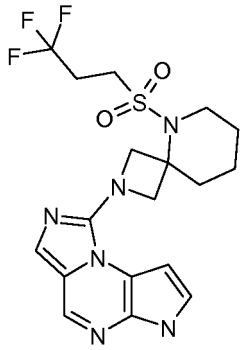
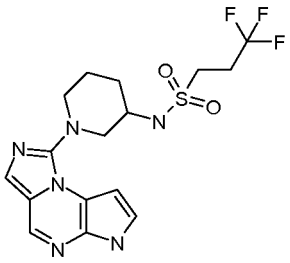
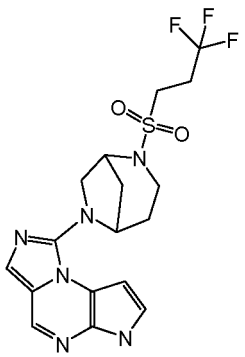
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
１－メチル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパン－１－スルホンアミド（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（ＷＯ２００９１５２１３３）および（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－アセトアミド－２－メチルシクロペンタンカルボン酸［エチル４－アミノ－２－メチル－シクロペンタンカルボキシレート（ＷＯ２００９１５２１３３）からＧ、ＡＡ［表２、方法３、R_t＝６．１分、または＝ＮＤ］、Ｈを用いてのＺ、ＯＯ、ＢＢ、および３－クロロフェニスルホニルクロリドを用いてのＫから調製した］から調製した）		Ｄ．１．５５*	２．１７（ａ）	４３０
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－ヒドロキシエチルアミノ－１－スルホンアミド（調製番号ＺＺ．１）		Ｄ．１．５６*	１．３３（ａ）	３９４
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－メトキシエタンスルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよび２－メトキシエタン－１－スルホニルクロリド［Ｆｏｃｕｓ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ］からＴＥＡを用いてのＫを用いて調製した）		Ｄ．１．５７*	１．５３（ｂ）	３９３
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エタンスルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよび２－クロロエタンスルホニルクロリドからＴＥＡを用いてのＫ．１、１Ｈ－１，２，３－トリアゾールおよびＤＩＥＡを用いてのＹＹを用いて調製した）		Ｄ．１．５８*	１．４５（ｂ）	４３０

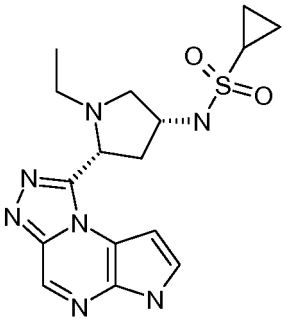
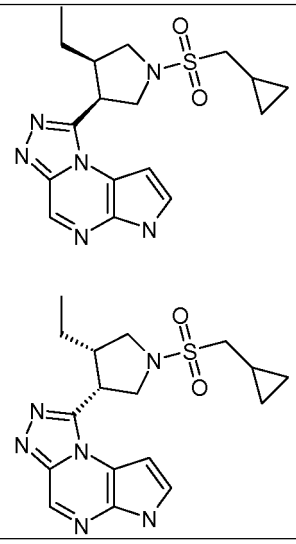
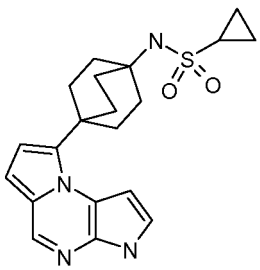
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル)エタンスルホンアミド(実施例番号８ステップMおよび２－クロロエタンスルホニルクロリドからＴＥＡを用いてのＫ．１、１Ｈ－１，２，３－トリアゾールおよびＤＩＥＡを用いてのＹＹを用いて調製した)		Ｄ．１．５９*	１．５８（ｂ）	４３０
２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）エタンスルホンアミド（実施例番号８ステップMおよび２－クロロエタンスルホニルクロリドからＴＥＡを用いてのＫ．１、４，４－ジフルオロピペリジン塩酸塩およびＤＩＥＡを用いてのＹＹを用いて調製した)		Ｄ．１．６０*	１．７６（ｂ）	４８２
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－モルホリノエタンスルホンアミド（実施例番号８ステップMおよび２－クロロエタンスルホニルクロリドからＴＥＡを用いてのＫ．１、モルホリンを用いてのＹＹを用いて調製した)		Ｄ．１．６１*	１．３５（ｂ）	４４８
（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－Ｎ－（２－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イルスルホニル）エチル）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン（調製番号２６および実施例番号８ステップMからＤＩＥＡを用いてのＹＹを用いて調製した)		Ｄ．１．６２*	１．５３（ｂ）	４６８

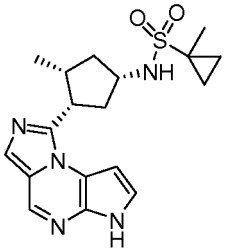
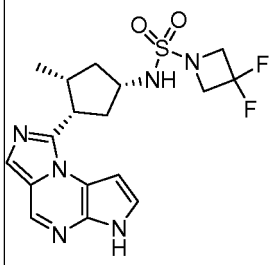
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
（ｃｉｓ）－６－トシル－１－（５－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（（ｃｉｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（ＵＳ２００３／２２５２６８）および３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）からＫ、ＨＣｌを用いてのＥ、ＣＤＩおよび（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（実施例番号５、ステップＣ）を用いＤＩＥＡを用いてのＪ、ＯＯを用いて調製した）。		Ｄ．１．６３	１．８５	４１５
（ｃｉｓ）－６－トシル－１－（５－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロロ－２（１Ｈ）－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（（ｃｉｓ）－ｔｅｒｔ－ブチルヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロロ－２（１Ｈ）－カルボキシレートおよび３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）からＫ、ＨＣｌを用いてのＥ、ＣＤＩおよび（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（実施例番号５、ステップＣ）を用いＤＩＥＡを用いてのＪ、ＯＯを用いて調製した）。		Ｄ．１．６４	１．８０	４２９
１－（６－フルオロ－４－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（ｔｅｒｔ－ブチル６－フルオロ－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート（ＷＯ２００７／１２６９３５）および３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）からＫ、ＨＣｌを用いてのＥ、ＣＤＩおよび（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（実施例番号５、ステップＣ）を用いＤＩＥＡを用いてのＪ、ＯＯを用いて調製した）。		Ｄ．１．６５	１．８６	４３５

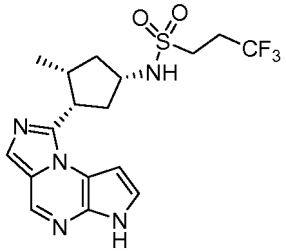
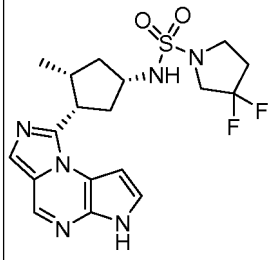
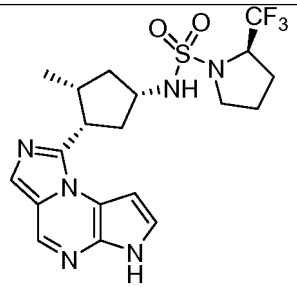
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
ｔｒａｎｓ－Ｎ－（４－メチル－１－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）ピペリジン－３－イル）－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－アミン（ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチルピペリジン－３－イルカルバメート（ＷＯ２００９／１４０３２０）および３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）からＫ、ＨＣＩを用いてのＥ、ＣＤＩおよび（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（実施例番号５、ステップＣ）を用いＤＩＥＡを用いてのＪ、ＯＯを用いて調製した）。		Ｄ．１．６６	１．８９	４３１
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（調製番号２８）		Ｄ．１．６７*	１．７６	３９１
６－トシル－１－（２－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）－２，５－ジアザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（５－ベンジル－２，５－ジアザスピロ［３．５］ノナン（ＷＯ２００８／６０７６７）および３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）からＫ、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を用いてのＹ、ＣＤＩおよび（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（実施例番号５、ステップＣ）を用いＤＩＥＡを用いてのＪ、ＯＯを用いて調製した）。		Ｄ．１．６８	２．０７	４４３

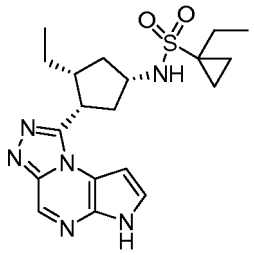
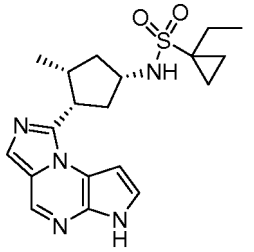
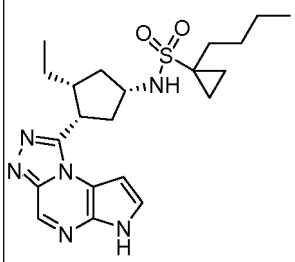
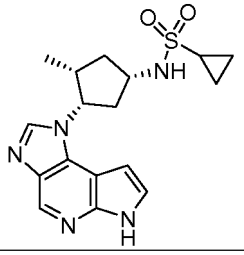
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
６－トシル－１－（（ｔｒａｎｓ）－４－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（（ｔｒａｎｓ）－ｔｅｒｔ－ブチルオクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－カルボキシレート（ＷＯ２００９／１４０３２０）および３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）からＫ、ＨＣＩを用いてのＥ、ＣＤＩおよび（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（実施例番号５、ステップＣ）を用いＤＩＥＡを用いてのＪ、ＯＯを用いて調製した）。		Ｄ．１．６９	１．９４	４４３
１－（７－メチル－４－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（ベンジル７－メチル－１，４－ジアゼパン－１－カルボキシレート、塩酸（Ｗｌｏｄａｒｃｚｙｋ、Ｎ．；Ｇｉｌｌｅｒｏｎ、Ｐ．；Ｍｉｌｌｅｔ、Ｒ．；Ｈｏｕｓｓｉｎ、Ｒ．；Ｈｅｎｉｃｈａｒｔ、Ｊ．－Ｐ．、Ｔｅｔ．Ｌｅｔ．、２００７年、４８巻、１４号、２５８３－２５８６頁）および３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）からＫ、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を用いてのＹ、ＣＤＩおよび（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（実施例番号５、ステップＣ）を用いＤＩＥＡを用いてのＪ、ＯＯを用いて調製した）。		Ｄ．１．７０	１．９７	４３１

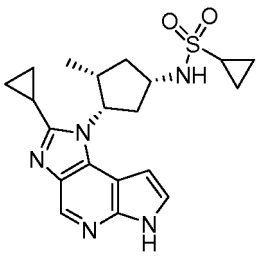
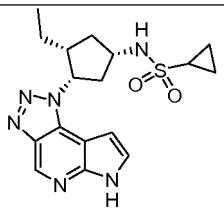
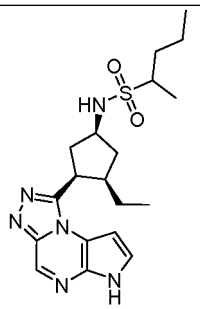
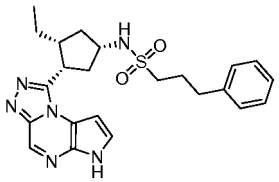
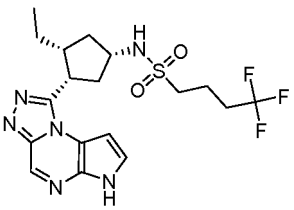
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
６－トシル－１－（５－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）－２，５－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（ｔｅｒｔ－ブチル２，５－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（ＷＯ２００８／６０７６７）および３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）からＫ、ＨＣＩを用いてのＥ、ＣＤＩおよび（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（実施例番号５、ステップＣ）を用いＤＩＥＡを用いてのＪ、ＯＯを用いて調製した）。		Ｄ．１．７１	２．０３	４４３
３，３，３－トリフルオロ－Ｎ－（１－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－３－イル）プロパン－１－スルホンアミド（ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（３Ｂ－Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｃｏｒｐ．）および３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）からＫ、ＨＣＩを用いてのＥ、ＣＤＩおよび（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（実施例番号５、ステップＣ）を用いＤＩＥＡを用いてのＪ、ＯＯを用いて調製した）。		Ｄ．１．７２	１．７６	４１７
６－トシル－１－（２－（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）－２，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（ベンジル２，６－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－６－カルボキシレート（Ｐｈａｒｍａｂｒｉｄｇｅ）および３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）からＫ、$Pd(OH)_2$を用いてのＹ、ＣＤＩおよび（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（実施例番号５、ステップＣ）を用いＤＩＥＡを用いてのＪ、ＯＯを用いて調製した）。		Ｄ．１．７３	１．９１	４２９

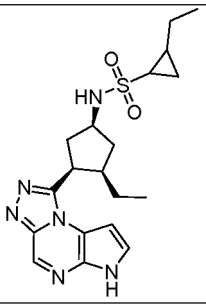
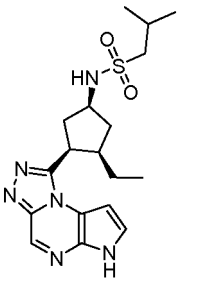
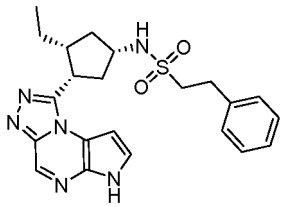
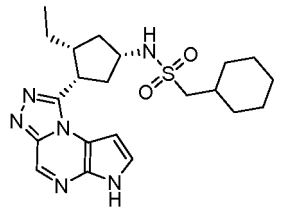
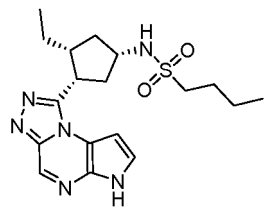
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド（（２Ｒ，４Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル４－アミノピロリジン－１，２－ジカルボキシレート塩酸（Ａｃｅｓｙｓ Ｐｈａｒｍａｔｅｃｈ Ｃｏｒｐ）およびシクロプロピルスルホニルクロリドならびにＴＥＡを用いてのＫ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号８ステップＭを用いてのＡ、Ｂ、ＨＣＩを用いてのＥ、アセトアルデヒドを用いてのＸを用いて調製した。		Ｄ．１．７４*	１．３２	３７６
（ｃｉｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（Ｎ－ベンジル－１－メトキシ－Ｎ－（（トリメチルシリル）メチル）メタンアミンおよび（Ｚ）－エチルペント－２－エノエート（Ｌｅｅ、Ｒ．Ｄ．；Ｋａｓｓａｈｕｎ、Ｋ．；Ａｂｂｏｔｔ、Ｆ．Ｓ．Ｊ．ｏｆ Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．、１９８９年、７８巻、８号、６６７－６７１頁）からＳＳＳ、ＴＴ、Ｙ、Ｍ、Ａ、Ｂ、ＥならびにシクロプロピルメタンスルホニルクロリドおよびＴＥＡを用いてのＫを用いて調製した）		Ｄ．１．７５	１．６６	３７５
Ｎ－（４－（３－トシル－３Ｈ－ジピロロ［１，２－ａ：２’，３’－ｅ］ピラジン－８－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロプロパンスルホンアミド（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルバルデヒド（調製番号１２：ステップＢ）およびジエチル２－（４－（シクロプロパンスルホンアミド）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）－２－オキソエチルホスホネート（調製番号２４）からＩＩＩ、Ｗ、ローソン試薬を用いてのＴを用いて調製した）。		Ｄ．１．７６	１．９７	３８５

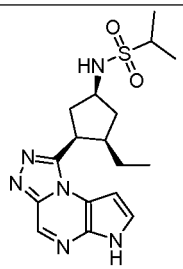
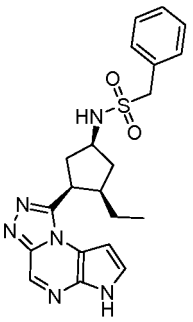
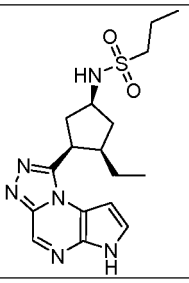
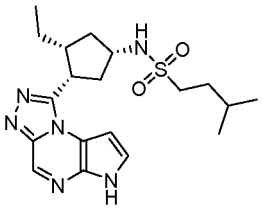
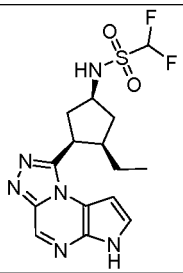
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
１－メチル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパン－１－スルホンアミド（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（ＷＯ２００９１５２１３３）および（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－アセトアミド－２－メチルシクロペンタンカルボン酸［エチル４－アミノ－２－メチル－シクロペンタンカルボキシレート（ＷＯ２００９１５２１３３）からＧ、ＡＡ［表２、方法３、R_t＝６．１分、または＝非検出］およびＺを用いて調製した］から、Ｈ、ＯＯ、ＢＢ、ならびに調製番号６およびＴＥＡからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．７７*	１．８７（ａ）	３７４
３，３－ジフルオロ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アゼチジン－１－スルホンアミド（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（ＷＯ２００９１５２１３３）および（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－アセトアミド－２－メチルシクロペンタンカルボン酸［エチル４－アミノ－２－メチル－シクロペンタンカルボキシレート（ＷＯ２００９１５２１３３）からＧ、ＡＡ［表２、方法３、R_t＝６．１分、または＝非検出］、およびＺを用い、Ｈ、ＯＯ、ＢＢ、ＺＺならびに３，３－ジフルオロアゼチジン塩酸塩およびＴＥＡを用いてのＡＡＡを用いて調製した）		Ｄ．１．７８*	１．９９（ａ）	４１１

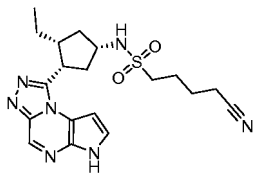
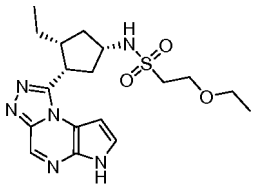
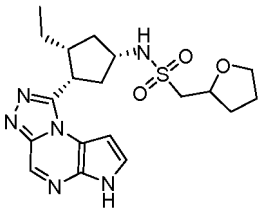
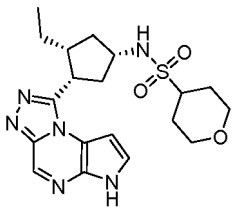
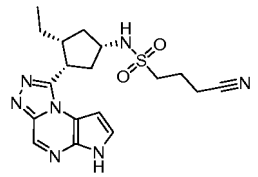
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
３，３，３－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）プロパン－１－スルホンアミド（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（ＷＯ２００９１５２１３３）および（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－アセトアミド－２－メチルシクロペンタンカルボン酸［エチル４－アミノ－２－メチル－シクロペンタンカルボキシレート（ＷＯ２００９１５２１３３）からＧ、ＡＡ［表２、方法３、R_t＝６．１分、または＝非検出］およびＺを用い、Ｈ、ＯＯ、ＢＢ、ならびに３，３，３－トリフルオロープロパン－１－スルホニルクロリド［Ｍａｔｒｉｘ］およびＴＥＡからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．７９*	２．００（ａ）	４１６
３，３－ジフルオロ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）ピロリジン－１－スルホンアミド（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（ＷＯ２００９１５２１３３）および（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－アセトアミド－２－メチルシクロペンタンカルボン酸［エチル４－アミノ－２－メチル－シクロペンタンカルボキシレート（ＷＯ２００９１５２１３３）からＧ、ＡＡ［表２、方法３、R_t＝６．１分、または＝非検出］、およびＺを用い調製した］、Ｈ、ＯＯ、ＢＢ、ＺＺならびに３，３－ジフルオロピロリジン塩酸塩およびＴＥＡを用いてのＡＡＡを用いて調製した）		Ｄ．１．８０*	２．０１（ａ）	４２５
（Ｒ）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－スルホンアミドスルホンアミド（調製番号ＡＡＡ．１）		Ｄ．１．８１*	２．１６（ａ）	４５７

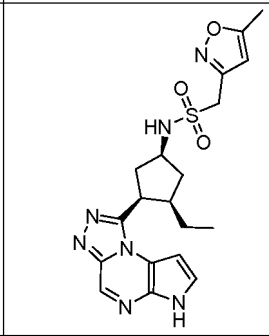
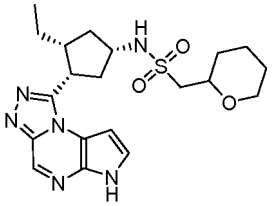
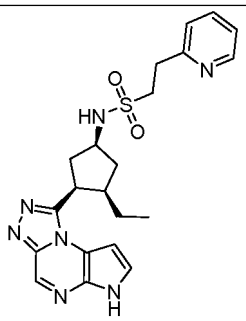
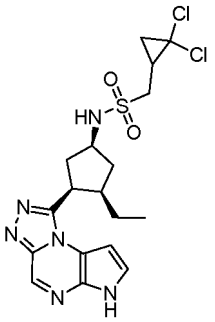
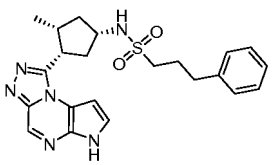
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
１－エチル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパン－１－スルホンアミド（実施例番号８ステップMおよび調製番号ＥＥＥ．１からKおよびＴＥＡを用いて調製した）		Ｄ．１．８２*	１．９０（ａ）	４０３
１－エチル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパン－１－スルホンアミド（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（ＷＯ２００９１５２１３３）および（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－アセトアミド－２－メチルシクロペンタンカルボン酸［エチル４－アミノ－２－メチル－シクロペンタンカルボキシレート（ＷＯ２００９１５２１３３）からＧ、ＡＡ［表２、方法３、R_t＝６．１分、または＝非検出］、およびＺを用いて調製した］からＨ、ＯＯ、ＢＢ、およびＫを用い調製番号ＥＥＥ．１およびＴＥＡを用いて調製した）		Ｄ．１．８３*	１．９６（ａ）	３８８
１－ブチル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパン－１－スルホンアミド（実施例番号８ステップMおよび１－ブチルシクロプロパン－１－スルホニルクロリド［調製番号６ステップAおよび１，１，１－トリフルオロ－２－ヨードエタン、ＫＨＭＤＳからＫＫＫ、ＪＪＪ、およびＥＥＥを用いＴＥＡを用いて調製した］からKおよびＴＥＡを用いて調製した）		Ｄ．１．８４*	２．１３（ａ）	４３１
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号ＤＤＤ．１）		Ｄ．１．８５*	１．６５（ａ）	３６０

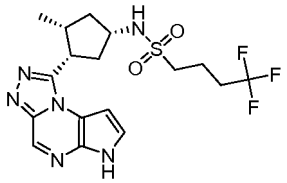
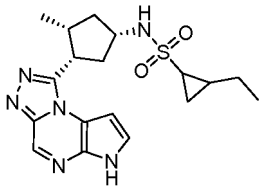
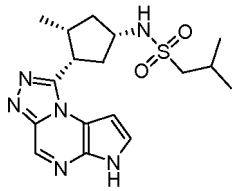
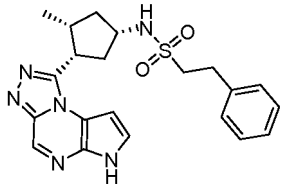
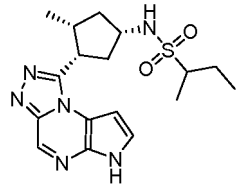
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（２－シクロプロピル－６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）－４－メチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号２７および調製番号ＯＯＯ．１から、ＬおよびＤＩＥＡ、ＴｓＣｌおよびＮａＨを用いてのＫ．１、ＢＢＢ、シクロプロパンカルボン酸、ＨＡＴＵ、およびＴＥＡを用いてのＨ、ならびに$POCl_3$を用いてのＤＤＤを用いて調製した）		Ｄ．１．８６*	１．７４（ａ）	４００
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシルピロロ［２，３－ｂ］［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｄ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロープロパンスルホンアミド（調製番号ＳＳＳＳ．１）		Ｄ．１．８７*	１．８２（ａ）	３７５
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）ペンタン－２－スルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよびペンタン－２－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．８８	１．８８（ｂ）	４０５
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－３－フェニルプロパン－１－スルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよび３－フェニルプロパン－１－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．８９*	１．９８（ｂ）	４５３
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－４，４，４－トリフルオロブタン－１－スルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよび４，４，４－トリフルオロブタン－１－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．９０*	１．８５（ｂ）	４４５

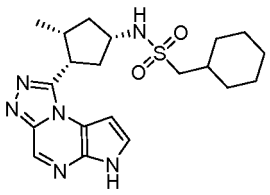
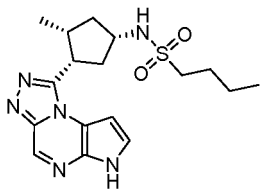
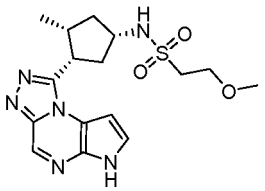
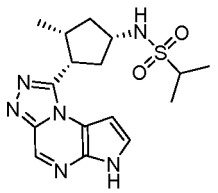
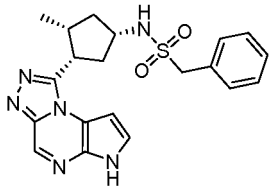
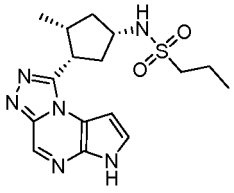
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
２－エチル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパン－１－スルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよび２－エチルシクロプロパン－１－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．９１	１．８１（ｂ）	４０３
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－メチルプロパン－１－スルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよび２－メチルプロパン－１－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．９２*	１．７７（ｂ）	３９１
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－フェニルエタンスルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよび２－フェニルエタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．９３*	１．９２（ｂ）	４３９
１－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよびシクロヘキシルメタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．９４*	２．０４（ｂ）	４３１
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）ブタン－１－スルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよびブタン－１－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．９５*	１．７８（ｂ）	３９１

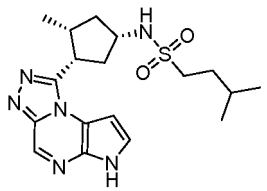
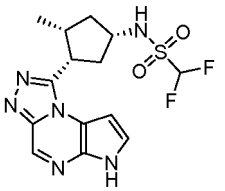
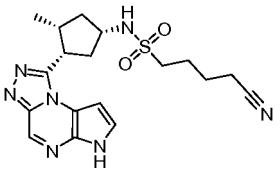
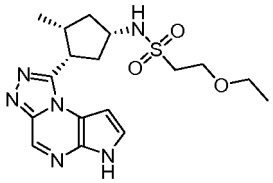
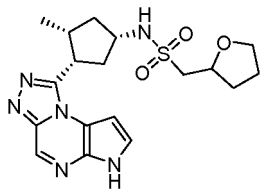
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）プロパン－２－スルホンアミド（実施例番号８ステップMおよびプロパン－２－スルホニルクロリドからKを用いて調製した）		Ｄ．１．９６*	１．６１（ｂ）	３７７
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１－フェニルメタンスルホンアミド（実施例番号８ステップMおよびフェニルメタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した）		Ｄ．１．９７*	１．８２（ｂ）	４２５
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）プロパン－１－スルホンアミド（実施例番号８ステップMおよびプロパン－１－スルホニルクロリドからKを用いて調製した）		Ｄ．１．９８*	１．６４（ｂ）	３７７
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－３－メチルブタン－１－スルホンアミド（実施例番号８ステップMおよび３－メチルブタン－１－スルホニルクロリドからKを用いて調製した）		Ｄ．１．９９*	１．９０（ｂ）	４０５
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（実施例番号８ステップMおよびジフルオロメタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した）		Ｄ．１．１００*	１．７５（ｂ）	３８５

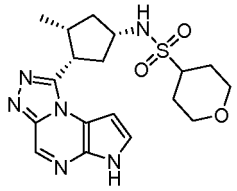
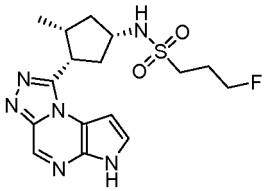
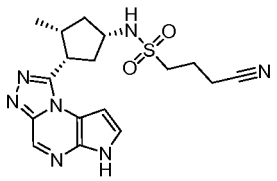
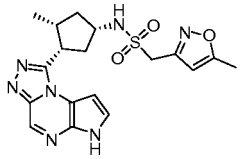
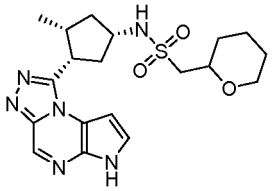
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
４－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）ブタン－１－スルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよび４－シアノブタン－１－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１０１*	１．５６（ｂ）	４１６
２－エトキシ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）エタンスルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよび２－エトキシエタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１０２*	１．６２（ｂ）	４０７
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１－（テトラヒドロフラン－２－イル）メタンスルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよび（テトラヒドロフラン－２－イル）メタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１０３	１．５８（ｂ）	４１９
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－スルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよびテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１０４*	１．５０（ｂ）	４１９
３－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）プロパン－１－スルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよび３－シアノプロパン－１－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１０５*	１．５１（ｂ）	４０２

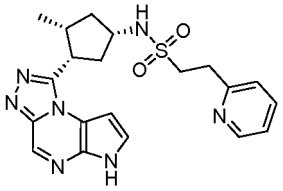
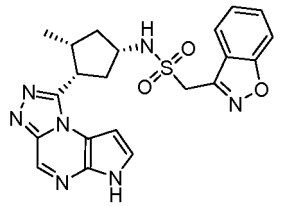
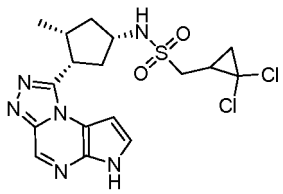
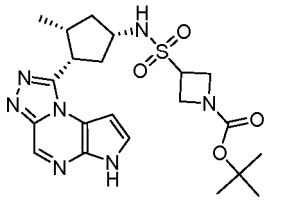
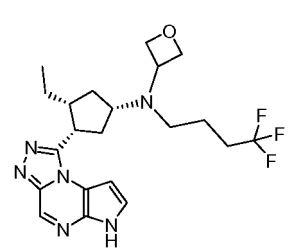
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１－（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよび（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）メタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１０６*	１．６６（ｂ）	４３０
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メタンスルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよび（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１０７	１．７３（ｂ）	４３３
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－（ピリジン－２－イル）エタンスルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよび２－（ピリジン－２－イル）エタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１０８*	１．５８（ｂ）	４４０
１－（２，２－ジクロロシクロプロピル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよび（２，２－ジクロロシクロプロピル）メタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１０９	１．９１（ｂ）	４５７
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－３－フェニルプロパン－１－スルホンアミド（調製番号１９．２および３－フェニルプロパン－１－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１１０*	１．９０（ｂ）	４３９

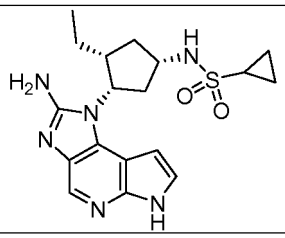
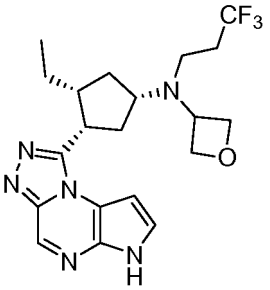
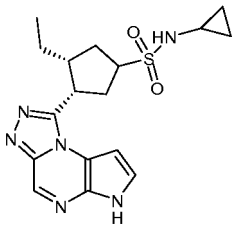
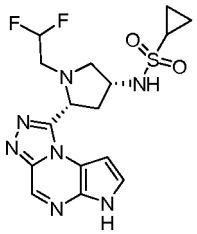
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
４，４，４－トリフルオロ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）ブタン－１－スルホンアミド（調製番号１９．２および４，４，４－トリフルオロブタン－１－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１１１*	１．７６（ｂ）	４３１
２－エチル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパン－１－スルホンアミド（調製番号１９．２および２－エチルシクロプロパン－１－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１１２	１．７０（ｂ）	３８９
２－メチル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）プロパン－１－スルホンアミド（調製番号１９．２および２－メチルプロパン－１－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１１３*	１．６７（ｂ）	３７７
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－フェニルエタンスルホンアミド（調製番号１９．２および２－フェニルエタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１１４*	１．８３（ｂ）	４２５
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）ブタン－２－スルホンアミド（調製番号１９．２および２－（メチルスルホニル）ブタンからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１１５	１．６３（ｂ）	３７７

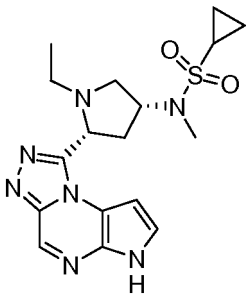
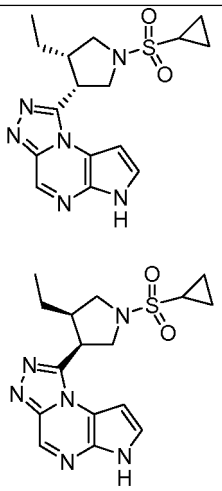
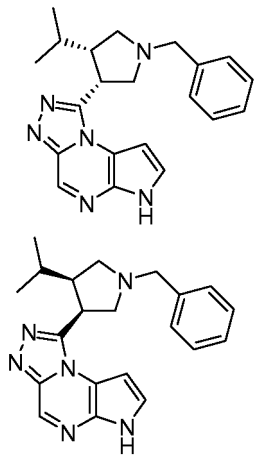
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
１－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド（調製番号１９．２およびシクロヘキシルメタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１１６*	１．９４（ｂ）	４１７
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）ブタン－１－スルホンアミド（調製番号１９．２およびブタン－１－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１１７*	１．６７（ｂ）	３７７
２－メトキシ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）エタンスルホンアミド（調製番号１９．２および２－メトキシエタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１１８*	１．３８（ｂ）	３７９
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）プロパン－２－スルホンアミド（調製番号１９．２およびプロパン－２－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１１９*	１．５０（ｂ）	３６３
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１－フェニルメタンスルホンアミド（調製番号１９．２およびフェニルメタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１２０*	１．７２（ｂ）	４１１
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）プロパン－１－スルホンアミド（調製番号１９．２およびプロパン－１－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１２１*	１．５３（ｂ）	３６３

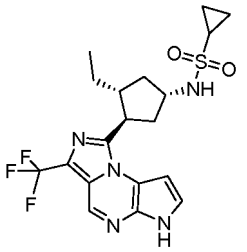
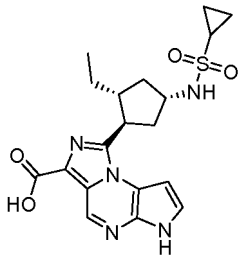
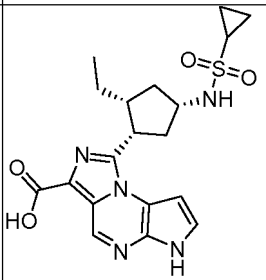
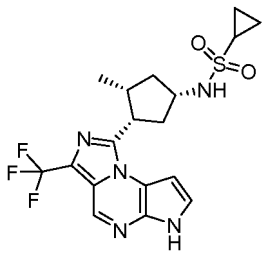
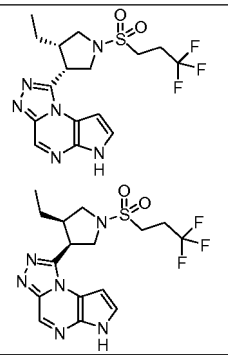
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－３－メチルブタン－１－スルホンアミド（調製番号１９．２および３－メチルブタン－１－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１２２*	１．８０（ｂ）	３９１
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１，１－ジフルオロメタンスルホンアミド（調製番号１９．２およびジフルオロメタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１２３*	１．６４（ｂ）	３７１
４－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）ブタン－１－スルホンアミド（調製番号１９．２および４－シアノブタン－１－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１２４*	１．４５（ｂ）	４０２
２－エトキシ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）エタンスルホンアミド（調製番号１９．２および２－エトキシエタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１２５*	１．５０（ｂ）	３９３
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１－（テトラヒドロフラン－２－イル）メタンスルホンアミド（調製番号１９．２および（テトラヒドロフラン－２－イル）メタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１２６	１．４６（ｂ）	４０５

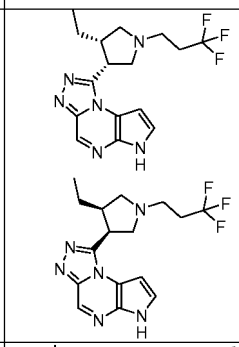
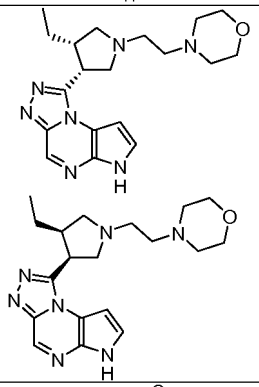
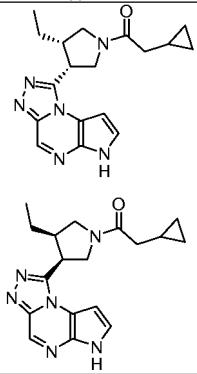
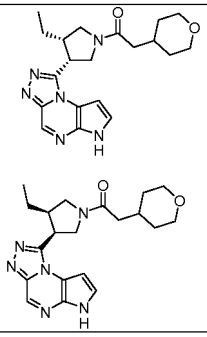
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－スルホンアミド（調製番号１９．２およびテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１２７*	１．３９（ｂ）	４０５
３－フルオロ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）プロパン－１－スルホンアミド（調製番号１９．２および３－フルオロプロパン－１－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１２８*	１．４８（ｂ）	３８１
３－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）プロパン－１－スルホンアミド（調製番号１９．２および３－シアノプロパン－１－スルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１２９*	１．３９（ｂ）	３８８
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１－（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）メタンスルホンアミド（調製番号１９．２および（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）メタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１３０*	１．５５（ｂ）	４１６
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メタンスルホンアミド（調製番号１９．２および（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）メタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１３１	１．６３（ｂ）	４１９

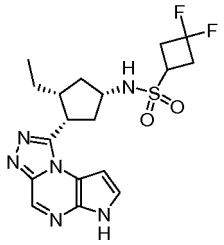
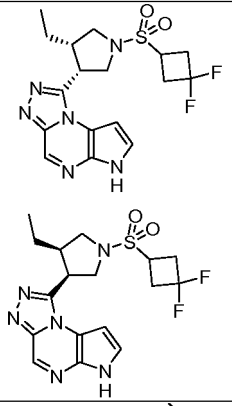
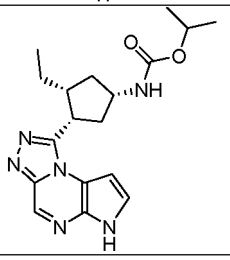
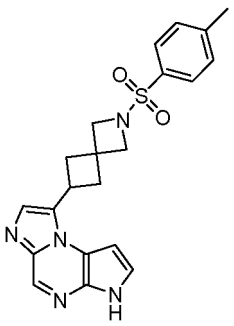
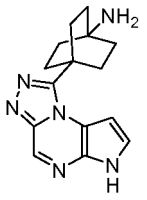
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	ｍ／ｚ　ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－（ピリジン－２－イル）エタンスルホンアミド（調製番号１９．２および２－（ピリジン－２－イル）エタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１３２*	１．４７（ｂ）	４２６
１－（ベンゾ［ｄ］イソオキサゾール－３－イル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド（調製番号１９．２およびベンゾ［ｄ］イソオキサゾール－３－イルメタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１３３*	１．７７（ｂ）	４５２
１－（２，２－ジクロロシクロプロピル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド（調製番号１９．２および（２，２－ジクロロシクロプロピル）メタンスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１３４	１．８１（ｂ）	４４３
ｔｅｒｔ－ブチル３－（Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ[２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）スルファモイル）アゼチジン－１－カルボキシレート（調製番号１９．２およびｔｅｒｔ－ブチル３－（クロロスルホニル）アゼチジン－１－カルボキシレートからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１３５*	１．７８（ｂ）	４７６
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－Ｎ－（４，４，４－トリフルオロブチル）オキセタン－３－アミン（実施例番号８ステップＭからオキセタン－３－オン［ＰｈａｒｍａＢｌｏｃｋ　Ｒ＆Ｄ］を用いてのＸ、４，４，４－トリフルオロブタナール［Ｍａｔｒｉｘ］を用いてのＸを用いて調製した）		Ｄ．１．１３６*	１．７５（ａ）	４３７

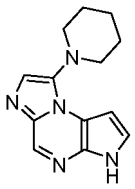
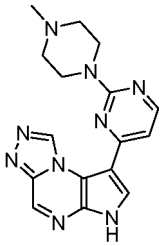
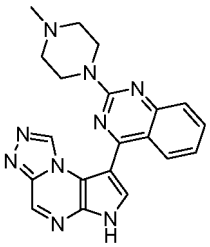
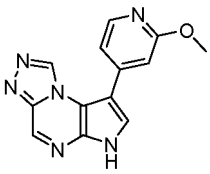
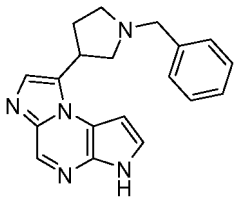
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（２－アミノ－６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号ＲＲＲＲ．１）		Ｄ．１．１３７*	１．３０（ａ）	３８９
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－Ｎ－（３，３，３－トリフルオロプロピル）オキセタン－３－アミン（実施例番号８ステップＭからオキセタン－３－オン［ＰｈａｒｍａＢｌｏｃｋ］を用いてのＸ、および３，３，３－トリフルオロプロパナール［Ａｐｏｌｌｏ　Ｓｃｉ］を用いてのＸを用いて調製した）		Ｄ．１．１３８*	１．９１（ｂ）	４２３
（３Ｒ，４Ｓ）－Ｎ－シクロプロピル－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタン－１－スルホンアミド（調製番号ＱＱＱＱ．１からＥＥＥ；シクロプロピルアミンを用いてのＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１３９	１．５３（ｂ）	３７５
Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－１－（２，２－ジフルオロエチル）－５－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド（（２Ｒ，４Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－アミノピロリジン－１，２－ジカルボキシレート塩酸（Ａｃｅｓｙｓ　Ｐｈａｒｍａｔｅｃｈ　Ｃｏｒｐ）およびシクロプロピルスルホニルクロリド、ＴＥＡからＫ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、$SOCl_2$およびＴＥＡを用いてのＢ、ＨＣｌを用いてのＥ、１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタンを用いてのＳを用いて調製した）		Ｄ．１．１４０*	１．４６（ａ）	４１２

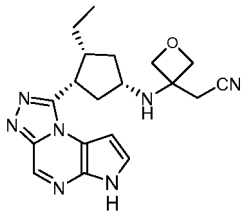
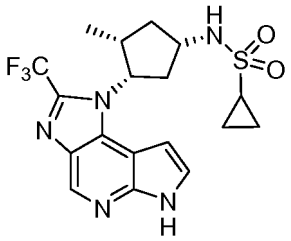
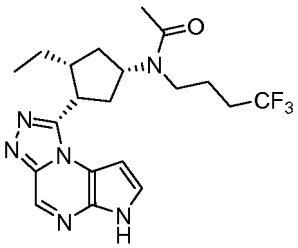
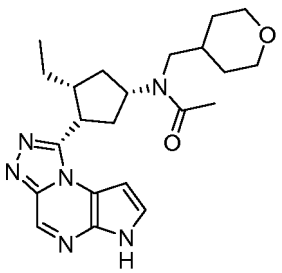
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）－Ｎ－メチルシクロプロパンスルホンアミド（（２Ｒ，４Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－アミノピロリジン－１，２－ジカルボキシレート塩酸（Ａｃｅｓｙｓ Ｐｈａｒｍａｔｅｃｈ Ｃｏｒｐ）、シクロプロピルスルホニルクロリドおよびＴＥＡを用いてのＫ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、Ｂ、ＨＣｌを用いてのＥ、アセトアルデヒドを用いてのＸ、ヨードメタンを用いてのＳを用いて調製した）		Ｄ．１．１４１*	１．４４（ａ）	３９０
１－（（ｃｉｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－４－エチルピロリジン－３－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号３６ステップＦおよびシクロプロピルスルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）ならびにＴＥＡを用いてのＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１４２	１．５０（ａ）	３６１
１－（（ｃｉｓ）－１－ベンジル－４－イソプロピルピロリジン－３－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（（実施例番号１、ステップＤ）および（ｃｉｓ）－１－ベンジル－４－イソプロピルピロリジン－３－カルボン酸塩酸塩（（Ｚ）－エチル４－メチルペント－２－エノエートおよびＮ－ベンジル－１－メトキシ－Ｎ－（（トリメチルシリル）メチル）メタンアミン（Ａｌｄｒｉｃｈ）を用いてのＳＳＳを用いて調製した）を用いてのＡ、ＴＥＡを用いてのＢを用いて調製した）		Ｄ．１．１４３	０．４７（ａ）	３６１

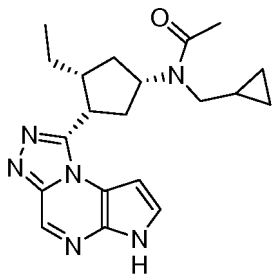
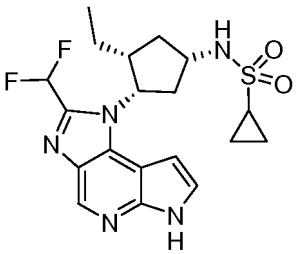
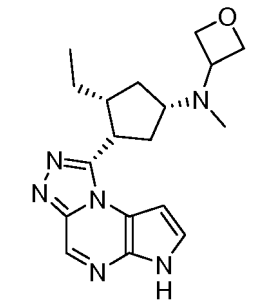
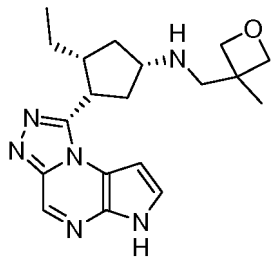
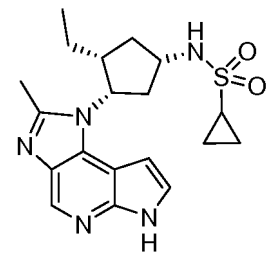
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６－トシル－３－（トリフルオロメチル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号３２および調製番号Ｚ．１を用いてのＨ、ＯＯを用いて調製した）		Ｄ．１．１４４*	２．１２（ａ）	４４２
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６－トシル－３－（トリフルオロメチル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号３２および調製番号Ｚ．１を用いてのＨ、ＯＯを用いて調製した）		Ｄ．１．１４５*	１．５９（ａ）	４１８
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－３－（トリフルオロメチル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号３２および調製番号Ｚ．１を用いてのＨ、ＯＯを用いて調製した）		Ｄ．１．１４６*	１．４５（ａ）	４１８
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－３－（トリフルオロメチル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（実施例番号２４ステップＪからＹ、シクロプロピルスルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）を用いてのＫ、調製番号３２からＨおよびＯＯを用いて調製した）		Ｄ．１．１４７*	２．０３（ａ）	４２８
１－（（ｃｉｓ）－４－エチルピロリジン－３－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン・塩酸塩（実施例番号３６、ステップＦ、３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド［Ｍａｔｒｉｘ］およびＴＥＡからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１４８	１．８６（ａ）	４１７

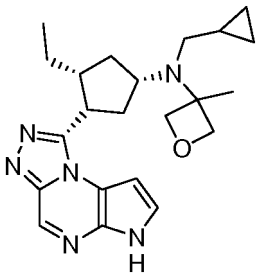
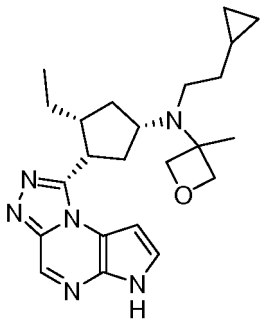
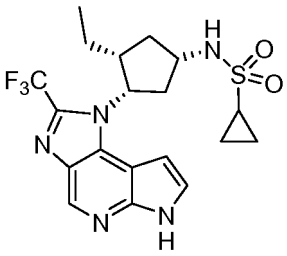
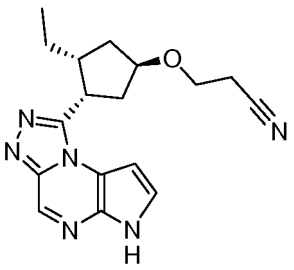
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
１－（（ｃｉｓ）－４－エチル－１－（３，３，３－トリフルオロプロピル）ピロリジン－３－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号３６、ステップＦ、３，３，３－トリフルオロプロパナール［ＡｌｆａＡｅｓａｒ］、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムおよびＤＩＥＡからＸを用いて調製した）		Ｄ．１．１４９	１．５４（ａ）	３５３
４－（２－（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）エチル）モルホリン（実施例番号３６、ステップＦ、２－モルホリノアセトアルデヒド［Ｍａｔｒｉｘ］、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムおよびＤＩＥＡからＸを用いて調製した）		Ｄ．１．１５０	１．３５（ａ）	３７０
２－シクロプロピル－１－（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）エタノン（実施例番号３６、ステップＦ、２－シクロプロピル酢酸、ＨＡＴＵ［Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ］およびＤＩＥＡからＨを用いて調製した）		Ｄ．１．１５１	１．５４（ａ）	３３９
１－（（ｃｉｓ）－４－エチルピロリジン－３－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン・塩酸塩（実施例番号３６、ステップＦ、２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）酢酸［Ａｓｔａｔｅｃｈ］、ＨＡＴＵ［Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ］およびＤＩＥＡからＨを用いて調製した）		Ｄ．１．１５２	１．５４（ａ）	３８３

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－３，３－ジフルオロシクロブタン－１－スルホンアミド（実施例８、ステップＭ、調製番号３４、およびＤＩＥＡからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１５３	１．７５（ａ）	４２５
１－（（ｃｉｓ）－４－エチルピロリジン－３－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン・塩酸塩（実施例番号３６、ステップＦ、調製番号３４およびＤＩＥＡからＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１５４	１．９０（ａ）	４１１
イソプロピル（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルカルバメートスルホンアミド（調製番号３５）		Ｄ．１．１５５*	１．７４（ｂ）	３５７
３－トシル－８－（２－トシル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（調製番号ＫＫＫＫ．１）		Ｄ．１．１５６	１．９９（ａ）	２９４（Ｍ－Ｈ）$^-$
４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－アミン（実施例番号９ステップＦ）		Ｄ．１．１５７	２．７２（ｒ）	２８３

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
８－（ピペリジン－１－イル）－３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（実施例番号３、ステップＥおよび１－（ブロモアセチル）ピペリジン［ＣｈｅｍＢｒｉｄｇｅ］からＳ、ＨＣｌを用いてのＥ、ＯＯ．１を用いて調製した）		Ｄ．１．１５８	１．７８（ａ）	２４２
８－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリミジン－４－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ[２，３－ｅ］[１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（調製番号ＣＣＣＣＣ．１）		Ｄ．１．１５９	１．００（ａ）	３３６
８－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）キナゾリン－４－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ[２，３－ｅ］[１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（調製番号ＢＢＢＢＢ．１およびＮａＯＨからＤ、ＮＢＳを用いてのＧＧＧ．１、ＴｓＣｌおよびＮａＨを用いてのＫ．１、調製番号４０、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ＬｉＣｌ、ＣｓＦおよびＣｕＩを用いてのＣＣＣＣＣを用いて調製した）		Ｄ．１．１６０	１．１６（ａ）	３８６
８－（２－メトキシピリジン－４－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（調製番号ＢＢＢＢＢ．１およびＮａＯＨからＤ、ＮＢＳを用いてのＧＧＧ．１、ＴｓＣｌおよびＮａＨを用いてのＫ．１、２－メトキシ－４－（トリブチルスタンニル）ピリジン［Ｓｙｎｔｈｏｎｉｘ］、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ＬｉＣｌ、ＣｓＦおよびＣｕＩを用いてのＣＣＣＣＣを用いて調製した）		Ｄ．１．１６１	１．２８（ａ）	２６７
８－（１－ベンジルピロリジン－３－イル）－３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（１－ベンジルピロリジン－３－カルボン酸からＲ、実施例番号３ステップＥからＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫを用いて調製した）		Ｄ．１．１６２	１．４０（ｂ）	３１７

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
２－（３－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）オキセタン－３－イル）アセトニトリル（調製番号ＢＢ．１*および２－（オキセタン－３－イリデン）アセトニトリル（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ、２０１０年、５３巻（８号）３２２７－３２４６頁）からヒューニッヒ塩基を用いてのＹＹＹを用いて調製した）		Ｄ．１．１６３*	１．３５（ａ）	３６６
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－２－（トリフルオロメチル）イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号２７および調製番号ＯＯＯ．１ならびにＤＩＥＡからＬ、ＴｓＣｌおよびＮａＨを用いてのＫ、ＢＢＢ、ＴＦＡＡを用いてのＣＣＣ、ＨＣｌを用いてのＤＤＤを用いて調製した）		Ｄ．１．１６４	１．９５（ａ）	４２８
Ｎ－（３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－Ｎ－（４，４，４－トリフルオロブチル）アセトアミド（実施例番号８ステップMおよび４，４，４－トリフルオロブタナール［Ｍａｔｒｉｘ］からＸ、Ac_2Oを用いてのＣＣＣを用いて調製した）		Ｄ．１．１６５*	１．８５（ａ）	４２３
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－Ｎ－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）アセトアミド（実施例番号８ステップMおよびテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルバルデヒド［Ｐｈａｒｍａｃｏｒｅ］からＸ、Ac_2Oを用いてのＣＣＣを用いて調製した）		Ｄ．１．１６６*	１．６１（ａ）	４１１

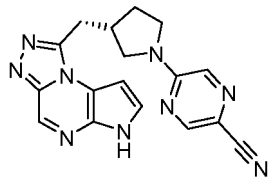
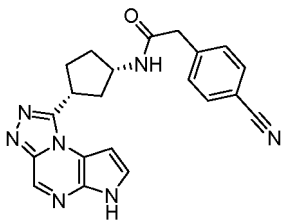
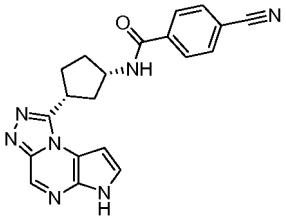
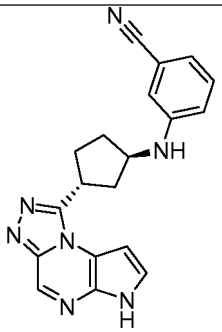
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセトアミド（実施例番号８ステップＭおよびシクロプロパンカルバルデヒドからＸ、Ac_2Oを用いてのＣＣＣを用いて調製した）		Ｄ．１．１６７*	１．７３（ａ）	３６７
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（２－（ジフルオロメチル）－６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（実施例番号２３ステップＩ、ジフルオロ酢酸、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＨ、ＴＰＰを用いてのＤＤＤを用いて調製した）		Ｄ．１．１６８	１．７６（ａ）	４２４
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－Ｎ－メチルオキセタン－３－アミン（調製番号２５およびＮ－メチルオキセタン－３－アミン［Ｓｙｎｔｈｏｎｉｘ］からＸを用いて調製した）		Ｄ．１．１６９	１．０２（ａ）	３４１
（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－Ｎ－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メチル）－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン（調製番号２５および（３－メチルオキセタン－３－イル）メタンアミン［Ｓｙｎｔｈｏｎｉｘ］からＸを用いて調製した）		Ｄ．１．１７０	１．１１（ａ）	３５５
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（２－メチル－６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（実施例番号２３ステップＩおよびAc_2OからＣＣＣ、ＴＰＰを用いてのＤＤＤを用いて調製した）		Ｄ．１．１７１	１．５３（ａ）	３５８

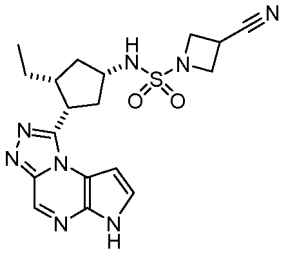
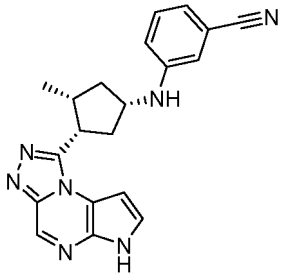
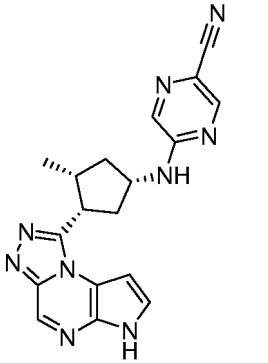
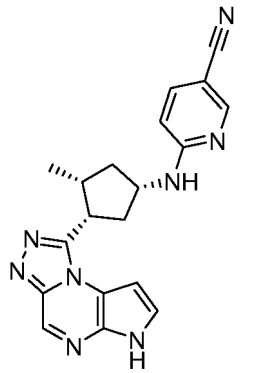
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－３－メチルオキセタン－３－アミン（調製番号２５および３－メチルオキセタン－３－アミン［Ｓｙｎｔｈｏｎｉｘ］からＸ、シクロプロパンカルバルデヒドを用いてのＸを用いて調製した）		Ｄ．１．１７２	１．２３（ａ）	３９５
Ｎ－（２－シクロプロピルエチル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－３－メチルオキセタン－３－アミン（調製番号２５および３－メチルオキセタン－３－アミン［Ｓｙｎｔｈｏｎｉｘ］からＸ、２－シクロプロピルアセトアルデヒド［Ａｎｉｃｈｅｍ］を用いてのＸを用いて調製した）		Ｄ．１．１７３	１．４０（ａ）	４０９
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－２－（トリフルオロメチル）イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（実施例番号２３ステップＩおよびＴＦＡＡからＣＣＣ、ＨＣＩを用いてのＤＤＤを用いて調製した）		Ｄ．１．１７４	１．９５（ａ）	４４２
３－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）プロパンニトリル（実施例番号４１ステップＩおよびアクリロニトリルからＹＹＹ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、塩化チオニルおよびＴＥＡを用いてのＢを用いて調製した）		Ｄ．１．１７５	１．７２（ｂ）	３２５

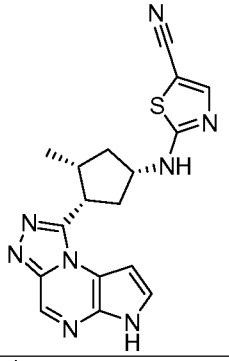
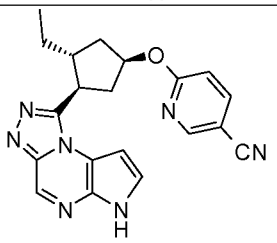
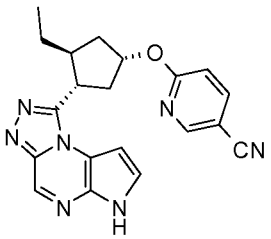
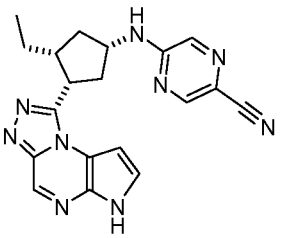
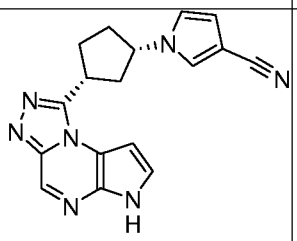
【０８３１】

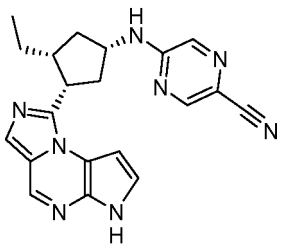
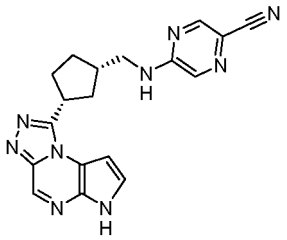
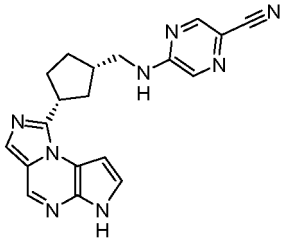
【表５】

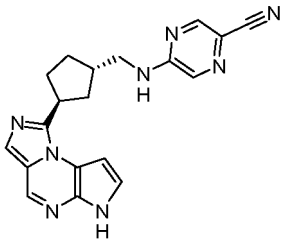
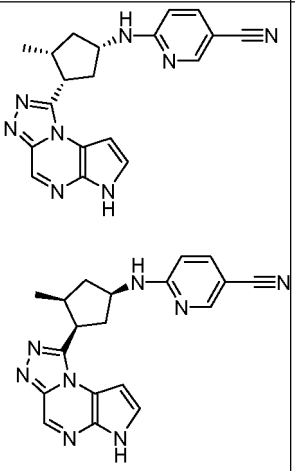
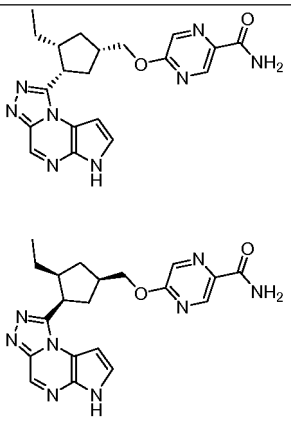
表Ｄ．２　一般的手順Ｄを用いＮａ$_2$ＣＯ$_3$を用いて調製した実施例

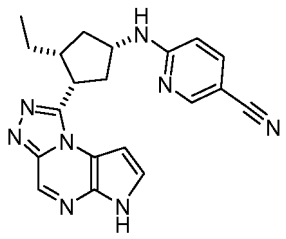
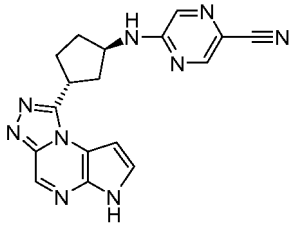
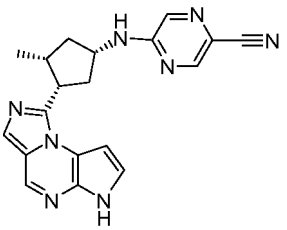
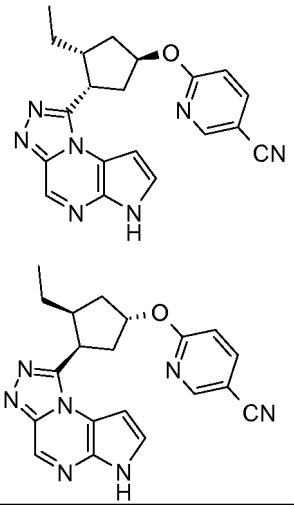
スルホンアミド	生成物	実施例番号	Ｒ$_t$分（表１、方法）	ｍ／ｚ　ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（Ｓ）－５－（３－（（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）メチル）ピロリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル（調製番号Ｌ．１）		Ｄ．２．１*	１．４６（ａ）	３４６
２－（４－シアノフェニル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセトアミド（調製番号Ｂ．１からＨＣＩを用いてのＥ、ならびに４－シアノフェニル酢酸、ＥＤＣおよびＤＩＥＡを用いてのＨを用いて調製した）		Ｄ．２．２*	１．２０（ｃ）	３８６
４－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）ベンズアミド（調製番号Ｂ．１からＨＣＩを用いてのＥ、４－シアノ安息香酸、ＥＤＣおよびＤＩＥＡを用いてのＨを用いて調製した）		Ｄ．２．３*	１．１６（ｃ）	３７２
３－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）ベンゾニトリル（実施例番号２、ステップＦ、３－シアノフェニルボロン酸およびＤＩＥＡを用いてのＰＰを用いて調製した）		Ｄ．２．４*	１．９１（ａ）	３４４

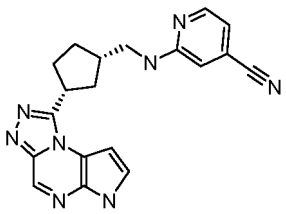
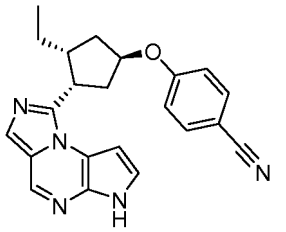
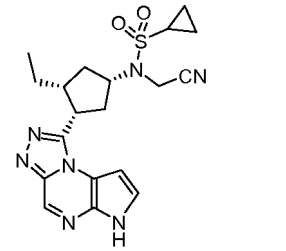
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
３－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アゼチジン－１－スルホンアミド（実施例番号８、ステップＭ、３－シアノアゼチジン－１－スルホニルクロリド［アゼチジン－３－カルボニトリル塩酸塩（Ａｓｔａｔｅｃｈ）およびＤＩＥＡを用いてのＣＣから調製した］およびＴＥＡを用いてのＤＤを用いて調製した）		Ｄ．２．５*	１．８２（ａ）	４１５
３－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）－ベンゾニトリル（調製番号１９．２、３－シアノフェニルボロン酸およびＤＩＥＡからＰＰを用いて調製した）		Ｄ．２．６*	２．０４（ａ）	３５８
５－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）－ピラジン－２－カルボニトリル（調製番号１９．２、２－クロロ－５－シアノピラジン［ＡｒｋＰｈａｒｍ］およびＤＩＥＡからＬを用いて調製した）		Ｄ．２．７*	１．８９（ａ）	３６０
６－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）－ニコチノニトリル（調製番号１９．２、５－シアノ－２－フルオロピリジン［Ｍａｔｒｉｘ］およびＤＩＥＡからＬを用いて調製した）		Ｄ．２．８*	１．８１（ａ）	３５９

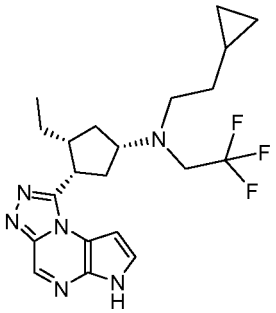
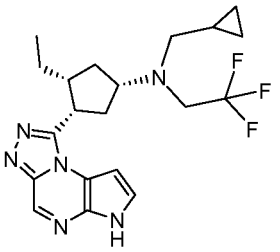
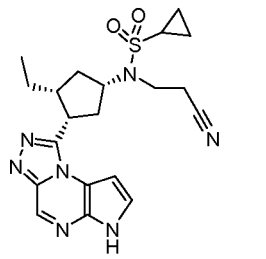
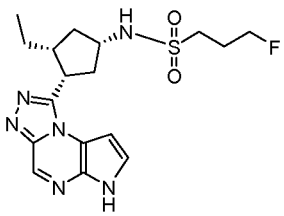
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）－チアゾール－５－カルボニトリル（調製番号１９．２、２－クロロチアゾール－５－カルボニトリル［ＡｒｋＰｈａｒｍ］およびＤＩＥＡからＬを用いて調製した）		D．２．９*	１．８９（ａ）	３６５
６－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ニコチノニトリルおよび６－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）－ニコチノニトリル（６－ヒドロキシニコチノニトリル［Ａｓｔａ　Ｔｅｃｈ］，調製番号ＦＦ．１およびＤＥＡＤからＩＩを用いて調製した）	 	D．２．１０	２．０１（ｂ）	３７４
５－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）－ピラジン－２－カルボニトリル（実施例番号８、ステップＭおよび２－クロロ－５－シアノピラジン［ＡｒｋＰｈａｒｍ］およびＤＩＥＡからＬを用いて調製した）		D．２．１１*	１．９４（ａ）	３７４
１－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボニトリル（調製番号４）		D．２．１２*	１．９２（ａ）	３１８

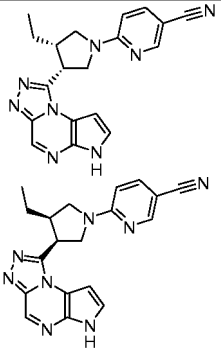
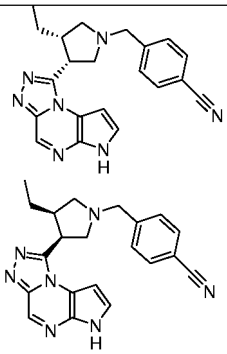
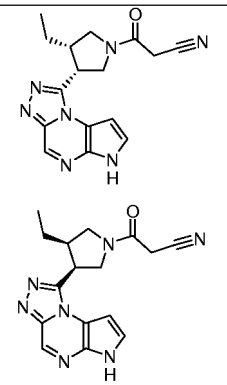
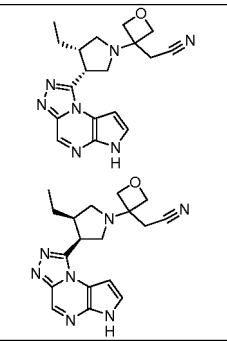
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表1、方法）	m／z ESI＋（M＋H）$^+$
5－（（1S，3R，4S）－3－エチル－4－（6－トシル－6H－イミダゾ［1，5－a］ピロロ［2，3－e］ピラジン－1－イル）シクロペンチルアミノ）ピラジン－2－カルボニトリル（実施例番号8、ステップK、実施例番号5、ステップC、HATUおよびTEAからH、ローソン試薬および水銀（II）トリフルオロアセテートを用いてのQ、HClを用いてのBB、2－クロロ－5－シアノピラジン［ArkPharm］およびDIEAを用いてのLを用いて調製した）		D．2．13*	2．10（a）	373
5－（（（1S，3R）－3－（6－トシル－6H－ピロロ［2，3－e］［1，2，4］トリアゾロ［4，3－a］ピラジン－1－イル）シクロペンチル）メチルーアミノ）ピラジン－2－カルボニトリル（（1R，3S）－3－（アミノメチル）シクロペンタンカルボン酸（AFID）からM、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAからA、TEAを用いてのC、2－クロロ－5－シアノピラジン［ArkPharm］およびDIEAを用いてのLを用いて調製した）		D．2．14*	1．79（a）	360
5－（（（1S，3S）－3－（6－トシル－6H－ピロロ［2，3－e］［1，2，4］トリアゾロ［4，3－a］ピラジン－1－イル）シクロペンチル）メチルーアミノ）ピラジン－2－カルボニトリルおよび5－（（（1S，3R）－3－（6－トシル－6H－ピロロ［2，3－e］［1，2，4］トリアゾロ［4，3－a］ピラジン－1－イル）シクロペンチル）メチルーアミノ）ピラジン－2－カルボニトリル（（1R，3S）－3－（アミノメチル）シクロペンタンカルボン酸（AFID）からM、実施例番号5、ステップC、HATUおよびTEAからH、ローソン試薬および水銀（II）トリフルオロアセテートを用いてのQ、HClを用いてのE、5－クロロピラジン－2－カルボニトリル［ArkPharm］およびDIEAを用いてのLを用いて調製した）		D．2．15*	1．84（a）	359

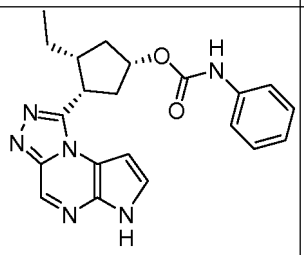
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
５－（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル－アミノ）ピラジン－２－カルボニトリルおよび５－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル－アミノ）ピラジン－２－カルボニトリル（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（アミノメチル）シクロ－ペンタンカルボン酸（ＡＦＩＤ）からM、実施例番号５、ステップC、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからH、ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテートを用いてのQ、５－クロロピラジン－２－カルボニトリル［ＡｒｋＰｈａｒｍ］およびＤＩＥＡを用いてのＬを用いて調製した）		Ｄ．２．１６*	１．７３（ａ）	３５９
６－（ｃｉｓ－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）－ニコチノニトリル（調製番号４６から炭素担持Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を用いてのY、ＮａＯＨを用いてのZ、M、実施例番号１、ステップD、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからA、ＴＥＡを用いてのC、６－フルオロニコチノニトリル［Ｍａｔｒｉｘ］およびＤＩＥＡを用いてのＬを用いて調製した）		Ｄ．２．１７	１．７４（ａ）	３５９
５－（（ｃｉｓ－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メトキシ）－ピラジン－２－カルボニトリル（調製番号１１からＬＡＨを用いてのP、２－クロロ－５－シアノピラジン［ＡｒｋＰｈａｒｍ］を用いてのＪＪ、ＨＣｌを用いてのＴＴ、実施例番号１、ステップDからＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのA、ＴＥＡを用いてのBを用いて調製した）		Ｄ．２．１８	１．８１（ａ）	４０７

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
６－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）－ニコチノニトリル（実施例番号８、ステップＭおよび６－フルオロニコチノニトリル［Ｍａｔｒｉｘ］ならびにＤＩＥＡからＬを用いて調製した）		Ｄ．２．１９*	２．０２（ａ）	３７３
５－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）－ピラジン－２－カルボニトリル（実施例番号２、ステップＦ、５－クロロピラジン－２－カルボニトリル［ＡｒｋＰｈａｒｍ］およびＤＩＥＡからＬを用いて調製した）		Ｄ．２．２０*	１．５７（ｂ）	３４６
５－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル（調製番号１９．２、２－クロロピラジン－２－カルボニトリル［ＡｒｋＰｈａｒｍ］およびＤＩＥＡからＬを用いて調製した）		Ｄ．２．２１*	１．９７（ｂ）	３５９
６－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）－ニコチノニトリルおよび６－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）－ニコチノニトリル（６－ヒドロキシニコチノニトリル［Ａｓｔａ　Ｔｅｃｈ］、調製番号ＦＦ．１およびＤＥＡＤからＩＩを用いて調製した）		Ｄ．２．２２	１．９９（ｂ）	３７４

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表1、方法）	m／z ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
２－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチルアミノ）イソニコチノニトリル（実施例番号１、ステップＤ、調製番号Ｍ．１、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＴＥＡを用いてのＢ；２－フルオロイソニコチノニトリルを用いてのＬを用いて調製した）		Ｄ．２．２３*	１．６９（ａ）	359
４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ベンゾニトリル（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（ＷＯ２００９１５２１３３）および調製番号ＧＧ．１からＴＭＡおよびＤＩＥＡを用いてのＨＨ、４－シアノフェノール、ＤＥＡＤ、PPh_3およびＴＥＡを用いてのＩＩ、ならびにローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテートを用いてのＱを用いて調製した）		Ｄ．２．２４	２．２８（ａ）	３７２
Ｎ－（シアノメチル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロープロパンスルホンアミド［ＷＯ２００９１５２１３３Ａ１］および２－ヨードアセトニトリルからＳ．１を用いて調製した）		Ｄ．２．２５*	１．７４（ａ）	４１４

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－Ｎ－（２－シクロプロピルエチル）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）シクロペンタンアミン（調製番号２５から２，２，２－トリフルオロエタンアミンを用いてのＸ、２－シクロプロピルアセトアルデヒド［Ａｎｉｃｈｅｍ］を用いてのＸを用いて調製した）		Ｄ．２．２６*	２．４９（ａ）	４２１
（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）シクロペンタンアミン（調製番号２５から２，２，２－トリフルオロエタンアミンを用いてのＸ、シクロプロパンカルバルデヒドを用いてのＸを用いて調製した）		Ｄ．２．２７*	２．３１（ａ）	４０７
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパン－スルホンアミド（実施例番号８、ステップＭおよびシクロプロプロパンスルホニルクロリドからＫ；アクリロニトリルからＤＢＵを用いてのＹＹＹを用いて調製した）		Ｄ．２．２８*	１．７０（ｂ）	４２８
（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン（実施例番号８、ステップＭおよび３－フルオロプロパン－１－スルホニルクロリド［Ｈａｎｄｅ］からＫを用いて調製した）		Ｄ．２．２９*	１．５９（ｂ）	３９５

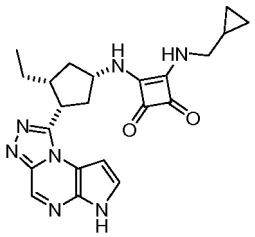
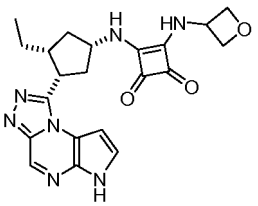
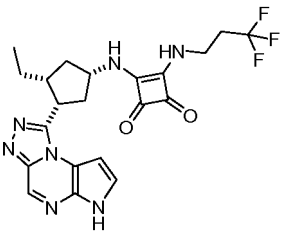
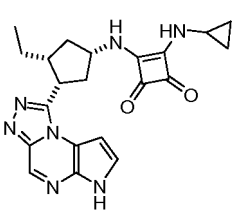
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
１－（（ｃｉｓ）－４－エチルピロリジン－３－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［2，３－ｅ］［1，2，4］トリアゾロ［4，３－ａ］ピラジン・塩酸塩（実施例番号３６、ステップＦ、６－フルオロニコチノニトリル［Ｍａｔｒｉｘ］およびＴＥＡからＬを用いて調製した）		Ｄ．２．３０	１．８１（ａ）	３５９
１－（（ｃｉｓ）－４－エチルピロリジン－３－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［2，３－ｅ］［1，2，4］トリアゾロ［4，３－ａ］ピラジン・塩酸塩（実施例番号３６、ステップＦ、４－ホルミルベンゾニトリル、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムおよびＤＩＥＡからＸを用いて調製した）		Ｄ．２．３１	１．５３（ａ）	３７２
１－（（ｃｉｓ）－４－エチルピロリジン－３－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［2，３－ｅ］［1，2，4］トリアゾロ［4，３－ａ］ピラジン・塩酸塩（実施例番号３６、ステップＦ、２－シアノ酢酸、ＨＡＴＵ［Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ］およびＤＩＥＡからＨを用いて調製した）		Ｄ．２．３２	１．４９（ａ）	３２４
１－（（ｃｉｓ）－４－エチルピロリジン－３－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［2，３－ｅ］［1，2，4］トリアゾロ［4，３－ａ］ピラジン・塩酸塩（実施例番号３６、ステップＦ、２－（オキセタン－３－イリデン）アセトニトリル［Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ、２０１０年、５３巻、３２２７－３２４６頁］およびＤＩＥＡからＹＹＹを用いて調製した）		Ｄ．２．３３	１．５５（ａ）	３５２

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルフェニルカルバメート（実施例番号４２ステップＮおよびフェニルアミンからＷＷＷを用いて調製した）		Ｄ．２．３４*	２．０４（ｂ）	３９１

【０８３２】

【表６】

表Ｄ．３　一般的手順Ｄを用いＮａ$_2$ＣＯ$_3$続いてＮａＯＨを用いて調製した実施例

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
３－（シクロプロピルメチルアミノ）－４－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）－シクロブト－３－エン－１，２－ジオン（調製番号２９およびシクロプロピルメタンアミンからＴＴＴＴを用いて調製した）		Ｄ．３．１*	１．７１（ａ）	４２０
３－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）－４－（オキセタン－３－イルアミノ）シクロブト－３－エン－１，２－ジオン（調製番号２９およびオキセタン－３－アミン［Ｓｙｎｔｈｏｎｉｘ］からＴＴＴＴを用いて調製した）		Ｄ．３．２*	１．５５（ａ）	４２２
３－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）－４－（３，３，３－トリフルオロプロピルアミノ）シクロブト－３－エン－１，２－ジオン（調製番号ＴＴＴＴ．１）		Ｄ．３．３*	１．５８（ａ）	４６２
３－（シクロプロピルアミノ）－４－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）シクロブト－３－エン－１，２－ジオン（調製番号２９およびシクロプロピルアミンからＴＴＴＴを用いて調製した）		Ｄ．３．４*	１．６５（ａ）	４０６

【０８３３】

一般的手順Ｅ：Ｂｏｃ－保護化アミンの酸開裂

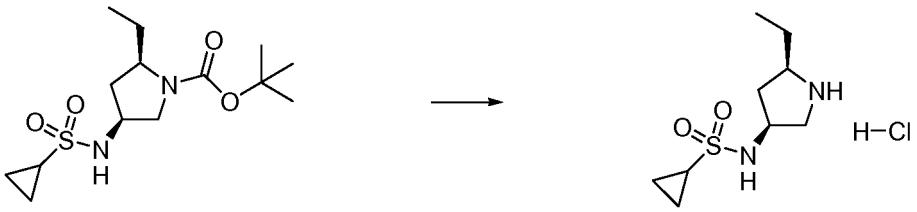
Ｂｏｃ－保護化アミン（好ましくは１当量）の有機溶媒（ＤＣＭ、１，４－ジオキサン

またはＭｅＯＨなど）中溶液に、ＴＦＡまたはＨＣｌ（好ましくは１，４－ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌ、２－３５当量、好ましくは２－１５当量）を加える。反応物を約２０－１００℃（好ましくは周囲温度から約６０℃）で約１－２４時間（好ましくは約１－６時間）撹拌する。更に酸不安定性基が存在する場合（例えば、ｔ－ブチルエステル）、この基は反応中にも開裂する。場合によって、ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、更にＴＦＡまたはＨＣｌ（好ましくは４Ｎ　ＨＣｌの１，４－ジオキサン溶液、２－３５当量、好ましくは２－１５当量）を反応混合物に加えることができる。反応が許容レベルにまで進行した時点で、反応混合物を真空中で濃縮して、アミンを塩として得ることができる。代替として、反応物を有機溶媒（ＥｔＯＡｃ、ＤＣＭまたは１，４－ジオキサンなど）と塩基水溶液（飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液または飽和Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液など、好ましくは飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液）との間で分配できる。水層を、場合によって更にＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒で抽出することができる。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$またはＭｇＳＯ$_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮して標的化合物を得ることができる。

調製番号Ｅ．１：Ｎ－（（３Ｓ，５Ｒ）－５－エチルピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド塩酸塩

【０８３４】

【化２８８】



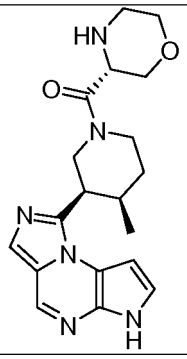
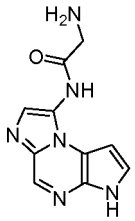
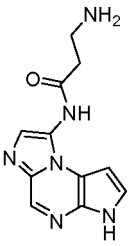
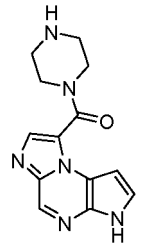
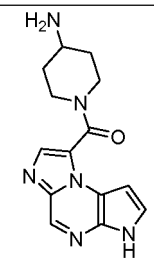
【０８３５】

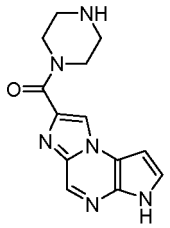
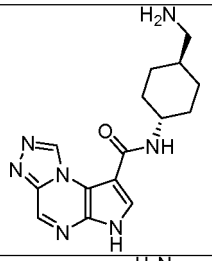
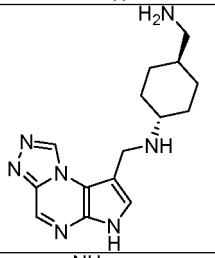
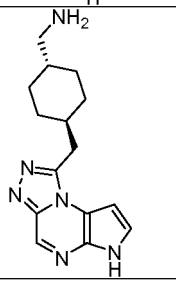
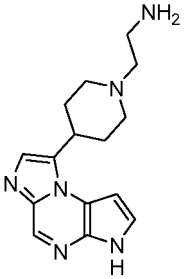
（２Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－エチルピロリジン－１－カルボキシレート（０．９５ｇ、２．９８ｍｍｏｌ、調製番号１５）の１，４－ジオキサン（７．５ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｎ、７．４６ｍＬ、２９．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約６０℃に加熱した。約４時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮して、粗製のＮ－（（３Ｓ，５Ｒ）－５－エチルピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド塩酸塩（０．３８ｇ、５０％）を茶褐色残渣として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝０．６３分；ＭＳ　ｍ／ｚ：２１９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

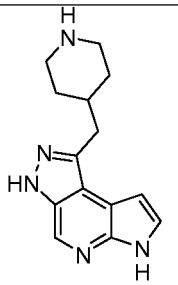
【０８３６】

【表７】

表Ｅ．１　一般的手順Ｅを用いＨＣｌを用いて調製した実施例

Ｂｏｃ－保護化アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／ｚ ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボニル）モルホリン－４－カルボキシレート（実施例番号５、ステップＪおよび（Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）モルホリン－３－カルボン酸［Ｔｙｇｅｒ］からＥＤＣ・ＨＣｌおよびＤＩＥＡを用いてのＨを用いて調製した）		Ｅ．１．１*	１．１６（ｂ）	３６９
ｔｅｒｔ－ブチル２－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イルアミノ）－２－オキソエチルカルバメート（調製番号ＯＯ．１．１、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ酢酸［ＴＣＩ］、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＨ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）		Ｅ．１．２	１．７２（ｒ）	２３１
ｔｅｒｔ－ブチル３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イルアミノ）－３－オキソプロピルカルバメート（調製番号ＯＯ．１．１、３－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＨ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）		Ｅ．１．３	２．０９（ｒ）	２４５
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－カルボニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（調製番号ＹＹＹＹ．１およびＮａＯＨからＤ，ピペリジン－４－イル－カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル［Ｔｙｇｅｒ］、ＥＤＣ、ＨＯＢｔ、およびＴＥＡを用いてのＨを用いて調製した）		Ｅ．１．４	２．７５（ｒ）	２７１
ｔｅｒｔ－ブチル１－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－カルボニル）ピペリジン－４－イルカルバメート（調製番号ＹＹＹＹ．１およびＮａＯＨからＤ、ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル、ＥＤＣ、ＨＯＢｔおよびＴＥＡを用いてのＨを用いて調製した）		Ｅ．１．５	２．８１（ｒ）	２８５

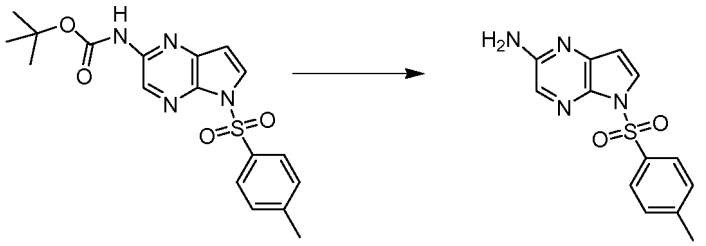
Ｂｏｃ－保護化アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／ｚ ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－７－カルボニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（調製番号３７およびＮａＯＨからＤ、ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル、ＥＤＣ、ＨＯＢｔおよびＴＥＡを用いてのＨを用いて調製した）		Ｅ．１．６	２．６８（ｒ）	２７１
ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－カルボキサミド）シクロヘキシル）メチルカルバメート（調製番号ＬＬ．１．１）		Ｅ．１．７	０．７４（ａ）	３１４
ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イル）メチルアミノ）シクロヘキシル）メチルカルバメート（調製番号Ｘ．１．１）		Ｅ．１．８	２．６６（ｒ）	３００
ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）メチルカルバメート（調製番号ＺＺＺＺ．１）		Ｅ．１．９	１．０１（ａ）	２８５
ｔ－ブチル２－（４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチルカルバメート（１－（ベンジルオキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸（Ｍａｔｒｉｘ）からＲ、実施例番号３ステップＥからＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、Ｆ、ｔ－ブチル２－オキソエチルカルバメートを用いてのＸを用いて調製した）		Ｅ．１．１０	２．２８（ｒ）	２８５

Ｂｏｃ－保護化アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／ｚ ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（調製番号ＸＸＸＸ．１からのＸＸを用いて調製した）		Ｅ．１．１１	１．３０（ａ）	２５６

【０８３７】
一般的手順Ｅ．１：Ｂｏｃ－保護化アミンの酸開裂
Ｂｏｃ－保護化アミン（好ましくは１当量）の有機溶媒（ＤＣＭ、１，４－ジオキサン、ＭｅＯＨまたはＴＨＦなど）中溶液に、酸（ＴＦＡ、ＨＣｌまたはH_3PO_4など（好ましくはH_3PO_4、１－５０当量、好ましくは５－１０当量）を加える。反応物を約２０－１００℃（好ましくは周囲温度から約６５℃）で約１－２４時間（好ましくは約１－６時間）撹拌する。更に酸不安定性基が存在する場合（例えば、ｔ－ブチルエステル）、この基は反応中にも開裂し得る。場合によって、ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、更にＴＦＡ、ＨＣｌまたはH_3PO_4を反応混合物に加えることができる。反応が許容レベルにまで進行した時点で、反応混合物を真空中で濃縮して、アミンを塩として得ることができる。代替として、反応物を約－１０－２５℃に冷却した後、塩基水溶液（飽和ＮＡＨＣＯ$_3$水溶液、飽和Na_2CO_3水溶液またはK_3PO_4水溶液など、好ましくはK_3PO_4水溶液）を加え、場合によって有機溶媒（ＥｔＯＡｃ、ＤＣＭ、ＴＨＦまたは１，４－ジオキサンなど）の間で分配できる。水層を、場合によって更にＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒で抽出することができる。合わせた有機層を、場合によってブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮して標的化合物を得ることができる。

【０８３８】
調製番号Ｅ．１．１　５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－アミン

【０８３９】
【化２８９】

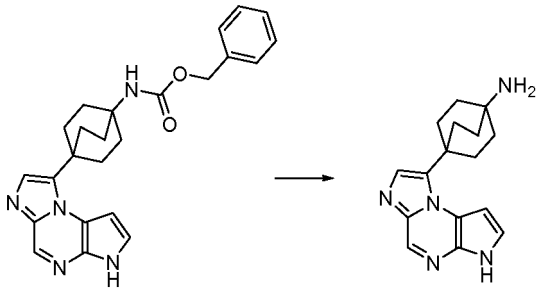


【０８４０】
ｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメート（１２．３５ｇ、３１．８ｍｍｏｌ、実施例番号３ステップＥ）のＴＨＦ（３５ｍＬ）中溶液に、H_3PO_4（２０．１６ｍＬ、３５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約６５℃に加熱した。約９０分後、反応混合物を約０℃に冷却し、K_3PO_4（２９．０ｍＬ、３５０ｍｍｏｌ）の水（１００ｍＬ）中溶液を加えた。白色沈殿物を濾別した。有機層を分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－アミン（８．５８ｇ、９４％）を黄褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８５分；ＭＳｍ／ｚ：２８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８４１】
一般的手順Ｆ：ＡｃＯＨ中のＨＢｒを用いるＣｂｚ保護化アミンの脱保護
Ｃｂｚ保護化アミン（好ましくは１当量）に、ＡｃＯＨ中のＨＢｒ（４０－４００当量、好ましくは７０－９０当量のＡｃＯＨ中３３％ＨＢｒ）を約０℃から４０℃（好ましくは周囲温度で）で加え、混合物をこの温度で約５－４５分間（好ましくは約１０分）撹拌する。沈殿物を濾取し、Et_2O、ＥｔＯＡｃ、１，４－ジオキサン、ＴＨＦまたはＭｅＣＮ（好ましくはＥｔＯＡｃまたはＭｅＣＮ）などの有機溶媒で充分に洗浄して、標的化合物を得る。

【０８４２】
一般的手順Ｆの説明
調製番号Ｆ．１：４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン

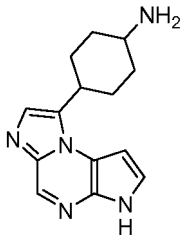
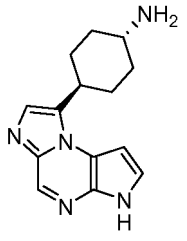
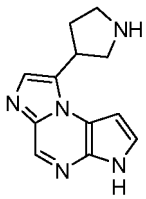
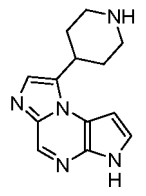
－８－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－アミン臭化水素酸塩。
【０８４３】
【化２９０】



【０８４４】
ベンジル４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルカルバメート（０．２２ｇ、０．５２９ｍｍｏｌ、調製番号Ｎ．１およびＮａＯＨからＺ、ジアゾメタンを用いてのＲ、実施例番号３、ステップＥからＳ、ローソン試薬を用いてのＴならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）をＨＢｒ（ＡｃＯＨ中３３％、１０ｍＬ）に溶解し、混合物を周囲温度で約１０分間撹拌した。次いで反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、沈殿物を濾取し、ＭｅＣＮで充分洗浄し、乾燥して、４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－アミン臭化水素酸塩（０．１６ｇ、８３％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．６７分；ＭＳｍ／ｚ２８２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０８４５】

【表８】

表Ｆ．１　一般的手順Ｆを用いＡｃＯＨ中ＨＢｒを用いて調製した実施例

Ｃｂｚ－保護化アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋（$M+H)^+$
ベンジル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロヘキシルカルバメート（（ｃｉｓ）－４－アミノシクロヘキサンカルボン酸からベンジル２，５－ジオキソピロリジン－１－イルカルボネートおよびNa_2CO_3を用いてのＮ、（トリメチルシリル）ジアゾメタンを用いてのＲ、実施例番号３ステップＥを用いてのＳ、ＨＣＩを用いてのＥ、ローソン試薬を用いてのＴ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）		Ｆ．１．１	０．４８および０．６９（ａ）	２５６
ベンジル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロヘキシルカルバメート（（ｃｉｓ）－４－アミノシクロヘキサンカルボン酸からベンジル２，５－ジオキソピロリジン－１－イルカルボネートおよびNa_2CO_3を用いてのＮ、（トリメチルシリル）ジアゾメタンを用いてのＲ、実施例番号３ステップＥを用いてのＳ、ＨＣＩを用いてのＥ、ローソン試薬を用いてのＴ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）		Ｆ．１．２	２．７７（ｒ）	２５６
ベンジル３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１－（ベンジルオキシカルボニル）ピロリジン－３－カルボン酸（Ａｓｔａｔｅｃｈ）からＲ、実施例番号３ステップＥからＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫを用いて調製した）		Ｆ．１．３	２．８３（ｒ）	２２８
ベンジル４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１－（ベンジルオキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸（Ｍａｔｒｉｘ）からＲ、実施例番号３ステップＥからＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫを用いて調製した）		Ｆ．１．４	２．８２（ｒ）	２４２

【０８４６】

一般的手順Ｆ．１：ＡｃＯＨ中のＨＢｒを用いるＣｂｚ保護化アミンの脱保護

Ｃｂｚ保護化アミン（好ましくは１当量）に、酢酸中ＨＢｒ（５－４００当量、ＡｃＯＨ中３３％ＨＢｒ）を約０℃から４０℃（好ましくは周囲温度で）で加え、混合物をこの温度で約０．５－５時間（好ましくは約１時間）撹拌する。反応物を以下の方法の１つを用いて処理する。方法１：沈殿物を濾取し、Et_2O、ＥｔＯＡｃ、１，４－ジオキサン、ＴＨＦまたはＭｅＣＮなどの有機溶媒（好ましくはＥｔＯＡｃまたはＭｅＣＮ）で充分に洗浄して、標的化合物を得る。方法２：反応混合物を水および適切な有機溶媒（Et_2Oなど）で希釈する。層を短時間撹拌し、有機層をデカント処理する。これを繰り返し（３－１０回）、有機層を廃棄する。水層を塩基水溶液（飽和ＮＡＨＣＯ$_3$水溶液または飽和Na_2CO_3水溶液など、好ましくは飽和ＮＡＨＣＯ$_3$水溶液）で塩基性化し、適切な

有機溶媒（ＥｔＯＡｃ、ＤＣＭまたはＥｔ$_2$Ｏなど）で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、真空中で濃縮するか、もしくは無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$またはＭｇＳＯ$_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮して標的化合物を得ることができる。

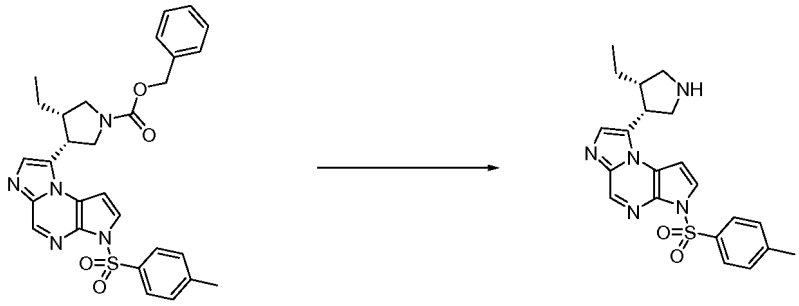
【０８４７】

一般的手順Ｆ．１の説明

調製番号Ｆ．１．１：８－（（ｃｉｓ）－４－エチルピロリジン－３－イル）－３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン

【０８４８】

【化２９１】



【０８４９】

（ｃｉｓ）－ベンジル３－エチル－４－（３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（０．８３８ｇ、１．５４１ｍｍｏｌ、ＴＦＡを用いての実施例番号３６ステップＤからＥ、Ｎ、Ｒ、実施例番号３ステップＥを用いてのＳ．１、およびローソン試薬を用いてのＴを用いて調製した）の溶液に、ＨＢｒの溶液（２．５０ｍＬ、１５．１９ｍｍｏｌ、酢酸中３３％）を加えた。反応混合物を周囲温度で約１時間撹拌した。反応物をＥｔ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）で希釈した。層を約３分間撹拌し、有機層をデカント処理し、次いで手順を５回繰り返した。水層を約０℃に冷却し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）を用いて約ｐＨ７に塩基性化した。水層をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせ、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、茶褐色固体を得た。固体をＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解し、水（３ｘ２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、８－（（ｃｉｓ）－４－エチルピロリジン－３－イル）－３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（０．４５３、６１％）を茶褐色残渣として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝１．７３分；ＭＳｍ／ｚ：４１０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８５０】

一般的手順Ｇ：アセトアミドの形成

アミン（好ましくは１当量）のピリジン（５－２５当量、好ましくは１０当量）中溶液に、約０－２５℃（好ましくは約０℃）でＡｃ$_2$Ｏ（２－１０当量、好ましくは５当量）を加える。反応物を冷却する場合、約５－３０分（好ましくは１０－１５分）間低温で撹拌を続け、次いで周囲温度に加温する。約１－２４時間（好ましくは２－１６時間）後、反応物を減圧下に濃縮し、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒（好ましくはＥｔＯＡｃ）とＨＣｌ水溶液などの酸水溶液（１－６Ｎ、好ましくは１Ｎ）との間で分配する。層を分離し、有機層を場合によってＨＣｌ水溶液などの酸水溶液（１－６Ｎ、好ましくは１Ｎ）、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液またはＮａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液などの塩基水溶液（好ましくは飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液）およびブラインで洗浄する。次いで有機層を無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、フロリジル（登録商標）のパッドを通して濾過し、更にＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒（好ましくはＥｔＯＡｃ）で洗浄し、減圧下に濃縮する。

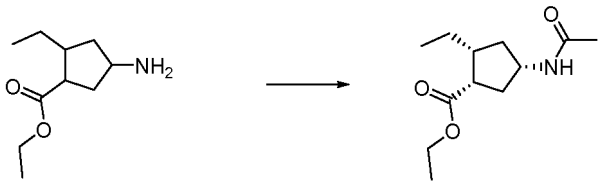
【０８５１】

一般的手順Ｇの説明

調製番号Ｇ．１＊：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル４－アセトアミド－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート

【０８５２】

【化２９２】



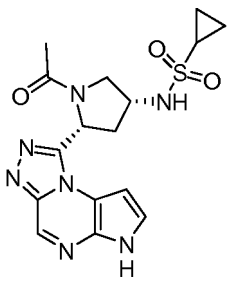
【０８５３】

エチル４－アミノ－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（４９．０ｇ、２６４ｍｍｏｌ、実施例番号８、ステップＩ）のピリジン（２１４ｍＬ、２６４５ｍｍｏｌ）中溶液を約０℃に冷却した。Ac_2O（１２５ｍＬ、１３２２ｍｍｏｌ）を加え、約０℃で約１５分間撹拌を続けた。得られた溶液を周囲温度に加温し、約１２時間撹拌した。反応物を減圧下に濃縮し、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）およびＨＣｌ水溶液（１Ｎ、２００ｍＬ）を加えた。層を分離し、有機層をＨＣｌ水溶液（１Ｎ、２００ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$水溶液（２ｘ２００ｍＬ）およびブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、フロリジル（登録商標）のパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ）で洗浄し、減圧下に濃縮して灰白色固体を得（５２ｇ）、これを一般的手順ＡＡ（表２、方法２４、R_t＝８．２分、旋光度＝正）を用いることにより精製して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル４－アセトアミド－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（２０．３ｇ、３４％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８２分；ＭＳｍ／ｚ：２２８$(M+H)^+$。

【０８５４】

【表９】

表Ｇ．１　一般的手順Ｇを用いて調製した実施例

アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	ｍ／ｚ ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（（３Ｒ，５Ｒ）－５－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド（（２Ｒ，４Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル－４－アミノピロリジン－１，２－ジカルボキシレート塩酸（Ａｃｅｓｙｓ Ｐｈａｒｍａｔｅｃｈ Ｃｏｒｐ）およびシクロプロピルスルホニルクロリド、ＴＥＡからＫ、ＮａＯＨを用いてのＺ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、$SOCl_2$およびＴＥＡを用いてのＢ、ＨＣＩを用いてのＥを用いて調製した）。		Ｇ．１．１＊	１．１３	３９０

【０８５５】

一般的手順Ｈ：カルボン酸およびアミンからのアミドの形成

カルボン酸（１－５当量、好ましくは１．０当量）およびアミンまたはアミン塩（１－５当量、好ましくは１当量）の有機溶媒（ＤＣＭ、ＤＣＥ、ＴＨＦまたは１，４－ジオキサンなど、好ましくはＤＣＭ）中溶液または懸濁液に、ペプチドカップリング試薬（ＢＯＰ－Ｃｌ、ＩＢＣＦ、ＨＡＴＵまたはＥＤＣ・ＨＣｌなど、好ましくはＨＡＴＵ、１－１０当量、好ましくは１－１．５当量）、塩基（ＴＥＡ、ＤＩＥＡまたはピリジンなど、好ましくはＤＩＥＡ、０－２０当量、好ましくは３当量）を加える。次いで反応混合物を周囲温度で約１５分から２４時間（好ましくは約４５分－１６時間）撹拌する。次いで反応混合物を以下の方法の１つを用いて処理する。方法１：反応混合物を水または飽和ＮａＨ

CO_3水溶液で希釈する。層を分離する。水層を、場合によって更にＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒で抽出する。有機層を（または合わせた層を）場合によって水、飽和$NaHCO_3$水溶液および／またはブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$またはNa_2SO_4で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。方法２：粗製の反応混合物をシリカゲルのパッドを通して濾過し、適切な溶媒（ＥｔＯＡｃ、ＭｅＯＨまたはＤＣＭなど、好ましくはＭｅＯＨ）で洗浄し、減圧下に濃縮する。方法３：粗製の反応混合物を処理せずにクロマトグラフィーにより直接精製する。

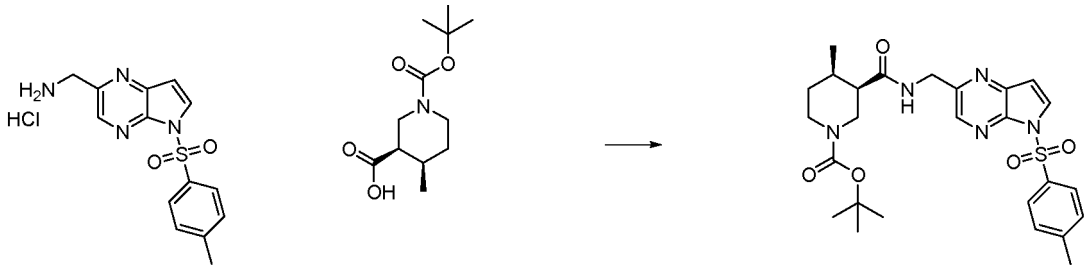
【０８５６】

一般的手順Ｈの説明

調製番号Ｈ．１＊：（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０８５７】

【化２９３】



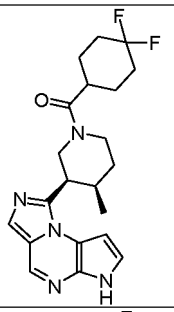
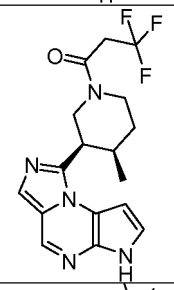
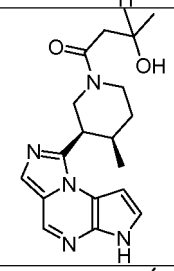
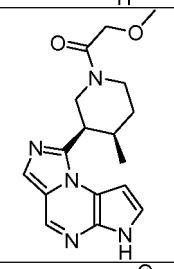
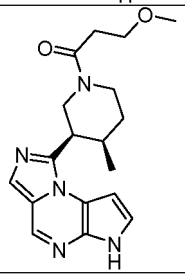
【０８５８】

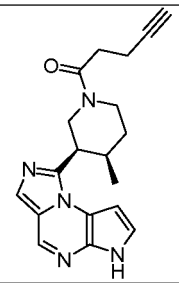
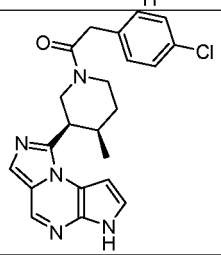
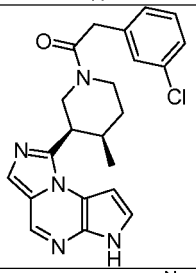
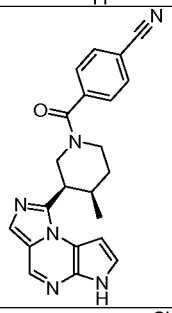
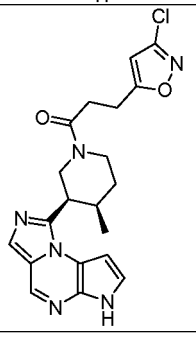
（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（３４．０ｇ、１００ｍｍｏｌ、実施例番号５、ステップＣ）、（３Ｒ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－メチルピペリジン－３－カルボン酸（２４．４３ｇ、１００ｍｍｏｌ、実施例番号５、ステップＦ）およびＨＡＴＵ（３８．２ｇ、１００ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７００ｍＬ）中スラリー液に、ＤＩＥＡ（５２．６ｍＬ、３０１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度で約４５分間撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液（３００ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をヘプタン中３３－１００％ＥｔＯＡｃを用いるシリカゲル（３３０ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチル－３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモイル）－ピペリジン－１－カルボキシレート（５３ｇ、９６％）を淡黄色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．４０分；ＭＳｍ／ｚ：５２８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

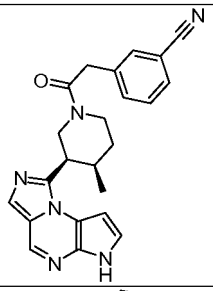
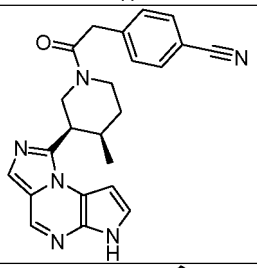
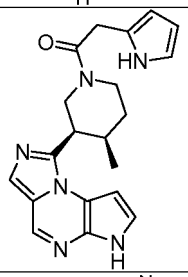
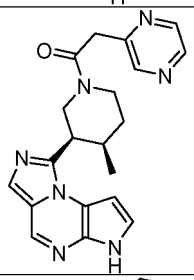
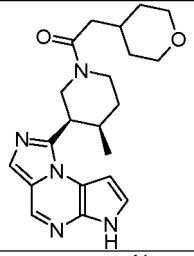
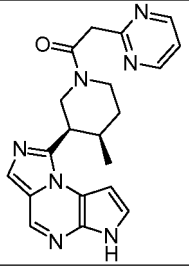
【０８５９】

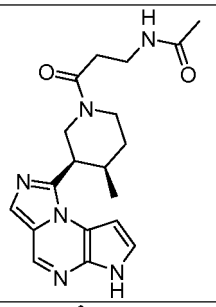
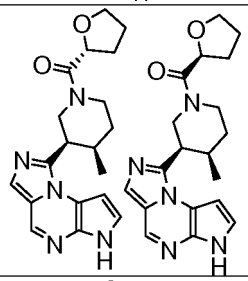
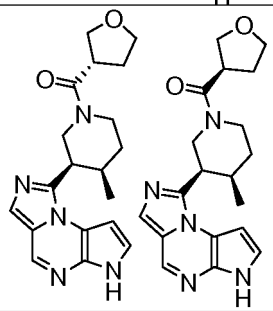
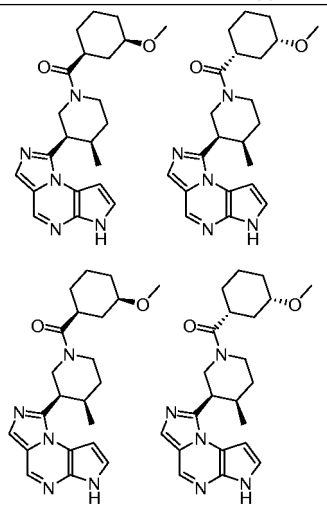
【表１０】

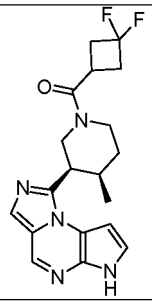
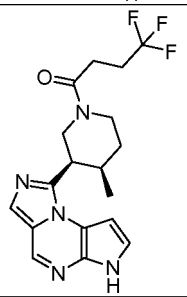
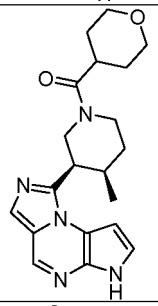
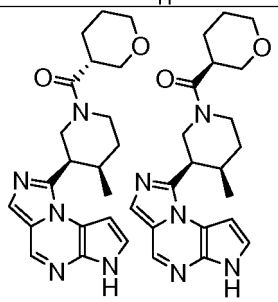
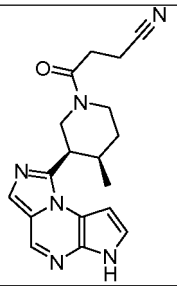
表H．１　１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（実施例番号５、ステップＪ）から一般的手順Ｈを用いＥＤＣ・ＨＣＩおよびＤＩＥＡを用いて調製した実施例

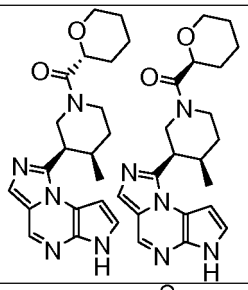
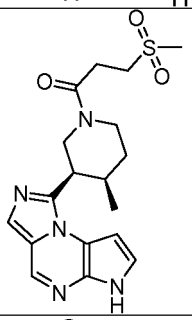
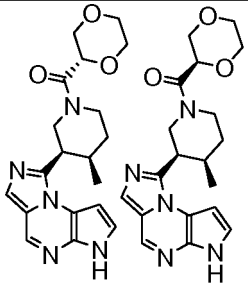
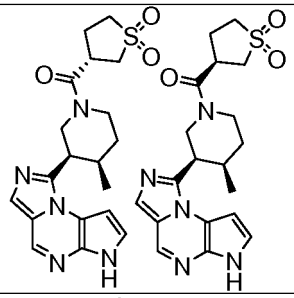
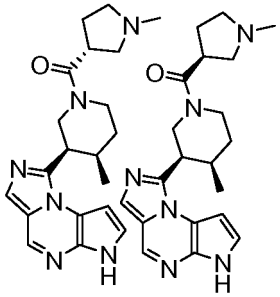
カルボン酸	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
４，４－ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸		Ｈ．１．１*	１．８２（ｂ）	４０２
３，３，３－トリフルオロプロパン酸		Ｈ．１．２*	１．６８（ｂ）	３６６
３－ヒドロキシ－３－メチルブタン酸（Ｆｌｕｋａ）		Ｈ．１．３*	１．４９（ｂ）	３５６
２－メトキシ酢酸		Ｈ．１．４*	１．３９（ｂ）	３２８
３－メトキシプロパン酸		Ｈ．１．５*	１．４４（ｂ）	３４２

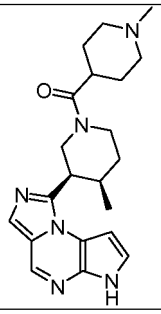
カルボン酸	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
ペンター４－イン酸（Ｆｌｕｋａ）		Ｈ．１．６*	１．５９（ｂ）	３３６
２－（４－クロロフェニル）酢酸		Ｈ．１．７*	１．９０（ｂ）	４０８
２－（３－クロロフェニル）酢酸		Ｈ．１．８*	１．９１（ｂ）	４０８
４－シアノ安息香酸		Ｈ．１．９*	１．６８（ｂ）	３８５
３－（３－クロロイソオキサゾール－５－イル）プロパン酸（Ｍａｔｒｉｘ）		Ｈ．１．１０*	１．７８（ｂ）	４１３

カルボン酸	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
２－（３－シアノフェニル）酢酸		Ｈ．１．１１*	１．７１（ｂ）	３９９
２－（４－シアノフェニル）酢酸		Ｈ．１．１２*	１．７０（ｂ）	３９９
２－（１Ｈ－ピロール－２－イル）酢酸（Ｔｙｇｅｒ）		Ｈ．１．１３*	１．６２（ｂ）	３６３
２－（ピラジン－２－イル）酢酸（Ａｓｔａｔｅｃｈ）		Ｈ．１．１４*	１．３７（ｂ）	３７６
２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）酢酸（Ａｓｔａｔｅｃｈ）		Ｈ．１．１５*	１．４９（ｂ）	３８２
２－（ピリミジン－２－イル）酢酸（Ｃａｙｍｅｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ）		Ｈ．１．１６*	１．５６（ｂ）	３７６

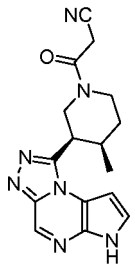
カルボン酸	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋（M＋H）$^+$
３－アセトアミドプロパン酸		H．１．１７*	１．２９（b）	３６９
テトラヒドロフラン－２－カルボン酸		H．１．１８*	１．４５（b）	３５４
テトラヒドロフラン－３－カルボン酸		H．１．１９*	１．４３（b）	３５４
３－メトキシシクロヘキサンカルボン酸		H．１．２０*	１．６２、１．６９（b）	３９６

カルボン酸	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
３，３－ジフルオロシクロブタンカルボン酸（Ｗａｔｅｒｓｔｏｎｅ）		Ｈ．１．２１*	１．７５（ｂ）	３７４
４，４，４－トリフルオロブタン酸（Ｍａｔｒｉｘ）		Ｈ．１．２２*	１．７８（ｂ）	３８０
テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸（Ｍａｔｒｉｘ）		Ｈ．１．２３*	１．７５（ｂ）	３６８
テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－カルボン酸（Ｃｈｅｍ Ｉｍｐｅｘ）		Ｈ．１．２４*	１．７４（ｂ）	３６８
３－シアノプロパン酸（Ｔｙｇｅｒ）		Ｈ．１．２５*	１．６５（ｂ）	３３７

カルボン酸	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋（M＋H）$^+$
テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（Ａｃｅｌｌａ Ｃｈｅｍｂｉｏ Ｃｏ．）		Ｈ．１．２６*	１．７６（ｂ）	３６８
３－（メチルスルホニル）プロパン酸（Ｅｎａｍｉｎｅ）		Ｈ．１．２７*	１．３６（ｂ）	３９０
１，４－ジオキサン－２－カルボン酸（Ｅｎａｍｉｎｅ）		Ｈ．１．２８*	１．４１（ｂ）	３７０
テトラヒドロチオフェン－３－カルボン酸－１，１－ジオキシド		Ｈ．１．２９*	１．４１（ｂ）	４０２
１－メチルピロリジン－３－カルボン酸（Ｃｈｅｍｂｒｉｄｇｅ）		Ｈ．１．３０*	１．１８（ｂ）	３６７

カルボン酸	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
１－メチルピペリジン－４－カルボン酸（Ａｓｔａｔｅｃｈ）		Ｈ．１．３１*	１．１９（ｂ）	３８１

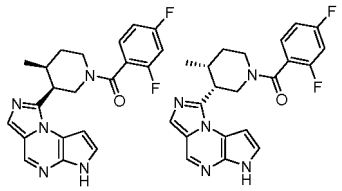
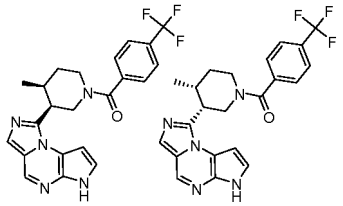
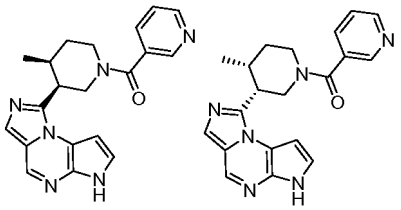
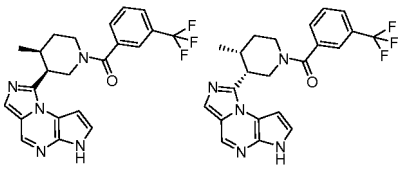
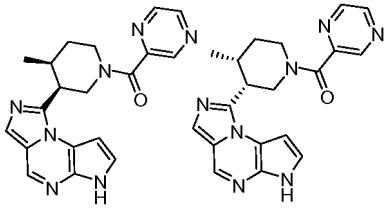
【０８６０】
【表１１】
表Ｈ．２　１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン塩酸塩（実施例番号１、ステップＤおよび実施例番号５、ステップＦ、ＨＡＴＵおよびＤＩＥＡからＡ；ＤＩＥＡを用いてのＢ；ＮａＯＨを用いてのＤ；ＨＣＩを用いてのＥを用いて調製した）から一般的手順Ｈを用いＥＤＣ・ＨＣＩおよびＤＩＥＡを用いて調製した実施例

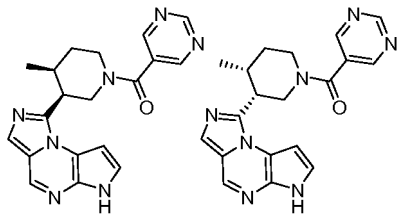
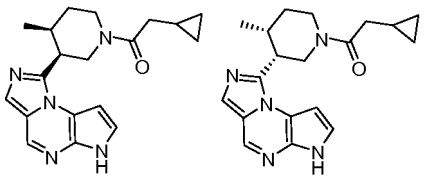
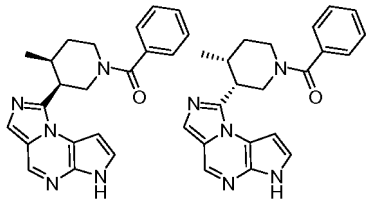
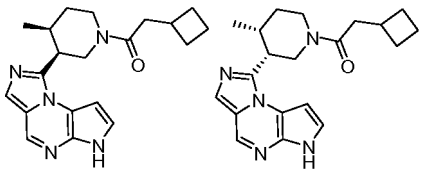
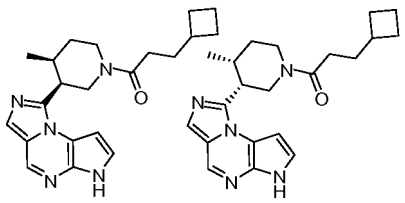
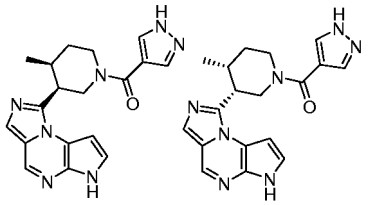
カルボン酸	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
２－シアノ酢酸		Ｈ．２．１*	１．２３（ｂ）	３２４

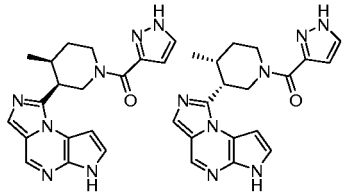
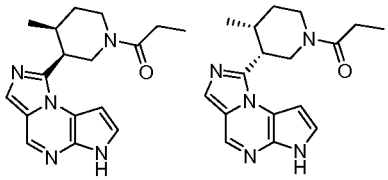
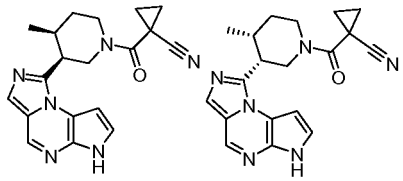
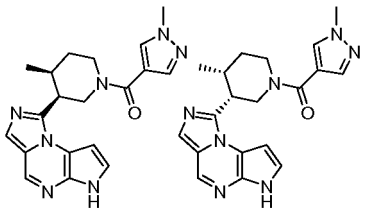
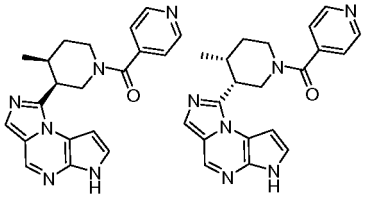
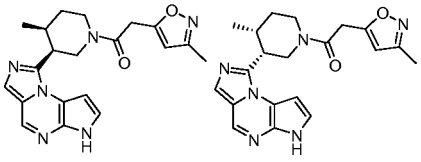
【０８６１】

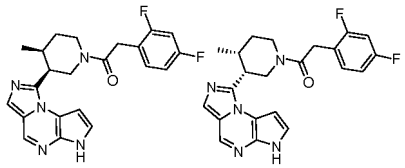
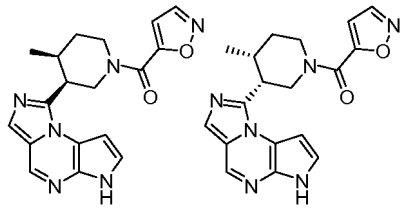
【表１２】

表H．３　１－（ｃｉｓ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（調製番号Ｑ．１からＮａＯＨを用いてのＤ、および１，４－ジオキサン中４Ｎ　ＨＣＩを用いてのＥを用いて調製した）から一般的手順Ｈを用いＨＡＴＵおよびＤＩＥＡを用いて調製した実施例

カルボン酸	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋（M＋H）$^+$
２，４－ジフルオロ安息香酸		Ｈ．３．１	１．７９（ｂ）	３９６
４－（トリフルオロメチル）安息香酸		Ｈ．３．２	１．９６（ｂ）	４２８
ニコチン酸		Ｈ．３．３	１．４１（ｂ）	３６１
３－（トリフルオロメチル）安息香酸		Ｈ．３．４	１．９７（ｂ）	４２８
ピラジン－２－カルボン酸		Ｈ．３．５	１．４０（ｂ）	３６２

カルボン酸	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋（$M+H)^+$
ピリミジン－５－カルボン酸［Ｆｒｏｎｔｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ］		Ｈ．３．６	１．３７（ｂ）	３６２
２－シクロプロピル酢酸［Ｌａｎｃａｓｔｅｒ］		Ｈ．３．７	１．６２（ｂ）	３３８
安息香酸		Ｈ．３．８	１．６９（ｂ）	３６０
２－シクロブチル酢酸［Ｂｅｔａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ］		Ｈ．３．９	１．７８（ｂ）	３５２
３－シクロブチルプロパン酸［ＣｈｅｍＢｒｉｄｇｅ］		Ｈ．３．１０	１．９１（ｂ）	３６６
１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸		Ｈ．３．１１	１．３２（ｂ）	３５０

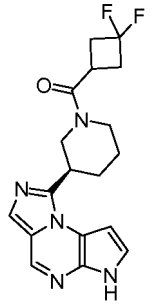
カルボン酸	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸［Ｏａｋｗｏｏｄ］		Ｈ．３．１２	１．３４（ｂ）	３５０
プロピオン酸		Ｈ．３．１３	１．４９（ｂ）	３１２
１－シアノシクロプロパンカルボン酸		Ｈ．３．１４	１．６０（ｂ）	３４９
１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸		Ｈ．３．１５	１．３７（ｂ）	３６４
イソニコチン酸		Ｈ．３．１６	１．４４（ｂ）	３６１
２－（３－メチルイソオキサゾール－５－イル）酢酸		Ｈ．３．１７	１．５２（ｂ）	３７９

カルボン酸	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋（M＋H）$^+$
２－（２，４－ジフルオロフェニル）酢酸		H．３．１８	１．８４（ｂ）	４１０
イソオキサゾール－５－カルボン酸		H．３．１９	１．５２（ｂ）	３５１

【０８６２】

【表１３】

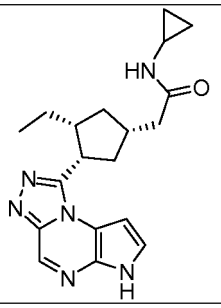
表H．４　（Ｒ）－１－（ピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（実施例番号６、ステップH）から一般的手順Ｈを用いＥＤＣ・ＨＣＩおよびＤＩＥＡを用いて調製した実施例

カルボン酸	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋（M＋H）$^+$
３，３－ジフルオロシクロブタンカルボン酸（Ｗａｔｅｒｓｔｏｎｅ）		H．４．１*	１．８６（ｂ）	３６０

【０８６３】

【表１４】

表H．５　シクロプロパンアミン（Ａｌｄｒｉｃｈ）から一般的手順Ｈを用いＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いて調製した実施例

カルボン酸	生成物	実施例番号	R_t分（表２、方法ａ）	m／z ESI＋（M＋H）$^+$
２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）酢酸（実施例W．１．２）		H．５．１	１．４５	３５３

【０８６４】

一般的手順Ｉ：アミンおよびカルバモイルクロリドからの尿素の形成

有機溶媒（ＴＨＦまたは１，４－ジオキサンなど、好ましくはＴＨＦ）中のアミンまたはアミン塩（１当量）を含むフラスコに、塩基（ＤＩＥＡまたはＴＥＡなど、好ましくはＴＥＡ［３－５当量、好ましくは４当量］）を加え、周囲温度で約０－３０分（好ましくは約５分）間撹拌し、次いでカルバモイルクロリド（０．５－２当量、好ましくは０．７５当量）を加える。混合物を約０－９０℃（好ましくは約４５℃）で約２－２４時間（好ましくは約１８時間）撹拌する。反応混合物を周囲温度にする。有機溶媒を場合によって減圧下に除去する。粗製物を有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）と水、塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液など）またはブラインとの間で分配できる。層を分離し、有機層を場合によって水、塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液など）またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得た。

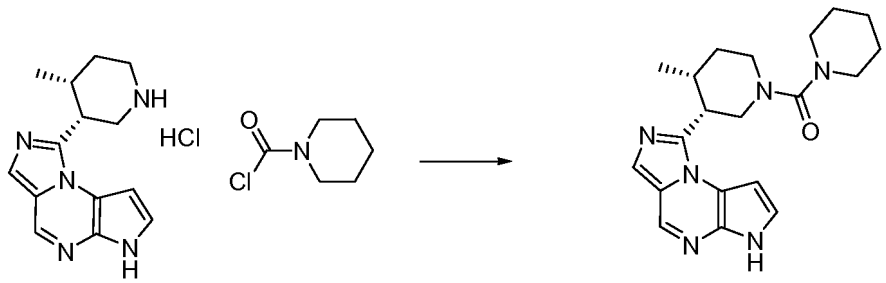
【０８６５】

一般的手順Ｉの説明

実施例番号Ｉ．１．１＊：（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（ピペリジン－１－イル）メタノン

【０８６６】

【化２９４】



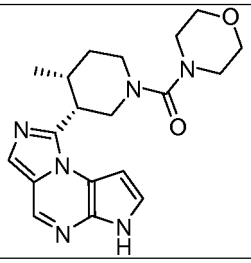
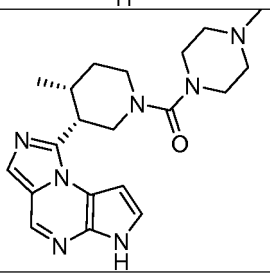
【０８６７】

丸底フラスコに、ＴＨＦ（１．６ｍＬ）中の１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ、実施例番号５、ステップＪ）、ＴＥＡ（０．１０ｍＬ、０．６９ｍｍｏｌ）を仕込んだ。反応混合物を周囲温度で約５分間撹拌し、次いでピペリジン－１－カルボニルクロリド（０．０１９ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約４５℃で約１８時間加熱し、周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。粗生成物をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、水（３ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をＲＰ－ＨＰＬＣ（表１、方法ｆ）により精製して、（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（ピペリジン－１－イル）メタノン（０．０１８ｇ、８％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．８０分；ＭＳｍ／ｚ３６７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８６８】

【表１５】

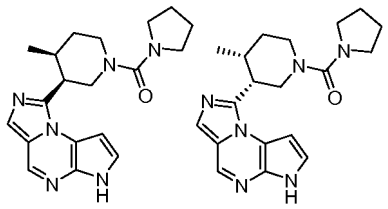
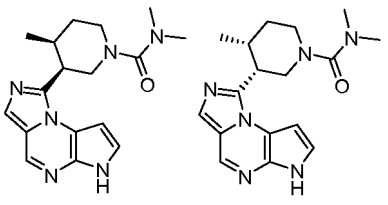
表Ｉ．１　１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（実施例番号５、ステップＪ）から一般的手順Ｉを用いＴＥＡを用いて調製した実施例

カルバモイルクロリド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／ｚ　ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
モルホリン－４－カルボニルクロリド		Ｉ．１．２*	１．４８（ｂ）	３６９
４－メチル－１－ピペラジンカルボニルクロリドヒドロクロリド		Ｉ．１．３*	１．２２（ｂ）	３８２

【０８６９】

【表１６】

表Ｉ．２　１－（ｃｉｓ－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（調製番号Ｑ．１からＮａＯＨを用いてのＤ、および１，４－ジオキサン中４Ｎ　ＨＣＩを用いてのＥを用いて調製した）から一般的手順Ｉを用いＴＥＡを用いて調製した実施例

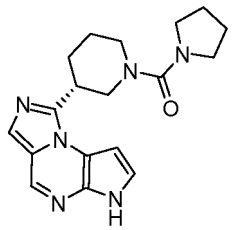
カルバモイルクロリド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／ｚ　ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
１－ピロリジンカルボニルクロリド		Ｉ．２．１	１．６３（ｂ）	３５３
ジメチルカルバモイルクロリド		Ｉ．２．２	１．５２（ｂ）	３２７

【０８７０】

【表１７】

表Ｉ．３　（Ｒ）－１－（ピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン

塩酸塩（実施例番号６、ステップＨ）から一般的手順Ｉを用いＴＥＡを用いて調製した実施例

カルバモイルクロリド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	ｍ／ｚ ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
１－ピロリジンカルボニルクロリド		Ｉ．３．１*	１．５３（ｂ）	３３９

【０８７１】

一般的手順Ｊ：ＣＤＩまたはチオカルボニルジイミダゾールをそれぞれ用いる尿素またはチオ尿素の形成

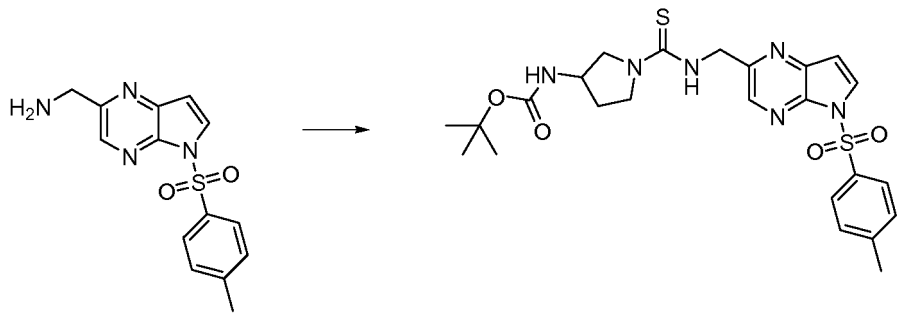
アミンまたはアミン塩（１－３当量、好ましくは１当量）のＤＣＭ、ＴＨＦまたはＤＭＦなどの有機溶媒（好ましくはＤＣＭ）中溶液またはスラリー液に、約－２０－４０℃（好ましくは約０℃）でＴＥＡ、ＤＩＥＡ、ピリジンなどの有機塩基（好ましくはＴＥＡ）（１－１０当量、好ましくは１－３当量）を、続いてＣＤＩまたは１，１’－チオカルボニルジイミダゾール（０．５－２当量、好ましくは１当量）を加える。約０．５－２４時間（好ましくは約０．５－１時間）後、２級アミンまたはアミン塩（１－１０当量、好ましくは３当量）を無溶媒で、もしくはＤＣＭ、ＴＨＦまたはＤＭＦなどの有機溶媒（好ましくはＤＣＭ）中の溶液またはスラリー液として加える。反応物を約０℃で約１０－６０分（好ましくは約１５－３０分）間保持し、次いで反応物を周囲温度に加温する。約１－４８時間（好ましくは約１２－１６時間）後、反応混合物を有機溶媒（ＥｔＯＡｃ、ＤＣＭまたは１，４－ジオキサンなど）と塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液または飽和Na_2CO_3水溶液など、好ましくは飽和$NaHCO_3$水溶液）との間で分配する。場合によって、反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を上記の通りに分配する。何れの場合においても、次いで水層を場合によってＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの更なる有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、真空中で濃縮するか、もしくは無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮して標的化合物を得ることができる。この一般的手順によって調製した中間体および最終化合物を、場合によって上記した１つまたはそれ以上の精製方法を用いて精製できる。

【０８７２】

調製番号Ｊ．１：ｔｅｒｔ－ブチル１－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモチオイル）ピロリジン－３－イルカルバメート

【０８７３】

【化２９５】



【０８７４】

（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（０．５０ｇ、１．５ｍｍｏｌ、実施例番号５、ステップＣ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中スラリー液に、約０℃でＴＥＡ（０．２２６ｍＬ、１．６２ｍｍｏｌ）を加えた。均一の反応混合物に、１，１’－チオカルボニルジイミダゾール（０．２９ｇ、１．６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液を加えた。約３０分後、ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－３－イルカルバメート（０．８３ｇ、４．４ｍｍｏｌ、ＴＣＩ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中スラリー液を反応混合物に加えた。約２０分間撹拌した後、反応混合物を周囲温度に加温した。約１５時間撹拌した後、飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、ＤＣＭ中２０－４０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル１－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモチオイル）ピロリジン－３－イルカルバメート（０．５４ｇ、６９％）を黄色ガラス状物として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．３７分；ＭＳｍ／ｚ：５３１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８７５】

一般的手順Ｊ．１：ＣＤＩまたはチオカルボニルジイミダゾールをそれぞれ用いる尿素またはチオ尿素の形成

アミンまたはアミン塩（１－３当量、好ましくは１－２当量）のＤＣＭ、ＴＨＦまたはＤＭＦなどの有機溶媒（好ましくはＤＭＦ）中溶液またはスラリー液に、約２０－８０℃（好ましくは約６５℃）で場合によってＴＥＡ、ＤＩＥＡ、ピリジンなどの有機塩基（好ましくはＴＥＡ）（１－１０当量、好ましくは１－５当量）を、続いてＣＤＩまたは１，１’－チオカルボニルジイミダゾール（０．５－２当量、好ましくは１当量）を加える。約０．５－２４時間（好ましくは約１－３時間）後、２級アミンまたはアミン塩（１－１０当量、好ましくは１－３当量）を無溶媒で、もしくはＤＣＭ、ＴＨＦまたはＤＭＦなどの有機溶媒（好ましくはＤＭＦ）中の溶液またはスラリー液として加える。反応物を約２０－８０℃（好ましくは約６５℃）で約２－２４時間（好ましくは約３時間）保持する。反応混合物を加熱する場合、これを周囲温度に冷却する。反応混合物を有機溶媒（ＥｔＯＡｃ、ＤＣＭまたは１，４－ジオキサンなど）と塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液または飽和Na_2CO_3水溶液など、好ましくは飽和$NaHCO_3$水溶液）との間で分配する。場合によって、反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を上記の通りに分配する。何れの場合においても、次いで水層を場合によってＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの更なる有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、真空中で濃縮するか、もしくは無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。場合によって、反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を直接精製する。

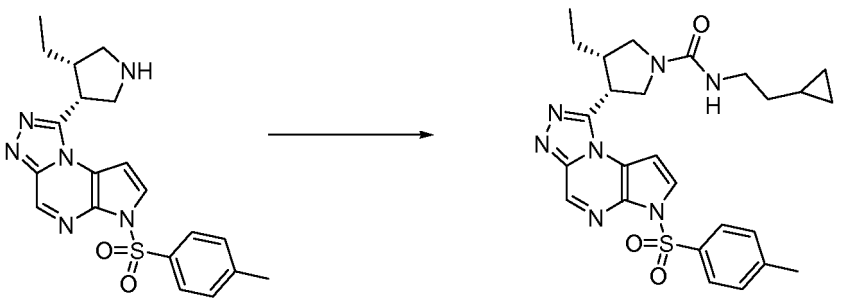
【０８７６】

一般的手順Ｊ．１の説明

調製番号Ｊ．１．１：（ｃｉｓ）－Ｎ－（２－シクロプロピルエチル）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド

【０８７７】

【化２９６】



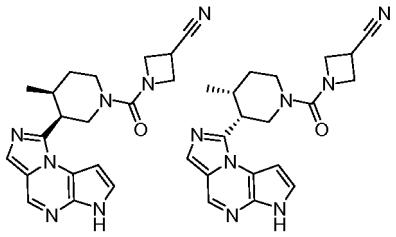
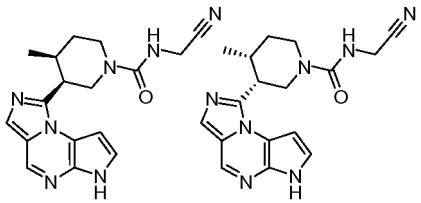
【０８７８】

２－シクロプロピルエタンアミン（０．０６８ｇ、０．８０４ｍｍｏｌ、Ｏａｋｗｏｏｄ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、ＣＤＩ（０．１５０ｇ、０．９２６ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を約６５℃で約２時間撹拌した。１－（（ｃｉｓ）－４－エチルピロリジン－３－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．２５０ｇ、０．６０９ｍｍｏｌ、実施例番号３６、ステップＦ）を加え、反応混合物を約６５℃で加熱を続けた。約２時間後、反応混合物を周囲温度に冷却した。溶媒を減圧下に除去した。粗製物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、（ｃｉｓ）－Ｎ－（２－シクロプロピルエチル）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（０．２３８ｇ、６４％）を生成物として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．１７分；ＭＳｍ／ｚ：５２２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８７９】

【表１８】

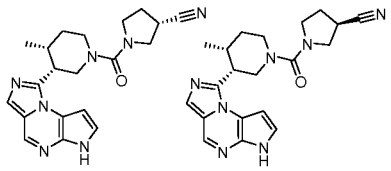
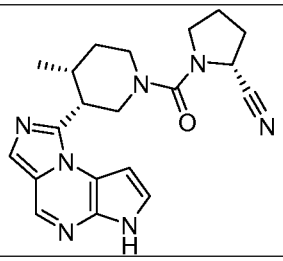
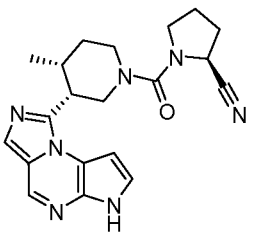
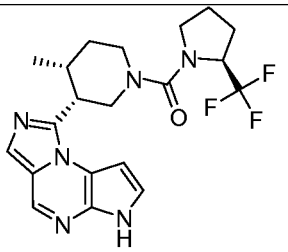
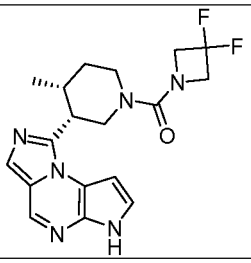
表Ｊ．１　１－（ｃｉｓ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（調製番号Ｑ．１からＮａＯＨを用いてのＤ、および１，４－ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌを用いてのＥを用いて調製した）から一般的手順Ｊを用いＣＤＩを用いて調製した実施例

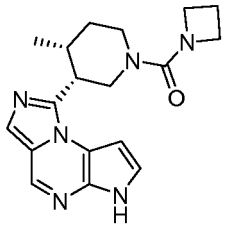
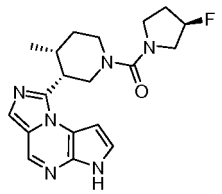
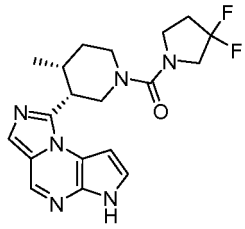
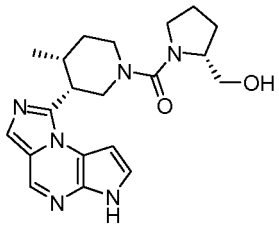
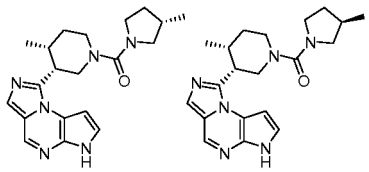
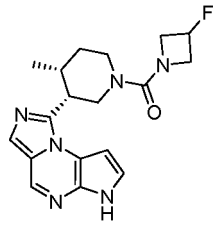
アミンまたはアミンヒドロクロリド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	ｍ／ｚ　ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
アゼチジン－３－カルボニトリルヒドロクロリド［Ａｓｔａｔｅｃｈ　Ｉｎｃ］		Ｊ．１．１	１．４８（ｂ）	３６４
２－アミノアセトニトリル		Ｊ．１．２	１．３７（ｂ）	３３８

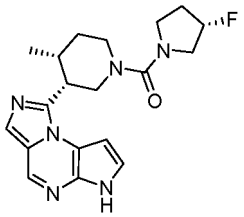
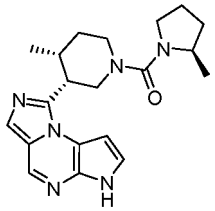
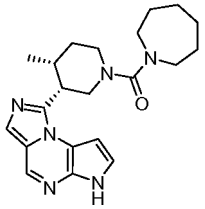
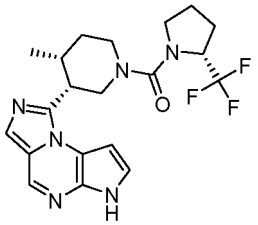
【０８８０】

【表１９】

表Ｊ．２　１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（実施例番号５、ステップＪ）から一般的手順Ｊを用いＣＤＩを用いて調製した実施例

アミンまたはアミンヒドロクロリド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／ｚ　ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
ピロリジン－３－カルボニトリルヒドロクロリド［Ｔｙｇｅｒ］		Ｊ．２．１*	１．５１（ｂ）	３７８
（Ｒ）－ピロリジン－２－カルボニトリルヒドロクロリド[Ａｓｔａｔｅｃｈ　Ｉｎｃ]		Ｊ．２．２*	１．６１（ｂ）	３７８
（Ｓ）－ピロリジン－２－カルボニトリルヒドロクロリド[Ａｓｔａｔｅｃｈ　Ｉｎｃ]		Ｊ．２．３*	１．６３（ｂ）	３７８
（Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン		Ｊ．２．４*	１．９９（ｂ）	４２１
３，３－ジフルオロアゼチジンヒドロクロリド		Ｊ．２．５*	１．７１（ｂ）	３７５

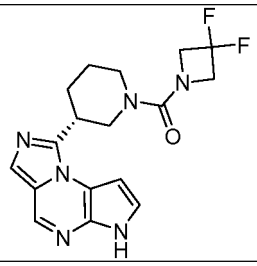
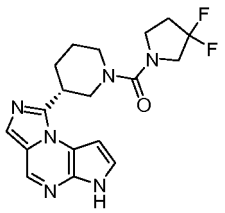
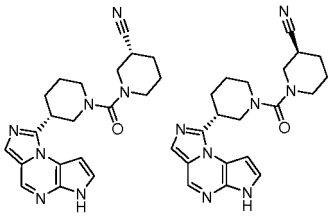
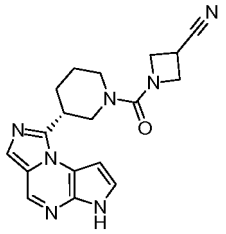
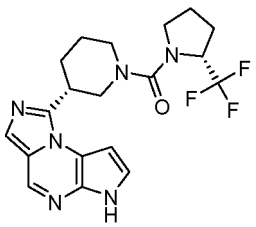
アミンまたはアミンヒドロクロリド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋（M＋H）$^+$
アゼチジン		Ｊ．２．６*	１．５１（ｂ）	３３９
（Ｒ）－３－フルオロピロリジンヒドロクロリド		Ｊ．２．７*	１．５９（ｂ）	３７１
３，３－ジフルオロピロリジンヒドロクロリド		Ｊ．２．８*	１．７１（ｂ）	３８９
（Ｒ）－ピロリジン－２－イルメタノール		Ｊ．２．９*	１．４５（ｂ）	３８３
３－メチルピロリジン［Ｔｙｇｅｒ］		Ｊ．２．１０*	１．７５（ｂ）	３６７
３－フルオロアゼチジンヒドロクロリド[Ｐａｒｋｗａｙ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ]		Ｊ．２．１１*	１．５３（ｂ）	３５７

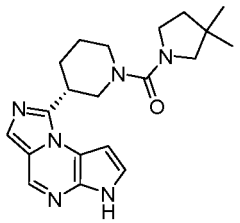
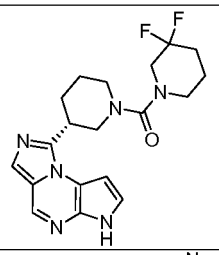
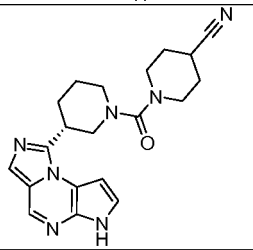
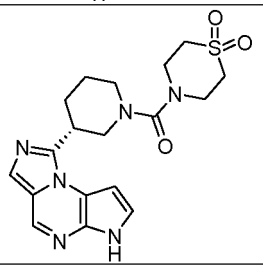
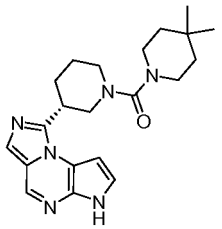
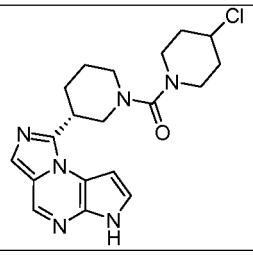
アミンまたはアミンヒドロクロリド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋（M＋H）$^+$
（S）－３－フルオロピロリジンヒドロクロリド		J．２．１２*	１．５６（b）	３７１
（R）－２－メチルピロリジン		J．２．１３*	１．７４（b）	３６７
ヘキサメチレンイミン		J．２．１４*	１．８７（b）	３８１
（R）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン		J．２．１５*	２．０３（b）	４２１

【０８８１】

【表２０】

表Ｊ．３　（Ｒ）－１－（ピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（実施例番号６、ステップＨ）から一般的手順Ｊを用いＣＤＩおよびピリジンを用いて調製した実施例

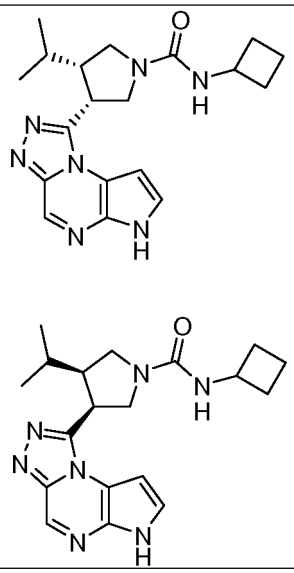
アミンまたはアミンヒドロクロリド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋（M+H）+
３，３－ジフルオロアゼチジンヒドロクロリド		Ｊ．３．１*	１．５６（ｂ）	３６１
３，３－ジフルオロピロリジンヒドロクロリド		Ｊ．３．２*	１．６０（ｂ）	３７５
ピペリジン－３－カルボニトリル［ＣｈｅｍＢｒｉｄｇｅ－ＢＢ］		Ｊ．３．３*	１．５５（ｂ）	３７８
アゼチジン－３－カルボニトリルヒドロクロリド［Ａｓｔａｔｅｃｈ　Ｉｎｃ］		Ｊ．３．４*	１．３６（ｂ）	３５０
（Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン		Ｊ．３．５*	１．７６（ｂ）	４０７

アミンまたはアミンヒドロクロリド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋（M＋H）$^+$
３，３－ジメチルピロリジンヒドロクロリド［Ｍａｔｒｉｘ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ］		Ｊ．３．６*	１．７５（ｂ）	３６７
３，３－ジフルオロピペリジンヒドロクロリド		Ｊ．３．７*	１．７１（ｂ）	３８９
ピペリジン－４－カルボニトリル［Ｏａｋｗｏｏｄ］		Ｊ．３．８*	１．４８（ｂ）	３７８
チオモルホリン１，１－ジオキシド［ＴＣＩ－Ｅｕｒｏｐｅ］		Ｊ．３．９*	１．３１（ｂ）	４０３
４，４－ジメチルピペリジンヒドロクロリド［Ｍａｔｒｉｘ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ］		Ｊ．３．１０*	１．９３（ｂ）	３８１
４－クロロピペリジンヒドロクロリド［Ａｓｔａｔｅｃｈ Ｉｎｃ］		Ｊ．３．１１*	１．７２（ｂ）	３８７

【０８８２】

【表２１】

表Ｊ．４　１－（（３Ｒ，４Ｓ）－４－イソプロピルピロリジン－３－イル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号Ｄ．１．１４３からＹを用いて調製した）から一般的手順Ｊを用いＣＤＩ用いて調製した実施例

アミンまたはアミンヒドロクロリド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
シクロブタンアミン（Ａｌｄｒｉｃｈ）		Ｊ．４．１	１．５８（ａ）	３６８

【０８８３】

一般的手順Ｋ：アミンからのスルホンアミドの形成

アミンまたはアミン塩（好ましくは１当量）のＴＨＦ、ＤＭＡ、ＤＣＭまたはＤＭＦなどの有機溶媒（好ましくはＤＭＦ）中混合物に、ＴＥＡまたはＤＩＥＡなどの有機塩基（１－１０当量、好ましくは２－４当量）または飽和$NaHCO_3$水溶液などの塩基水溶液（５－２０当量、好ましくは５－１０当量）（好ましくは有機塩基）およびスルホニルクロリド（０．９－３当量、好ましくは１－１．５当量）を加える。反応混合物を約－１０－２５℃で（好ましくは周囲温度で）約０．５－１５０時間（好ましくは約１４４時間）撹拌する。場合によって、更に塩基（１－１０当量）および／またはスルホニルクロリド（０．４－２当量）を反応時間内の何れの時点でも加えることができる。反応物を以下の方法の１つを用いて処理する。方法１：反応物を水で希釈し、ＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなどの有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。方法２：粗製の反応混合物を、ＭｅＯＨまたはＤＭＦなどの有機溶媒もしくは５０ｍＭ　NH_4OAcなどの緩衝水溶液を加えた後かまたは直接、最初に減圧下混合物を濃縮するかまたは濃縮せずに、分取ＨＰＬＣにより精製する。方法３：溶媒を減圧下に除去し、残渣をＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなどの有機溶媒（好ましくはＥｔＯＡｃ）と水との間で分配する。層を分離し、有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。方法４：反応物を水で希釈し、得られた固体を真空濾過により収集する。

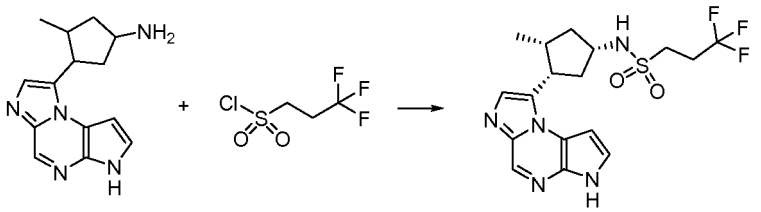
【０８８４】

一般的手順Ｋの説明

実施例番号Ｋ．１：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド

【０８８５】

【化２９７】



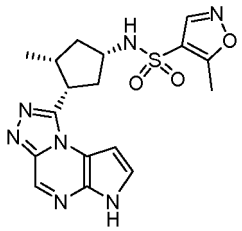
【０８８６】

３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（０．１９４ｇ、０．９８７ｍｍｏｌ、Ｍａｔｒｉｘ）を、ＴＥＡ（０．３１ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）および３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタンアミン（０．２８ｇ、１．１ｍｍｏｌ、調製番号５３）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約１４４時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をＥｔＯＡｃと水（それぞれ２０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を一般的手順ＡＡ（表２、方法９、R_t＝１７．７分、旋光度＝負）を用いることにより精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（０．０２１ｇ、４．６％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．７９分；ＭＳｍ／ｚ４１６$(M+H)^+$。

【０８８７】

【表２２】

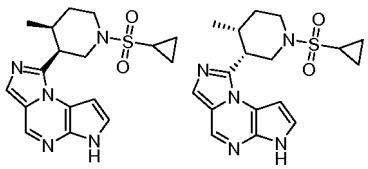
表Ｋ．１　（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン（調製番号１９．１）から一般的手順Ｋを用いて調製した実施例

スルホニルクロリド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
５－メチルイソオキサゾール－４－スルホニルクロリド［Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ］		Ｋ．１．１*	１．９１（ａ）	４０２

【０８８８】

【表２３】

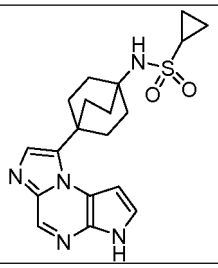
表K．２　１－（ｃｉｓ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（調製番号Ｑ．１からＮａＯＨを用いてのＤ、および１，４－ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌを用いてのＥを用いて調製した）から一般的手順Ｋを用いて調製した実施例

スルホニルクロリド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／ｚ　ＥＳＩ＋（M+H）$^+$
シクロプロパンスルホニルクロリド		Ｋ．２．１	１．６６（ｂ）	３６０

【０８８９】

【表２４】

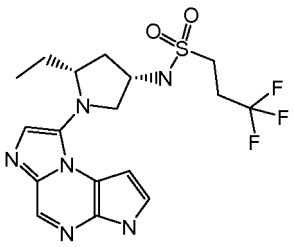
表K．３　４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－アミン臭化水素酸塩（調製番号Ｆ．１）から一般的手順Ｋを用いて調製した実施例

スルホニルクロリド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／ｚ　ＥＳＩ＋（M+H）$^+$
シクロプロパンスルホニルクロリド		Ｋ．３．１	１．５９（ａ）	３８６

【０８９０】

【表２５】

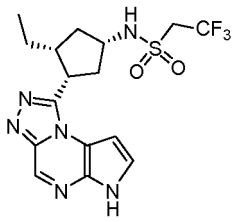
表K．４　（３Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－１－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピロリジン－３－アミン（調製番号ＴＴＴ．１）から一般的手順Ｋを用いて調製した実施例

スルホニルクロリド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／ｚ　ＥＳＩ＋（M+H）$^+$
３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）		Ｋ．４．１*	１．８６（ａ）	４３１

【０８９１】

【表２６】

表Ｋ．５　（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン（実施例番号８ステップＭからＤを用いて調製した）から一般的手順Ｋを用いて調製した実施例

スルホニルクロリド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	ｍ／ｚ　ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
２，２，２－トリフルオロエタン－１－スルホニルクロリド		Ｋ．５．１	１．８９（ａ）	４１７

【０８９２】

一般的手順Ｋ．１：アミンまたは窒素含有ヘテロサイクルからのスルホンアミドの形成（更なる条件）

アミン、アミン塩または窒素含有ヘテロサイクル（好ましくは１当量）のＴＨＦ、ＤＭＡ、ＤＣＭまたはＤＭＦなどの有機溶媒（好ましくはＤＭＦ）中混合物に、ＴＥＡまたはＤＩＥＡなどの有機塩基（１－１０当量、好ましくは２－４当量）または飽和$NaHCO_3$水溶液などの塩基水溶液（５－２０当量、好ましくは５－１０当量）もしくはＮａＨなどの無機塩基（１－１０当量、好ましくは１－３当量）およびスルホニルクロリド（０．９－３当量、好ましくは１－１．５当量）を加える。反応混合物を約－１０－２５℃（好ましくは約０℃で）で約５分－１５０時間（好ましくは約９０分）撹拌する。場合によって、更に塩基（１－１０当量）および／またはスルホニルクロリド（０．４－２当量）を反応時間内の何れの時点でも加えることができる。ハロゲンが存在する場合、ハロゲンを脱離させてアルケンを得ることができる。反応物を以下の方法の１つを用いて処理する。方法１：反応物を水で希釈し、ＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなどの有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によって飽和塩基水溶液およびブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮した。方法２：粗製の反応混合物を、ＭｅＯＨまたはＤＭＦなどの有機溶媒もしくは５０ｍＭ　NH_4OAcなどの緩衝水溶液を加えた後かまたは直接、最初に減圧下混合物を濃縮するかまたは濃縮せずに、分取ＨＰＬＣにより精製する。方法３：溶媒を減圧下に除去し、残渣をＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなどの有機溶媒（好ましくはＥｔＯＡｃ）と水との間で分配する。層を分離し、有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。方法４：反応物を水で希釈し、得られた固体を真空濾過により収集する。

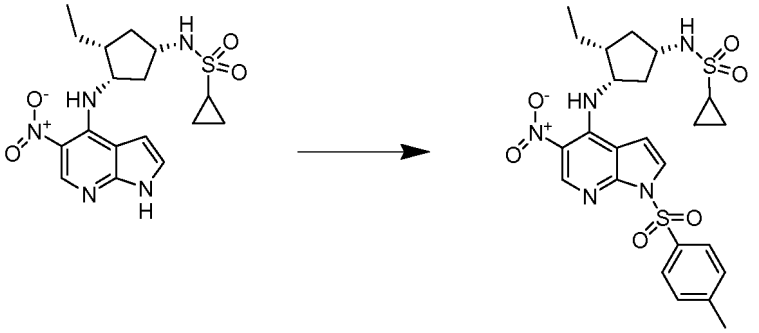
【０８９３】

一般的手順Ｋ．１の説明

調製番号Ｋ．１：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（５－ニトロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イルアミノ）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【０８９４】

【化２９８】



【０８９５】

Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イルアミノ）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（実施例番号２３、ステップＧ）（０．１２３ｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３．０ｍＬ）中溶液に、約０℃でＮａＨ（鉱油中６０％、０．０１５ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約５分間撹拌した。４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（０．０６０ｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約３０分間撹拌した。ＮａＨ（鉱油中６０％、０．００７ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約１０分間撹拌した。ＮａＨ（鉱油中６０％、０．００５ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約１５分間撹拌した。４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（０．０１２ｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約４０分間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）に溶解し、水（１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（５－ニトロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イルアミノ）シクロペンチル）－シクロプロパンスルホンアミド（０．２１８ｇ）を４０ｍｏｌ％ＤＭＦおよび１当量ＥｔＯＡｃを含む赤－オレンジ色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．８８分；ＭＳｍ／ｚ５４８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８９６】

一般的手順Ｌ：アミンを用いるアリールまたはヘテロアリールハライドの置換

マイクロ波容器または丸底フラスコに、アミンまたはアミン塩（好ましくは１当量）、アリールまたはヘテロアリールハライド（１－１０当量、好ましくは１．５当量）、溶媒（ＭｅＣＮ、ｎ－ＰｒＯＨ、ｎ－ＢｕＯＨ、トルエン、ＤＭＳＯ、ＤＭＦまたはＥｔＯＨなど、好ましくはｎ－ＰｒＯＨ［マイクロ波］またはＤＭＦ［加熱］）および塩基（K_2CO_3、Na_2CO_3、ＴＥＡまたはＤＩＥＡなど、好ましくはＴＥＡ、ＤＩＥＡまたはK_2CO_3、１－５当量、好ましくは２－４当量）を加える。反応混合物を約４０－２２０℃（好ましくは約６５℃）で熱的に約０．５－１６時間（好ましくは約８．５時間）加熱するか、または約１００－２００℃（好ましくは約１３０－１５０℃）で約０．５－８時間（好ましくは約０．５－２時間）マイクロ波加熱に供する。ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、反応物を約４０－２２０℃（好ましくは約６５℃）で約０．５－８時間（好ましくは約１－２時間）熱加熱に、もしくは約１２０－２００℃（好ましくは約１３０－１５０℃）で更に約１－８時間（好ましくは約０．５－２時間）マイクロ波加熱に、場合によって更にアリールまたはヘテロアリールハライド（１－１０当量、好ましくは１．５当量）および／または塩基（K_2CO_3、Na_2CO_3、ＴＥＡまたはＤＩＥＡなど、好ましくはＴＥＡ、ＤＩＥＡまたはK_2CO_3、１－５当量、好ましくは２－４当量）を加えて、再度供することができる。反応がこれ以上は進行しなくなるまでこのプロセスを繰り返す。周囲温度に冷却した後、反応物を以下の方法の１つを用いて処理する。方法１：反応物を減圧下に濃縮する。方法２：沈殿物を含む反応混合物を濾過して標的化合物を集め、場合によって有機溶媒もしくはEt_2O、ＤＣＭおよび／または石油エーテルなどの溶媒で洗浄する。方法３：反応混合物をＭｅＯＨなどの有機溶媒で希釈し、シリカゲルを加え、混合物を減圧下に濃縮して、

固体ロードでクロマトグラフィーにより分離するために調製する。方法４：反応混合物を減圧下に濃縮した後、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒を加え、次いで場合によって水および／またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。方法５：ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒を加え、場合によって水またはブラインを加えて、層を分離する。次いで水層を場合によってＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの更なる有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインまたは水で洗浄し、無水$MgSO_4$またはNa_2SO_4で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。

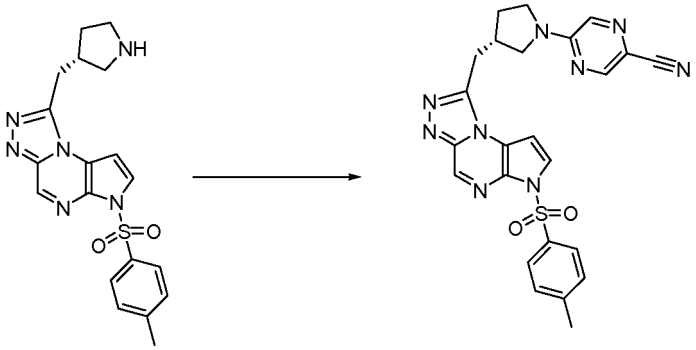
【０８９７】

一般的手順Ｌの説明

調製番号Ｌ．１：（Ｓ）－５－（３－（（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）メチル）ピロリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリル

【０８９８】

【化２９９】



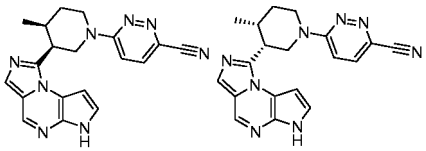
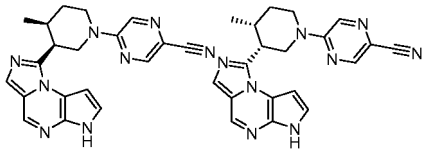
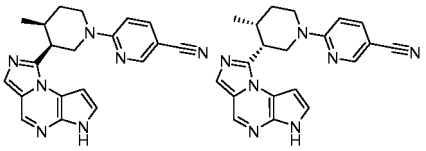
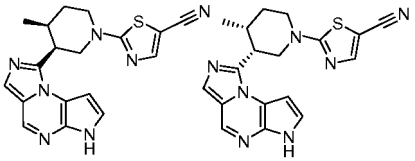
【０８９９】

（Ｓ）－１－（ピロリジン－３－イルメチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．１６０ｇ、０．４０４ｍｍｏｌ、調製番号Ａ．１からＢおよびＨＣｌを用いてのＥを用いて調製した）、２－クロロ－５－シアノピラジン（０．０８４ｇ、０．６０ｍｍｏｌ、ＡｒｋＰｈａｒｍ）およびＤＩＥＡ（０．２８ｍＬ、１．６ｍｍｏｌ）のｎ－ＰｒＯＨ（２．０ｍＬ）中混合物をＣＥＭマイクロ波中約１５０℃で約３０分（最大圧２５０ｐｓｉ、最大傾斜１０分、最大ワット２００）間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えた。溶液を水（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、シリカゲル（１ｇ）上に吸着し、１００％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ピンク色固体を得た。物質をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）とＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）との混合物で摩砕した。不溶物を濾取して、（Ｓ）－５－（３－（（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）メチル）ピロリジン－１－イル）ピラジン－２－カルボニトリルを灰白色固体として得た（０．０５６ｇ、２７％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．３４分；ＭＳｍ／ｚ：５００$(M+H)^+$。

【０９００】

【表２７】

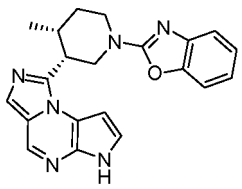
表Ｌ．１　１－（ｃｉｓ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（調製番号Ｑ．１からＮａＯＨを用いてのＤ、および１，４－ジオキサン中４Ｎ　ＨＣＩを用いてのＥを用いて調製した）から一般的手順Ｌを用いて調製した実施例

ヘテロアリールハライド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
６－クロロピリダジン－３－カルボニトリル[ＡｒｋＰｈａｒｍ]		Ｌ．１．１	１．６８（ｂ）	３５９
２－クロロ－５－シアノピラジン[ＡｒｋＰｈａｒｍ]		Ｌ．１．２	１．８１（ｂ）	３５９
６－クロロニコチノニトリル		Ｌ．１．３	１．８８（ｂ）	３５８
２－クロロチアゾール－５－カルボニトリル[ＡｒｋＰｈａｒｍ]		Ｌ．１．４	１．８４（ｂ）	３６４

【０９０１】

【表２８】

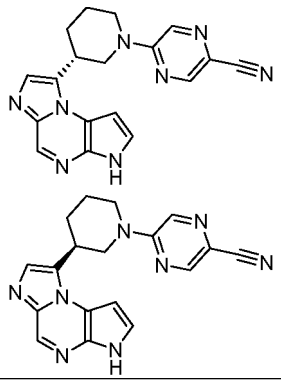
表Ｌ．２　１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（実施例番号５、ステップＪ）から一般的手順Ｌを用いて調製した実施例

ヘテロアリールハライド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
２－クロロベンゾオキサゾール［ＴＣＩ　Ａｍｅｒｉｃａ］		Ｌ．２．１*	１．９４（ｂ）	３７３

【０９０２】
【表２９】
表Ｌ．３　（Ｒ）－８－（ピペリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン

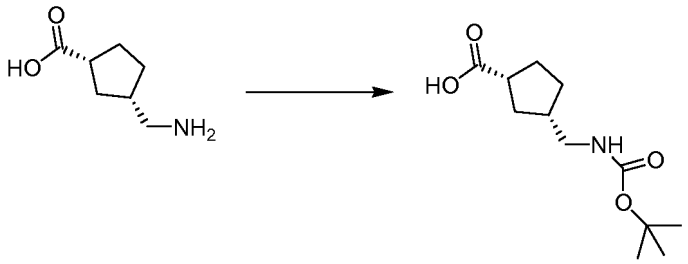
臭化水素酸塩および（Ｓ）－８－（ピペリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］

ピラジン臭化水素酸塩（実施例番号３、ステップＧ）から一般的手順Ｌを用いて調製した実施例

アリールクロリド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	ｍ／ｚ　ＥＳＩ＋（M+H）$^+$
２－クロロ－５－シアノピラジン［ＡｒｋＰｈａｒｍ］		Ｌ．３．１	１．７１（ａ）	３４５

【０９０３】
一般的手順Ｍ：アミンのＢｏｃ－保護化
アミンまたはアミン塩（好ましくは１当量）の有機溶媒（例えば、ＭｅＣＮ、１，４－ジオキサンまたはＴＨＦ、好ましくはＴＨＦ）中溶液に、Na_2CO_3、ＮａＯＨ、K_2CO_3または$NaHCO_3$などの塩基水溶液（２－２０当量、好ましくは２－１０当量のNa_2CO_3）またはＴＥＡまたはＤＩＥＡなどの有機塩基（１－５当量、好ましくは１－２当量のＴＥＡ）を加え、続いてジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（１－３．０当量、好ましくは１．２当量）を加える。アミン塩を使用しない場合、塩基を加えることは任意である。反応物を約１０－４０℃（好ましくは周囲温度）で約２－２４時間（好ましくは約２－６時間）撹拌し、以下の方法の１つを用いて処理する。方法１：有機溶媒（Et_2O、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）および水を加え、層を分離する。水層を更に有機溶媒で抽出し、合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。方法２：反応混合物を有機溶媒（Et_2O、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）と酸水溶液（ＨＣｌなど）との間で分配する。酸性層を更に有機溶媒で抽出し、合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄できる。有機層を場合によって無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。
【０９０４】
一般的手順Ｍの説明
調製番号Ｍ．１＊：（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル）シクロペンタンカルボン酸
【０９０５】

【化３００】



【０９０６】

（１Ｒ，３Ｓ）－３－（アミノメチル）シクロペンタンカルボン酸（０．５００ｇ、３．４９ｍｍｏｌ、ＡＦＩＤ）のＴＨＦ（４ｍＬ）および水（４ｍＬ）中溶液に、Na_2CO_3（１．１１ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（０．９１５ｇ、４．１９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度で約４時間撹拌した。ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）およびＨＣｌ水溶液（１Ｎ、１５ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、（１Ｒ，３Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）メチル）シクロペンタンカルボン酸（０．３００ｇ、３５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．９７（ｓ，１Ｈ）、６．８３（ｓ，１Ｈ）、２．８９－２．８６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．７３－２．５８（ｍ，１Ｈ）、２．０４－１．８７（ｍ，２Ｈ）、１．８２－１．６８（ｍ，２Ｈ）、１．６８－１．５８（ｍ，１Ｈ）、１．３７（ｓ，９Ｈ）、１．３４－１．１９（ｍ，２Ｈ）。

【０９０７】

一般的手順Ｍ．１：窒素含有化合物のＢｏｃ－保護化

有機溶媒（例えば、ＤＣＭ、ＭｅＣＮ、１，４－ジオキサンまたはＴＨＦ、好ましくはＤＣＭ）中の窒素含有化合物（好ましくは１当量）に、Na_2CO_3、ＮａＯＨ、K_2CO_3または$NaHCO_3$などの塩基水溶液（好ましくはNa_2CO_3、２－２０当量、好ましくは２－１０当量）もしくはＴＥＡまたはＤＩＥＡなどの有機塩基（好ましくはＴＥＡ、１－５当量、好ましくは１－２当量）を加え、続いてジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（１－３当量、好ましくは１．２当量）を加える。ＤＭＡＰ（０．１－２当量、好ましくは０．１当量）を場合によって反応混合物に加える。反応物を約１０－４０℃（好ましくは室温）で約０．５－２４時間（好ましくは約１時間）撹拌し、以下の方法の１つを用いて処理する。方法１：有機溶媒（Et_2O、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）および水を加え、層を分離する。水層を場合によって更に有機溶媒で抽出し、合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。方法２：反応混合物を有機溶媒（Et_2O、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）と酸水溶液（ＨＣｌなど）との間で分配する。酸性層を更に有機溶媒で抽出し、合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄できる。有機層を場合によって無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。方法３：水または水溶液（ブラインなど）を加え、層を分離する。水層を場合によって更に有機溶媒（Et_2O、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）で抽出し、合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。

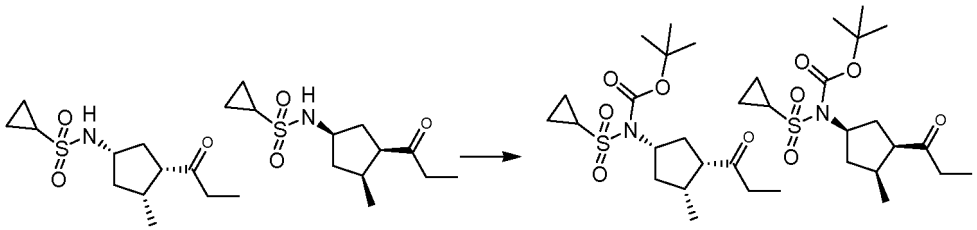
【０９０８】

一般的手順Ｍ．１の説明

調製番号Ｍ．１．１：ｔ－ブチルシクロプロピルスルホニル（ｃｉｓ－３－メチル－４－プロピオニルシクロペンチル）カルバメート

【０９０９】

【化３０１】



【０９１０】

Ｎ－（ｃｉｓ－３－メチル－４－プロピオニルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（２．７０ｇ、１０．４ｍｍｏｌ、ｃｉｓ－４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸（ＷＯ２００９１５２１３３）からＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸を用いてのＨ、エチルマグネシウムクロリドを用いてのＭＭＭＭを用いて調製した）のＤＣＭ（５２ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（１．６０ｍＬ、１１．５ｍｍｏｌ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（２．９０ｍＬ、１２．５ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（０．１２７ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で約１時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を減圧下に濃縮した。生成物をヘプタン中０－５０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｔ－ブチルシクロプロピルスルホニル（ｃｉｓ－３－メチル－４－プロピオニルシクロペンチル）カルバメート（３．７１ｇ、９９％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．６２分；ＭＳｍ／ｚ：３６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９１１】

一般的手順Ｎ：アミンのＣｂｚ－保護化

アミンまたはアミン塩（好ましくは１当量）および塩基（例えば、Na_2CO_3または$NaOH$、１－３当量、好ましくはNa_2CO_3、１．６当量）の水または有機溶媒水溶液（例えば、水／１，４－ジオキサンまたは水／ＭｅＣＮ、好ましくは水／１，４－ジオキサン）中溶液を、周囲温度で約１－１０分間（好ましくは５分間）撹拌する。ベンジル２，５－ジオキソピロリジン－１－イルカルボネート（１－２当量、好ましくは１．０当量）の１，４－ジオキサンまたはＭｅＣＮなどの有機溶媒中溶液を反応物に加える。反応物を周囲温度で約８－１４４時間（好ましくは約７２時間）撹拌する。場合によって、反応混合物を減圧下に濃縮する。得られた水溶液を有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）で希釈する。有機抽出物を場合によって水および／またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮した。代替として、得られた水溶液をNH_4Cl水溶液またはＨＣｌなどの酸を加えることにより酸性化し、次いで有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）で抽出する。

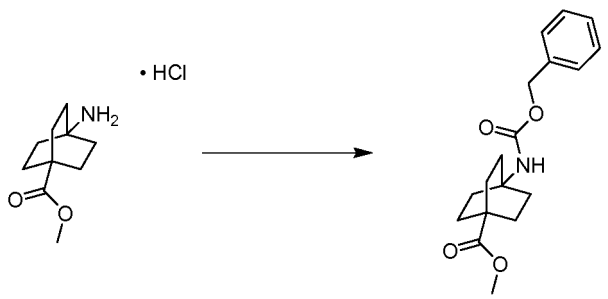
【０９１２】

一般的手順Ｎの説明

調製番号Ｎ．１：メチル４－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート

【０９１３】

【化３０２】

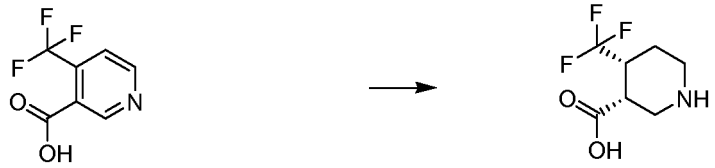


【０９１４】
メチル４－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート塩酸塩（１．１６ｇ、５．２９ｍｍｏｌ、Ｐｒｉｍｅ Ｏｒｇａｎｉｃｓ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中溶液に、Na_2CO_3（０．９０ｇ、８．４９ｍｍｏｌ）の水（１５ｍＬ）中溶液を加えた。反応混合物を周囲温度で約５分間撹拌した。ベンジル２，５－ジオキソピロリジン－１－イルカルボネート（１．３２ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を周囲温度で約７２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、メチル４－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート（１．６８ｇ、９５％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．４４分；ＭＳｍ／ｚ：３１８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９１５】
一般的手順Ｏ：ピリジンの還元
置換されたピリジン（好ましくは１当量）を有機溶媒（ＡｃＯＨ、ＥｔＯＨまたはＭｅＯＨなど；好ましくはＰａｒｒ振盪器を用いる場合ＡｃＯＨまたはＨ－ｃｕｂｅ（商標）を用いる場合ＥｔＯＨ）に溶解する。酸化白金（ＩＶ）またはＰｄ／Ｃなどの適切な触媒（０．０５－０．２０当量、好ましくはＰａｒｒ振盪器反応の場合０．０５－０．１０当量酸化白金（ＩＶ）またはＨ－ｃｕｂｅ（商標）の場合ＴｈａｌｅｓＮａｎｏ ＣａｔＣａｒｔ（登録商標）１０重量％Ｐｄ／Ｃ触媒カートリッジ）を、約１５－１４５０ｐｓｉ（好ましくはＰａｒｒ振盪器の場合約２２０ｐｓｉまたは好ましくはＨ－ｃｕｂｅ（商標）の場合１３０５ｐｓｉ）での水素雰囲気下で還元に使用する。反応をＰａｒｒ振盪器の場合約２０－１００℃（好ましくは約２５℃）で約１－１０日間（好ましくは約３－５日）、またはＨ－ｃｕｂｅ（商標）の場合約１－３ｍＬ／分（好ましくは１ｍＬ／分）にて約２５－１００℃（好ましくは約８０℃）で約１－１０時間（好ましくは約3時間）行う。Ｐａｒｒ振盪器中で行う場合、反応混合物をセライト（登録商標）を通して濾過し、何れの場合も減圧下に濃縮する。

【０９１６】
一般的手順Ｏの説明
調製番号Ｏ．１：ｃｉｓ－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－３－カルボン酸

【０９１７】
【化３０３】



【０９１８】
４－（トリフルオロメチル）ニコチン酸（１．５０ｇ、７．８５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（７８ｍＬ）中溶液を、水素約１３０５ｐｓｉ下約８０℃で約１．０ｍＬ／分にてＴｈａｌｅｓＮａｎｏ ＣａｔＣａｒｔ（登録商標）１０重量％Ｐｄ／Ｃ触媒カートリッジを装着したＨ－ｃｕｂｅ（商標）に通した。約３時間後、溶媒を減圧下に除去して、ｃｉｓ－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－３－カルボン酸（１．５５ｇ、１００％粗製物）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝０．５４分；ＭＳｍ／ｚ：１９８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９１９】
一般的手順Ｐ：カルボニルのアルコールへの還元
還元剤（１．０－３．０当量、好ましくは１．２５当量）、ＬＡＨ、ＤＩＢＡＬ－Ｈ、$NaBH_4$または$LiBH_4$など（好ましくはＤＩＢＡＬ－Ｈ）、を固体として少しずつか、または有機溶媒（ＴＨＦ、Et_2O、ＥｔＯＨまたはＭｅＯＨなど、好ましくはＴＨ

Ｆ）中の溶液として滴下するかで、カルボニル化合物（好ましくは１当量）の有機溶媒（ＴＨＦ、Et_2O、ＥｔＯＨまたはＭｅＯＨなど、好ましくはＭｅＯＨ）中溶液に約－４０－５０℃（好ましくは周囲温度）で加える。反応混合物を約１－２０時間（好ましくは約１６時間）撹拌した後、水溶液（NH_4Clまたは$NaHCO_3$など、好ましくは飽和NH_4Cl水溶液）でクエンチする。反応物を約１０分－３時間（好ましくは約２０－３０分）撹拌し、次いで溶液を有機溶媒（ＥｔＯＡｃ、Et_2OまたはＤＣＭなど、好ましくはEt_2O）で分配する。有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

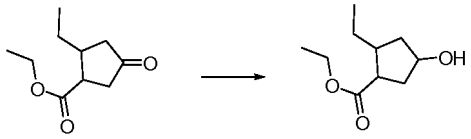
【０９２０】

一般的手順Ｐの説明

調製番号Ｐ．１：エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート

【０９２１】

【化３０４】



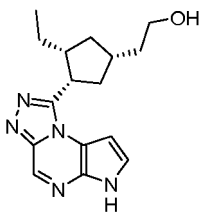
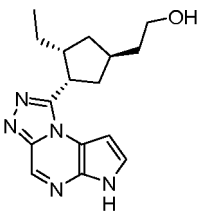
【０９２２】

ＭｅＯＨ（１４３ｍＬ）中のエチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（１０ｇ、５４．３ｍｍｏｌ、実施例番号８、ステップＧ）に、$NaBH_4$（２．５７ｇ、６７．８ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。得られた懸濁液を周囲温度で約１６時間撹拌し、次いで飽和NH_4Cl水溶液（２４０ｍＬ）を加えた。反応混合物を約２０分間撹拌し、次いで溶液をEt_2O（３００ｍＬ）で分配した。有機層を分離し、水層をEt_2O（２ｘ１５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。生成物をヘプタン中３０－７０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー（２２０ｇ）により精製して、エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート（８．５１ｇ、８４％、大部分は（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートおよび（１Ｒ，２Ｓ，４Ｒ）－エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート）を透明油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．０２分；ＭＳｍ／ｚ：１８７$(M+H)^+$。

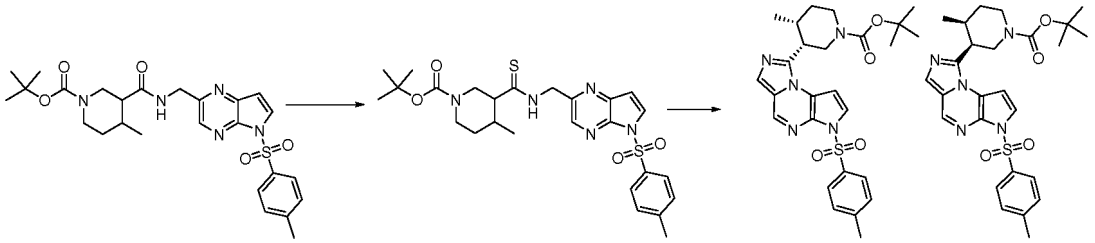
【０９２３】

【表３０】

表Ｐ．１　一般的手順Ｐを用いＤＩＢＡＬ－Ｈを用いて調製した実施例

カルボニル化合物	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	ｍ／ｚ　ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
エチル　２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（調製番号Ｗ．１．２）		Ｐ．１．１	１．４７（ｂ）	３００
エチル　２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（調製番号Ｗ．１．１）		Ｐ．１．２	１．４７（ｂ）	３００

【０９２４】
一般的手順Ｑ：ジチアジホスフェタン試薬を用いるアミドの環化
アミド（好ましくは１当量）の有機溶媒（好ましくは１，４－ジオキサン）中溶液に、ローソン試薬またはベロー試薬（２，４－ビス（４－フェノキシフェニル）－１，３－ジチア－２，４－ジホスフェタン－２，４－ジスルフィド）などのジチアジホスフェタン試薬（好ましくはローソン試薬）（０．５－２．０当量、好ましくは０．６当量）を加える。反応物を約２５－１２０℃（好ましくは約８０℃）で約０．５－１０時間（好ましくは約１時間）加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、場合によって減圧下に濃縮して、残渣を得る。反応混合物または残渣を有機溶媒（ＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなど、好ましくはＥｔＯＡｃ）と水、塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液など）またはブラインとの間で分配する。層を分離し、有機層を場合によって水、塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液など）および／またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、チオアミドを得る。チオアミド（好ましくは１当量）の有機溶媒（好ましくは１，４－ジオキサン）中溶液に、ジアセトキシ水銀、二塩化水銀、水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテート、トリフルオロ酢酸銀、硝酸銀、臭化銅などのルイス酸（好ましくはジアセトキシ水銀または水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテート）（１－３当量、好ましくは１当量）を加える。反応混合物を約２０－６０℃（好ましくは周囲温度）で約０．５－４時間（好ましくは約１時間）撹拌する。場合によって、更にルイス酸（好ましくはジアセトキシ水銀または水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテート）（０．２－１．０当量、好ましくは０．６当量）を加え、反応を約１０分－３時間（好ましくは約１５分）続ける。反応混合物を場合によって飽和チオ硫酸ナトリウム、水および／または有機溶媒（好ましくはＥｔＯＡｃ）で希釈し、濾過、好ましくはセライト（登録商標）のパッドを通して濾過する。セライト（登録商標）のパッドを更に有機溶媒（好ましくはＥｔＯＡｃまたはＤＣＭ）で濯ぐことができる。濾液を減圧下に濃縮する。粗製物を場合によって有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）の間で分配し、飽和チオ硫酸ナトリウムおよび／または水、塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液など）および／またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。
【０９２５】
一般的手順Ｑの説明
調製番号Ｑ．１：ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０９２６】
【化３０５】



【０９２７】
丸底フラスコに、１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中のｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５．６２ｇ、１０．６ｍｍｏｌ、４－メチルニコトン酸からＯ、Ｍ、実施例番号５、ステップＣ、ＨＡＴＵおよびＤＩＥＡからＨを用いて調製した）およびローソン試薬（３．０ｇ、７．４ｍｍｏｌ）を仕込んだ。反応物を約８０℃で約１時間加熱し、周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。粗生成物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）に溶解し、飽和$NaHCO_3$水溶液（３ｘ１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質を

ＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモチオイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５．２ｇ、９０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．６５分；ＭＳｍ／ｚ：５４４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。丸底フラスコに、１，４－ジオキサン（７２ｍＬ）中のｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモチオイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．６ｇ、４．８ｍｍｏｌ）および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテート（２．１ｇ、４．８ｍｍｏｌ）を仕込み、周囲温度で約１時間撹拌した。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過した。セライト（登録商標）パッドをＤＣＭ（３０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で濯いだ。濾液を減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）および飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２５ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチル－３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．２ｇ、９０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５７分；ＭＳｍ／ｚ：５１０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９２８】

一般的手順Ｒ：酸からのブロモメチルケトンの形成

カルボン酸（好ましくは１当量）の有機溶媒（ＤＣＭまたはＤＣＥ、好ましくはＤＣＭ）中溶液に、塩化オキサリル（１．２－３．０当量、好ましくは２．２当量）をゆっくり加え、続いてＤＭＦ（０．０１－０．２０当量、好ましくは約０．１５当量）を滴下添加する。反応物を約０－４０℃（好ましくは周囲温度）で約３－２４時間（好ましくは約１４時間）撹拌した後、これを一定重量になるまで減圧下に濃縮して粗製の酸クロリドを得る。粗製の酸クロリド（好ましくは１当量）の有機溶媒（ＴＨＦ、ＭｅＣＮ、Et_2O、またはＴＨＦ／ＭｅＣＮなど、好ましくはＴＨＦ／ＭｅＣＮ）中溶液を、トリメチルシリルジアゾメタン（Et_2O中２．０Ｍ）またはジアゾメタンのEt_2O中溶液（Ａｌｄｒｉｃｈのプロトコールまたは Ｊ．Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒ．Ｓｃｉ．１９９１年、２９巻、８頁に従ってＤｉａｚａｌｄ（登録商標）から調製した）（２－１０当量、好ましくは３．５当量のトリメチルシリルジアゾメタン）に約－２０－２０℃（好ましくは約０℃）でＴＨＦ、ＭｅＣＮ、Et_2OまたはＴＨＦ／ＭｅＣＮなどの適切な有機溶媒（好ましくはＴＨＦ／ＭｅＣＮ）中で加える。反応混合物を約－２０－２０℃（好ましくは約０℃）で約０．５－５時間（好ましくは約３時間）撹拌した後、４８％ＨＢｒ水溶液（５－４０当量、好ましくは約１０当量）を滴下添加する。約０－３０分（好ましくは約５分）後、反応混合物を濃縮乾固して所望の生成物を得、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を滴下添加することにより中和するか、または場合によって有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど、好ましくはＥｔＯＡｃ）を添加後に場合によってブラインで洗浄する。反応混合物を水性処理に供する場合、有機層を無水Na_2SO_4またはＭｇＳＯ$_4$（好ましくはＭｇＳＯ$_4$）で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

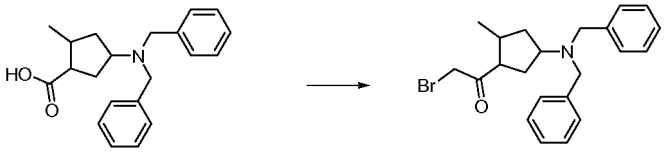
【０９２９】

一般的手順Ｒの説明

調製番号Ｒ．１：２－ブロモ－１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）エタノン

【０９３０】

【化３０６】

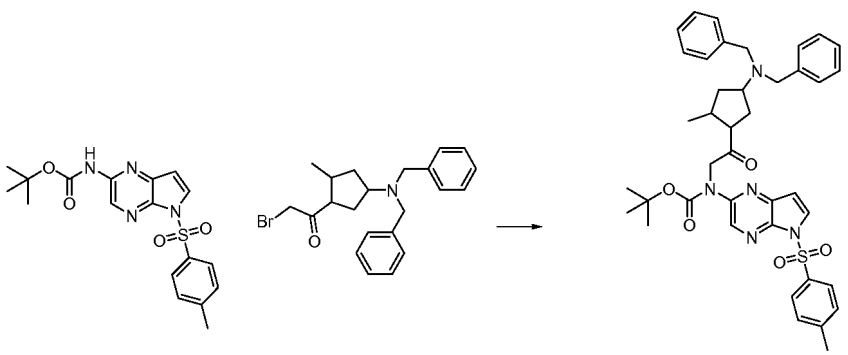


【０９３１】
４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸（７．３４ｇ、２２．７ｍｍｏｌ、調製番号ＴＴ．１）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中溶液に、塩化オキサリル（４．３７ｍＬ、４９．９ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、続いてＤＭＦ（０．２６ｍＬ、３．４ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を周囲温度で約１４時間撹拌し、溶媒を減圧下に除去して、４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボニルクロリドをベージュ色固体として得た。固体をＴＨＦおよびＭｅＣＮ（１：１、１００ｍＬ）に溶解し、約０℃でトリメチルシリルジアゾメタン（Et_2O中２Ｍ、３９．７ｍＬ、７９．４ｍｍｏｌ）のＴＨＦとＭｅＣＮとの１：１混合物（１００ｍＬ）中溶液に加えた。得られた混合物を約０℃で約３時間撹拌し、次いで４８％ＨＢｒ水溶液（２５ｍＬ、２２１ｍｍｏｌ）を滴下添加することによりクエンチした。得られた混合物を、飽和$NaHCO_3$水溶液（３００ｍＬ）を滴下添加することにより中和し、層を分離した。有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。ヘプタン中５－４５％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製して、２－ブロモ－１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）エタノン（６．３ｇ、６９％）を黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．９０分；ＭＳｍ／ｚ４００、４０２（１：１）$(M+H)^+$。

【０９３２】
一般的手順Ｓ：アルキルハライドまたはα－ハロケトンを用いるＮ－アルキル化
丸底フラスコに、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液）、K_2CO_3またはCs_2CO_3などの塩基（好ましくはＮａＨ（鉱油中６０％分散液）、０．９－１．５当量、好ましくは０．９５当量）および有機溶媒（ＤＭＦまたはＮＭＰなど、好ましくはＤＭＦ）を仕込む。混合物を約－１０℃から１０℃（好ましくは約０℃）に冷却し、適切に置換されたアミン（好ましくは１当量）の有機溶媒（ＤＭＦなど）中溶液を加える。反応混合物を約－１０℃から周囲温度（好ましくは約０℃）で約５－９０分（好ましくは約１５－３０分）間撹拌し、続いてアルキルハライドまたはα－ハロケトン（１－２当量、好ましくは１．２当量）を加える。代替として、アミンおよび塩基の有機溶媒中溶液を、約０℃でアルキルハライドまたはα－ハロケトンの有機溶媒中溶液に加えることができる。反応混合物を約－１０℃から周囲温度（好ましくは周囲温度）で約０．５－２時間（好ましくは約１時間）撹拌する。有機溶媒を減圧下に除去する。場合によって、粗製混合物を水および有機溶媒（例えば、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭ）で希釈できる。層を分離し、水層を有機溶媒（ＥｔＯＡｃおよび／またはＤＣＭなど）で更に抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

【０９３３】
一般的手順Ｓの説明
調製番号Ｓ．１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－オキソエチル（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）カルバメート

【０９３４】
【化３０７】



【０９３５】
ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．０５８ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中懸濁液に、ｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメート（０．５９ｇ、１．５１９ｍｍｏｌ、実施例番号３、ステップＥ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液を約０℃で滴下添加した。得られた混合物をこの温度で約３０分間撹拌し、次いで２－ブロモ－１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）エタノン（０．７３ｇ、１．８２３ｍｍｏｌ、調製番号Ｒ．１）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に滴下添加した。得られた混合物を約０℃で約１時間撹拌し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液とＥｔＯＡｃ（それぞれ１００ｍＬ）との間で分配した。有機相を無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－オキソエチル（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）カルバメート（１．０４ｇ、９７％）を黄色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝３．３０分；ＭＳｍ／ｚ７０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

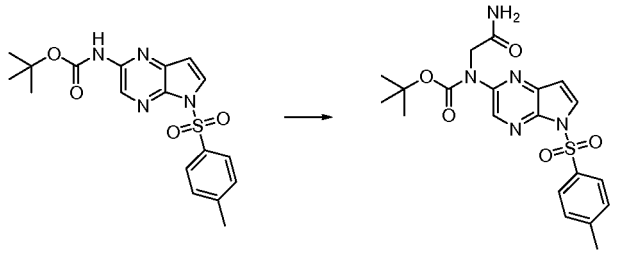
【０９３６】
一般的手順Ｓ．１：アルキルハライド、α－ハロケトンまたはα－ハロアミドを用いるＮ－アルキル化

丸底フラスコに、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液）、K_2CO_3またはCs_2CO_3などの塩基（好ましくはＮａＨ（鉱油中６０％分散液）、０．９－１．５当量、好ましくは０．９５当量）および有機溶媒（ＤＭＦ、ＤＣＭ、１，４－ジオキサンまたはＮＭＰなど、好ましくはＤＭＦ）を仕込む。混合物を約－１０℃から周囲温度（好ましくは約０℃）に冷却し、適切に置換されたアミン（好ましくは１当量）の有機溶媒（ＤＭＦなど）中溶液を加える。代替として、塩基をアミンおよび有機溶媒の溶液に約０℃から周囲温度で少しずつ加えることができる。反応混合物を約－１０℃から周囲温度（好ましくは約０℃）で約５－９０分（好ましくは約１５－３０分）間撹拌し、続いてアルキルハライド、α－ハロケトンまたはα－ハロアミド（１－２当量、好ましくは１．２当量）を加える。代替として、アミンおよび塩基の有機溶媒中溶液を、アルキルハライド、α－ハロケトンまたはα－ハロアミドの有機溶媒中溶液に約０℃で加えることができる。反応混合物を約－１０℃から周囲温度（好ましくは周囲温度）で約０．５－２４時間（好ましくは約１時間）撹拌する。場合によって、有機溶媒を減圧下に除去することができる。場合によって、反応混合物または残渣を水、NH_4Cl水溶液または$NaHCO_3$水溶液で希釈できる。沈殿物が生成する場合、固体を場合によって真空濾過により集めて標的化合物を得ることができる。代替として、有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）を水溶液混合物に加え、層を分離する。水層を場合によって有機溶媒（ＥｔＯＡｃおよび／またはＤＣＭなど）で更に抽出できる。合わせた有機層を場合によって更にブラインなどの水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

【０９３７】
一般的手順Ｓ．１の説明

調製番号Ｓ．１．１：ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－２－オキソエチル（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピラジン－２－イル）カルバメート

【０９３８】
【化３０８】



【０９３９】

ｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメート（１．００ｇ、２．５７ｍｍｏｌ、実施例番号３ステップＥ）およびＤＭＦ（１３ｍＬ）の溶液に、窒素下約０℃でＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．１１３ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）を一度に加えた。約３０分後、２－ブロモアセトアミド（０．３９１ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）を一度に加えた。約３０分後、氷浴を除去し、溶液を周囲温度で約２時間撹拌した。飽和NH_4Cl水溶液／水（１：１、１００ｍＬ）を加えた。約１０分間撹拌した後、混合物を水を用いて濾過して濾過ケーキを洗浄した。水相をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。濾過ケーキをＥｔＯＡｃに溶解し、有機層に加えた。有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質を２０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－２－オキソエチル（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピラジン－２－イル）カルバメート（０．９８０ｇ、８２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．７０分；ＭＳｍ／ｚ４４６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９４０】

一般的手順Ｔ：ジチアホスフェタン試薬を用いるケトンの環化

ケトン（好ましくは１当量）のＴＨＦまたは１，４－ジオキサンなどの有機溶媒（好ましくは１，４－ジオキサン）中溶液に、ローソン試薬またはベロー試薬（２，４－ビス（４－フェノキシフェニル）－１，３－ジチア－２，４－ジホスフェタン－２，４－ジスルフィド）などのチオール化試薬（０．５－２．０当量、好ましくはローソン試薬、０．５－０．６当量）を加える。反応物を約３０℃から１２０℃（好ましくは約６０－７０℃）で約０．５－１０時間（好ましくは約１－２時間）加熱する。場合によって、更にチオール化試薬（０．５－２．０当量、好ましくは０．５－０．６当量）を反応混合物に加え、加熱を約０．５－１０時間（好ましくは約１－２時間）続けることができる。反応混合物を減圧下に濃縮する。

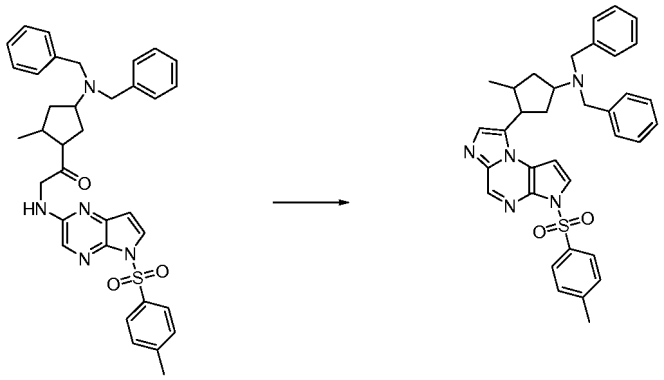
【０９４１】

一般的手順Ｔの説明

調製番号Ｔ．１：Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－メチル－４－（３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン

【０９４２】

【化３０９】



【０９４３】

１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン（５．３２ｇ、８．７５ｍｍｏｌ、調製番号５０）およびローソン試薬（１．８８ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）中混合物を約６０℃で約２時間加熱した。ローソン試薬（１．８８ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）を加え、約６０℃で約１時間撹拌を続けた。溶媒を除去し、ＤＣＭ中０－８％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーに残渣を供して、Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－メチル－４－（３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（４．４７ｇ、８７％）を茶褐色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝

２．９９分；ＭＳｍ／ｚ５９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９４４】

一般的手順Ｕ：置換されたシクロペンタジエンを形成するためのクネベナーゲル縮合

丸底フラスコに、有機溶媒（例えば、ＴＨＦまたはジエチレングリコールジメチルエーテル；好ましくはＴＨＦ）を仕込み、続いてＮａＨ（鉱油中６０％分散液、好ましくは１当量）を少しずつ加える。有機溶媒を場合によって加えることができる。反応混合物を約－１５－５℃（好ましくは約－１０－０℃）に冷却する。内温を約１０℃未満に維持する速度で、β－ケトエステル（好ましくは１当量）を滴下添加する。得られた混合物を約０－６０℃（好ましくは約２５℃）で約０．１－２時間（好ましくは約０．５時間）撹拌し、続いて適切に置換されたα－ハロケトン（好ましくは０．４５－０．５５当量）を滴下添加する。得られた混合物を約４０－８０℃（好ましくは約５０℃）で約３－２４時間（好ましくは約１９時間）加熱する。有機溶媒を減圧下に除去し、得られた粗製物を、氷浴中で冷却しながら水と撹拌する。約０．５－３時間（好ましくは約２時間）後、得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、約１－３時間（好ましくは約１時間）真空下に乾燥する。得られた固体を有機溶媒（好ましくはEt_2O）中に懸濁し、真空濾過により集め、有機溶媒（好ましくはEt_2O）で洗浄し、真空下に乾燥して、所望の生成物をエノレートのナトリウム塩として得る。場合によって、トルエンを加え、水を共沸する。得られた固体を有機溶媒（好ましくはEt_2O）中に再度懸濁し、真空濾過により集め、有機溶媒（好ましくはEt_2O）で洗浄し、次いで真空下に乾燥する。

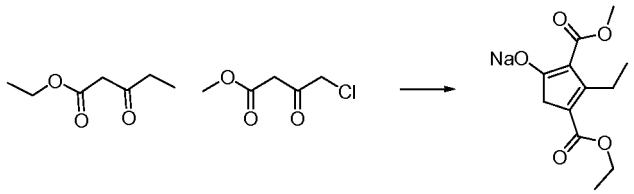
【０９４５】

一般的手順Ｕの説明

調製番号Ｕ．１：ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート

【０９４６】

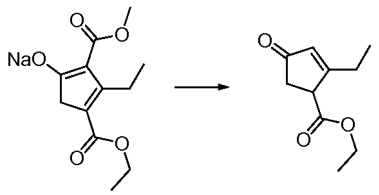
【化３１０】



【０９４７】

丸底フラスコにＴＨＦ（１．５Ｌ）を仕込み、続いてＮａＨ（鉱油中６０％分散液、７０．０ｇ、１．７５ｍｏｌ）を少しずつ加えた。更にＴＨＦ（５００ｍＬ）を加え、得られた混合物を約－１０℃に冷却した。内温を約１０℃未満に維持するために、エチルプロピオニルアセテート（２５０ｍＬ、１．８０ｍｏｌ）を約１時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約０．５時間撹拌して、透明黄色溶液を得、次いでメチル４－クロロアセトアセテート（１００ｍＬ、０．８８ｍｏｌ）を約５分かけて滴下添加した。得られた混合物を約５０℃で約１９時間加熱して、赤味がかったオレンジ色懸濁液を得た。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮し、得られた液をビーカーに移し、水（３５０ｍＬ）で希釈した。混合物を氷浴中約２時間撹拌した。固体を真空濾過により収集し、濾過ケーキを水（１５０ｍＬ）で濯ぎ、真空下に約１時間乾燥した。固体をEt_2O（１．５Ｌ）に懸濁し、濾過し、Et_2O（１．５Ｌ）で洗浄し、真空下に乾燥した。得られた固体をトルエン（１Ｌ）で共沸して固体を得、これをEt_2O（１Ｌ）に再度懸濁し、真空濾過により収集した。濾過ケーキをEt_2O（５００ｍＬ）で洗浄し、真空下に乾燥して、ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート（２０４．２ｇ、８９％）をベージュ色固体として得た：^{1}H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ３．９４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．４６（ｓ，３Ｈ）、３．０４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．６６（ｓ，２Ｈ）、１．１３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）、０．９９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ、３Ｈ）。

【０９４８】
一般的手順Ｖ：β－ケトエステルエノレートの脱カルボニル化
丸底フラスコに、適切なβ－ケトエステルまたはそのナトリウムエノレート（好ましくは１当量）、有機溶媒（例えば、ジエチレングリコールジメチルエーテルまたはトルエン、好ましくはトルエン）、ＡｃＯＨ（２－５当量、好ましくは３．５当量）、ＮａＩまたはＫＣｌ（１－５当量、好ましくは１．４－１．５当量のＫＣｌ）を、水の存在下または非存在下（好ましくは水の存在下）に仕込む。反応物を約１－１０時間（好ましくは約３－６時間）加熱還流する。反応物を周囲温度に冷却し、$NaHCO_3$水溶液（好ましくは８－１０％$NaHCO_3$）中に滴下添加する。得られた混合物をEt_2OまたはＭＴＢＥなどの有機溶媒（好ましくはＭＴＢＥ）で抽出する。合わせた有機層を無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。
【０９４９】
一般的手順Ｖの説明
調製番号Ｖ．１：エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート
【０９５０】
【化３１１】



【０９５１】
５リットル丸底フラスコに、ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート（３１６ｇ、１２０５ｍｍｏｌ、調製番号Ｕ．１）、ＫＣｌ（１２６ｇ、１６８７ｍｍｏｌ、ＪＴ－Ｂａｋｅｒ）、ＡｃＯＨ（２４１ｍＬ、４２１８ｍｍｏｌ、ＪＴ－Ｂａｋｅｒ）、トルエン（１８５０ｍＬ）および水（１３０ｍＬ）を仕込んだ。反応物を約６時間加熱還流し、次いで周囲温度に冷却し、８％$NaHCO_3$水溶液（３．５Ｌ）に滴下添加した。得られた２相混合物をＭＴＢＥ（２ｘ１．５Ｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１Ｌ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、粗製物１９１ｇを得、これを真空蒸留（９７－９９℃、０．６００ｍｍＨｇ）により精製して、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（１６０ｇ、６９％）を得た：^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ６．０４（ｍ，１Ｈ）、４．２６－４．１５（ｍ，２Ｈ）、３．７６－３．６９（ｍ，１Ｈ）、２．７５－２．５７（ｍ，２Ｈ）、２．５６－２．４４（ｍ，２Ｈ）、１．３２－１．２６（ｍ，３Ｈ）、１．２３－１．１８（ｍ，３Ｈ）。
【０９５２】
一般的手順Ｗ：アルケンの水素化
丸底フラスコに、１０重量％Ｐｄ／Ｃ（約０．００５－０．０５当量、好ましくは０．０２当量）を仕込む。フラスコを排気し、次いで窒素で２－５回（好ましくは３回）フラッシュし、次いで場合によって約－１０－１０℃（好ましくは約０℃）に冷却した後、有機溶媒または溶媒の混合物（ＥｔＯＡｃ、ＭｅＯＨ、ＥｔＯＨまたはＭｅＯＨ／ＡｃＯＨなど、好ましくはＥｔＯＡｃまたはＭｅＯＨ）を窒素雰囲気下に加える。冷却浴を除去し、混合物にアルケン（好ましくは１当量）を無溶媒で、もしくは場合によって有機溶媒または溶媒の混合物（ＥｔＯＡｃ、ＭｅＯＨ、ＥｔＯＨまたはＭｅＯＨ／ＡｃＯＨなど、好ましくはＥｔＯＡｃまたはＭｅＯＨ）中の溶液として加える。水素ガスを反応混合物に約１－２０分（好ましくは約５分）間吹き込み、混合物を水素雰囲気下約１２－６０時間（好ましくは約４８時間）撹拌する。ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、水素源を除去し、反応混合物を窒素で約１－２０分

（好ましくは約５分）間吹き込み、次いでセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、濾液を減圧下に濃縮する。粗製物を、前記した反応条件に約２－２０時間（好ましくは約５時間）再度供する。水素源を除去し、混合物を窒素で約１－２０分（好ましくは約５分）間吹き込み、次いでセライト（登録商標）のパッドを通して濾過する。濾過ケーキを有機溶媒（ＥｔＯＡｃ、ＭｅＯＨまたはＥｔＯＨなど、好ましくは反応溶媒）で濯ぎ、濾液を減圧下に濃縮して、粗生成物を得る。

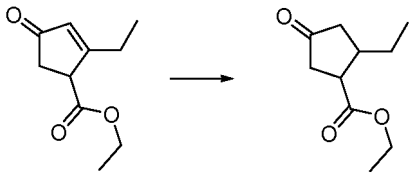
【０９５３】

一般的手順Ｗの説明

調製番号Ｗ．１：エチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート

【０９５４】

【化３１２】



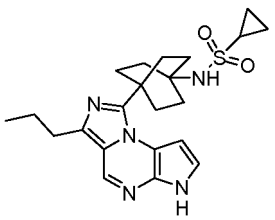
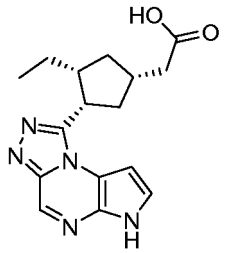
【０９５５】

丸底フラスコに、１０重量％Ｐｄ／Ｃ（１０ｇ、９．４ｍｍｏｌ）を仕込んだ。フラスコを約０℃に冷却し、ＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）を窒素雰囲気下に加えた。冷却浴を除去し、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（４７．８ｇ、２６３ｍｍｏｌ、調製番号Ｖ．１）を加えた。水素ガスを約５分間混合物に吹き込み、次いで混合物を水素雰囲気下約４８時間撹拌した。水素源を除去し、混合物を窒素で約５分間吹き込み、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過した。濾過ケーキをＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）で濯いだ。濾液を減圧下に濃縮して、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（約９：１混合物ｃｉｓ：ｔｒａｎｓ）（４８．０ｇ、９９％）を黄色液体として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．２３－４．１０（ｍ，２Ｈ）、３．２２（ｍ，１Ｈ）、２．５９－２．５０（ｍ，１Ｈ）、２．４４－２．２８（ｍ，３Ｈ）、２．２６－２．１６（ｍ，１Ｈ）、１．５８－１．４６（ｍ，１Ｈ）、１．４１－１．３０（ｍ，１Ｈ）、１．３０－１．２３（ｍ，３Ｈ）、１．０２－０．９１（ｍ，３Ｈ）。

【０９５６】

【表３１】

表W．１　一般的手順Wを用いて調製した実施例

アルケン	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（$M+H)^+$
Ｎ－（４－（３－アリル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロプロパンスルホンアミド（実施例番号Ｄ．１．４０）		W．１．１	１．９５（ａ）	４２８
２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチリデン）酢酸（調製番号２５からトリエチルホスホノアセテートを用いてのＩＩＩ、ＮａＯＨを用いてのＺ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）		W．１．２	１．４７	３１４

【０９５７】

一般的手順Ｗ．１：アルケンの水素化

丸底フラスコに、炭素担持Ｐｄ（ＯＨ）$_2$またはＰｄ／Ｃ（約０．００５－０．１０当量、好ましくは０．０５当量）の有機溶媒または溶媒の混合物（ＴＨＦ、ＥｔＯＡｃ、ＭｅＯＨ、ＥｔＯＨまたはＭｅＯＨ／ＡｃＯＨなど、好ましくはＴＨＦ）中スラリー液を窒素雰囲気下仕込む。混合物をアルケン（好ましくは１当量）に無溶媒で、もしくは場合によって有機溶媒または溶媒の混合物（ＴＨＦ、ＥｔＯＡｃ、ＭｅＯＨ、ＥｔＯＨまたはＭｅＯＨ／ＡｃＯＨなど、好ましくはＴＨＦ）中の溶液として加え、場合によってアルケンをＰｄ混合物に加える。反応混合物を水素でスパージする。混合物を水素下約大気圧－６０ｐｓｉ（好ましくは大気圧）にて約２０－６０℃（好ましくは周囲温度）で約０．５－５日（好ましくは約３日）間撹拌または振盪（好ましくは大気圧水素を用いる場合は撹拌、または高圧水素を用いる場合は振盪）する。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過する。濾過ケーキを有機溶媒（ＴＨＦ、ＥｔＯＡｃ、ＤＣＭ、ＭｅＯＨ、またはＥｔＯＨなど、好ましくは反応溶媒）で濯ぎ、濾液を減圧下に濃縮して、粗生成物を得る。

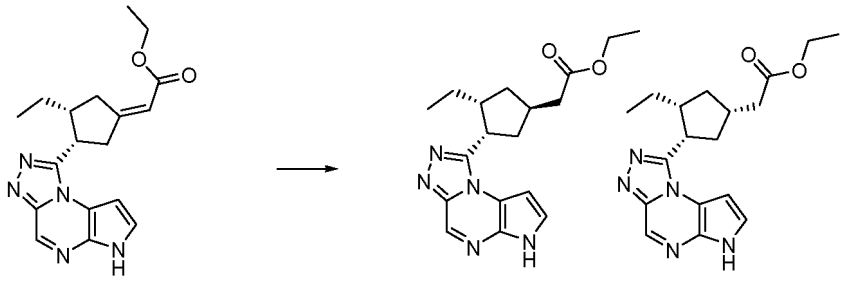
【０９５８】

一般的手順Ｗ．１の説明

調製番号Ｗ．１．１およびＷ．１．２：エチル２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテートおよび２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート

【０９５９】

【化３１３】



【０９６０】

炭素担持２０重量％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（０．１３４ｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中スラリー液に、（Ｅ）－エチル２－（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチリデン）アセテート（１．３ｇ、３．８３ｍｍｏｌ、実施例番号３８、ステップＧ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を加えた。反応混合物を水素でスパージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。約３日後、反応混合物をセライト（登録商標）を通して濾過し、減圧下に濃縮し、ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、暗茶褐色／黒色固体を得た。化合物をキラルクロマトグラフィーにより更に精製して（表２、方法４７）、エチル２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート［Ｗ．１．１］（R_t＝１２．０分、旋光度＝負）（０．４００ｇ、３１％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８５分；ＭＳｍ／ｚ：３４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$およびエチル２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート［Ｗ．１．２］（R_t＝１３．７分、旋光度＝負）（０．４２０ｇ、３２％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８５分；ＭＳｍ／ｚ：３４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９６１】

一般的手順Ｘ：ケトンまたはアルデヒドの還元アミノ化

丸底フラスコに、有機溶媒（ＤＣＥ、ＭｅＣＮ、ＭｅＯＨ、またはＭｅＣＮ／ＭｅＯＨなど；好ましくはＤＣＥ）中のケトンまたはアルデヒド（１－４０当量；好ましくは１当量）を仕込む。混合物を場合によって約－１０－１０℃（好ましくは約０℃）に冷却し、ＡｃＯＨ（１－３当量；好ましくは１．５当量）およびアミン（１－３当量、好ましくは１当量）を滴下添加し、続いてＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$、Ｎａ（ＣＮ）ＢＨ$_3$、ＮａＢＨ$_4$などの適切な還元剤、好ましくはＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１－６当量、好ましくは１．５当量）を少しずつ加える。代替として、アミン（１－３当量、好ましくは１当量）の有機溶媒（ＤＣＥ、ＭｅＣＮ、またはＭｅＯＨなど；好ましくはＤＣＥ）中溶液に、ケトンまたはアルデヒド（１－４０当量；好ましくは１当量）を加え、続いてＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$、Ｎａ（ＣＮ）ＢＨ$_3$、ＮａＢＨ$_4$などの適切な還元剤、好ましくはＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１－６当量、好ましくは１．５当量）を順次少しずつ加える。混合物を約５－２０分（好ましくは約１５分）間撹拌し、続いてＡｃＯＨ（１－３当量；好ましくは１．５当量）を滴下添加する。充分に撹拌するには反応混合物が粘稠性になりすぎになった場合、更に有機溶媒（ＤＣＥ、ＭｅＣＮ、ＭｅＯＨ、またはＭｅＣＮ／ＭｅＯＨ混合物など；好ましくはＤＣＥ）を場合によって撹拌し易くするために加える。反応混合物を周囲温度で約１－４８時間（好ましくは約２０時間）撹拌する。反応混合物を塩基水溶液（飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液など）中にゆっくり注ぎ入れ、続いて場合によって固体のＮａＨＣＯ$_3$を加え、約０．５－３時間（好ましくは約２時間）撹拌する。層を分離し、有機溶液を無水Na_2SO_4またはＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

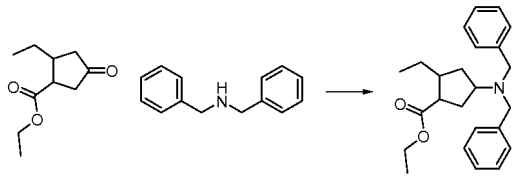
【０９６２】

一般的手順Ｘの説明

調製番号Ｘ．１：エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート

【０９６３】

【化３１４】



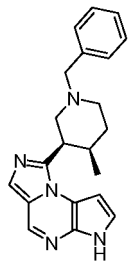
【０９６４】

丸底フラスコに、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（９５．９ｇ、５２１ｍｍｏｌ、調製番号Ｗ．１）およびＤＣＥ（１．８Ｌ）を仕込んだ。溶液を約０℃に冷却し、ＡｃＯＨ（４５ｍＬ、７８０ｍｍｏｌ）およびジベンジルアミン（１２０ｍＬ、６２５ｍｍｏｌ）を滴下添加すると、濃厚懸濁液が形成した。反応混合物を約１０℃に加温し、更にＤＣＥ（５００ｍＬ）を加えた。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１６６ｇ、７８１ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、反応混合物を周囲温度で約２０時間撹拌した。反応混合物を撹拌した飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１．５Ｌ）中にゆっくり注ぎ入れ、続いて固体のＮａＨＣＯ$_3$（１７５ｇ）を少しずつ加えた。混合物を約２時間撹拌し、有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、減圧下に濃縮乾固した。粗製の黄色油をヘプタン中０－２０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（１３６．６ｇ、７２％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝３．２６分；ＭＳｍ／ｚ：３６６（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０９６５】

【表３２】

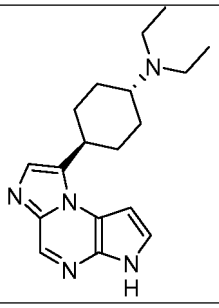
表Ｘ．１　１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（実施例番号５、ステップＪ）から一般的手順Ｘを用いＮａＢＨ$_3$ＣＮを用いて調製した実施例

アルデヒド	生成物	実施例番号	Ｒ$_t$分（表１、方法）	ｍ／ｚ ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
ベンズアルデヒド		Ｘ．１．１*	１．５１（ｂ）	３４６

【０９６６】

【表３３】

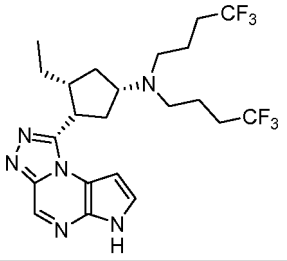
表X．２　アセトアルデヒドから一般的手順Ｘを用いＮａＢＨ$_3$ＣＮを用いて調製した実施例

アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／ｚ ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（ｔｒａｎｓ）－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロヘキサンアミン（実施例番号Ｆ．１．２）		Ｘ．２．１	０．９７（ａ）	３１２

【０９６７】

【表３４】

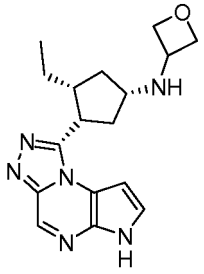
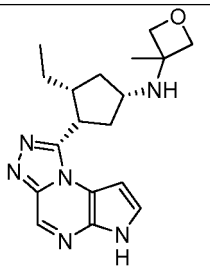
表X．３　４，４，４－トリフルオロブチルアルデヒド［Ｍａｔｒｉｘ］から一般的手順Ｘを用いＮａ（ＯＡｃ）$_3$ＢＨを用いて調製した実施例

アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／ｚ ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン（調製番号４４）		Ｘ．３．１	１．９０（ａ）	４９１

【０９６８】

【表３５】

表Ｘ．４　（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノン（調製番号２５からＤを用いて調製した）、および一般的手順ＸからＮａ（ＯＡｃ）$_3$ＢＨを用いて調製した実施例

アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／ｚ ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
オキセタン－３－アミン［Ｓｙｎｔｈｏｎｉｘ］		Ｘ．４．１	１．０１（ａ）	３２７
３－メチルオキセタン－３－アミン［Ｓｙｎｔｈｏｎｉｘ］		Ｘ．４．２	１．０６（ａ）	３４１

【０９６９】

一般的手順Ｘ．１：ケトンまたはアルデヒドの還元アミノ化

ケトンまたはアルデヒド（１－４０当量；好ましくは１当量）を、場合によって有機溶媒もしくはＤＣＥ、ＭｅＣＮ、ＭｅＯＨ、ＭｅＣＮ／ＭｅＯＨ、ＥｔＯＨ、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ＡｃＯＨまたはＤＣＭなどの溶媒（好ましくはＤＣＥ）に溶解またはスラリー化する。混合物を、場合によって約－１０－１０℃（好ましくは約０℃）に冷却する。場合によって、ＡｃＯＨ（１－３当量；好ましくは１．５当量）を加える。アミン（１－３当量、好ましくは１当量）を無溶媒で、または有機溶媒もしくはＤＣＥ、ＭｅＣＮ、ＭｅＯＨ、ＥｔＯＨ、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ＡｃＯＨ、またはＤＣＭなどの溶媒（好ましくはＤＣＥ）中の溶液として加える。代替として、ケトンまたはアルデヒドもしくはケトンまたはアルデヒドの溶液をアミンまたはアミン溶液に加えることができる。モレキュラーシーブまたはチタン（ＩＶ）テトライソプロポキシドなどの脱水剤を場合によって加えることができ、もしくはＤｅａｎ－Ｓｔａｒｋトラップを用いて水を除去することができる。溶媒を場合によって減圧下に除去し、有機溶媒もしくはＤＣＥ、ＭｅＣＮ、ＭｅＯＨ、ＥｔＯＨ、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ＡｃＯＨまたはＤＣＭなどの溶媒を加えることができる。約５分－２４時間（好ましくは１５分）０℃から１００℃（好ましくは周囲温度）で撹拌した後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$、Ｎａ（ＣＮ）ＢＨ$_3$、ＮａＢＨ$_4$などの適切な還元剤、好ましくはＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１－１０当量、好ましくは１．５当量）を少しずつ加える。充分に撹拌するには反応混合物が粘稠性になりすぎになった場合、更に有機溶媒を場合によって撹拌し易くするために加える。反応混合物を周囲温度で約１－７２時間（好ましくは約２０時間）撹拌する。場合によって、反応混合物を水で処理し、次いで濾過または揮発物を減圧下に除去することができる。反応混合物を塩基水溶液、水または酸水溶液（好ましくは飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液）中にゆっくり注ぎ入れ、もしくは代替として水溶液を反応混合物にゆっくり加える。場合によって、更に固体のＮａＨＣＯ$_3$を加えることができる。混合物を約０．５－２０時間（好ましくは約２時間）激しく撹拌する。層を分離し、有機溶液を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$またはＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

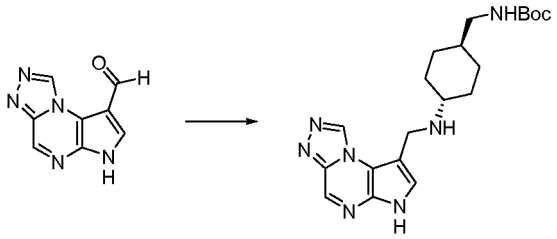
【０９７０】

一般的手順Ｘ．１の説明

調製番号Ｘ．１．１：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イル）メチルアミノ）シクロヘキシル）メチルカルバメート

【０９７１】

【化３１５】



【０９７２】

ｔｅｒｔ－ブチルｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシルメチルカルバメート（０．０５９ｇ、０．２５８ｍｍｏｌ、ＡＭＲＩ）を、６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－カルバルデヒド（０．０４０３ｇ、０．２１５ｍｍｏｌ、調製番号３８）およびＴＨＦ（１．０ｍＬ）の混合物に加えた。混合物を周囲温度で約９０分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．０６８ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を加えた。約３時間後、ＤＭＦ（０．５００ｍＬ）を加えた。約１５時間後、Ｎａ（ＯＡｃ）$_3$ＢＨ（０．０９１ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を加えた。約２４時間後、Ｎａ（ＯＡｃ）$_3$ＢＨ（０．０９１ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を約４０℃に加温した。約２２時間後、混合物を周囲温度に冷却した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液／水（１：１、２ｍＬ）を加えた。約１時間激しく撹拌した後、溶液を水（３ｍＬ）で希釈し、次いでＥｔＯＡｃ（６ｘ１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を１０－１００％［１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ中（１％ＭｅＯＨ中７Ｎ　ＮＨ$_3$）］／ＤＣＭの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イル）メチルアミノ）シクロヘキシル）メチルカルバメート（０．０４７６ｇ、５３％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝１．２４分；ＭＳｍ／ｚ４００（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９７３】

一般的手順Ｙ：ベンジル－またはＣｂｚ－保護化アミンの水素化

ベンジル－またはＣｂｚ－保護化アミン（好ましくは１当量）を仕込んだ容器に、パラジウム触媒（例えば、炭素担持Ｐｄ（ＯＨ）$_2$またはＰｄ／Ｃ；好ましくは炭素担持Ｐｄ（ＯＨ）$_2$）（０．０１－０．２当量、好ましくは０．０２－０．１５当量）および有機溶媒（ＭｅＯＨまたはＥｔＯＨなど、好ましくはＥｔＯＨ）を加える。混合物を約２５－６０℃（好ましくは約５０℃）で約１－９６時間（好ましくは約１．５－３時間）約１５－６０ｐｓｉの水素（好ましくは約３０－５０ｐｓｉ水素）にて振盪または撹拌する。ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、水素源を除去し、反応混合物を窒素で約５－２０分（好ましくは約５分）間吹き込み、次いでセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、濾液を減圧下に濃縮する。粗製物を前記した反応条件に約２－２０時間（好ましくは約３－５時間）再度供する。ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターする際に反応が完結している場合、水素源を除去し、窒素雰囲気を導入し、反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過する。濾液を減圧下に濃縮して、所望の生成物を得る。

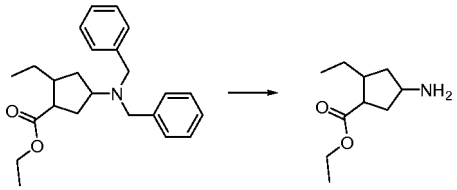
【０９７４】

一般的手順Ｙの説明

調製番号Ｙ．１：エチル４－アミノ－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート

【０９７５】

【化３１６】



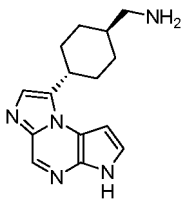
【０９７６】

炭素担持２０重量％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（１２．９ｇ、１８．４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１．０Ｌ）中スラリー液を含む容器に、エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（１２９ｇ、３５２ｍｍｏｌ、調製番号Ｘ．１）を加えた。反応物を約３０ｐｓｉの水素下約５０℃で約９０分間振盪した。水素源を除去し、窒素雰囲気を導入した後、得られた混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、エチル４－アミノ－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（６４．５ｇ、９９％）を黄色シロップ状物として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ４．０３－３．８８（ｍ，２Ｈ）、３．１７（ｍ，１Ｈ）、２．６８（ｍ，１Ｈ）、２．０９－２．０２（ｍ，２Ｈ）、２．０２－１．９４（ｍ，２Ｈ）、１．８４（ｍ，１Ｈ）、１．５８－１．４８（ｍ，１Ｈ）、１．３２－１．１８（ｍ，１Ｈ）、１．０９（ｍ，３Ｈ）、１．０３（ｍ，２Ｈ）、０．７８－０．６９（ｍ，３Ｈ）。

【０９７７】

【表３６】

表Ｙ．１　一般的手順Ｙを用いて調製した実施例

ジベンジルアミン	生成物	Ｅｘ　＃	R_t分（表１、方法）	ｍ／ｚ　ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
ｔｒａｎｓ－１－（４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロヘキシル）－Ｎ，Ｎ－ジベンジルメタンアミン（メチル４－（アミノメチル）シクロヘキサンカルボキシレート［Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ　２００８、１３、１１１１－１１１９に記載のように調製］およびベンジルブロミドからＳ、ＮａＯＨを用いてのＺ、Ｒ、実施例番号３ステップＥを用いてのＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）		Ｙ．１．ｘ	１．２７（ａ）	２７０

【０９７８】

一般的手順Ｚ：エステルのカルボン酸への塩基性加水分解

無溶媒でもしくは有機溶媒（１，４－ジオキサン、ＭｅＯＨ、またはＴＨＦ／ＭｅＯＨなど、好ましくは１，４－ジオキサン）中のいずれかでエステル（好ましくは１当量）を含むフラスコに、塩基水溶液（ＮａＯＨまたはＬｉＯＨ水溶液など、１－１０当量、好ましくは２－６当量）を加える。混合物を約０－１００℃（好ましくは周囲温度）で約１－４８時間（好ましくは約４－８時間）撹拌する。次いで反応混合物を適切な酸水溶液（ＨＣｌ水溶液など）を加えることにより酸性化する。層を分離し、水層を場合によって更に有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど、好ましくはＤＣＭ）で抽出する。有機層または層を場合によって無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、粗製の標的化合物を得る。代替として、反応混合物を減圧下に濃縮して、粗製の標的化合物をカルボン酸塩として得る。

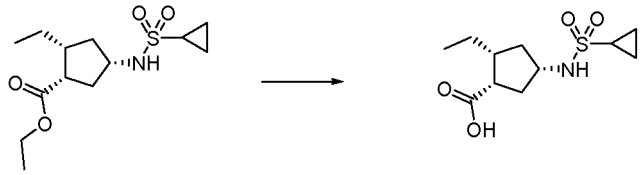
【０９７９】

一般的手順Ｚの説明

調製番号Ｚ．１＊：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－エチルシクロペンタンカルボン酸

【０９８０】

【化３１７】



【０９８１】

（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－エチルシクロペンタン－カルボキシレート（１１．１ｇ、３８．４ｍｍｏｌ、調製番号Ｙ．１、シクロプロパンスルホニルクロリドおよびＴＥＡからＫ、ＡＡ［表２、方法１、R_t＝９．５分、旋光度＝負］を用いて調製した）を含むフラスコに、ＮａＯＨ水溶液（１Ｎ、２１０ｍＬ、２１０ｍｍｏｌ）を加えた。周囲温度で約８時間撹拌した後、６Ｎ　ＨＣｌ水溶液を用いて反応物を約ｐＨ１に酸性化し、ＤＣＭ（３ｘ１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、賦形剤として２５ｍｏｌ％ＤＣＭを含む（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－エチルシクロペンタンカルボン酸（１０．７ｇ、９９％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．７１分；ＭＳｍ／ｚ：２６０（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【０９８２】

一般的手順ＡＡ：キラル分取ＨＰＬＣ精製

Ｖａｒｉａｎ　２１８　ＬＣポンプ、自動的な溶媒、カラムおよび温度制御のための切換弁およびヒーターを有するＶａｒｉａｎ　ＣＶＭ　５００ならびにＶａｒｉａｎ　７０１　Ｆｒａｃｔｉｏｎコレクターを用いてキラル精製を行う。検出方法は、Ｖａｒｉａｎ　２１０可変波長検出器、旋光度（＋／－）を定量的に測定するために使用するインライン旋光計（ＰＤＲ－ｃｈｉｒａｌ社製新型レーザー旋光計、モデルＡＬＰ２００２）および１００：１分流を用いる蒸発光散乱検出器（ＥＬＳＤ）（ＰＳ－ＥＬＳ　２１００（Ｐｏｌｙｍｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ））を含む。ＥＬＳＤの設定は以下の通りである：蒸発器：４６℃、噴霧器：２４℃および気体流量：１．１ＳＬＭ。精製した化合物の絶対立体化学は任意に指定され、そのまま描かれている。市販されているエナンチオマー的に純粋な出発物または立体化学的に明確にされている中間体を用いることにより、もしくはＸ線回折により、絶対立体化学が決定されてきた本発明の化合物は、実施例番号の後ろに星印を付けることにより表示している。

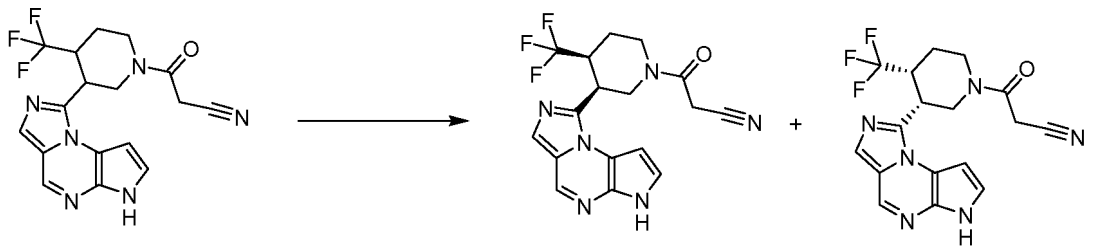
【０９８３】

一般的手順ＡＡの説明

実施例番号ＡＡ．１．１およびＡＡ．１．２：３－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロパンニトリルおよび３－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロパンニトリル

【０９８４】

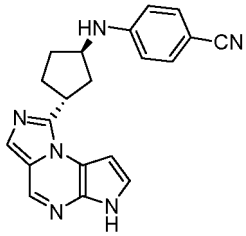
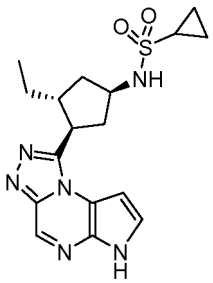
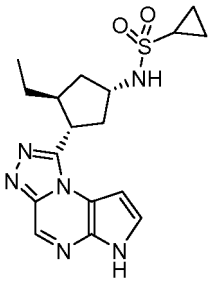
【化３１８】

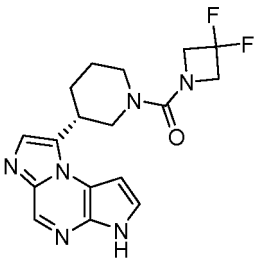
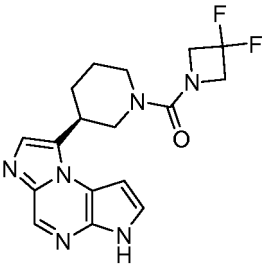
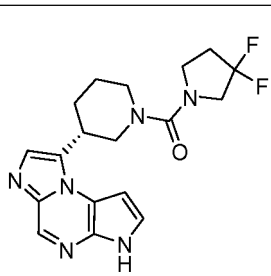
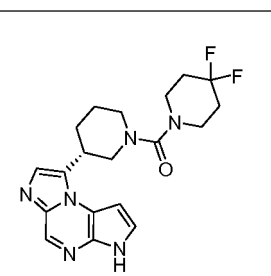
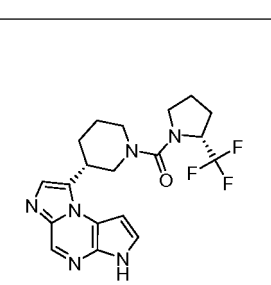


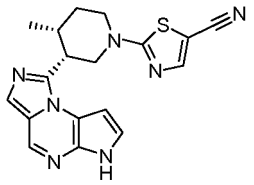
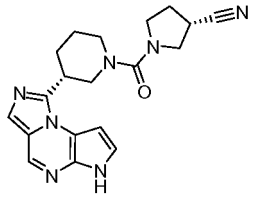
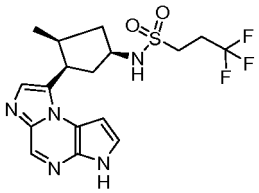
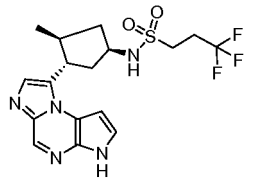
【０９８５】
３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロパンニトリル（０．０６７ｇ、０．１８ｍｍｏｌ、４－（トリフルオロメチル）ニコチン酸からＯ、Ｎ、実施例番号５、ステップＣ、ＨＡＴＵおよびＤＩＥＡを用いてのＨ、ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテートを用いてのＱ、ＮａＯＨを用いてのＤ、Ｆ、２－シアノ酢酸、ＨＡＴＵおよびＤＩＥＡを用いてのＨを用いて調製した）の混合物をＤＭＳＯ：ＭｅＯＨ（２：１、３ｍＬ）に溶解した。Ｖａｒｉａｎ　２１８　ＬＣポンプ、自動的な溶媒、カラムおよび温度制御のための切換弁およびヒーターを有するＶａｒｉａｎ　ＣＶＭ　５００、ならびに方法４（表２）を用いるＶａｒｉａｎ　７０１　Ｆｒａｃｔｉｏｎコレクターを用いて混合物を分離して、３－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロパンニトリル（R_t＝１２．２分、旋光度＝正）（０．０２８４ｇ、１５％）［ＡＡ．１．１］および３－（（３Ｓ，４Ｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロパンニトリル（R_t＝５．３分、旋光度＝負）（０．０２８２ｇ、１５％）［ＡＡ．１．２］を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．５５分；ＭＳｍ／ｚ：３７７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０９８６】

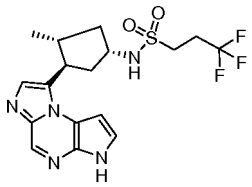
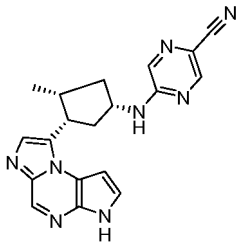
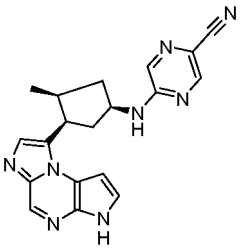
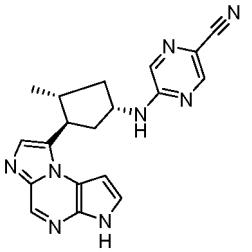
【表３７】

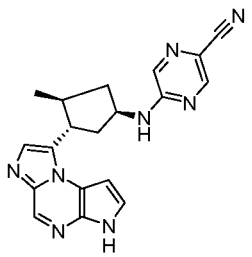
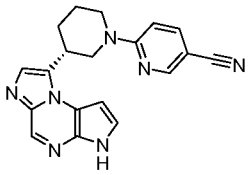
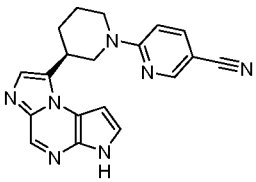
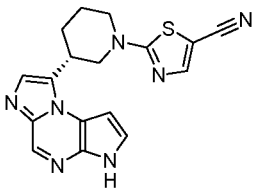
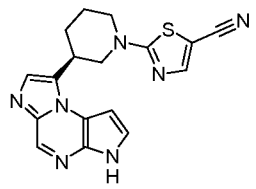
表ＡＡ．１　一般的手順ＡＡを用いて調製した実施例

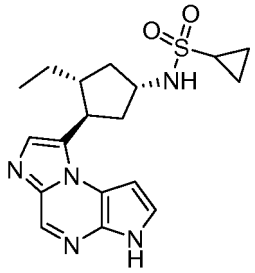
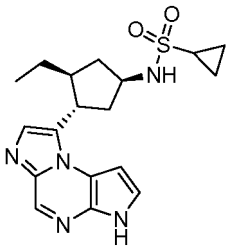
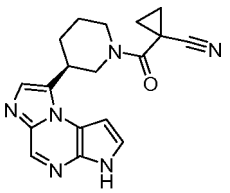
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z　ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
４－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）ベンゾニトリルおよび４－（（１Ｒ，３Ｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）ベンゾニトリル（実施例番号５、ステップＣおよび（１Ｒ，３Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）シクロペンタンカルボン酸［Ａｃｒｏｓ］、ＨＡＴＵおよびＤＩＥＡからＨ；ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテートを用いてのＱ；ＨＣｌを用いてのＥ；４－シアノフェニルボロン酸からＰＰ；ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法１８、R_t＝１４．５分、または＝非検出］		ＡＡ．１．３ *	１．８４ （ｂ）	３４３
Ｎ－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－（シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（実施例番号１、ステップＤおよび調製番号Ｚ．１からＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２、R_t＝１０．４分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．４ *	１．７６ （ａ）	３７５
Ｎ－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－（シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（実施例番号１、ステップＤおよび調製番号Ｚ．１からＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２、R_t＝１１．３分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．５ *	１．８６ （ａ）	３７５

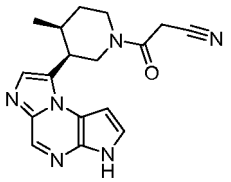
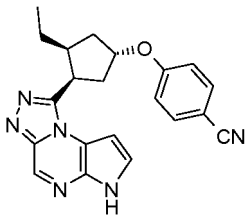
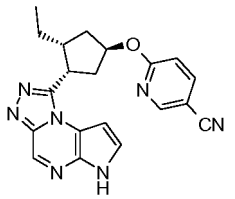
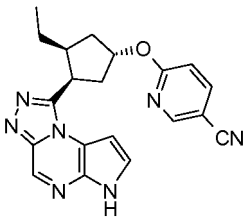
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）メタノン（実施例番号３、ステップＧおよび３，３－ジフルオロアゼチジン塩酸塩からＣＤＩを用いてのＪを用いて調製した） ［表２、方法１２、R_t＝１１．４分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．６*	１．５８ （ｂ）	３６１
（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）メタノン（実施例番号３、ステップＧおよび３，３－ジフルオロアゼチジン塩酸塩からＣＤＩを用いてのＪを用いて調製した） ［表２、方法１２、R_t＝７．４分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．７*	１．５８ （ｂ）	３６１
（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メタノン（実施例番号３、ステップＧおよび３，３－ジフルオロピロリジン塩酸塩からＣＤＩを用いてのＪを用いて調製した） ［表２、方法８、R_t＝１１．５分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．８*	１．６４ （ｂ）	３７５
（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メタノン（実施例番号３、ステップＧおよび４，４－ジフルオロピペリジン塩酸塩からＣＤＩを用いてのＪを用いて調製した） ［表２、方法１３、R_t＝１５．６分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．９*	１．７２ （ｂ）	３８９
（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）（（Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル）メタノン（実施例番号３、ステップＧおよび（Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジンからＣＤＩを用いてのＪを用いて調製した） ［表２、方法９、R_t＝１０．４分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１０*	１．８７ （ｂ）	４０７

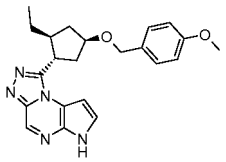
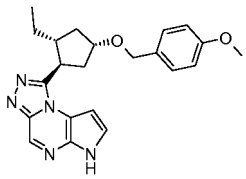
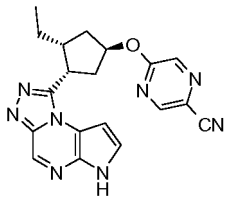
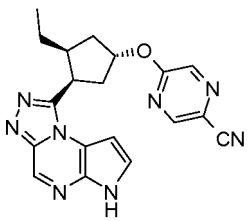
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
２－（－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）チアゾール－５－カルボニトリル（実施例番号５、ステップＪおよび２－クロロチアゾール－５－カルボニトリル［ＡｒｋＰｈａｒｍ］からのＬを用いて調製した） ［表２、方法１５、R_t＝１３．４分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１１*	１．８９ （ｂ）	３６４
１－（（Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボニル）ピロリジン－３－カルボニトリル（実施例番号６、ステップＨおよびピロリジン－３－カルボニトリル［Ｔｙｇｅｒ］からＣＤＩを用いてのＪを用いて調製した） ［表２、方法１４、R_t＝１６．９分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１２*	１．４１ （ｂ）	３６４
Ｎ－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（調製番号５３および３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニルクロリド［Ｍａｔｒｉｘ］からＫを用いて調製した） ［表２、方法９、R_t＝１４．３分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１３	１．７９ （ａ）	４１６
Ｎ－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（調製番号５３および３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニルクロリド［Ｍａｔｒｉｘ］からＫを用いて調製した） ［表２、方法９、R_t＝１２．４分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１４	１．７９ （ａ）	４１６

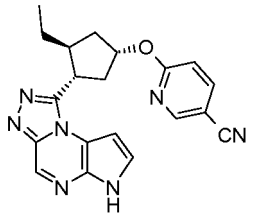
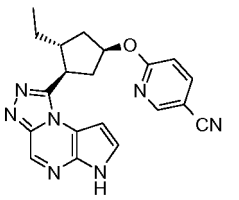
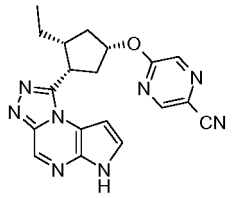
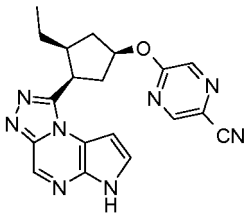
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（調製番号５１および３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニルクロリド［Ｍａｔｒｉｘ］からＫを用いて調製した） ［表２、方法９、R_t＝１１．９分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１５	１．７９（ａ）	４１６
５－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル（調製番号５３および２－クロロ－５－シアノピラジン［ＡｒｋＰｈａｒｍ］からＬを用いて調製した） ［表２、方法８、R_t＝１８．６分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１６	１．６９（ａ）	３５９
５－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル（調製番号５１および２－クロロ－５－シアノピラジン［ＡｒｋＰｈａｒｍ］からＬを用いて調製した） ［表２、方法８、R_t＝１４．８分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１７	１．６９（ａ）	３５９
５－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル（調製番号５３１および２－クロロ－５－シアノピラジン［ＡｒｋＰｈａｒｍ］からＬを用いて調製した） ［表２、方法８、R_t＝１１．５分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１８	１．６９（ａ）	３５９

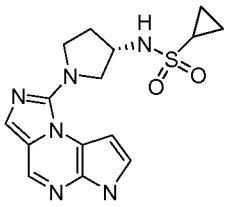
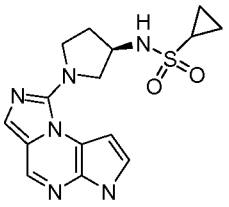
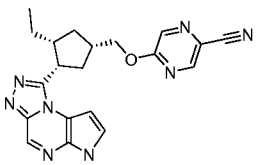
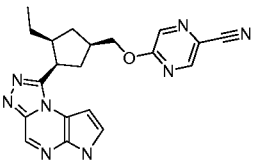
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
５－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリル（調製番号５１および２－クロロ－５－シアノピラジン［ＡｒｋＰｈａｒｍ］からＬを用いて調製した） ［表２、方法８、R_t＝９．５分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１９	１．６９ （ａ）	３５９
６－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３，－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）ニコチノニトリル（実施例番号３、ステップＧおよび２－クロロ－５－シアノピリジンからＬを用いて調製した） ［表２、方法７、R_t＝１４．９分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．２０*	１．８１ （ａ）	３４４
６－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３，－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）ニコチノニトリル（実施例番号３、ステップＧおよび２－クロロ－５－シアノピリジンからＬを用いて調製した） ［表２、方法７、R_t＝１１．９分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．２１*	１．８１ （ａ）	３４４
２－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３，－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）チアゾール－５－カルボニトリル（実施例番号３、ステップＧおよび２－クロロ－５－シアノチアゾール［ＡｒｋＰｈａｒｍ］からＬを用いて調製した） ［表２、方法５、R_t＝１２．５分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．２２*	１．７４ （ａ）	３５０
２－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３，－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）チアゾール－５－カルボニトリル（実施例番号３、ステップＧおよび２－クロロ－５－シアノチアゾール［ＡｒｋＰｈａｒｍ］からＬを用いて調製した） ［表２、方法５、R_t＝９．４分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．２３*	１．７４ （ａ）	３５０

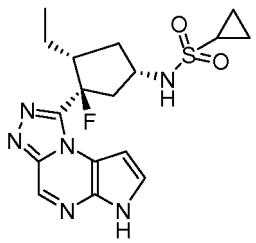
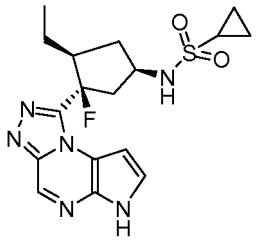
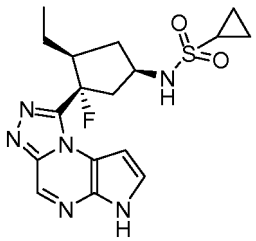
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－（３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号Ｘ．１からＨＣｌを用いてのＴＴ、トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのＲ、実施例番号３、ステップＥを用いてのＳ、１，４－ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌを用いてのＥ、ローソン試薬を用いてのＴ、ＮａＯＨを用いてのＤ、炭素担持Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を用いてのＹ、およびシクロプロピルスルホニルクロリドからＫを用いて調製した） ［表２、方法６、R_t＝８．２分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．２４	１．６４ （ａ）	３７４
Ｎ－（３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号Ｘ．１からＨＣｌを用いてのＴＴ、トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのＲ、実施例番号３、ステップＥを用いてのＳ、１，４－ジオキサン中４Ｎ　ＨＣｌを用いてのＥ、ローソン試薬を用いてのＴ、ＮａＯＨを用いてのＤ、炭素担持Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を用いてのＹ、およびシクロプロピルスルホニルクロリドからＫを用いて調製した） ［表２、方法６、R_t＝１３．０分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．２５	１．６４ （ａ）	３７４
１－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３，－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－カルボニル）シクロプロパンカルボニトリル（実施例番号３、ステップＧおよび１－シアノ－１－シクロプロパン－カルボン酸からＨを用いて調製した） ［表２、方法５、R_t＝７．３分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．２６*	１．４６ （ａ）	３３５

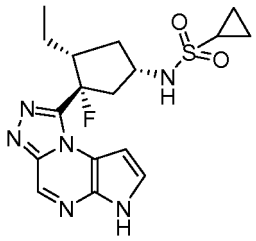
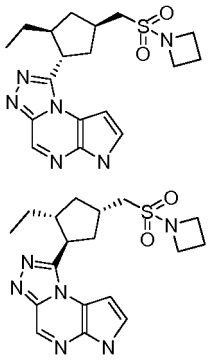
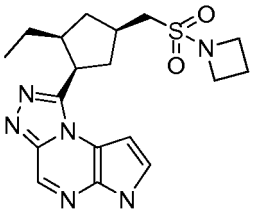
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
３－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）－３－オキソプロパンニトリル（実施例番号５、ステップＤからＮ－（ベンジルオキシカルボニルオキシ）スクシンイミドを用いてのＮ、トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのＲ、実施例番号３、ステップＥを用いてのＳ、１，４－ジオキサン中４ＮＨＣｌを用いてのＥ、ローソン試薬を用いてのＴ、ＮａＯＨを用いてのＤ、Ｐｄ／Ｃを用いてのＹ、ならびにシアノ酢酸、ＥＤＣおよびＤＩＥＡからＨを用いて調製した） ［表２、方法４、R_t＝１５．９分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．２７	１．３６ （ａ）	３２３
４－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）－ベンゾニトリル（４－ヒドロキシベンゾニトリルおよび調製番号ＦＦ．１からＩＩ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法１７、R_t２０．８分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．２８	２．１２ （ｂ）	３７３
６－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）－ニコチノニトリル（６－ヒドロキシニコチノ－ニトリルおよび調製番号ＦＦ．１からＩＩ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法１８、R_t１４．６分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．２９	２．０７ （ｂ）	３７４
６－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）－ニコチノニトリル（６－ヒドロキシニコチノ－ニトリルおよび調製番号ＦＦ．１からＩＩ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法１８、R_t１６．９分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．３０	２．０４ （ｂ）	３７４

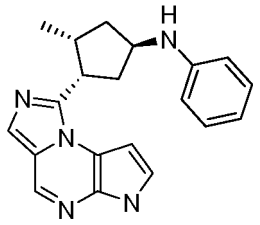
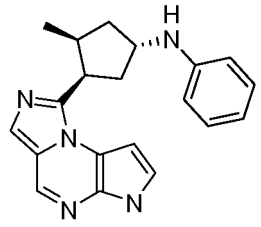
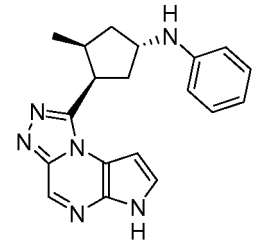
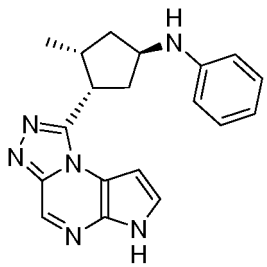
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
１－（２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（調製番号ＥＥ．１からＺ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法１９、R_t１７．１分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．３１	２．２３（ｂ）	３９２
１－（２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（調製番号ＥＥ．１からＺ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法１９、R_t１９．１分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．３２	２．２２（ｂ）	３９２
５－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ピラジン－２－カルボニトリル（調製番号ＬＬ．１） ［表２、方法２０、R_t８．１分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．３３	２．０４（ｂ）	３７５
５－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ピラジン－２－カルボニトリル（調製番号ＬＬ．１） ［表２、方法２０、R_t１３．９分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．３４	２．０４（ｂ）	３７５

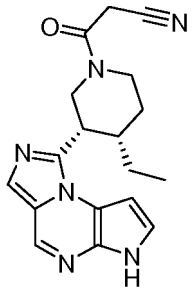
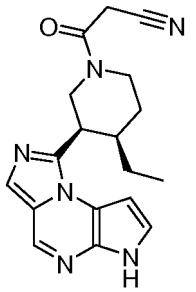
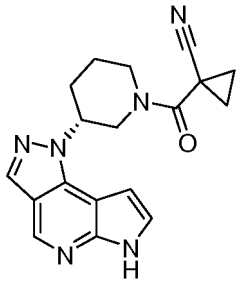
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
６－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ニコチノ－ニトリルカルボニトリル（６－ヒドロキシニコチノニトリルおよび調製番号ＦＦ．１からＩＩ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２１、R_t１０．９分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．３５	２．０３ （ｂ）	３７４
６－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ニコチノ－ニトリルカルボニトリル（６－ヒドロキシニコチノニトリルおよび調製番号ＦＦ．１からＩＩ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２１、R_t７．４分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．３６	２．０２ （ｂ）	３７４
５－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ピラジン－２－カルボニトリル（調製番号ＪＪ．１からＬＬを用いて調製した） ［表２、方法２２、R_t１５．５分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．３７	１．９９ （ｂ）	３７５
５－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ピラジン－２－カルボニトリル（調製番号ＪＪ．１からＬＬを用いて調製した） ［表２、方法２２、R_t１６．４分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．３８	１．９７ （ｂ）	３７５

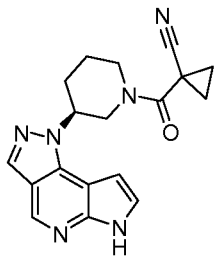
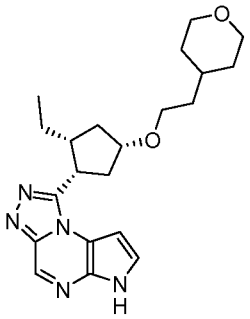
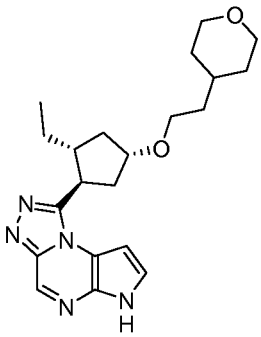
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－（１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド（実施例番号１５） ［表２、方法１６、R_t１５．３分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．３９	１．４２（ａ）	３４７
Ｎ－（１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド（実施例番号１５） ［表２、方法１６、R_t１２．５分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．４０	１．４２（ａ）	３４７
５－（（ｃｉｓ－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メトキシ）－ピラジン－２－カルボニトリル（調製番号１１からＬＡＨを用いてのＰ、２－クロロ－５－シアノピラジン［ＡｒｋＰｈａｒｍ］を用いてのＪＪ、ＨＣｌを用いてのＴＴ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法１１、R_t＝７．５分、または＝非検出］		ＡＡ．１．４１	１．９９（ａ）	３８９
５－（（ｃｉｓ－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メトキシ）－ピラジン－２－カルボニトリル（調製番号１１からＬＡＨを用いてのＰ、２－クロロ－５－シアノピラジン［ＡｒｋＰｈａｒｍ］を用いてのＪＪ、ＨＣｌを用いてのＴＴ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法１１、R_t＝１６．１分、または＝非検出］		ＡＡ．１．４２	１．９９（ａ）	３８９

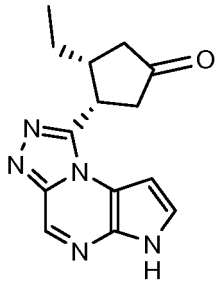
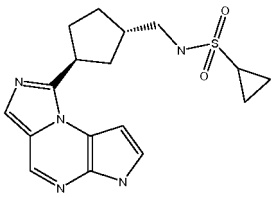
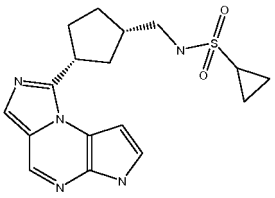
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－（ｃｉｓ－４－エチル－３－フルオロ－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号７からＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法１０、R_t＝１８．３分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．４３	１．７１（ａ）	３９３
Ｎ－（ｃｉｓ－４－エチル－３－フルオロ－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号７からＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法１０、R_t＝１４．９分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．４４	１．７４（ａ）	３９３
Ｎ－（ｃｉｓ－４－エチル－３－フルオロ－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号７からＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法１０、R_t＝１５．５分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．４５	１．７３（ａ）	３９３

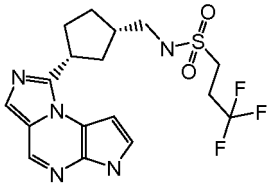
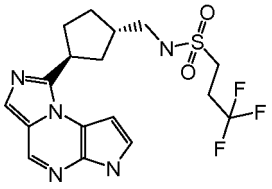
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－（ｃｉｓ－４－エチル－３－フルオロ－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号７からＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法１０、R_t＝１６．５分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．４６	１．７５（ａ）	３９３
１－（ｃｉｓ－４－（（アゼチジン－１－イルスルホニル）メチル）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（ジエチルアミンをアゼチジンに代えて実施例番号１、ステップＫに記載した条件、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２７、R_t＝１４．３分、ラセミ体］		ＡＡ．１．４７	１．７０（ａ）	３８９
１－（ｃｉｓ－４－（（アゼチジン－１－イルスルホニル）メチル）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（ジエチルアミンをアゼチジンに代えて実施例番号１、ステップＫに記載した条件、ステップ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２７、R_t＝１５．５分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．４８	１．７０（ａ）	３８９

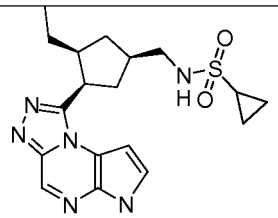
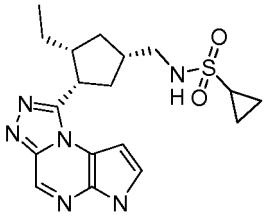
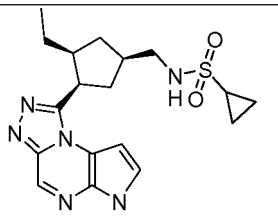
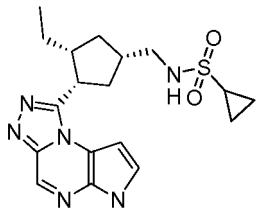
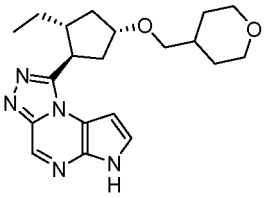
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－（３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルシクロペンチル）アニリン（調製番号８からＨＣＩを用いてのＴＴ、実施例番号５、ステップＣ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＨ、ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテートを用いてのＱ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２５、R_t＝８．０分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．４９	２．２７ （ａ）	３３２
Ｎ－（３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルシクロペンチル）アニリン（調製番号８からＨＣＩを用いてのＴＴ、実施例番号５、ステップＣ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＨ、ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテートを用いてのＱ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２５、R_t＝７．１分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．５０	２．２４ （ａ）	３３２
Ｎ－（３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン（調製番号８からＨＣＩを用いてのＴＴ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法１９、R_t＝１７．１分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．５１	１．９９ （ａ）	３３３
Ｎ－（３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン（調製番号８からＨＣＩを用いてのＴＴ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法１９、R_t＝１８．７分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．５２	２．０２ （ａ）	３３３

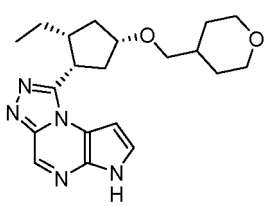
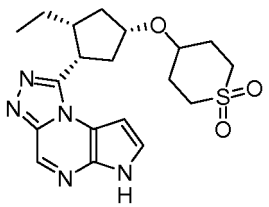
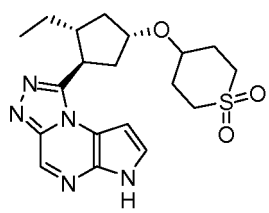
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
３－（ｃｉｓ－４－エチル－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロパンニトリル（調製番号９から炭素担持Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を用いてのW、ＨＣＩを用いてのＴＴ、M，実施例番号５、ステップC、ＨＡＴＵおよびＤＩＥＡからH、ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテートを用いてのQ、ＮａＯＨを用いてのD、ＨＣＩを用いてのE、シアノ酢酸、ＥＤＣおよびＤＩＥＡからHを用いて調製した） ［表２、方法２６、R_t＝８．９分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．５３	１．７３（ａ）	３３７
３－（ｃｉｓ－４－エチル－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロパンニトリル（調製番号９から炭素担持Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を用いてのW、ＨＣＩを用いてのＴＴ、M，実施例番号５、ステップC、ＨＡＴＵおよびＤＩＥＡからH、ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテートを用いてのQ、ＮａＯＨを用いてのD、ＨＣＩを用いてのE、シアノ酢酸、ＥＤＣおよびＤＩＥＡからHを用いて調製した） ［表２、方法２６、R_t＝１６．１分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．５４	１．７３（ａ）	３３７
１－（３－（ピラゾロ［３，４－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボニル）シクロプロパンカルボニトリル（調製番号１０から炭素担持Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を用いてのY、１－シアノシクロプロパンカルボン酸、ＨＡＴＵおよびＤＩＥＡからHを用いて調製した） ［表２、方法１０、R_t＝１８．６分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．５５	１．８１（ａ）	３３５

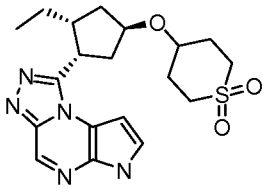
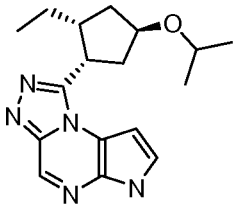
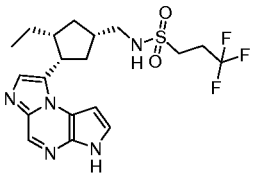
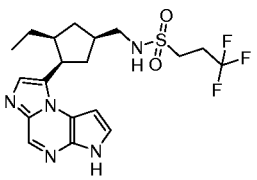
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
１－（３－（ピラゾロ［３，４－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）ピペリジン－１－カルボニル）シクロプロパンカルボニトリル（調製番号１０から炭素担持Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を用いてのＹ、１－シアノシクロプロパンカルボン酸、ＨＡＴＵおよびＤＩＥＡからＨを用いて調製した） ［表２、方法１０、R_t＝２１．６分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．５６	１．８３（ａ）	３３５
１－（－２－エチル－４－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＤから２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトアルデヒド（Ｂｉｏｆｉｎｅ）を用いてのＦＦＦ、Ｚ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法３３、R_t＝１１．２分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．５７	１．８５（ａ）	３８４
１－（－２－エチル－４－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エトキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＤから２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトアルデヒド（Ｂｉｏｆｉｎｅ）を用いてのＦＦＦ、Ｚ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法３３、R_t＝５．２分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．５８	１．９０（ａ）	３８４

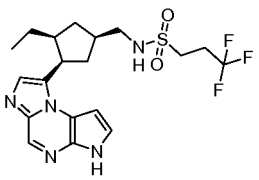
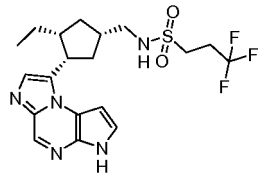
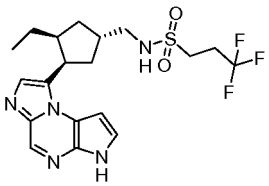
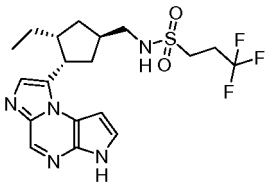
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノン（調製番号２５およびＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法３４、R_t＝９．７分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．５９	１．３４（ａ）	２７０
Ｎ－（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）シクロプロパンスルホンアミドおよびＮ－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）シクロプロパンスルホンアミド（実施例番号５ステップＣおよび調製番号Ｍ．１、ＨＡＴＵならびにＤＩＥＡからＨ；ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテートを用いてのＱ；シクロプロパンスルホニルクロリド［Ｍａｔｒｉｘ］を用いてのＫ；ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２１、R_t＝９．３分、または＝非検出］		ＡＡ．１．６０*	１．６７（ａ）	３６０
Ｎ－（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）シクロプロパンスルホンアミドおよびＮ－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）シクロプロパンスルホンアミド（実施例番号５ステップＣおよび調製番号Ｍ．１、ＨＡＴＵならびにＤＩＥＡからＨ；ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテートを用いてのＱ；シクロプロパンスルホニルクロリド［Ｍａｔｒｉｘ］を用いてのＫ；ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２１、R_t＝１１．６分、または＝非検出］		ＡＡ．１．６１*	１．７０（ａ）	３６０

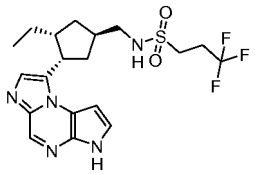
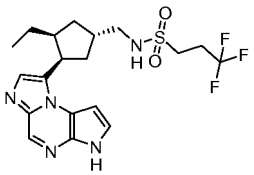
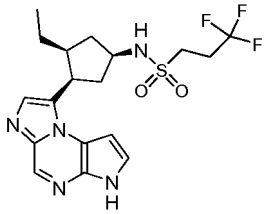
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
N－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミドおよびN－（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（実施例番号５ステップCおよび調製番号M．１、ＨＡＴＵならびにＤＩＥＡからＨ；ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテートを用いてのＱ；３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニルクロリド［Ｍａｔｒｉｘ］を用いてのＫ；ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法３３、R_t＝１１．８分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．６２*	１．９０ （ａ）	４１６
N－（（（１Ｓ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミドおよびN－（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（実施例番号５ステップCおよび調製番号M．１、ＨＡＴＵならびにＤＩＥＡからＨ；ローソン試薬および水銀（ＩＩ）トリフルオロアセテートを用いてのＱ；３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニルクロリド［Ｍａｔｒｉｘ］を用いてのＫ；ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法３３、R_t＝９分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．６３*	１．９３ （ａ）	４１６

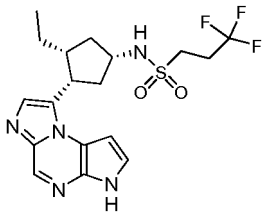
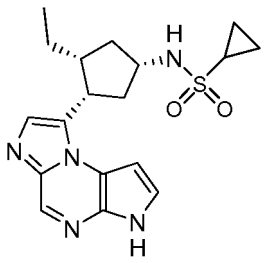
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
N－（（3－エチル－4－（6H－ピロロ［2，3－e］［1，2，4］トリアゾロ［4，3－a］ピラジン－1－イル）シクロペンチル）メチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号21ステップCおよびシクロプロパンスルホニルクロリド[Matrix]を用いてのK；TFAを用いてのQQQ；実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAからA；TEAを用いてのB；NaOHを用いてのDを用いて調製した） ［表2、方法5、R_t＝5．8分、旋光度＝正］	 または 	AA．1．64	1．61 （a）	389
N－（（3－エチル－4－（6H－ピロロ［2，3－e］［1，2，4］トリアゾロ［4，3－a］ピラジン－1－イル）シクロペンチル）メチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号21ステップCおよびシクロプロパンスルホニルクロリド[Matrix]を用いてのK；TFAを用いてのQQQ；実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAからA；TEAを用いてのB；NaOHを用いてのDを用いて調製した） ［表2、方法5、R_t＝11．4分、旋光度＝負］	 または 	AA．1．65	1．61 （a）	389
1－（2－エチル－4－（（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）メトキシ）シクロペンチル）－6H－ピロロ［2，3－e］［1，2，4］トリアゾロ［4，3－a］ピラジン（実施例番号22ステップDおよびテトラヒドロ－2H－ピラン－4－カルバルデヒド[J&W PharmLab]からFFF；NaOHを用いてのZ；実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAからA；TEAを用いてのB；NaOHを用いてのDを用いて調製した） ［表2、方法47、R_t＝8．7分、旋光度＝負］		AA．1．66	1．83 （a）	370

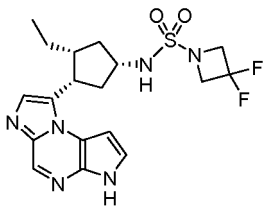
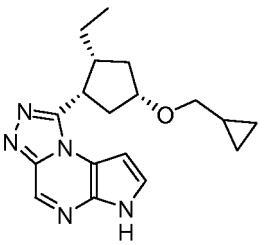
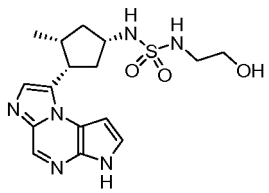
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
１－（２－エチル－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＤおよびテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルバルデヒド［Ｊ＆Ｗ　ＰｈａｒｍＬａｂ］からＦＦＦ；ＮａＯＨを用いてのＺ；実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ；ＴＥＡを用いてのＢ；ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法４７、R_t＝１３．８分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．６７	１．７９（ａ）	３７０
１－（２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１，１－ジオキシド－４－イルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＤおよびジヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４（３Ｈ）－オンからＦＦＦ；ｍＣＰＢＡを用いてのＬＬＬ；ＮａＯＨを用いてのＺ；実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ；ＤＩＥＡを用いてのＢ；ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法４８、R_t＝１７．１分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．６８	１．６７（ａ）	４０４
１－（２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１，１－ジオキシド－４－イルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＤおよびジヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４（３Ｈ）－オンからＦＦＦ；ｍＣＰＢＡを用いてのＬＬＬ；ＮａＯＨを用いてのＺ；実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ；ＤＩＥＡを用いてのＢ；ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法４８、R_t＝１１．６分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．６９	１．６９（ａ）	４０４

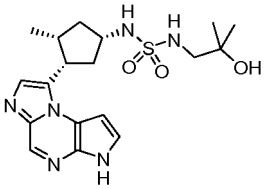
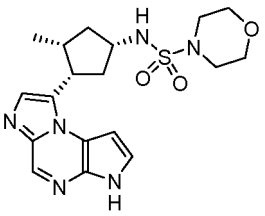
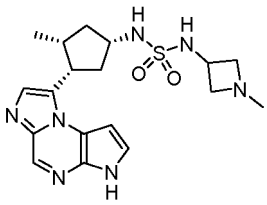
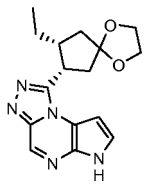
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
１－（２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン１，１－ジオキシド－４－イルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例２２ステップCから４－ニトロ安息香酸を用いてのＩＩ；ＳＳ；ＶＶ；ジヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４（３Ｈ）－オンを用いてのＦＦＦ；ｍＣＰＢＡを用いてのＬＬＬ；ＮａＯＨを用いてのＺ；実施例番号１ステップD、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ；ＤＩＥＡを用いてのＢ；ＮａＯＨを用いてのDを用いて調製した） ［表２、方法３２、R_t＝１７．３分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．７０	１．６６（ａ）	４０４
１－（２－エチル－４－イソプロポキシシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例２２ステップCから４－ニトロ安息香酸を用いてのＩＩ；ＳＳ；ＶＶ；アセトンを用いてのＦＦＦ；ＮａＯＨを用いてのＺ；実施例番号１ステップD、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ；ＤＩＥＡを用いてのＢ；ＮａＯＨを用いてのDを用いて調製した） ［表２、方法２８、R_t＝７．１分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．７１	１．８５（ａ）	３１４
Ｎ－（（３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）メチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（調製番号２２ステップCからジベンジルアミンおよびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$を用いてのＸ；ＨＣＩを用いてのＴＴ；トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのR、実施例番号３ステップＥを用いてのＳ；ＴＦＡを用いてのＥ；ローソン試薬を用いてのＴ；ＮａＯＨを用いてのＤ；ＫＫ；炭素担持Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を用いてのＹ；３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニルクロリド［Ｍａｔｒｉｘ］を用いてのＫ；NH_4OHを用いてのＬＬを用いて調製した） ［表２、方法４９R_t＝２４．９分次いで５０、R_t＝８．６分、旋光度＝負］	 または 	ＡＡ．１．７２	１．９６（ａ）	４４４

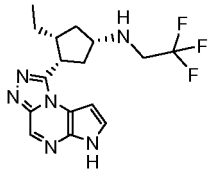
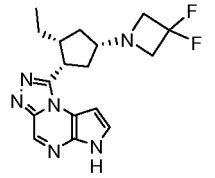
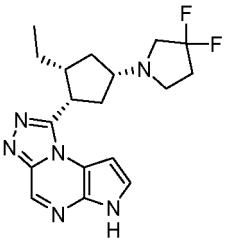
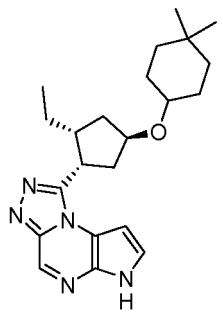
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－（（３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）メチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（調製番号２２ステップＣからジベンジルアミンおよびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$を用いてのＸ；ＨＣＩを用いてのＴＴ；トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのＲ、実施例番号３ステップＥを用いてのＳ；ＴＦＡを用いてのＥ；ローソン試薬を用いてのＴ；ＮａＯＨを用いてのＤ；ＫＫ；炭素担持Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を用いてのＹ；３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニルクロリド［Ｍａｔｒｉｘ］を用いてのＫ；NH_4OHを用いてのＬＬを用いて調製した） ［表２、方法４９、R_t＝１５分次いで５０、R_t＝８．７分、旋光度＝正］	 または 	ＡＡ．１．７３	１．９６（ａ）	４４４
Ｎ－（（３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）メチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（調製番号２２ステップＣからジベンジルアミンおよびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$を用いてのＸ；ＨＣＩを用いてのＴＴ；トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのＲ、実施例番号３ステップＥを用いてのＳ；ＴＦＡを用いてのＥ；ローソン試薬を用いてのＴ；ＮａＯＨを用いてのＤ；ＫＫ；炭素担持Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を用いてのＹ；３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニルクロリド［Ｍａｔｒｉｘ］を用いてのＫ；NH_4OHを用いてのＬＬを用いて調製した） ［表２、方法４９、R_t＝２０．７分次いで５０、R_t＝９．５分、旋光度＝正］	 または 	ＡＡ．１．７４	１．９６（ａ）	４４４

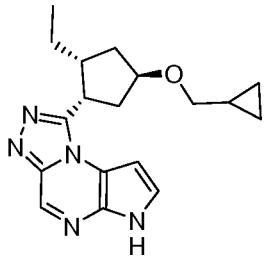
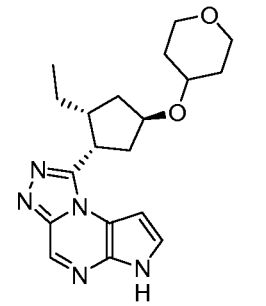
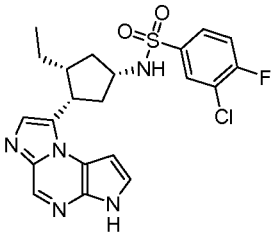
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－（（３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）メチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（調製番号２２ステップＣからジベンジルアミンおよびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$を用いてのＸ；ＨＣＩを用いてのＴＴ；トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのＲ、実施例番号３ステップＥを用いてのＳ；ＴＦＡを用いてのＥ；ローソン試薬を用いてのＴ；ＮａＯＨを用いてのＤ；ＫＫ；炭素担持Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を用いてのＹ；３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニルクロリド［Ｍａｔｒｉｘ］を用いてのＫ；NH_4OHを用いてのＬＬを用いて調製した） ［表２、方法４９、R_t＝２６．５分次いで５０、R_t＝９分、旋光度＝負］	 または 	ＡＡ．１．７５	１．９７（ａ）	４４４
Ｎ－（３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（実施例番号２２ステップＢからジベンジルアミンを用いてのＸ；ＨＣＩを用いてのＴＴ；トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのＲ、実施例番号３ステップＥを用いてのＳ；ＴＦＡを用いてのＥ；ローソン試薬を用いてのＴ；ＮａＯＨを用いてのＤ、Ｙ、３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（ＭａｔｒｉｘおよびＤＩＥＡ）を用いてのＫを用いて調製した） ［表２、方法３１、R_t＝１６．９分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．７６	１．９４（ａ）	４３０

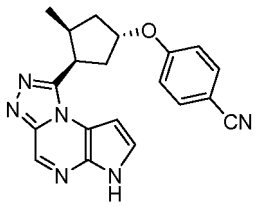
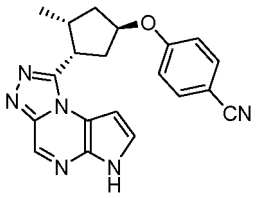
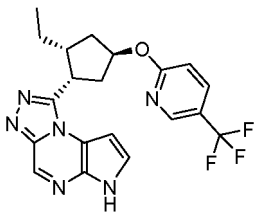
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－（３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（実施例番号２２ステップＢからジベンジルアミンを用いてのＸ；ＨＣＩを用いてのＴＴ；トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのＲ、実施例番号３ステップＥを用いてのＳ；ＴＦＡを用いてのＥ；ローソン試薬を用いてのＴ；ＮａＯＨを用いてのＤ、Ｙ、３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘおよびｄｉｅａ）を用いてのＫを用いて調製した） ［表２、方法３１、R_t＝２４分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．７７	１．９４（ａ）	４３０
Ｎ－（３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（実施例番号２２ステップＢからジベンジルアミンを用いてのＸ；ＨＣＩを用いてのＴＴ；トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのＲ、実施例番号３ステップＥを用いてのＳ；ＴＦＡを用いてのＥ；ローソン試薬を用いてのＴ；ＮａＯＨを用いてのＤ、Ｙ、シクロプロパンスルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）およびｄｉｅａを用いてのＫを用いて調製した） ［表２、方法１２、R_t＝１５分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．７８	１．７３（ａ）	３７４

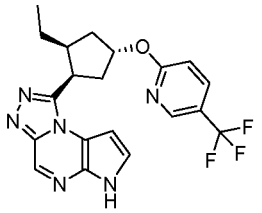
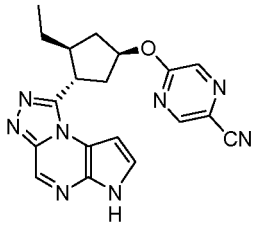
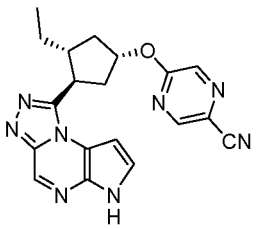
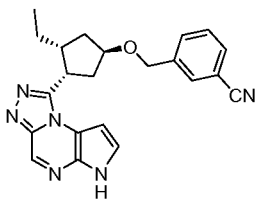
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－（３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）－３，３－ジフルオロアゼチジン－１－スルホンアミド（実施例番号２２ステップＢからジベンジルアミンを用いてのＸ；ＨＣＩを用いてのＴＴ；トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのＲ、実施例番号３ステップＥを用いてのＳ；ＴＦＡを用いてのＥ；ローソン試薬を用いてのＴ；ＮａＯＨを用いてのＤ、Ｙ、ＺＺ、３，３－ジフルオロアゼチジン塩酸塩およびＴＥＡを用いてのＡＡＡを用いて調製した） ［表２、方法４０、R_t＝１５．８分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．７９	１．８４ （ａ）	４２５
１－（４－（シクロプロピルメトキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＤおよびシクロプロパンカルボキサルデヒドからＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法３８、R_t＝１３．１分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．８０	１．９０ （ａ）	３２６
Ｎ－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－２－ヒドロキシエチルアミノ－１－スルホンアミド（実施例番号２５ステップＲからＮａＯＨを用いてのＤ、ＬＬを用いて調製した） ［表２、方法３２、R_t＝２０．２分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．８１	１．２１	３７９

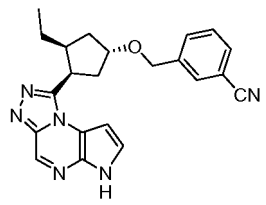
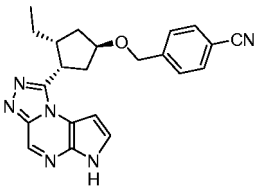
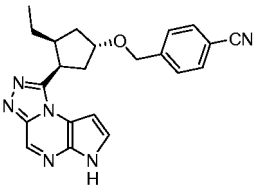
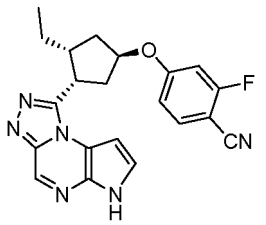
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－２－メチル－２－ヒドロキシプロピルアミノ－１－スルホンアミド（実施例番号２５ステップＲおよび２－メチル－２－ヒドロキシプロピルアミンからＡＡＡ、ＮａＯＨを用いてのＤ、ＬＬを用いて調製した） ［表２、方法３６、R_t＝１２．４分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．８２	１．３８	４０７
Ｎ－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）モルホリン－４－スルホンアミド（実施例番号２５ステップＲおよびモルホリンからＡＡＡ、ＬＬを用いて調製した） ［表２、方法３７、R_t＝１６．４分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．８３	１．５３	４０５
Ｎ－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３－アミノ－１－Ｎ－メチルアゼチジン－１－スルホノ尿素（実施例番号２５ステップＲおよび３－アミノ－１－Ｎ－メチルアゼチジンからＡＡＡ、ＬＬを用いて調製した） ［表２、方法３７、R_t＝１６．９分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．８４	１．１４	４０４
１－（８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－イル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（調製番号２５ステップＤおよびＮａＯＨからＤを用いて調製した） ［表２、方法１２、R_t＝９．９分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．８５	１．５２（ａ）	３１４

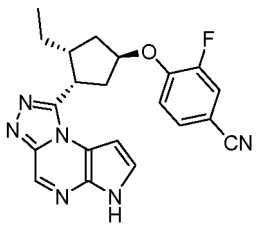
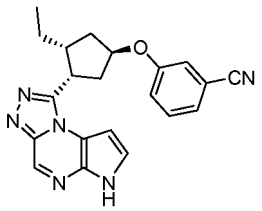
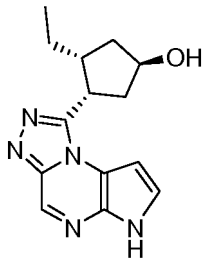
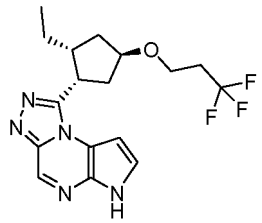
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）シクロペンタンアミン（調製番号２５および２，２，２－トリフルオロエタンアミンからＸ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法３１、R_t＝１６．９分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．８６	１．６２（ａ）	３５３
１－（４－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（調製番号２５および３，３－ジフルオロアゼチジン塩酸塩［Ｍａｔｒｉｘ］からＸ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２１、R_t＝９．４分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．８７	１．５７（ａ）	３４７
１－（４－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（調製番号２５および３，３－ジフルオロピロリジン塩酸塩からＸ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２０、R_t＝９．５分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．８８	１．６０（ａ）	３６１
１－（４－（４，４－ジメチルシクロヘキシルオキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＣから４－ニトロ安息香酸を用いてのＩＩ、ＮａＯＨを用いてのＳＳ、ＶＶ、４，４－ジメチルシクロヘキサノンを用いてのＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法４１、R_t＝１０．５分旋光度＝負］		ＡＡ．１．８９	２．４５（ｂ）	３８２

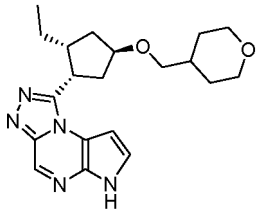
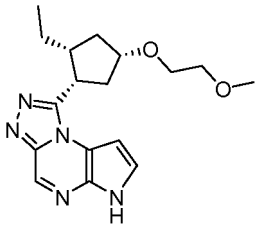
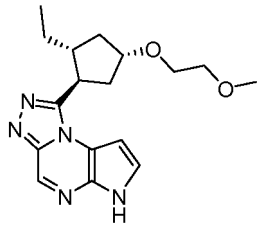
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
１－（４－（シクロプロピルメトキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＣから４－ニトロ安息香酸を用いてのＩＩ、ＮａＯＨを用いてのＳＳ、ＶＶ、シクロプロパンカルボキサルデヒドを用いてのＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法４２、R_t＝６．８分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．９０	１．８９（ｂ）	３２６
１－（２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＣから４－ニトロ安息香酸を用いてのＩＩ、ＮａＯＨを用いてのＳＳ、ＶＶ、テトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オンを用いてのＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからのＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法３３、R_t＝７．６分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．９１	１．６３（ｂ）	３５６
３－クロロ－Ｎ－（３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）－４－フルオロベンゼンスルホンアミド（実施例番号２２ステップＢからジベンジルアミンを用いてのＸ、ＨＣＩを用いてのＴＴ、トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのＲ、実施例番号３ステップＥを用いてのＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、ローソン試薬を用いてのＴ、ＮａＯＨを用いてのＤ、Ｙ、３－クロロ－４－フルオロベンゼンスルホニルクロリド［Ｌａｎｃａｓｔｅｒ］およびＤＩＥＡを用いてのＫを用いて調製した） ［表２、方法１９、R_t＝２４．２分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．９２	２．１１（ａ）	４６２

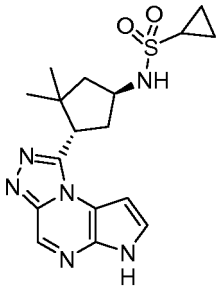
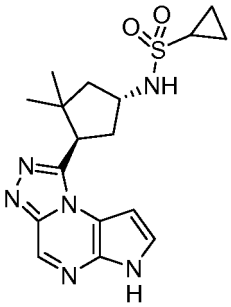
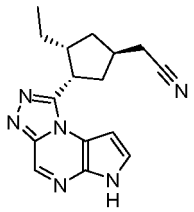
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
４－（３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ベンゾニトリル（実施例番号７、ステップＧからＰ、４－メトキシベンジル－２，２，２－トリクロロアセトイミデートを用いてのＥＥ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－ｐ－ベンゾキノンを用いてのＦＦ、ヒドロキシベンゾニトリルを用いてのＩＩ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法１７、R_t＝２５．７分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．９３	１．９４（ｂ）	４３０
４－（３－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ベンゾニトリル（実施例番号７、ステップＧからＰ、４－メトキシベンジル－２，２，２－トリクロロアセトイミデートを用いてのＥＥ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－ｐ－ベンゾキノンを用いてのＦＦ、ヒドロキシベンゾニトリルを用いてのＩＩ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法１７、R_t＝１４．７分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．９４	１．９４（ｂ）	４３０
１－（２－エチル－４－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－オールおよび調製番号ＦＦ．１からＩＩ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２１、R_t＝８分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．９５	２．３３（ｂ）	４１７

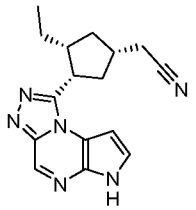
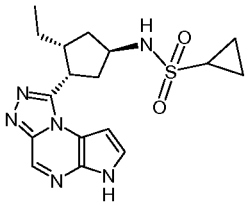
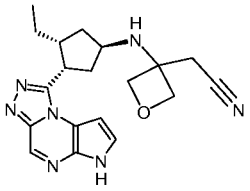
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
１－（２－エチル－４－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－オールおよび調製番号ＦＦ．１からＩＩ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２１、R_t＝５．３分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．９６	２．３３ （ｂ）	４１７
５－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ピラジン－２－カルボニトリル（調製番号ＪＪ．１からＬＬを用いて調製した） ［表２、方法４３、R_t＝１９．９分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．９７	１．９９ （ｂ）	３７５
５－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ピラジン－２－カルボニトリル（調製番号ＪＪ．１からＬＬを用いて調製した） ［表２、方法４３、R_t＝１８．３分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．９８	２．０１ （ｂ）	３７５
３－（（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）メチル）ベンゾニトリル（３－（ブロモメチル）ベンゾニトリルおよび調製番号ＳＳ．１からＪＪ、ＴＦＡおよび水酸化アンモニウムを用いてのＬＬを用いて調製した） ［表２、方法３４、R_t＝１１．９分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．９９	２．０５ （ｂ）	３８７

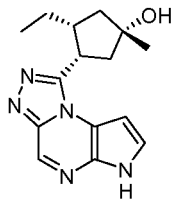
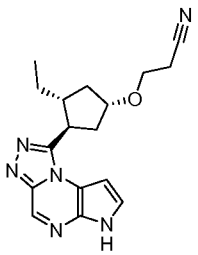
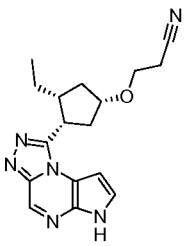
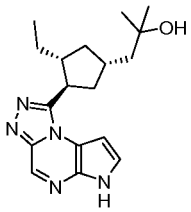
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
３－（（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）メチル）ベンゾニトリル（３－（ブロモメチル）ベンゾニトリルおよび調製番号ＳＳ．１からＪＪ、ＴＦＡおよび水酸化アンモニウムを用いてのＬＬを用いて調製した） ［表２、方法３４、R_t＝１５．１分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１００	２．０５（ｂ）	３８７
４－（（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）メチル）ベンゾニトリル（４－（ブロモメチル）ベンゾニトリルおよび調製番号ＳＳ．１からＪＪ、ＴＦＡおよび水酸化アンモニウムを用いてのＬＬを用いて調製した） ［表２、方法３４、R_t＝１３．４分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１０１	２．０４（ｂ）	３８７
４－（（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）メチル）ベンゾニトリル（４－（ブロモメチル）ベンゾニトリルおよび調製番号ＳＳ．１からＪＪ、ＴＦＡおよび水酸化アンモニウムを用いてのＬＬを用いて調製した） ［表２、方法３４、R_t＝１６．９分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１０２	２．０４（ｂ）	３８７
４－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）－２－フルオロベンゾニトリル（２－フルオロ－４－ヒドロキシベンゾニトリルおよび実施例番号４ステップＪからＩＩ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法５、R_t＝７．７分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１０３	２．０８（ｂ）	３９１

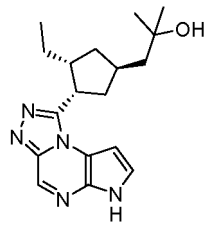
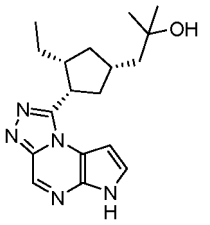
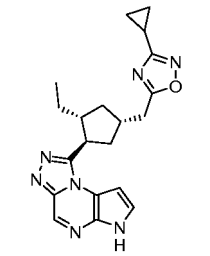
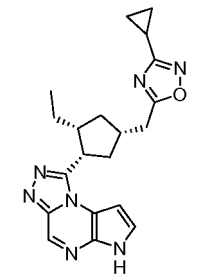
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ESI＋(M＋H)$^+$
４－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）－３－フルオロベンゾニトリル（３－フルオロ－４－ヒドロキシベンゾニトリルおよび実施例番号４ステップＪからＩＩ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法４４、R_t＝１２．５分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１０４	２．１２ （ｂ）	３９１
３－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ベンゾニトリル（３－ヒドロキシベンゾニトリルおよび実施例番号４ステップＪからＩＩ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法３３、R_t＝１２．１分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１０５	２．０９ （ｂ）	３７３
３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール（安息香酸および実施例番号４ステップＪからＩＩ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法４５、R_t＝９．１分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１０６	１．４６ （ｂ）	２７２
１－（２－エチル－４－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（調製番号ＵＵ．１から３，３，３－トリフルオロプロパノールを用いてのＥＥ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法４６、R_t＝８．１分］		ＡＡ．１．１０７	２．０４ （ｂ）	３６８

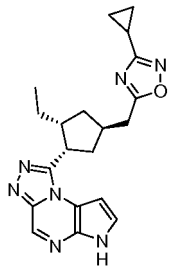
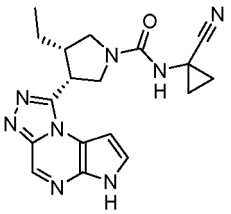
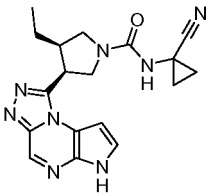
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
１－（２－エチル－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＤおよびテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルバルデヒド［Ｐｈａｒｍａｃｏｒｅ］からＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法４７、R_t＝１０分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１０８	１．７９（ｂ）	３７０
１－（２－エチル－４－（２－メトキシエトキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＤおよび２－メトキシアセトアルデヒド［ＢＢＢ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ］からＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法４４、R_t＝１１．７分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１０９	１．６７（ｂ）	３３０
１－（２－エチル－４－（２－メトキシエトキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＤおよび２－メトキシアセトアルデヒド［ＢＢＢ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ］からＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法４４、R_t＝５．６分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１１０	１．７０（ｂ）	３３０

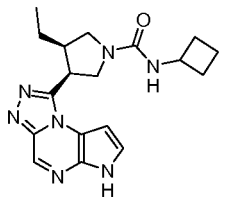
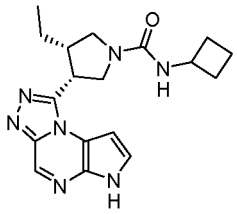
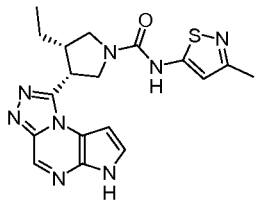
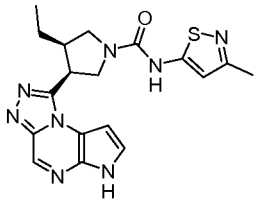
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－（（１Ｒ，４Ｒ）－３，３－ジメチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミドおよびＮ－（（１Ｓ，４Ｓ）－３，３－ジメチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（ＷＯ２００９１５２１３３Ａ１における通りに調製した） ［表２、方法５４、R_t＝１２．４分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１１１	１．５９（ｂ）	３７５
Ｎ－（（１Ｒ，４Ｒ）－３，３－ジメチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミドおよびＮ－（（１Ｓ，４Ｓ）－３，３－ジメチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（ＷＯ２００９１５２１３３Ａ１における通りに調製した） ［表２、方法５４、R_t＝１６．９分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１１２	１．５９（ｂ）	３７５
２－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル（調製番号２５、ステップＥおよびジエチルシアノメチルホスホネートからＩＩＩ；ＢＢＢＢ；Ｗ．１を用いて調製した） ［表２、方法３３、R_t＝９．６分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１１３	１．５８（ｂ）	２９５

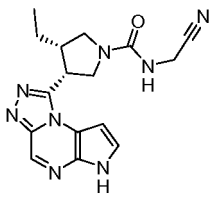
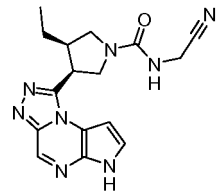
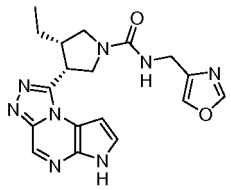
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
２－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセトニトリル（調製番号２５、ステップＥおよびジエチルシアノメチルホスホネートからＩＩＩ；ＢＢＢＢ；Ｗ．１を用いて調製した） ［表２、方法３３、R_t＝１１．８分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１１４	１．５８（ａ）	２９５
Ｎ－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号２５およびＮａＯＨからＤ、ＫＫ、$NaBH_4$を用いてのＰ、ＩＩＩＩ、NaN_3を用いてのＪＪＪＪ、ＵＵＵＵ、シクロプロピルスルホニルクロリド［Ｍａｔｒｉｘ］を用いてのＫ、ＬＬを用いて調製した） ［表２、方法５６、R_t＝１２．２分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１１５	１．４３（ａ）	３７５
２－（３－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）オキセタン－３－イル）アセトニトリル（調製番号２５およびＮａＯＨからＤ、ＫＫ、$NaBH_4$を用いてのＰ、ＩＩＩＩ、NaN_3を用いてのＪＪＪＪ、ＵＵＵＵ、２－（オキセタン－３－イリデン）アセトニトリル［Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ、２０１０年、５３巻（８号）３２２７－３２４６頁に記載されている通りに調製した］を用いてのＹＹＹ、ＬＬを用いて調製した） ［表２、方法５、R_t＝１７．２分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１１６	１．２７（ａ）	３６６

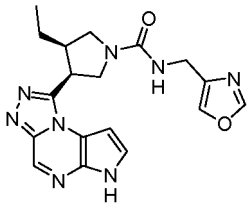
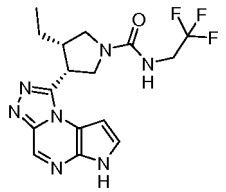
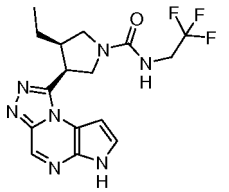
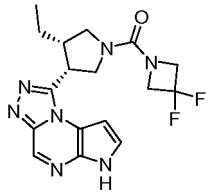
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
３－エチル－１－メチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール（実施例番号３５、ステップGおよびＭｅＬｉからＺＺＺ、ＬＬを用いて調製した） ［表２、方法３３、R_t＝７．６分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１１７	１．５９ （ａ）	２８６
３－（３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）プロパンニトリル（実施例番号２２、ステップC、アクリロニトリルおよびＤＢＵからＹＹＹ、ＮａＯＨを用いてのZ、実施例番号１、ステップDを用いてのA、$SOCl_2$およびＴＥＡを用いてのB、およびＮａＯＨを用いてのDを用いて調製した） ［表２、方法６０、R_t＝１０．９分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１１８	１．７０ （ａ）	３２５
３－（３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）プロパンニトリル（実施例番号２２、ステップC、アクリロニトリルおよびＤＢＵからＹＹＹ、ＮａＯＨを用いてのZ、実施例番号１、ステップDを用いてのA、$SOCl_2$およびＴＥＡを用いてのB、およびＮａＯＨを用いてのDを用いて調製した） ［表２、方法６０、R_t＝１５．０分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１１９	１．６９ （ａ）	３２５
エチル２－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（調製番号ＡＡＡＡ．１および炭素担持$PdOH_2$からW、ならびにCH_3MgCl_2を用いてのＺＺを用いて調製した） ［表２、方法４０、R_t＝６．０分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１２０	１．７５ （ａ）	３２８

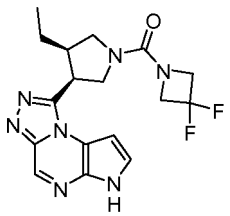
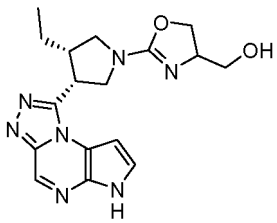
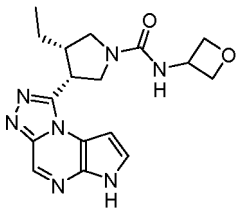
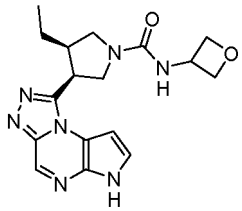
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
エチル２－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（調製番号ＡＡＡＡ．１および炭素担持ＰｄＯＨ$_2$からＷ、ならびにＣＨ$_3$ＭｇＣｌ$_2$を用いてのＺＺを用いて調製した） ［表２、方法４０、R_t＝１０．３分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１２１	１．７２（ａ）	３２８
エチル２－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（調製番号ＡＡＡＡ．１および炭素担持ＰｄＯＨ$_2$からＷ、ならびにＣＨ$_3$ＭｇＣｌ$_2$を用いてのＺＺを用いて調製した） ［表２、方法４０、R_t＝１４．８分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１２２	１．７２（ａ）	３２８
エチル２－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（調製番号ＡＡＡＡ．１および炭素担持ＰｄＯＨ$_2$からＷ、ならびに（Ｚ）－Ｎ’－ヒドロキシシクロプロパンカルボキシミドアミド［Ｔｙｇｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ］を用いてのＤＤＤＤを用いて調製した） ［表２、方法６１、R_t＝２７．５分、または＝非検出］		ＡＡ．１．１２３	１．９５（ａ）	３７８
エチル２－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（調製番号ＡＡＡＡ．１および炭素担持ＰｄＯＨ$_2$からＷ、ならびに（Ｚ）－Ｎ’－ヒドロキシシクロプロパンカルボキシミドアミド［Ｔｙｇｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ］を用いてのＤＤＤＤを用いて調製した） ［表２、方法６１、R_t＝２９．４分、または＝非検出］		ＡＡ．１．１２４	１．９５（ａ）	３７８

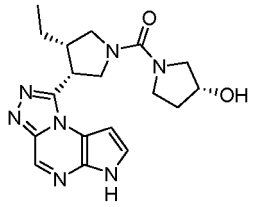
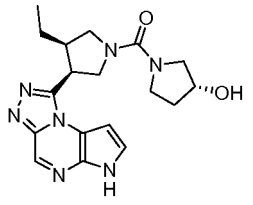
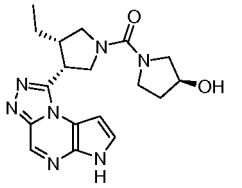
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
エチル２－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（調製番号ＡＡＡＡ．１および炭素担持$PdOH_2$からＷ、ならびに（Ｚ）－Ｎ’－ヒドロキシシクロプロパンカルボキシミドアミド［Ｔｙｇｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ］を用いてのＤＤＤＤを用いて調製した） ［表２、方法６１、R_t＝３２．８分、または＝非検出］		ＡＡ．１．１２５	１．９５（ａ）	３７８
（ｃｉｓ）－Ｎ－（１－シアノシクロプロピル）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（実施例番号３６、ステップＦ、ＣＤＩおよび１－アミノシクロプロパンカルボニトリル塩酸塩［Ａｓｔａｔｅｃｈ］からＪ．１、ならびにNa_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６２、R_t＝１１．２分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１２６	１．４７（ａ）	３６５
（ｃｉｓ）－Ｎ－（１－シアノシクロプロピル）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（実施例番号３６、ステップＦ、ＣＤＩおよび１－アミノシクロプロパンカルボニトリル塩酸塩［Ａｓｔａｔｅｃｈ］からＪ．１、ならびにNa_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６２、R_t＝１３．７分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１２７	１．４５（ａ）	３６５

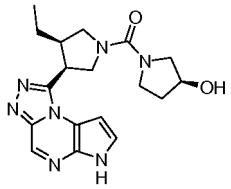
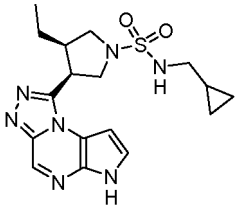
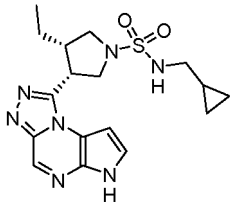
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（ｃｉｓ）－Ｎ－シクロブチル－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（実施例番号３６、ステップＦ、ＣＤＩおよびシクロブタンアミンからＪ．１、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法３４、R_t＝８．６分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１２８	１．５８ （ａ）	３５４
（ｃｉｓ）－Ｎ－シクロブチル－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（実施例番号３６、ステップＦ、ＣＤＩおよびシクロブタンアミンからＪ．１、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法３４、R_t＝１１．２分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１２９	１．６０ （ａ）	３５４
（ｃｉｓ）－３－エチル－Ｎ－（３－メチルイソチアゾール－５－イル）－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（実施例番号３６、ステップＦ、ＣＤＩおよび３－メチルイソチアゾール－５－アミン塩酸塩からＪ．１、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６３、R_t＝１０．５分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１３０	１．５６ （ａ）	３９７
（ｃｉｓ）－３－エチル－Ｎ－（３－メチルイソチアゾール－５－イル）－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（実施例番号３６、ステップＦ、ＣＤＩおよび３－メチルイソチアゾール－５－アミン塩酸塩からＪ．１、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６３、R_t＝１３．４分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１３１	１．５６ （ａ）	３９７

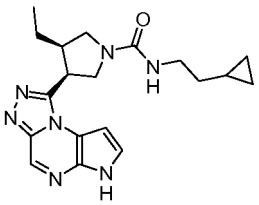
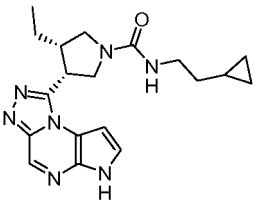
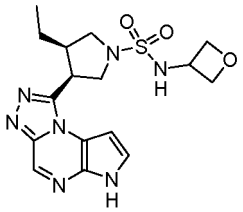
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
（ｃｉｓ）－Ｎ－（シアノメチル）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（実施例番号３６、ステップＦ、ＣＤＩおよび２－アミノアセトニトリルからＪ．１、ならびにNa_2CO_3を用いてのＤ．２を用いて調製した） ［表２、方法６４、R_t＝１１．０分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１３２	１．４２（ａ）	３３９
（ｃｉｓ）－Ｎ－（シアノメチル）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（実施例番号３６、ステップＦ、ＣＤＩおよび２－アミノアセトニトリルからＪ．１、ならびにNa_2CO_3を用いてのＤ．２を用いて調製した） ［表２、方法６４、R_t＝１３．３分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１３３	１．４２（ａ）	３３９
（ｃｉｓ）－３－エチル－Ｎ－（オキサゾール－４－イルメチル）－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（実施例番号３６、ステップＦ、ＣＤＩおよびオキサゾール－４－イルメタンアミン塩酸塩［Ｊ＆Ｗ Ｐｈａｒｍｌａｂ］からＪ．１、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６５、R_t＝１０．６分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１３４	１．４４（ａ）	３８１

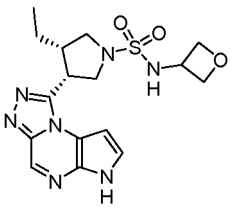
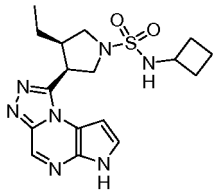
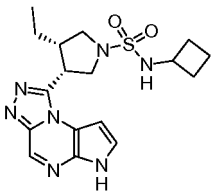
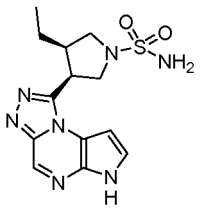
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（ｃｉｓ）－３－エチル－Ｎ－（オキサゾール－４－イルメチル）－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（実施例番号３６、ステップＦ、ＣＤＩおよびオキサゾール－４－イルメタンアミン塩酸塩［Ｊ＆Ｗ　Ｐｈａｒｍｌａｂ］からＪ．１、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６５、R_t＝１１．８分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１３５	１．４４（ａ）	３８１
（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミド（実施例番号３６、ステップＦ、ＣＤＩおよび２，２，２－トリフルオロエタンアミンからＪ．１、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法５５、R_t＝１４．５分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１３６	１．６２（ａ）	３８２
（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミド（実施例番号３６、ステップＦ、ＣＤＩおよび２，２，２－トリフルオロエタンアミンからＪ．１、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法５５、R_t＝１７．３分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１３７	１．６２（ａ）	３８２
（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）メタノン（調製番号ＥＥＥＥ．１およびＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６４、R_t＝１１．４分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１３８	１．６５（ａ）	３７６

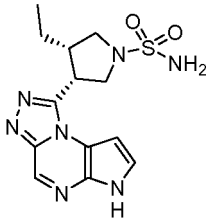
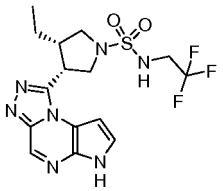
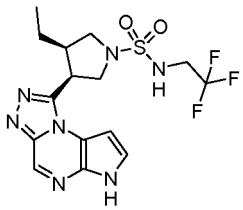
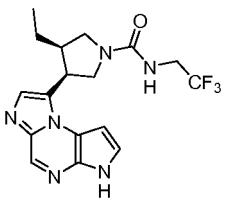
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）メタノン（調製番号ＥＥＥＥ．１およびＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６４、R_t＝１２．９分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１３９	１．６５（ａ）	３７６
（ｃｉｓ）－３－エチル－Ｎ－（オキセタン－３－イル）－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（実施例番号３６、ステップＦ、ＣＤＩおよびオキセタン－３－アミン［Ｓｙｎｔｈｏｎｉｘ］からＪ．１、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６５、R_t＝７．１分、または＝ラセミ体］		ＡＡ．１．１４０	１．３４（ａ）	３５６
（ｃｉｓ）－３－エチル－Ｎ－（オキセタン－３－イル）－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（実施例番号３６、ステップＦ、ＣＤＩおよびオキセタン－３－アミン［Ｓｙｎｔｈｏｎｉｘ］からＪ．１、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６５、R_t＝１１．７分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１４１	１．４３（ａ）	３５６
（ｃｉｓ）－３－エチル－Ｎ－（オキセタン－３－イル）－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（実施例番号３６、ステップＦ、ＣＤＩおよびオキセタン－３－アミン［Ｓｙｎｔｈｏｎｉｘ］からＪ．１、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６５、R_t＝１３．３分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１４２	１．４２（ａ）	３５６

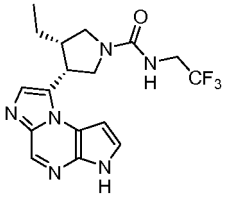
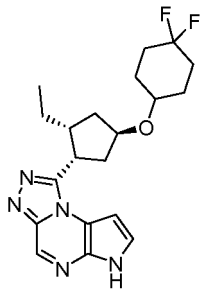
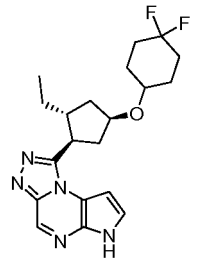
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メタノン（実施例番号３６、ステップＦから（Ｒ）－ピロリジン－３－オールを用いてのＥＥＥ、およびＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６４、R_t＝１０．１分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１４３	１．４４ （ａ）	３７０
（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メタノン（実施例番号３６、ステップＦ、（Ｒ）－ピロリジン－３－オールからのＥＥＥＥ、およびＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６４、R_t＝１１．８分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１４４	１．４２ （ａ）	３７０
（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メタノン（実施例番号３６、ステップＦから（Ｓ）－ピロリジン－３－オールを用いてのＥＥＥＥ、およびＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６７、R_t＝１１．９分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１４５	１．４０ （ａ）	３７０

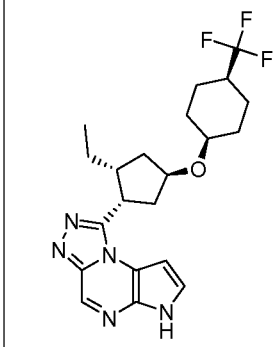
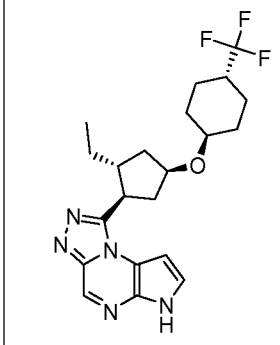
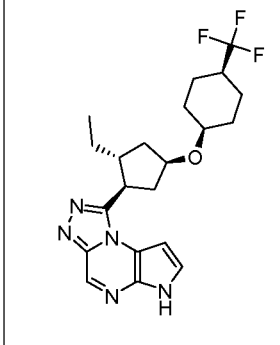
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メタノン（実施例番号３６、ステップＦ、（Ｓ）－ピロリジン－３－オールからのＥＥＥＥ、およびＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６７、R_t＝１３．９分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１４６	１．４２（ａ）	３７０
（ｃｉｓ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－スルホンアミド（シクロプロピルメタンアミンおよびＴＥＡからＺＺ、実施例番号３６、ステップＦを用いてのＡＡＡ、およびＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）。 ［表２、方法３３、R_t＝１０．０分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１４７	１．８０（ａ）	３９０
（ｃｉｓ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－スルホンアミド（シクロプロピルメタンアミンおよびＴＥＡからＺＺ、実施例番号３６、ステップＦを用いてのＡＡＡ、およびＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）。 ［表２、方法３３、R_t＝１４．０分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１４８	１．７８（ａ）	３９０

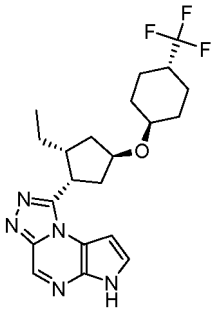
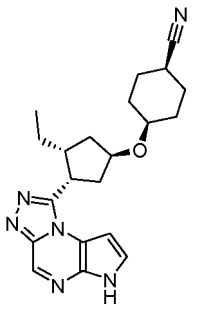
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（ｃｉｓ）－Ｎ－（２－シクロプロピルエチル）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（実施例番号３６、ステップＦ、ＣＤＩおよび２－シクロプロピルエタンアミン［Ｏａｋｗｏｏｄ］からＪ．１、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）。 ［表２、方法３３、R_t＝６．８分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１４９	１．６９（ａ）	３６８
（ｃｉｓ）－Ｎ－（２－シクロプロピルエチル）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキサミド（実施例番号３６、ステップＦ、ＣＤＩおよび２－シクロプロピルエタンアミン［Ｏａｋｗｏｏｄ］からＪ．１、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）。 ［表２、方法３３、R_t＝９．３分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１５０	１．７０（ａ）	３６８
（ｃｉｓ）－３－エチル－Ｎ－（オキセタン－３－イル）－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－スルホンアミド（オキセタン－３－アミン［Ｓｙｎｔｈｏｎｉｘ］およびＴＥＡからＺＺ、実施例番号３６、ステップＦを用いてのＡＡＡ、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）。 ［表２、方法１１、R_t＝６．６分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１５１	１．５８（ａ）	３９２

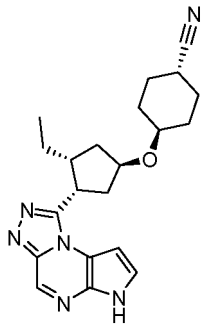
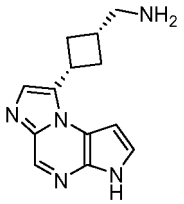
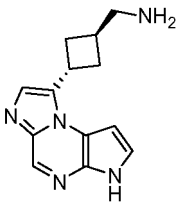
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（ｃｉｓ）－３－エチル－Ｎ－（オキセタン－３－イル）－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－スルホンアミド（オキセタン－３－アミン［Ｓｙｎｔｈｏｎｉｘ］およびＴＥＡからＺＺ、実施例番号３６、ステップＦを用いてのＡＡＡ、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）。 ［表２、方法１１、R_t＝１０．８分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１５２	１．５８（ａ）	３９２
（ｃｉｓ）－Ｎ－シクロブチル－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－スルホンアミド（シクロブタンアミンおよびＴＥＡからのＺＺ、実施例番号３６、ステップＦを用いてのＡＡＡ、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）。 ［表２、方法３３、R_t＝９．５分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１５３	１．７９（ａ）	３９０
（ｃｉｓ）－Ｎ－シクロブチル－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－スルホンアミド（シクロブタンアミンおよびＴＥＡからのＺＺ、実施例番号３６、ステップＦを用いてのＡＡＡ、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）。 ［表２、方法３３、R_t＝１２．７分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１５４	１．７９（ａ）	３９０
（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－スルホンアミド（２－アミノアセトニトリルおよびＴＥＡからのＺＺ、実施例番号３６、ステップＦを用いてのＡＡＡ、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）。 ［表２、方法６８、R_t＝４．９分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１５５	１．４８（ａ）	３３６

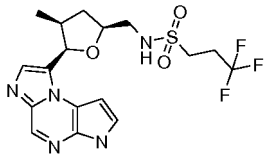
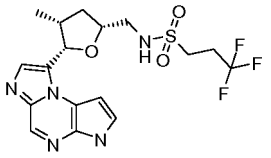
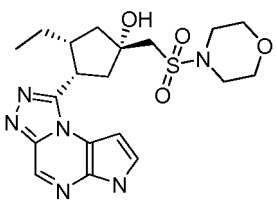
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－スルホンアミド（２－アミノアセトニトリルおよびＴＥＡからのＺＺ、実施例番号３６、ステップＦを用いてのＡＡＡ、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）。 ［表２、方法６８、R_t＝１０．４分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１５６	１．４８ （ａ）	３３６
（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－スルホンアミド（２，２，２－トリフルオロエタンアミンおよびＴＥＡからのＺＺ、実施例番号３６、ステップＦを用いてのＡＡＡ、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）。 ［表２、方法６６、R_t＝１２．９分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１５７	１．８５ （ａ）	４１８
（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－スルホンアミド（２，２，２－トリフルオロエタンアミンおよびＴＥＡからのＺＺ、実施例番号３６、ステップＦを用いてのＡＡＡ、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）。 ［表２、方法６６、R_t＝１５．８分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１５８	１．８５ （ａ）	４１８
（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミド（調製番号Ｆ．１．１および２，２，２－トリフルオロエタンアミンを用いてのＪ．１、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）。 ［表２、方法６９、R_t＝１１．２分、旋光度＝正］		ＡＡ．１．１５９	１．５２ （ａ）	３８１

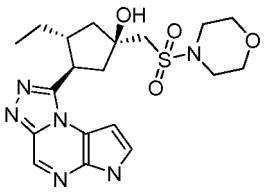
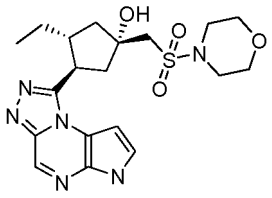
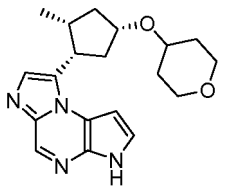
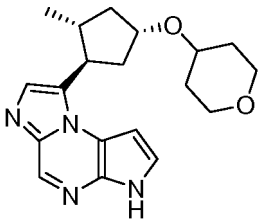
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミド（調製番号Ｆ．１．１および２，２，２－トリフルオロエタンアミンを用いてのＪ．１、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）。 ［表２、方法６９、R_t＝１５．５分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１６０	１．５２（ａ）	３８１
１－（（１，２，４）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルオキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＣから４－ニトロ安息香酸を用いてのＩＩ、ＮａＯＨを用いてのＳＳ、ＶＶ、４，４－ジフルオロシクロヘキサノン［Ｓｍａｌｌ　Ｍｏｌｅｃｕｌｅ］を用いてのＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２８、R_t＝１０．１分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１６１	２．０７（ｂ）	３９０
１－（（１，２，４）－４－（４，４－ジフルオロシクロヘキシルオキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＣから４－ニトロ安息香酸を用いてのＩＩ、ＮａＯＨを用いてのＳＳ、ＶＶ、４，４－ジフルオロシクロヘキサノン［Ｓｍａｌｌ　Ｍｏｌｅｃｕｌｅ］を用いてのＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２８、R_t＝１５．１分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１６２	２．０５（ｂ）	３９０

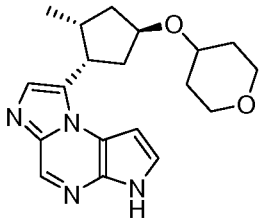
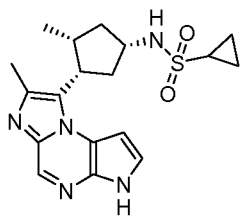
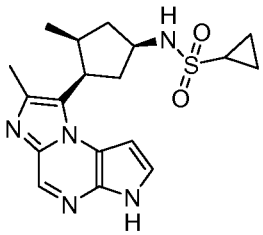
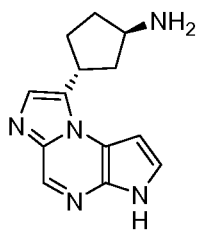
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
１－（（１，２，４）－２－エチル－４－（（１，４）－４－（トリフルオロメチル）シクロヘキシルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＣから４－ニトロ安息香酸を用いてのＩＩ、ＮａＯＨを用いてのＳＳ、ＶＶ、４－トリフルオロメチルシクロヘキサノン［Ｍａｔｒｉｘ］を用いてのＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法５８、R_t＝７．８分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１６３	２．３４（ｂ）	４２２
１－（（１，２，４）－２－エチル－４－（（１，４）－４－（トリフルオロメチル）シクロヘキシルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＣから４－ニトロ安息香酸を用いてのＩＩ、ＮａＯＨを用いてのＳＳ、ＶＶ、４－トリフルオロメチルシクロヘキサノン［Ｍａｔｒｉｘ］を用いてのＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法５１、R_t＝１４．６分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１６４	２．２２（ｂ）	４２２
１－（（１，２，４）－２－エチル－４－（（１，４）－４－（トリフルオロメチル）シクロヘキシルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＣから４－ニトロ安息香酸を用いてのＩＩ、ＮａＯＨを用いてのＳＳ、ＶＶ、４－トリフルオロメチルシクロヘキサノン［Ｍａｔｒｉｘ］を用いてのＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法５８、R_t＝１４．６分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１６５	２．２９（ｂ）	４２２

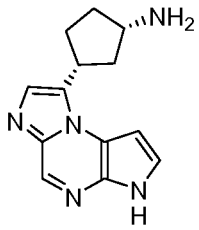
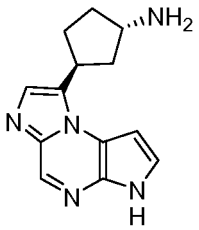
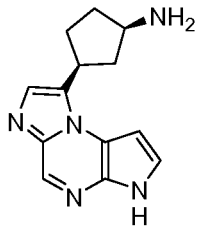
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
１－（（１，２，４）－２－エチル－４－（（１，４）－４－（トリフルオロメチル）シクロヘキシルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号２２ステップＣから４－ニトロ安息香酸を用いてのＩＩ、ＮａＯＨを用いてのＳＳ、ＶＶ、４－トリフルオロメチルシクロヘキサノン［Ｍａｔｒｉｘ］を用いてのＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法５１、R_t＝１５．８分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１６６	２．２２（ｂ）	４２２
（１，４）－４－（（１，３，４）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）シクロヘキサンカルボニトリル（実施例番号２２ステップＣから４－ニトロ安息香酸を用いてのＩＩ、ＮａＯＨを用いてのＳＳ、ＶＶ、４－オキソシクロヘキサンカルボニトリル［Ｂｅｔａ　Ｐｈａｒｍａ］を用いてのＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法５７、R_t＝１４．３分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１６７	１．８０（ｂ）	３７９

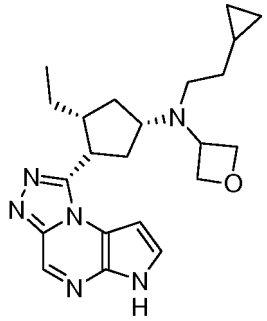
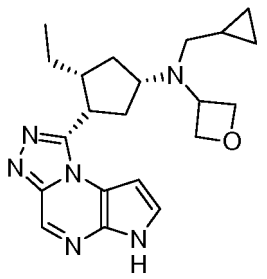
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
（１，４）－４－（（１，３，４）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）シクロヘキサンカルボニトリル（実施例番号２２ステップＣから４－ニトロ安息香酸を用いてのＩＩ、ＮａＯＨを用いてのＳＳ、ＶＶ、４－オキソシクロヘキサンカルボニトリル［Ｂｅｔａ　Ｐｈａｒｍａ］を用いてのＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法５７、R_t＝１９．５分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１６８	１．８０（ｂ）	３７９
（ｃｉｓ－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロブチル）メタンアミン（調製番号３６からＮ、トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのＲ、実施例番号３ステップＥを用いてのＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、２，２，３，３，３－ペンタフルオロプロパン酸無水物を用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、ＡｃＯＨ中ＨＢｒを用いてのＦ．１を用いて調製した） ［表２、方法７１、R_t＝２９．８分］		ＡＡ．１．１６９	２．１０（ｒ）	２４２
（ｔｒａｎｓ－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロブチル）メタンアミン（調製番号３６からＮ、トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのＲ、実施例番号３ステップＥを用いてのＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、２，２，３，３，３－ペンタフルオロプロパン酸無水物を用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、ＡｃＯＨ中ＨＢｒを用いてのＦ．１を用いて調製した） ［表２、方法７１、R_t＝２７．９分］		ＡＡ．１．１７０	２．１０（ｒ）	２４２

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－（（５－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（調製番号４３からＨＣｌを用いてのＥ、３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）を用いてのＫ、ＮａＯＨを用いてのＺ、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン、塩酸を用いてのＨ、メチルマグネシウムブロミドを用いてのＭＭＭＭ、Ｍ．１、ＬＬＬＬ、実施例番号３ステップＥからＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、ＴＦＡおよびＴＦＡＡを用いてのＫＫＫＫ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法５１、R_t＝４６．２分、旋光度＝正］		ＡＡ．１７１	１．７２ （ａ）	４３２
Ｎ－（（５－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（調製番号４３からＨＣｌを用いてのＥ、３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）を用いてのＫ、ＮａＯＨを用いてのＺ、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン、塩酸を用いてのＨ、メチルマグネシウムブロミドを用いてのＭＭＭＭ、Ｍ．１、ＬＬＬＬ、実施例番号３ステップＥからＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、ＴＦＡおよびＴＦＡＡを用いてのＫＫＫＫ、Na_2CO_3を用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法５１、R_t＝４１．２分、旋光度＝負］		ＡＡ．１７２	１．７２ （ａ）	４３２
３－エチル－１－（モルホリノスルホニルメチル）－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール（調製番号４１および実施例３５ステップＧを用いてのＮＮＮＮ、ＬＬを用いて調製した） ［表２、方法５２、R_t＝１２分、旋光度＝負］		ＡＡ．１７３	１．６３ （ａ）	４３５

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
３－エチル－１－（モルホリノスルホニルメチル）－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール（調製番号４１および実施例３５ステップＧを用いてのＮＮＮＮ、ＬＬを用いて調製した） ［表２、方法５２、R_t＝８．９分、旋光度＝負］		ＡＡ．１７４	１．６０ （ａ）	４３５
３－エチル－１－（モルホリノスルホニルメチル）－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール（調製番号４１および実施例３５ステップＧを用いてのＮＮＮＮ、ＬＬを用いて調製した） ［表２、方法５３、R_t＝１８．７分、旋光度＝負］		ＡＡ．１７５	１．５６ （ａ）	４３５
８－（２－メチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（実施例番号２４ステップＨからＰ、ＶＶ，ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－オンを用いてのＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、Ｒ、実施例番号３ステップＥからＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２１、R_t＝１７．６分、旋光度＝負］		ＡＡ．１７６	１．６０ （ａ）	３４１
８－（２－メチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（実施例番号２４ステップＨからＰ、ＶＶ，ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－オンを用いてのＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、Ｒ、実施例番号３ステップＥからＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２１、R_t＝５．１分、旋光度＝負］		ＡＡ．１７７	１．６５ （ａ）	３４１

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
８－（２－メチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（実施例番号２４ステップＨからＰ、４－ニトロ安息香酸を用いてのＩＩ、ＳＳ、ＶＶ，ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－オンを用いてのＦＦＦ、ＮａＯＨを用いてのＺ、Ｒ、実施例番号３ステップＥからＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法２８、R_t＝１８．６分、旋光度＝負］		ＡＡ．１７８	１．８５ （ａ）	３４１
Ｎ－（３－メチル－４－（７－メチル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号Ｍ．１．１からＬＬＬＬ、実施例番号３ステップＥからＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、ローソン試薬を用いてのＴ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６、R_t＝１４．２分、旋光度＝負］		ＡＡ．１７９	１．６６ （ａ）	３７４
Ｎ－（３－メチル－４－（７－メチル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号Ｍ．１．１からＬＬＬＬ、実施例番号３ステップＥからＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、ローソン試薬を用いてのＴ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６、R_t＝９．３分、旋光度＝正］		ＡＡ．１８０	１．６６ （ａ）	３７４
Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（３－オキソシクロペンタンカルボン酸およびジベンジルアミンからＸ、ＦＦＦＦＦ、調製番号Ｅ．１．１を用いてのＧＧＧＧＧ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を用いてのＹを用いて調製した） ［表２、方法５９、R_t＝１０．５分、または＝非検出］		ＡＡ．１．１８１	１．１８ （ｂ）	２４２

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ESI＋ $(M+H)^+$
N，N－ジベンジル－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（３－オキソシクロペンタンカルボン酸およびジベンジルアミンからＸ、ＦＦＦＦＦ、調製番号Ｅ．１．１を用いてのＧＧＧＧＧ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を用いてのＹを用いて調製した） ［表２、方法５９、R_t＝１２．０分、または＝非検出］		ＡＡ．１．１８２	１．１７（ｂ）	２４２
N，N－ジベンジル－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（３－オキソシクロペンタンカルボン酸およびジベンジルアミンからＸ、ＦＦＦＦＦ、調製番号Ｅ．１．１を用いてのＧＧＧＧＧ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を用いてのＹを用いて調製した） ［表２、方法５９、R_t＝１３．５分、または＝非検出］		ＡＡ．１．１８３	１．１１（ｂ）	２４２
N，N－ジベンジル－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（３－オキソシクロペンタンカルボン酸およびジベンジルアミンからＸ、ＦＦＦＦＦ、調製番号Ｅ．１．１を用いてのＧＧＧＧＧ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$を用いてのＹを用いて調製した） ［表２、方法５９、R_t＝１７．１分、または＝非検出］		ＡＡ．１．１８４	１．１７（ｂ）	２４２

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t分 (方法)	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－（２－シクロプロピルエチル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）オキセタン－３－アミン（調製番号２５およびオキセタン－３－アミン［Ｓｙｎｔｈｏｎｉｘ］からＸ、２－シクロプロピルアセトアルデヒド［Ａｎｉｃｈｅｍ］を用いてのＸ、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法５５、R_t＝２２．７分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１８５*	１．３８（ａ）	３９５
Ｎ－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）オキセタン－３－アミン（調製番号２５およびオキセタン－３－アミン［Ｓｙｎｔｈｏｎｉｘ］からＸ、シクロプロパンカルバルデヒドを用いてのＸ、ならびにＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した） ［表２、方法６、R_t＝１５．９分、旋光度＝負］		ＡＡ．１．１８６*	１．２１（ａ）	３８１

【０９８７】

一般的手順ＢＢ：アセチル保護化アミンの酸性加水分解

Ｎ－アセトアミド（好ましくは１当量）の有機溶媒（１，４－ジオキサンなど）中溶液に、６Ｎ　ＨＣｌ水溶液などの酸（３－１００当量、好ましくは３０－４０当量）を加える。反応混合物を約６０－１００℃（好ましくは約９０－１００℃）で約１－２４時間（好ましくは約１６時間）加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却した後、これを有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）と塩基水溶液（$NaHCO_3$、Na_2CO_3またはＮａＯＨなど、好ましくは$NaHCO_3$）との間で分配し、水層を場合によって更に有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）で抽出する。有機層を無水$MgSO_4$またはNa_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

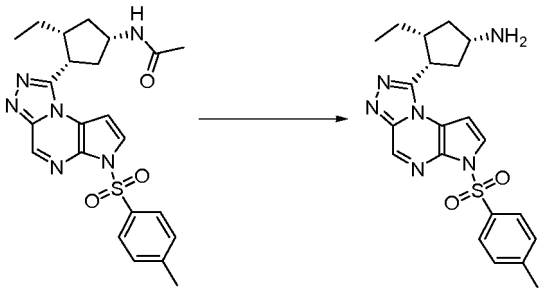
【０９８８】

一般的手順ＢＢの説明

調製番号ＢＢ．１＊：（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン

【０９８９】

【化３１９】



【０９９０】

Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセトアミド（６．０ｇ、１２．８６ｍｍｏｌ、実施例番号８、ステップＬ）の１，４－ジオキサン（７８ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ水溶液（６Ｎ、７５ｍＬ、４５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約９５℃で約１６時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮＡＨＣＯ$_3$水溶液（１００ｍＬ）で洗浄した。水溶液部分を更にＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－１００％ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＮＨ$_4$ＯＨ（９５０：４５：５）の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン（３．０５ｇ、５６％）を黄褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝１．８５分；ＭＳｍ／ｚ：４２５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９９１】

一般的手順ＣＣ：スルファモイルクロリドの形成

丸底フラスコに、有機溶媒（例えば、ＤＣＭまたはトルエンもしくはトルエン／ＤＣＭ）中のアミンまたはアミン塩（好ましくは１当量）を仕込む。アミン塩を使用する場合、ＴＥＡまたはＤＩＥＡなどの塩基、好ましくはＤＩＥＡ（１－１０当量、好ましくは２．５当量）を加え、反応物を約１－２０分（好ましくは約５分）間撹拌する。次いで反応混合物を約－５０－２０℃（好ましくは約－３０℃）に約１－１０分（好ましくは約５分）間冷却する。塩化スルフリルまたは塩化スルフリルの溶液（ＤＣＭ中１Ｍなど）、好ましくは塩化スルフリル（１－１０当量、好ましくは３．５当量）を反応混合物に滴下添加する。反応混合物を約－５０－０℃（好ましくは約－３０℃）で約０．５－４時間（好ましくは約１時間）撹拌し、次いで周囲温度に加温し、約１－２４時間（好ましくは約５時間）撹拌する。次いで反応物を有機溶媒（ＤＣＭ、ＥｔＯＡｃまたはトルエンなど）で希釈し、ＨＣｌの水溶液（０．１－６Ｍなど、好ましくは１Ｍ）で洗浄する。場合によって、反応物を砕氷上に注ぎ入れ、層を分離する。有機抽出物を場合によって水および／またはブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$またはＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。

【０９９２】

一般的手順ＣＣの説明

調製番号ＣＣ．１：アゼチジン－１－スルホニルクロリド

【０９９３】

【化３２０】



【０９９４】

オーブン乾燥したフラスコに、アゼチジン塩酸塩（２．００ｇ、２１．３８ｍｍｏｌ）

、ＤＩＥＡ（５．６０ｍＬ、３２．１０ｍｍｏｌ）およびＤＣＭ（５０ｍＬ）を仕込む。反応混合物を周囲温度で約５分間撹拌し、次いでドライアイス／ＭｅＣＮ浴中で約５分間約－３０℃に冷却した。塩化スルフリル（４．３０ｍＬ、５３．６０ｍｍｏｌ、Ａｃｒｏｓ）を約５分かけて滴下添加した。反応混合物を約－３０℃で約１時間、次いで周囲温度で約５時間撹拌した。反応混合物をＨＣｌ水溶液（１Ｎ、１５ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭ（１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＨＣｌ水溶液（１Ｎ、１０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、アゼチジン－１－スルホニルクロリド（１．８６ｇ、５６％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ４．２５－４．０１（ｍ，４Ｈ）、２．５１－２．２９（ｍ，２Ｈ）。

【０９９５】

一般的手順ＤＤ：スルホニル尿素の形成

アミン（好ましくは１当量）およびＴＥＡ、ＤＩＥＡ、Na_2CO_3またはK_2CO_3などの塩基（１－２０当量、好ましくは２．５当量のＴＥＡ）の有機溶媒（ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＤＣＭ、ＴＨＦまたは１，４－ジオキサンなど、好ましくはＤＭＦ）中溶液に、約－１０℃から周囲温度（好ましくは約０℃）でスルファモイルクロリド（１－５当量、好ましくは２．２当量）を加える。反応混合物を約１－４８時間（好ましくは約２－４時間）周囲温度で撹拌する。ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、更にスルファモイルクロリド（合計１－２０当量、好ましくは添加当たり３当量）を反応混合物に約１２－７２時間毎（好ましくは約２４時間毎）で少しずつ加え、ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターする際に反応の進行が停止するまで、反応混合物を周囲温度で撹拌する。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、および／または有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）および水で希釈する。合わせた有機抽出物を場合によって水および／またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。場合によって、反応物を水で希釈し、固体を真空濾過により集め、更に水で洗浄し、真空下に乾燥する。

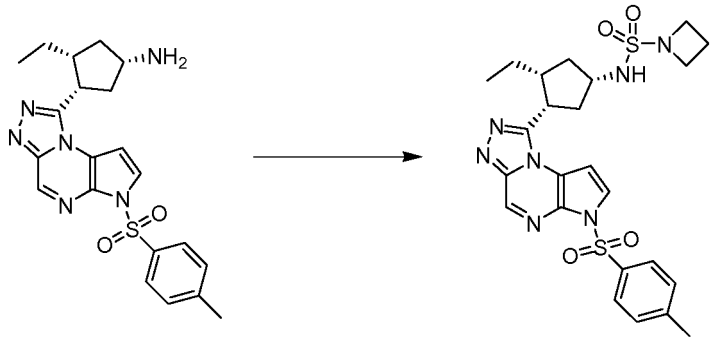
【０９９６】

一般的手順ＤＤの説明

調製番号ＤＤ．１＊：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アゼチジン－１－スルホンアミド

【０９９７】

【化３２１】



【０９９８】

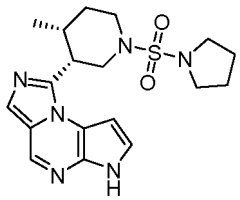
フラスコに、（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン（０．２００ｇ、０．４７１ｍｍｏｌ、実施例番号８、ステップＭ）およびＤＭＦ（４ｍＬ）を仕込んだ。溶液を約０℃に冷却し、続いてＴＥＡ（０．１６ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）およびアゼチジン－１－スルホニルクロリド（０．１６５ｇ、１．０６ｍｍｏｌ、調製番号ＣＣ．１）を加えた。反応混合物を周囲温度に加温し、約２時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）を得られた残渣に加えた。有機溶液を水お

よびブライン（それぞれ５ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機物を無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、茶褐色油を得た。粗製物をＤＣＭ中０－７０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－シクロペンチル）アゼチジン－１－スルホンアミド（０．２０ｇ、７７％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝２．３９分；ＭＳｍ／ｚ：５４４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９９９】

【表３８】

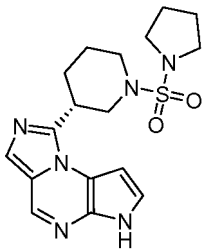
表ＤＤ．１　１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（実施例番号５、ステップＪ）から一般的手順ＤＤを用いて調製した実施例

スルホニルクロリド	生成物	実施例番号	Ｒ$_t$分（表１、方法）	ｍ／ｚ ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
ピロリジン－１－スルホニルクロリド［ＣｈｅｍＢｒｉｄｇｅ－ＢＢ］		ＤＤ．１．１*	１．７９（ｂ）	３８９

【１０００】

【表３９】

表ＤＤ．２　（Ｒ）－１－（ピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（実施例番号６、ステップＨ）から一般的手順ＤＤを用いて調製した実施例

スルホニルクロリド	生成物	実施例番号	Ｒ$_t$分（表１、方法）	ｍ／ｚ ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
ピロリジン－１－スルホニルクロリド［ＣｈｅｍＢｒｉｄｇｅ－ＢＢ］		ＤＤ．２．１*	１．６７（ｂ）	３７５

【１００１】

一般的手順ＥＥ：トリクロロアセトイミデート誘導体からのエーテル形成

ＤＣＭおよびシクロヘキサンなどの有機溶媒の混合物（１：１から１：５、好ましくは１：２）中のアルコール（好ましくは１当量）に、約－１０－５℃（好ましくは約０℃）で２，２，２－トリクロロアセトイミデート誘導体（１－３当量、好ましくは１．６当量）を加え、続いてｐ－トルエンスルホン酸またはトリフルオロメタンスルホン酸などの酸（０．０５－１当量、好ましくは０．０８－０．１当量）をゆっくり加える。反応混合物を約－１０－５℃（好ましくは約０℃）で約５－６０分（好ましくは約３０分）間撹拌する。氷浴を除去し、反応混合物を周囲温度で約２－２４時間（好ましくは約１６時間）撹拌する。懸濁液を氷水中に注ぎ入れ、約５－６０分（好ましくは約３０分）撹拌する。懸濁液を濾過してＤＣＭなどの有機溶媒で洗浄するか、またはＤＣＭなどの有機溶媒で希釈するかの何れかである。層を分離し、水層をＤＣＭなどの有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$またはＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃

縮する。

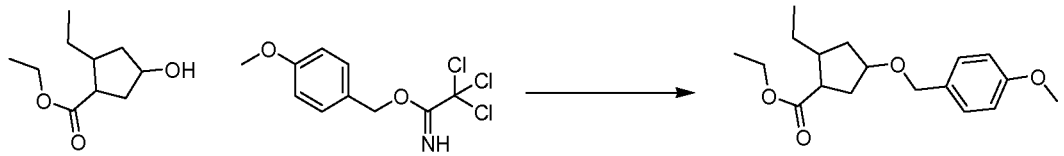
【１００２】

一般的手順ＥＥの説明

調製番号ＥＥ．１：エチル２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンタンカルボキシレート

【１００３】

【化３２２】



【１００４】

エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート（３７．７８ｇ、２０３ｍｍｏｌ、調製番号Ｐ．１）のＤＣＭ（１００ｍＬ）およびシクロヘキサン（２００ｍＬ）中混合物に、約０℃で４－メトキシベンジル２，２，２－トリクロロアセトイミデート（９３．５８ｇ、３３１ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリフルオロメタンスルホン酸（１．６ｍＬ、１８．０ｍｍｏｌ）を約３５分かけて滴下添加した。反応混合物を約０℃で約３０分間撹拌した。氷浴を除去し、反応混合物を周囲温度で約１６時間撹拌した。懸濁液を氷－水（５００ｍＬ）中に注ぎ入れ、約３０分間撹拌した。固体を濾別し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液中の層を分離し、水層をＤＣＭ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－１００％ＤＣＭ：ＥｔＯＡｃ（９５：５）の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、エチル２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンタンカルボキシレート（３９．８０ｇ、６４％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．９０分；ＭＳｍ／ｚ：３０７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１００５】

一般的手順ＦＦ：ＰＭＢ－保護化アルコールの脱保護

ＤＣＭおよび水などの溶媒の混合物（１：１から７：１、好ましくは５：１）中のＰＭＢ保護化アルコール（好ましくは１当量）に、２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－ｐ－ベンゾキノン（１－２当量、好ましくは１．２当量）を加える。反応混合物を周囲温度で約８－２４時間（好ましくは約１６時間）撹拌する。固体を濾別してＤＣＭなどの有機溶媒で洗浄する。濾液中の層を分離し、有機層を飽和$NAHCO_3$水溶液およびブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

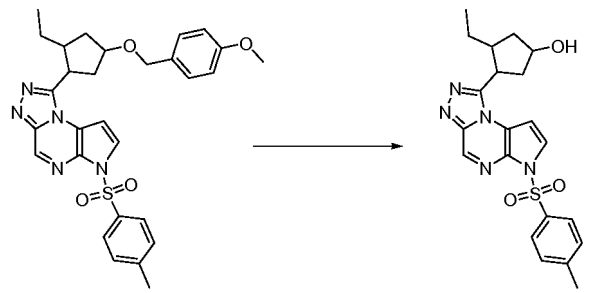
【１００６】

一般的手順ＦＦの説明

調製番号ＦＦ．１：３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール

【１００７】

【化３２３】



【１００８】

ＤＣＭ（１８ｍＬ）および水（３．５ｍＬ）中の２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（１．１５３ｇ、２．１１ｍｍｏｌ、調製番号ＥＥ．１からＺ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢを用いて調製した）に、２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－ｐ－ベンゾキノン（０．５７６ｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約１６時間撹拌した。固体を濾別し、ＤＣＭ（１５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、飽和ＮＡＨＣＯ$_3$水溶液（２×４０ｍＬ）およびブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中３０－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ）を用いて精製して、３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール（０．６７２ｇ、７５％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．０９分；ＭＳｍ／ｚ：４２６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１００９】

一般的手順ＧＧ：ラクトンの形成

ＤＣＭなどの有機溶媒中のγ－アルコールカルボン酸（好ましくは１当量）に、塩基（ＴＥＡなど、３－５当量、好ましくは３当量）およびＢＯＰ－Ｃｌ（１－２当量、好ましくは１．２当量）を加える。反応混合物を周囲温度で約１－５時間（好ましくは約２時間）撹拌する。反応混合物を有機溶媒（好ましくはＥｔ$_2$Ｏ）中に注ぎ入れる。固体を濾別してＥｔ$_2$Ｏなどの有機溶媒で洗浄する。濾液を減圧下に濃縮する。代替として、濾液を飽和ＮＡＨＣＯ$_3$水溶液、１Ｎクエン酸水溶液およびブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$またはＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

【１０１０】

一般的手順ＧＧの説明

調製番号ＧＧ．１＊：（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－オン

【１０１１】

【化３２４】



【１０１２】

ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸（０．９４３ｇ、５．９６ｍｍｏｌ、実施例番号４、ステップＨ）に、ＴＥＡ（２．５ｍＬ、１８ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ－Ｃｌ（１．８２ｇ、７．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約２時間撹拌し、次いでＥｔ$_2$Ｏ（３５０ｍＬ）中に注ぎ入れた。固体を濾別し、Ｅｔ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して黄色油を得、これをＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、Ｅｔ$_2$Ｏを加えて固体を得た。上澄み液をデカント処理し、固体を更にＥｔ$_2$Ｏで洗浄した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮して、約１５ｍｏｌ％ＴＥＡを含む（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－オン（０．９１２ｇ、９９％粗製物）を得た：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ４．８５（ｓ，１Ｈ）、２．８８（ｓ，１Ｈ）、２．１９（ｍ，２Ｈ）、２．０８（ｍ，１Ｈ）、１．６９（ｍ，１Ｈ）、１．４１（ｍ，３Ｈ）、０．９７（ｔ，Ｊ＝５．４，３Ｈ）。

【１０１３】

一般的手順ＨＨ：アミンまたはヒドラジンを用いるラクトンの開環

１，４－ジオキサンまたはＤＣＭなどの有機溶媒（好ましくは１，４－ジオキサン）中のラクトン（好ましくは１当量）に、ヒドラジン（１－１．５当量、好ましくは１当量）

を加える。代替として、ラクトン（好ましくは１当量）を、アミンおよびＤＩＥＡのＨＣｌ塩（１－１．５当量、好ましくは１当量）の有機溶媒または溶媒の混合物（１，４－ジオキサン、ＤＣＭまたはＤＣＭ／ＤＭＦなど、好ましくはＤＣＭ）中溶液に加える。反応混合物を周囲温度で撹拌するか、または約４０－１００℃（好ましくは１，４－ジオキサンを用いる場合約８０℃、ＤＣＭを用いる場合還流状態）で約１－２４時間（好ましくは約１６時間）加熱する。加熱する場合、反応混合物を周囲温度に冷却する。ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、有機溶媒（１，４－ジオキサン、ＤＣＭまたはＤＭＦなど、好ましくは１，４－ジオキサン）を場合によって加えた後、トリメチルアルミニウム（１－８当量、好ましくは３当量）を無溶媒でもしくは溶液（クロロベンゼン中２Ｍ、ヘプタン中２Ｍまたはトルエン中２Ｍなど、好ましくはトルエン中２Ｍ）中で滴下添加し、反応混合物を周囲温度で約０．２５－１６時間（好ましくは約０．５時間）撹拌する。場合によって、上記した通りにトリメチルアルミニウムを無溶媒でもしくは溶液中で、反応の開始から加えることができる。ＨＣｌ水溶液（１Ｎ、３－１０当量、好ましくは８当量）を滴下添加し、反応混合物を約１０－６０分（好ましくは約３０分）撹拌する。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒（好ましくはＥｔＯＡｃ）で抽出する。合わせた有機部分を水、飽和ＮＡＨＣＯ$_3$水溶液、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

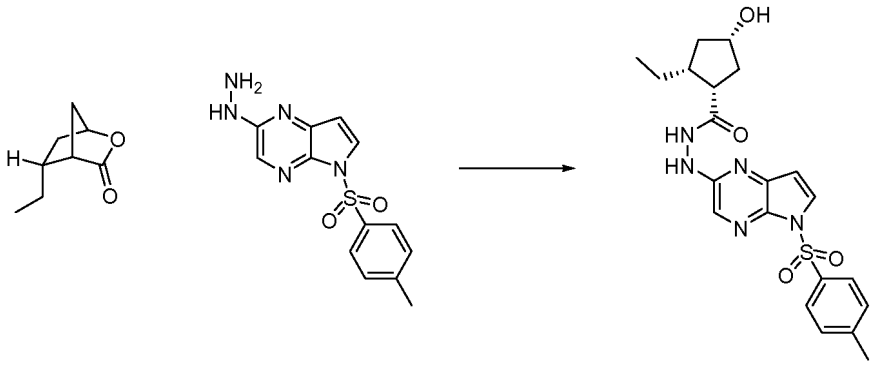
【１０１４】

一般的手順ＨＨの説明

調製番号ＨＨ．１＊：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－ヒドロキシ－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジド

【１０１５】

【化３２５】



【１０１６】

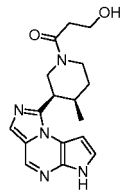
１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）中の（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－オン（０．８３５ｇ、５．９６ｍｍｏｌ、調製番号ＧＧ．１）に、２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（実施例番号１、ステップＤ、１．８１ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約８０℃で約１６時間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）およびトリメチルアルミニウム（トルエン中２Ｎ、９ｍＬ、１８ｍｍｏｌ）を順次加えた。反応混合物を周囲温度で約３０分間撹拌した。ＨＣｌ水溶液（１Ｎ、５０ｍＬ）を滴下添加し、反応混合物を約３０分間撹拌した。層を分離した。水溶液部分をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（１０ｍＬ）、飽和ＮＡＨＣＯ$_3$水溶液（１５ｍＬ）、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を１００％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ）を用いて精製して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－ヒドロキシ－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタン－カルボヒドラジド（１．８８７ｇ、５３％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ

$_{t}$＝２．０５分；ＭＳｍ／ｚ：４４４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１０１７】

【表４０】

表ＨＨ．１　１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（実施例番号５、ステップＪ）から一般的手順ＨＨを用いＤＩＥＡを用いて調製した実施例

ラクトン	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
β－プロピオラクトン		ＨＨ．１．１*	１．０２（ｂ）	３２８

【１０１８】

一般的手順ＩＩ：アルコールの光延反応

ＴＨＦ、ベンゼン、トルエンまたは１，４－ジオキサンなどの有機溶媒（好ましくはＴＨＦ）中のアルコール（好ましくは１当量）に、適切な酸性反応剤（カルボン酸、フェノールまたはヘテロアリールアルコールなど、１－３当量、好ましくは１．５当量）を、続いてトリ－ｎ－ブチルホスフィン、トリフェニルホスフィンまたはポリマー担持トリフェニルホスフィン（好ましくはポリマー担持トリフェニルホスフィン、１－３当量、好ましくは１．５当量）およびＴＥＡ（１－６当量、好ましくは４．５当量）を加える。ＴＭＡＤ、１，１’－（アゾジカルボニル）ジピペリジン、ＤＩＡＤまたはＤＥＡＤ（好ましくはＤＥＡＤ、１－３当量、好ましくは１．５当量）を滴下添加する。反応混合物を周囲温度で約５－４８時間（好ましくは約１６時間）撹拌する。代替として、約０．１－２４時間（好ましくは約１時間）後、更にホスフィン試薬（０．２－２当量、好ましくは０．７５当量）およびＴＭＡＤ、１，１’－（アゾジカルボニル）ジピペリジン、ＤＩＡＤまたはＤＥＡＤ（０．２－１当量、好ましくは０．７５当量）を加えて、反応を完結させる。ポリマー担持試薬を用いる場合、反応混合物を濾過し、ＤＣＭ、ＥｔＯＡｃおよびＭｅＯＨなどの溶媒（好ましくはＤＣＭ次いでＭｅＯＨ）の混合物で洗浄する。濾液を減圧下に濃縮する。ポリマー担持試薬を使用しない場合、反応混合物をＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなどの有機溶媒で希釈し、次いで水、飽和ＮＡＨＣＯ$_{3}$水溶液、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$またはＭｇＳＯ$_{4}$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

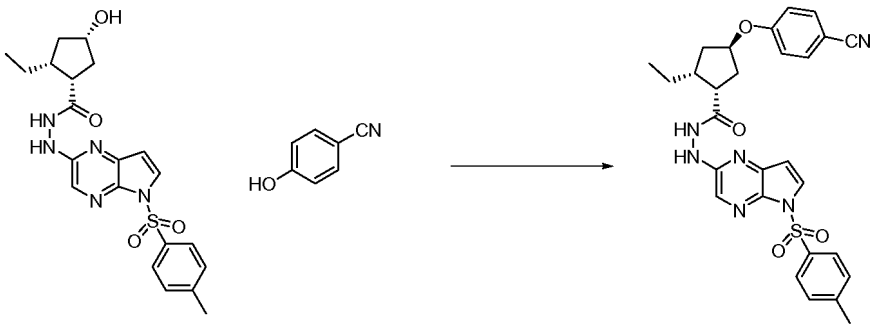
【１０１９】

一般的手順ＩＩの説明

調製番号ＩＩ．１*：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（４－シアノフェノキシ）－２－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジド

【１０２０】

【化３２６】



【１０２１】

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－ヒドロキシ－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタン－カルボ－ヒドラジド（０．８８５ｇ、１．９９ｍｍｏｌ、実施例番号４、ステップＪ）に、４－ヒドロキシベンゾニトリル（０．３５７ｇ、２．９９ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．９９８ｇ、２．９９ｍｍｏｌ、ポリマー担持、３ｍｍｏｌ／ｇ）およびＴＥＡ（１．３ｍＬ、９ｍｍｏｌ）を加えた。ＤＥＡＤ（０．４７ｍＬ、２．９９ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を約１時間撹拌し、次いで更にトリフェニルホスフィン（０．５０ｇ、１．５０ｍｍｏｌ、ポリマー担持、３ｍｍｏｌ／ｇ）およびＤＥＡＤ（０．２ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を周囲温度で約１６時間撹拌した。固体を濾別し、ＤＣＭ（５×５ｍＬ）次いでＭｅＯＨ（４×５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をＤＣＭ中０－４０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ）を用いて精製して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（４－シアノフェノキシ）－２－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジド（０．９５８ｇ、８８％）を黄色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５６分；ＭＳｍ／ｚ：５４５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０２２】

一般的手順ＪＪ：アルコールを用いるハライドの置換

ＤＭＦ、ＴＨＦまたは１，４－ジオキサンなどの有機溶媒（好ましくはＤＭＦ）中のアルコール（好ましくは１当量）に、約０－２５℃（好ましくは周囲温度）でＮａＨ（鉱油中６０％分散液、１－４当量、好ましくは１．２当量）を少しずつ加える。約２－６０分（好ましくは約５分）後、ハライド（１－３０当量、好ましくは１．１当量）を加える。反応混合物を約６０－８０℃（好ましくは約７０℃）で約１－１６時間（好ましくは約２時間）加熱する。周囲温度に冷却した後、氷－水を反応混合物に加えるか、または反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、次いでＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなどの有機溶媒（好ましくはＤＣＭ）で抽出する。合わせた有機部分を減圧下に濃縮する。代替として、合わせた有機部分を水、飽和ＮＡＨＣＯ$_3$水溶液、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

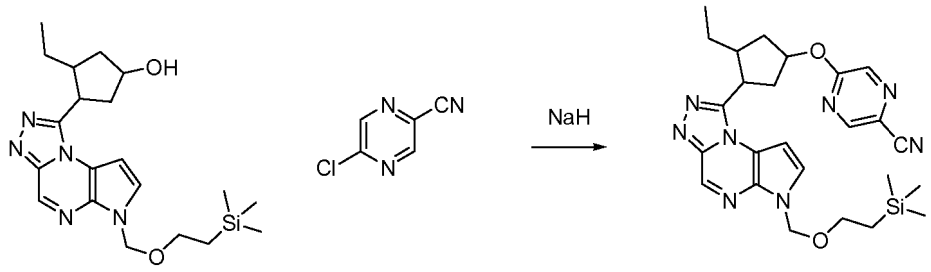
【１０２３】

一般的手順ＪＪの説明

調製番号ＪＪ．１：５－（３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ピラジン－２－カルボニトリル

【１０２４】

【化３２７】



【１０２５】

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール（０．０９８ｇ、０．２４ｍｍｏｌ、調製番号ＫＫ．１からＦＦを用いて調製した）に、ＮａＨ（０．０１２ｇ、０．２９ｍｍｏｌ、鉱油中６０％分散液）を少しずつ加えた。約５分後、２－クロロ－５－シアノピラジン（０．０３９ｇ、０．２８ｍｍｏｌ、ＡｒｋＰｈａｒｍ）を加えた。反応混合物を約７０℃で約２時間加熱した。周囲温度に冷却した後、氷水（２ｍＬ）を加え、混合物をＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下に除去した。残渣をＤＣＭ中２０－８０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ）を用いて精製して、５－（３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ピラジン－２－カルボニトリル（０．０８５ｇ、６９％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．８４分；ＭＳｍ／ｚ：５０５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０２６】

一般的手順ＫＫ：ＳＥＭ－保護化

有機溶媒（ＴＨＦ、１，４－ジオキサンまたはＤＭＦなど、好ましくは１，４－ジオキサン）中のピロール誘導体（好ましくは１当量）に、約０－４０℃（好ましくは周囲温度）でＮａＨ（鉱油中６０％分散液）（１－３当量、好ましくは１．０５当量）を少しずつ加える。反応混合物を約１－６０分（好ましくは約３０分）間撹拌する。次いでＳＥＭ－Ｃｌ（１－３当量、好ましくは１．５当量）を加える。約１５分－２４時間（好ましくは約３０分）後、溶媒を除去し、残渣をＥｔＯＡｃなどの有機溶媒と水との間で分配する。層を分離し、有機溶媒を減圧下に除去して、標的化合物を得る。代替として、反応混合物を撹拌しながら氷水中にゆっくり注ぎ入れて懸濁液を得る。固体を濾取し、乾燥して、標的化合物を得る。また、濾液を有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）と塩基水溶液（飽和ＮＡＨＣＯ$_3$水溶液または飽和Na_2SO_4水溶液など、好ましくは飽和ＮＡＨＣＯ$_3$水溶液）との間で分配できる。有機部分を分離し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

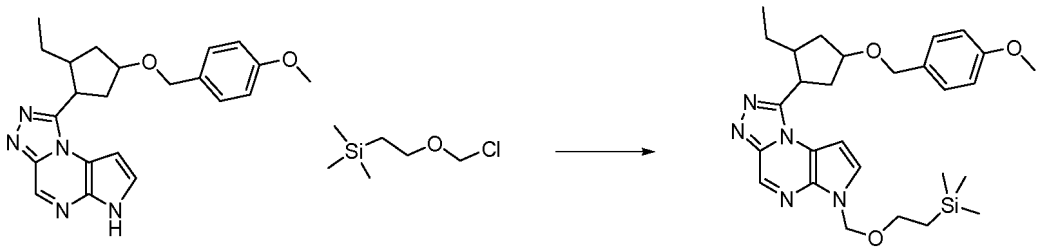
【１０２７】

一般的手順ＫＫの説明

調製番号ＫＫ．１：１－（２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【１０２８】

【化３２８】



【１０２９】

１－（２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］－トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．３２３ｇ、０．８２５ｍｍｏｌ、調製番号ＥＥ．１からＺ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡからＡ、ＤＩＥＡを用いてのＢ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）の１，４－ジオキサン（２．５ｍＬ）中懸濁液に、ＮａＨ（０．０３５ｇ、０．８６６ｍｍｏｌ、鉱油中６０％分散液）を少しずつ加えた。反応混合物を周囲温度で約３０分間撹拌した。ＳＥＭ－Ｃｌ（０．１５ｍＬ、０．８３ｍｍｏｌ）を加えた。約３０分後、溶媒を除去し、残渣をＥｔＯＡｃ（１２ｍＬ）と水（２ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中０－６０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ）を用いて精製して、１－（２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．３７２ｇ、８６％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．９６分；ＭＳｍ／ｚ：５２２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０３０】

一般的手順ＬＬ：ＳＥＭ－脱保護化

Ｎ－ＳＥＭ－保護化化合物（好ましくは１当量）の有機溶媒（ＤＭＦ、１，４－ジオキサンまたはＤＣＭなど、好ましくはＤＣＭ）中溶液に、ＴＦＡ（５－７０当量、好ましくは５０当量）を加え、反応混合物を約０－４０℃（好ましくは周囲温度）で約１－２０時間（好ましくは約１－４時間）撹拌する。更にＴＦＡ（５－２０当量、好ましくは１０当量）を加えることができる。得られた混合物を減圧下に濃縮し、残渣を１，４－ジオキサン、ＭｅＯＨまたはＥｔＯＨなどの有機溶媒（好ましくは１，４－ジオキサン）に溶解する。塩基水溶液（ＮａＯＨまたはNH_4OHなど、好ましくはNH_4OH、３０－２００当量、好ましくは１２０当量）を加え、反応混合物を約３０－１００℃（好ましくは約６０℃）で約３０分－１０時間（好ましくは約３０分）加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、水を加え、生成物を濾過により単離する。代替として混合物を有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）と塩基水溶液（飽和$NAHCO_3$水溶液または飽和Na_2SO_4水溶液など、好ましくは飽和$NAHCO_3$水溶液）との間で分配できる。有機部分を分離し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。場合によって、中間体のヒドロキシメチルスルホンアミドを単離できる。

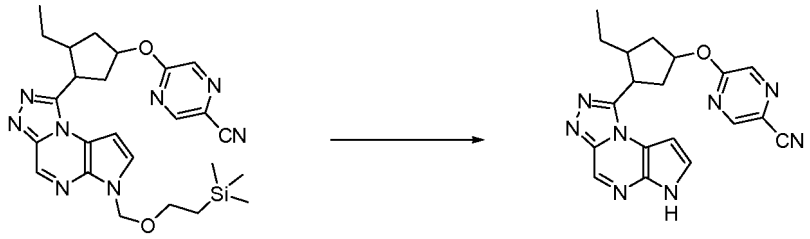
【１０３１】

一般的手順ＬＬの説明

調製番号ＬＬ．１：５－（－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ピラジン－２－カルボニトリル

【１０３２】

【化３２９】



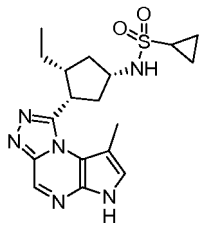
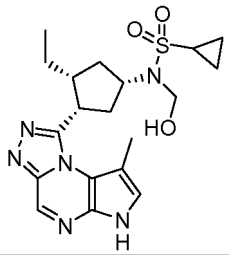
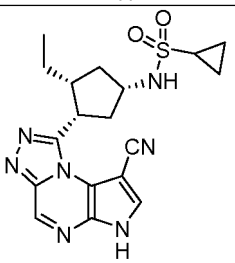
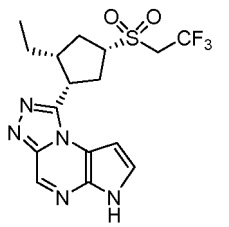
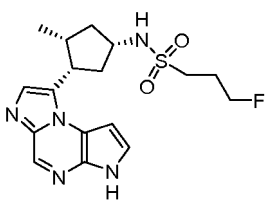
【１０３３】

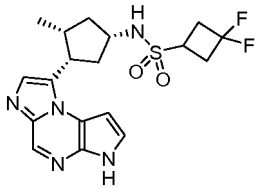
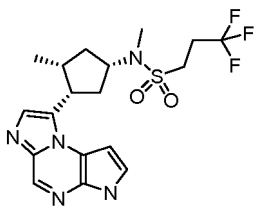
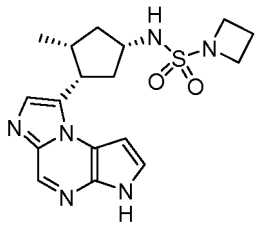
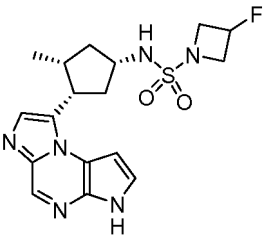
ＤＣＭ（２．５ｍＬ）中の５－（３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ピラジン－２－カルボニトリル（０．０９７ｇ、０．１９ｍｍｏｌ、調製番号ＪＪ．１）に、ＴＦＡ（０．７ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約１．５時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を１，４－ジオキサン（１．３ｍＬ）に溶解した。水酸化アンモニウム（２８－３０％アンモニア水溶液、２．５ｍＬ、２４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約６０℃で約３０分間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。水（４ｍＬ）を加え、沈殿物を濾取して、５－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ピラジン－２－カルボニトリル（０．０６２８ｇ、８７％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．９９分；ＭＳｍ／ｚ：３７５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

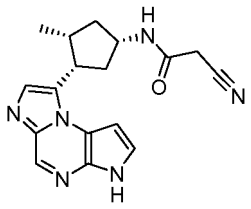
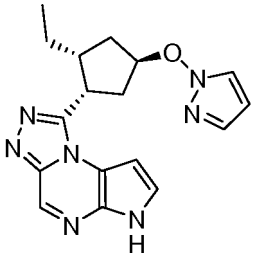
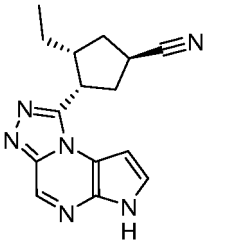
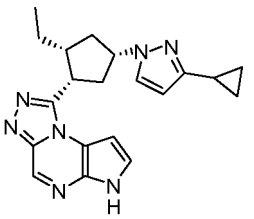
【１０３４】

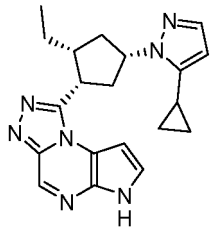
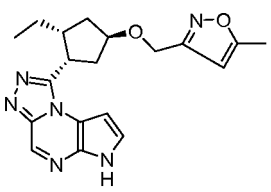
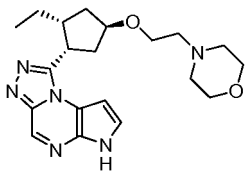
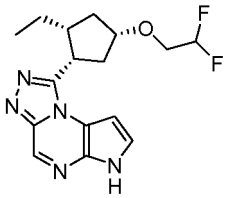
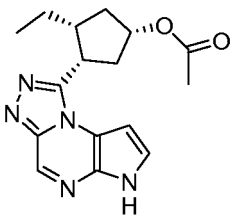
【表４１】

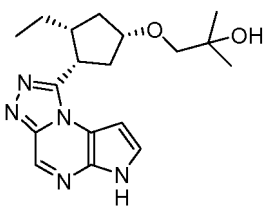
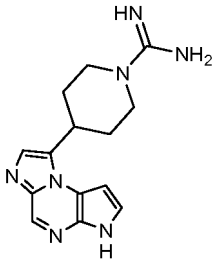
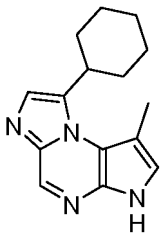
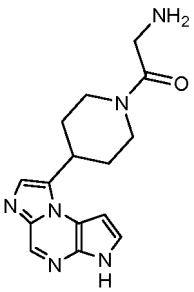
表ＬＬ．１　一般的手順ＬＬを用いて調製した実施例

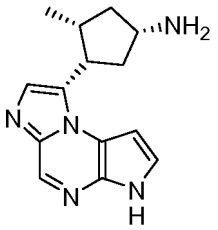
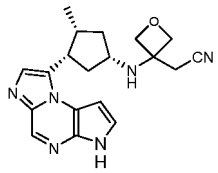
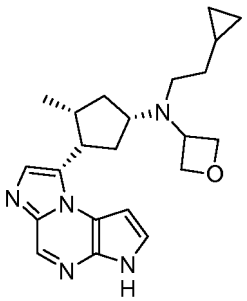
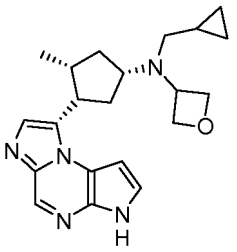
シリル保護化ピロール	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（８－メチル－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－Ｎ－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号２３）		ＬＬ．１．１*	１．７１（ａ）	３８９
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（８－メチル－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－Ｎ－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号２３）		ＬＬ．１．２*	１．９６（ａ）	４１９
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（８－シアノ－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－４－（エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号ＨＨＨ．１）		ＬＬ．１．３*	１．６４（ｂ）	４００
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－エチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチルスルホニル）シクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン）（調製番号ＬＬＬ．１）		ＬＬ．１．４	１．８１（ａ）	４０２
３－フルオロ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）プロパン－１－スルホンアミド（調製番号３３からのＦＦＦＦＦ、調製番号Ｅ．１．１を用いてのＧＧＧＧＧ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、ＫＫ、Ｙ；３－フルオロプロパン－１－スルホニルクロリド［Ｈａｎｄｅ］を用いてのＫを用いて調製した）		ＬＬ．１．５*	１．５３（ｂ）	３８０

シリル保護化ピロール	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
３，３－ジフルオロＮ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）シクロブタン－１－スルホンアミド（調製番号３３を用いてのＦＦＦＦＦ、調製番号Ｅ．１．１を用いてのＧＧＧＧＧ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、ＫＫ、Ｙ、調製番号３４およびＤＩＥＡを用いてのＫを用いて調製した）		ＬＬ．１．６*	１．８４（ａ）	４１０
３，３，３－トリフルオロＮ－メチル－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）プロパン－１－スルホンアミド（調製番号３３を用いてのＦＦＦＦＦ、調製番号Ｅ．１．１を用いてのＧＧＧＧＧ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、ＫＫ、Ｙ、３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）を用いてのＫ，ヨードメタンを用いてのＳを用いて調製した）		ＬＬ．１．７*	２．０４	４２９
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）アゼチジン－１－スルホンアミド（調製番号３３を用いてのＦＦＦＦＦ、調製番号Ｅ．１．１を用いてのＧＧＧＧＧ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、ＫＫ、Ｙ、ＺＺ、アゼチジンを用いてのＡＡＡを用いて調製した）		ＬＬ．１．８*	１．５３	３７５
３－フルオロＮ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）アゼチジン－１－スルホンアミド（調製番号３３を用いてのＦＦＦＦＦ、調製番号Ｅ．１．１を用いてのＧＧＧＧＧ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、ＫＫ、Ｙ、ＺＺ、３－フルオロアゼチジン塩酸塩［Ｐａｒｋｗａｙ］を用いてのＡＡＡを用いて調製した）		ＬＬ．１．９*	１．７３	３９３

シリル保護化ピロール	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
２－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）アセトアミド（調製番号３３を用いてのＦＦＦＦＦ、調製番号Ｅ．１．１を用いてのＧＧＧＧＧ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、ＫＫ、Ｙ、シアノ酢酸を用いてのＨを用いて調製した）		ＬＬ．１．１０*	１．６１	３２３
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（１Ｈ－ピラゾール－１－イルオキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号３５、ステップＨからＩＩＩＩおよびＮ－ヒドロキシピラゾール（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ、Ｐｅｒｋｉｎ Ｔｒａｎｓａｃｔｉｏｎｓ １:Ｏｒｇａｎｉｃ ａｎｄ Ｂｉｏ－Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（１９９５年）、（３巻）、２４３－７頁に従って調製した）を用いてのＪＪＪＪを用いて調製した）。		ＬＬ．１．１１	１．８７	３３８
（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンカルボニトリル（実施例番号３５、ステップＨから、シアン化ナトリウムを用いてのＩＩＩＩおよびＪＪＪＪを用いて調製した）		ＬＬ．１．１２	１．７５	２８１
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（３－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－エチルシクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（水素化ナトリウムおよび５－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール（ＣｈｅｍＢｒｉｄｇｅ）を用いての実施例番号３５ステップＩからのＪＪＪＪを用いて調製した）		ＬＬ．１．１３	１．９８	３６２

シリル保護化ピロール	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（３－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－２－エチルシクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号３５ステップＩから，水素化ナトリウムおよび５－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール（ＣｈｅｍＢｒｉｄｇｅ）を用いてのＪＪＪＪを用いて調製した）		ＬＬ．１．１４	２．０２	３６２
３－（－３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）メチル）－５－メチルイソオキサゾール（実施例番号ＨＨＨＨ．１）		ＬＬ．１．１５	１．７１（ｂ）	３６７
４－（２－（３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）エチル）モルホリン（実施例番号３５、ステップＨおよび４－（２－クロロエチル）モルホリン［Ｂｅｔａ　Ｐｈａｒｍａ］からＫＯＨを用いてのＨＨＨＨを用いて調製した）		ＬＬ．１．１６	１．１６（ｂ）	３８５
１－（４－（２，２－ジフルオロエトキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号３５、ステップＨおよび２－ブロモ－１，１－ジフルオロエタン［Ｌａｎｃａｓｔｅｒ］からＫＯＨを用いてのＨＨＨＨを用いて調製した）		ＬＬ．１．１７	１．７８（ｂ）	３３６
１－（４－（２，２－ジフルオロエトキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（実施例番号３５、ステップＨおよび２－ブロモ－１，１－ジフルオロエタン［Ｌａｎｃａｓｔｅｒ］からＫＯＨを用いてのＨＨＨＨを用いて調製した）		ＬＬ．１．１８	１．６２（ｂ）	３１４

シリル保護化ピロール	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
１－（３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）－２－メチルプロパン－２－オール（実施例番号３５、ステップＨおよび１－クロロ－２－メチル－２－プロパノールからＫＯＨを用いてのＨＨＨＨを用いて調製した）		ＬＬ．１．１９	１．６１（ｂ）	３４４
４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－カルボキシミドアミド（１－（ベンジルオキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸（Ｍａｔｒｉｘ）からＲ、実施例番号３ステップＥを用いてのＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、ＫＫ、ＤＤＤＤＤ、ＥＥＥＥＥを用いて調製した）		ＬＬ．１．２０	２．０４（ｒ）	２８４
８－シクロヘキシル－１－メチル－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（８－シクロヘキシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（ＷＯ２００９１５２１３３Ａ１）を用いてのＧＧＧ、ＫＫ、２，４，６－トリメチル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナンを用いてのＶＶＶを用いて調製した）		ＬＬ．１．２１	２．２１（ａ）	２５５
ｔ－ブチル２－オキソ－２－（４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）エチルカルバメート（１－（ベンジルオキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸（Ｍａｔｒｉｘ）からＲ、実施例番号３ステップＥからＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、ＫＫ、ＤＤＤＤＤ、２－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）酢酸からＨを用いて調製した）		ＬＬ．１．２２	２．８４（ｒ）	２９９

シリル保護化ピロール	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（実施例番号２４ステップＨおよびジベンジルアミンからＸ、ＦＦＦＦＦ、調製番号Ｅ．１．１からＧＧＧＧＧ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、ＫＫ、Ｙを用いて調製した）		ＬＬ．１．２３	１．３９（ａ）	２５６
２－（３－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチルアミノ）オキセタン－３－イル）アセトニトリル（調製番号ＹＹＹ．１）		ＬＬ．１．２４	１．４９（ａ）	３５１
Ｎ－（２－シクロプロピルエチル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）オキセタン－３－アミン（実施例番号２４ステップＨおよびジベンジルアミンからＸ、ＦＦＦＦＦ、調製番号Ｅ．１．１からＧＧＧＧＧ）、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、ＫＫ、Ｙ、オキセタン－３－オン［ＰｈａｒｍａＢｌｏｃｋ］を用いてのＸ、２－シクロプロピルアセトアルデヒド［Ａｎｉｃｈｅｍ］を用いてのＸを用いて調製した）		ＬＬ．１．２５	１．５５（ａ）	３８０
Ｎ－（シクロプロピルメチル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）オキセタン－３－アミン（実施例番号２４ステップＨおよびジベンジルアミンからＸ、ＦＦＦＦＦ、調製番号Ｅ．１．１からＧＧＧＧＧ）、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、ＫＫ、Ｙ、オキセタン－３－オン［ＰｈａｒｍａＢｌｏｃｋ］を用いてのＸ、シクロプロパンカルバルデヒドを用いてのＸを用いて調製した）		ＬＬ．１．２６	１．４０（ａ）	３６６

【１０３５】

一般的手順ＬＬ．１：ＳＥＭ－脱保護化

Ｎ－ＳＥＭ－保護化化合物を有機溶媒（ＤＭＦ、１，４－ジオキサン、ＴＨＦ、ＭｅＯＨまたはＤＣＭなど、好ましくはＤＣＭ）に溶解または懸濁する。ＴＦＡ、カンファースルホン酸またはＨＣｌ、好ましくはＴＦＡ（５－７０当量、好ましくは５０当量）を加えることができ、反応混合物を約０－４０℃（好ましくは周囲温度）で約１－２０時間（好

ましくは約１－４時間）撹拌する。場合によって、更にＴＦＡ（５－２０当量、好ましくは１０当量）を加えることができる。得られた混合物を減圧下に濃縮する。代替として、ＳＥＭ－保護化物の溶液または懸濁液をＴＢＡＦまたは$LiBF_4$などのフッ素源、好ましくはＴＢＡＦ（１－２０当量、好ましくは６当量）で処理できる。場合によって、ＮａＯＨ水溶液、エチレンジアミンまたはNH_4OH水溶液などの塩基（１－２００当量、好ましくはエチレンジアミン、２当量）を加えることができる。反応混合物を約３０－１００℃（好ましくは約６０℃）で約３０分－７２時間（好ましくは約２４時間）加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却する。場合によって揮発物を減圧下に除去する。反応混合物を以下の方法の１つを用いて処理する。方法１：残渣を１，４－ジオキサン、ＭｅＯＨまたはＥｔＯＨなどの有機溶媒（好ましくは１，４－ジオキサン）に溶解する。ＮａＯＨ水溶液、エチレンジアミンまたはNH_4OH水溶液などの塩基（好ましくはNH_4OH水溶液、１－２００当量、好ましくは１２０当量）を加え、反応混合物を約３０－１００℃（好ましくは約６０℃）で約５分－１０時間（好ましくは約３０分）加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、水を加え、生成物を濾過により単離する。方法２：混合物を有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）と塩基水溶液（飽和$NAHCO_3$水溶液または飽和Na_2SO_4水溶液など、好ましくは飽和$NAHCO_3$水溶液）との間で分配する。有機部分を分離し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。方法３：場合によって、水、$NaHCO_3$水溶液またはNH_4Cl水溶液（好ましくは水）を加える。生成物を濾過により単離でき、または混合物を有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）で抽出できる。有機物をNa_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。場合によって、中間体のヒドロキシメチルスルホンアミドを単離できる。

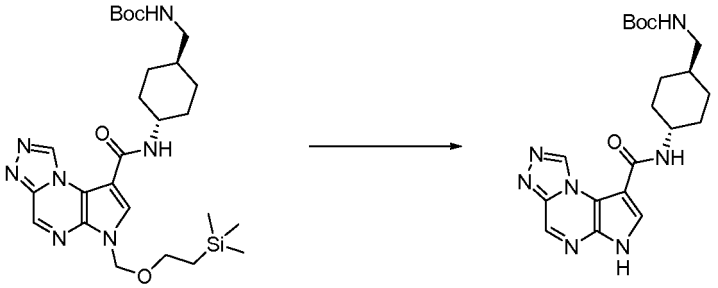
【１０３６】

一般的手順ＬＬ．１の説明

調製番号ＬＬ．１．１：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－カルボキサミド）シクロヘキシル）メチルカルバメート

【１０３７】

【化３３０】



【１０３８】

エチレンジアミン（０．０１１ｍＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－カルボキサミド）シクロヘキシル）メチルカルバメート（０．０４３ｇ、０．０７９ｍｍｏｌ、調製番号ＡＡＡＡＡ．１およびＫＯＨからＺ、ｔｅｒｔ－ブチルｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシルメチルカルバメート［ＡＭＲＩ］、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＨを用いて調製した）のＴＨＦ（１ｍＬ）中溶液に加えた。ＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１．０Ｍ溶液、０．４７０ｍＬ、０．４７０ｍｍｏｌ）を一度に加えた。混合物を約６０℃で加熱した。約２４時間後、溶液を周囲温度に冷却し、約４０時間撹拌した。揮発物を減圧下に除去した。残渣を水（１０ｍＬ）中でスラリーにし、ＥｔＯＡｃ（４×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機部分をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を２－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ

］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－カルボキサミド）シクロヘキシル）メチルカルバメート（０．００９４ｇ、２９％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．５５分；ＭＳｍ／ｚ：４１４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０３９】

一般的手順ＭＭ：イミダゾールのハロゲン化

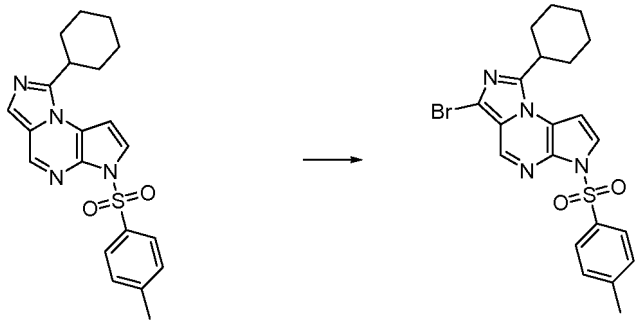
イミダゾール（好ましくは１当量）の有機溶媒（ＤＣＭ、ＭｅＯＨまたはＴＨＦなど、好ましくはＴＨＦ）中溶液に、ハロゲン化剤（臭素、ピリジニウム臭化水素酸塩ペルブロミド、ＮＣＳ、ＮＢＳまたはＮＩＳなど）（０．９－１．１当量、好ましくは１当量）を加える。反応物を約－２０－１５０℃（好ましくは約０－６０℃）で約１０分－４８時間（好ましくは約３０分）撹拌する。次いで反応混合物を有機溶媒（ＥｔＯＡｃ、ＤＣＭまたは１，４－ジオキサンなど、好ましくはＥｔＯＡｃ）と塩基水溶液（飽和$NAHCO_3$水溶液または飽和Na_2CO_3水溶液など、好ましくは飽和$NAHCO_3$水溶液）との間で分配する。水層を場合によって更に有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、真空中で濃縮するか、もしくは無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮して、ｔａｒｅａｇｅｎｔを得、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の酢酸水銀（ＩＩ）を約０℃でＮＢＳ（０．１２ｇ、０．６７２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）中溶液に加えた。約３０分後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および飽和$NAHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃ：ＤＣＭ：ヘプタン（１：１：２）で溶離するシリカゲル（４０ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、３－ブロモ－１－シクロヘキシル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（０．２７ｇ、８３％）を黄褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝３．１２分；ＭＳｍ／ｚ４７３、４７５（１：１）（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０４０】

調製番号ＭＭ．１：３－ブロモ－１－シクロヘキシル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン

【１０４１】

【化３３１】



【１０４２】

１－シクロヘキシル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（０．２７ｇ、０．６７ｍｍｏｌ、調製番号１３、ローソン試薬および酢酸水銀（ＩＩ）からＱを用いて調製した）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に、約０℃でＮＢＳ（０．１２ｇ、０．６７２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）中溶液を加えた。約３０分後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃ：ＤＣＭ：ヘプタン（１：１：２）で溶離するシリカゲル（４０ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、３－ブロモ－１－シクロヘキシル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（０．２７ｇ、８３％）を黄褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝３．１２分；ＭＳｍ／ｚ４７３、４７５（１：１）（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

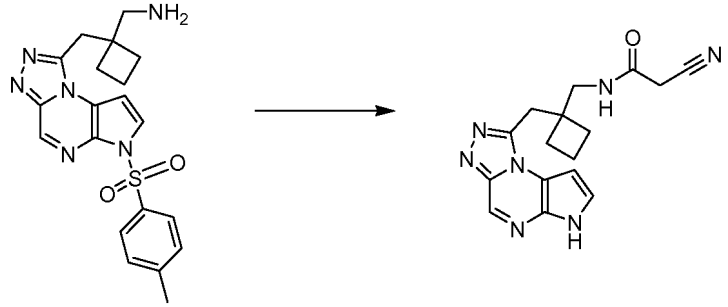
【１０４３】

一般的手順ＮＮ：スルホンアミド保護基の脱離を伴うカルボン酸およびアミンからのア

ミドの形成
ペンダントアミノ基で１－置換した６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（好ましくは１当量）およびカルボン酸（１－２当量、好ましくは１．５当量）の溶媒（ＤＭＦまたはＴＨＦなど、好ましくはＤＭＦ）中混合物に、ＥＤＣ・ＨＣｌまたはＨＡＴＵなどのカップリング剤（１．０－２．０当量、好ましくは１．２当量）を有機塩基（ＴＥＡまたはＤＩＥＡなど、１－５当量、好ましくは２当量）と共に加える。ＥＤＣ・ＨＣｌをカップリング剤として使用する場合、ＨＯＢＴ（１－３当量、好ましくは１．２当量）を加える。約２０－６０℃（好ましくは周囲温度）で約１－７２時間（好ましくは約１８時間）後、水を加え、水層をＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。この一般的手順によって調製した中間体および最終化合物を場合によって、上記した１つまたはそれ以上の精製方法を用いて精製できる。

【１０４４】
一般的手順ＮＮの説明
実施例番号ＮＮ．１．１：Ｎ－（（１－（（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）メチル）シクロブチル）メチル）－２－シアノアセトアミド

【１０４５】
【化３３２】

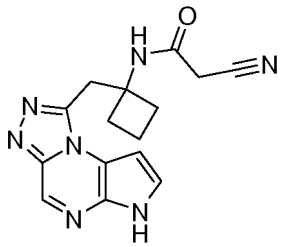


【１０４６】
（１－（（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）メチル）－シクロブチル）メタンアミン（０．２２５ｇ、０．５４８ｍｍｏｌ）（実施例番号１、ステップＤ、２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）シクロブチル）酢酸［ＷＯ９９２１８２４Ａ１に記載されている通りに調製した］、ＥＤＣ・ＨＣｌからＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、１，４－ジオキサン中４．０Ｍ　ＨＣｌを用いてのＥを用いて調製した）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に、シアノ酢酸（０．０７０ｇ、０．８２２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．１０１ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ・ＨＣｌ（０．１２６ｇ、０．６５８ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．１９０ｍＬ、１．０９６ｍｍｏｌ）を加えて、茶褐色溶液を得た。混合物を周囲温度で約１８時間撹拌した。水（２０ｍＬ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（１－（（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）メチル）シクロブチル）メチル）－２－シアノアセトアミドを灰白色固体として得た（０．０３０ｇ、１７％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．４８分；ＭＳｍ／ｚ：３２４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０４７】

【表４２】

表ＮＮ．１　一般的手順ＮＮを用いシアノ酢酸を用いて調製した実施例

アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
１－（（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）メチル）シクロブタンアミン（実施例番号１、ステップＤおよび２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）シクロブチル）酢酸［Ｅｕｒ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ、１９９９年、３４巻、３６３頁に記載されている通りに調製した］ＥＤＣ・ＨＣＩからＡ、ＴＥＡを用いてのＢ、ＨＣＩを用いてのＥを用いて調製した）		ＮＮ．１．２	１．４０（ａ）	３１０

【１０４８】

一般的手順ＯＯ：$POCl_3$を用いる環化

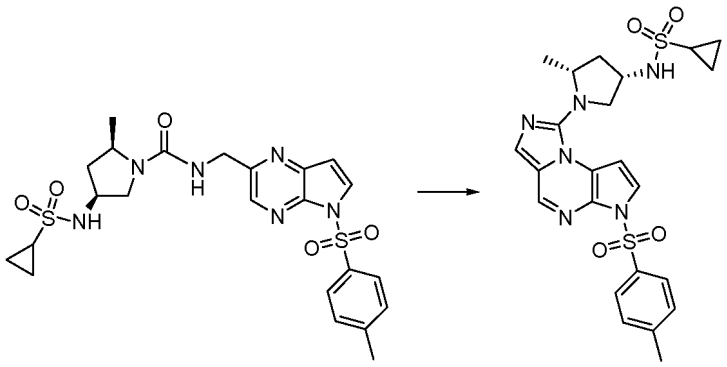
尿素、アミドまたはヒドラジド（１－３当量、好ましくは２当量）に無溶媒でもしくは有機溶媒（例えば、１，４－ジオキサン）中溶液で、$POCl_3$（１０－２００当量、好ましくは１００当量）を加える。混合物を約２５－１００℃（好ましくは約６０℃）で約１－１６時間（好ましくは約１－３時間）加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、氷を加える。溶解した後、混合物のｐＨをＮａＯＨ水溶液などの塩基を用いて約７に調節する。生成物が反応混合物から沈殿する場合、これを濾取できる。代替として、生成物を有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）中に抽出し、有機層を場合によって塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液など）および／またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。

【１０４９】

調製番号ＯＯ．１：Ｎ－（（３Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－１－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド

【１０５０】

【化３３３】



【１０５１】

フラスコに、（２Ｒ，４Ｓ）－４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－メチル－Ｎ－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル）ピロリジン－１－カルボキサミド（０．１１ｇ、０．２０７ｍｍｏｌ，調製番号１４からＥならびに実施例番号５ステップＣおよびＣＤＩからＪを用いて調製した）および$POCl_3$（１．９ｍＬ、２１ｍｍｏｌ）を仕込んだ。反応混合物を約６０℃に加熱して均一混合物を得た。約２時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、砕氷を加えた。氷が熔融した後、約７のｐＨが得られまで２Ｎ　ＮａＯＨ水溶液を加えた。得られた沈殿物を濾取し、真空中

で乾燥して、Ｎ－（（３Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－１－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパン－スルホンアミド（０．１０ｇ、９４％）を黄褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．１４分；ＭＳｍ／ｚ：５１５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０５２】

一般的手順ＯＯ．１：$POCl_3$を用いる環化

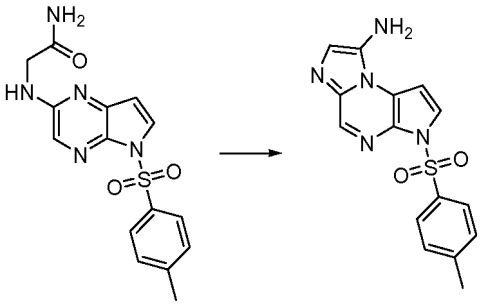
尿素、アミドまたはヒドラジドに無溶媒でもしくは有機溶媒（１，４－ジオキサン、ＤＣＥまたはトルエンなど）中で、$POCl_3$（３－２００当量、好ましくは１００当量）を加える。混合物を約２５－１１０℃（好ましくは約１００℃）で約１－１６時間（好ましくは約１－３時間）加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却する。反応混合物を氷に加えることができるかまたは氷を加えることができる。代替として、揮発物を減圧下に除去することができる。場合によって、ＤＣＭを加え、続いてＭｅＯＨをゆっくり加え、次いで混合物を減圧下に濃縮する。水またはＨＣｌ水溶液などの水層を加え、１，４－ジオキサンなどの有機溶媒を加えることができ、および溶液を約３０－１１０℃（好ましくは約１００℃）に約０．５－６時間（好ましくは約３時間）加温できる。減圧下に濃縮した後、混合物のｐＨを$NaOH$または$NaHCO_3$水溶液などの塩基（好ましくは約ｐＨ７に）を用いて調節し、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒を加える。生成物を濾取でき、または有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）で抽出できる。有機層を場合によって塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液など）および／またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。

【１０５３】

調製番号ＯＯ．１．１：３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－アミン

【１０５４】

【化３３４】



【１０５５】

２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）アセトアミド（０．８４５ｇ、２．４５ｍｍｏｌ、調製番号Ｓ．１．１およびＨＣｌからＥを用いて調製した）に、窒素下$POCl_3$（５．０ｍＬ、５４ｍｍｏｌ）を加えた。約１５分後、還流冷却器を装着し、混合物を約１００℃に加温した。約２時間後、溶液を周囲温度に冷却した。混合物を減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）中でスラリーにし、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）でゆっくり処理した。反応混合物を約５分間撹拌し、次いで減圧下に濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）に溶解し、次いで減圧下に濃縮した。残渣を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および２Ｎ　ＨＣｌ水溶液（５ｍＬ）に溶解した。溶液を約１００℃に約３時間加温した。溶液を周囲温度に冷却し、揮発物を減圧下に除去した。水溶液混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液／水（１：１、１００ｍＬ）およびＤＣＭ（５０ｍＬ）中でスラリーにした。固体を濾取し、水およびＤＣＭで濯ぎ、乾燥して、３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－アミン（０．３４３ｇ、４３％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．５６分；ＭＳｍ／ｚ：３２８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０５６】

一般的手順ＰＰ：アミンとアリールボロン酸との反応

ボロン酸（好ましくは１－３当量）の有機溶媒（ＤＣＭまたはＭｅＣＮなど）中溶液に、ＤＩＥＡなどの有機塩基（１－５当量、好ましくは１当量）、酢酸銅（ＩＩ）１水和物などの無機触媒（０．１から０．５当量、好ましくは０．２５当量）、アミン（好ましくは１当量）および乾燥剤（４Åモレキュラーシーブなど）を加える。反応混合物を酸素でパージ（１－５回、好ましくは３回）し、酸素雰囲気下約２０－６０℃（好ましくは約４０－５０℃）で約１－２４時間（好ましくは約１８時間）加熱する。反応物が完結に達しない場合、更に酢酸銅（ＩＩ）１水和物などの無機触媒（０．１から０．５当量、好ましくは０．２５当量）を加えることができる。反応混合物を周囲温度に冷却した後、これを減圧下に濃縮する。

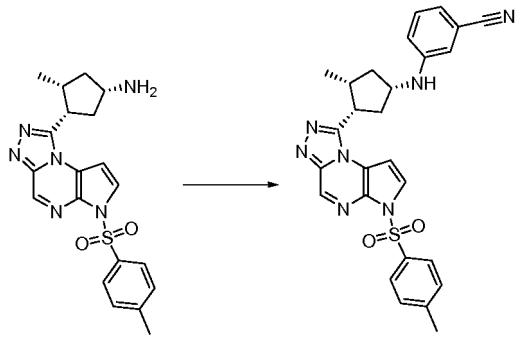
【１０５７】

一般的手順ＰＰの説明

調製番号ＰＰ．１＊：３－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）ベンゾニトリル

【１０５８】

【化３３５】



【１０５９】

３－シアノフェニルボロン酸（０．１４３ｇ、０．９７４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）中溶液に、酢酸銅（ＩＩ）１水和物（０．０１３ｇ、０．１２２ｍｍｏｌ）および４Åモレキュラーシーブを加えた。反応混合物を酸素で３回パージした。（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］－トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン（０．２０ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、調製番号１９．２）およびＤＩＥＡ（０．０８５ｍＬ、０．４８７ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１ｍＬ）中溶液を加え、反応混合物を約４５℃で約１８時間加熱した。更に酢酸銅（ＩＩ）１水和物（０．０１３ｇ、０．１２２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約４時間撹拌した。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－６０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）ベンゾニトリル（０．１６ｇ、４８％）を暗茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．５４分；ＭＳｍ／ｚ：５１２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０６０】

一般的手順ＱＱ：アミンおよびイソシアネートからの尿素の形成

有機溶媒（ＴＨＦ、ＤＣＭまたはＭｅＣＮなど、好ましくはＤＣＭ）中のアミンまたはアミン塩（１当量）を含むフラスコに、場合によって塩基（ＤＩＥＡまたはＴＥＡなど、好ましくはＤＩＥＡ、１－３当量、好ましくは１当量）を加え、反応混合物を周囲温度で約０－３０分間（好ましくは約５分）撹拌する。イソシアネート（１－５当量、好ましくは１当量）を加え、混合物を約１０－６０℃（好ましくは周囲温度）で約１－２４時間（好ましくは約１８時間）撹拌する。溶媒を好ましくは減圧下に除去する場合にＭｅＣＮを

使用しなければ、有機溶媒を場合によって減圧下に除去する。粗製物を有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）と水、塩基水溶液（飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液など）またはブラインとの間で分配できる。層を分離し、水層を場合によって有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）で洗浄する。合わせた有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$またはＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

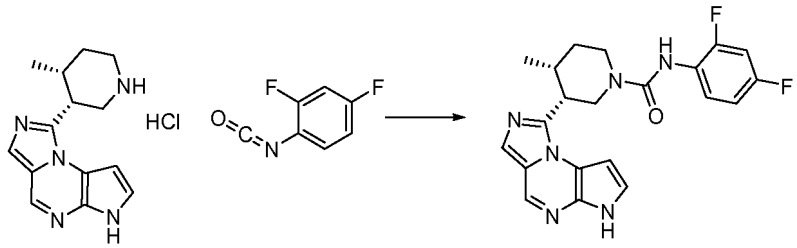
【１０６１】

一般的手順ＱＱの説明

実施例番号ＱＱ．１．１＊：（３Ｒ，４Ｒ）－Ｎ－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド

【１０６２】

【化３３６】



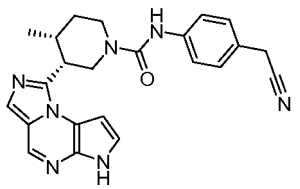
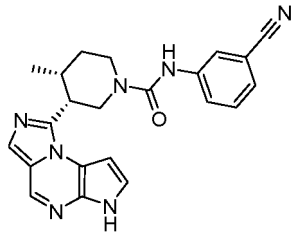
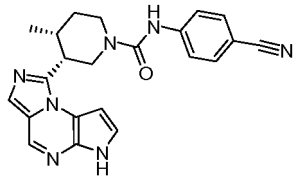
【１０６３】

丸底フラスコに、ＤＣＭ（１．６ｍＬ）中の１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（０．０５ｇ、０．１７ｍｍｏｌ、実施例番号５ステップＪ）およびＤＩＥＡ（０．０３ｍＬ、０．１７ｍｍｏｌ）を仕込んだ。反応混合物を周囲温度で約５分間撹拌し、次いで２，４－ジフルオロ－１－イソシアネートベンゼン（０．０２ｍＬ、０．１７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を周囲温度で約１８時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（５ｍＬ）で希釈し、水（２ｍＬ）で洗浄した。水層をＤＣＭ（２ｍＬ）で逆抽出した。合わせた有機層を無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をＲＰ－ＨＰＬＣ（表１、方法ｅ）により精製して、（３Ｒ，４Ｒ）－Ｎ－（２，４－ジフルオロフェニル）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキサミド（０．０１４ｇ、２０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｊ）Ｒ$_t$＝１．７７分；ＭＳｍ／ｚ４１１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０６４】

【表４３】

表ＱＱ．１　１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（実施例番号５ステップＪ）から一般的手順ＱＱを用いて調製した実施例

イソシアネート	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	ｍ／ｚ ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
２－（４－イソシアナトフェニル）アセトニトリル		ＱＱ．１．２*	１．６９（ｂ）	４１４
３－イソシアナトベンゾニトリル		ＱＱ．１．３*	１．７６（ｂ）	４００
４－イソシアナトベンゾニトリル		ＱＱ．１．４*	１．７４（ｂ）	４００

【１０６５】

一般的手順ＲＲ：アミン、ヘテロアリールアミンおよびクロロギ酸フェニルからの尿素の形成

有機溶媒または溶媒の混合物（ＴＨＦ／ＭｅＣＮ、ＴＨＦ、ＤＣＭまたはＭｅＣＮなど、好ましくはＭｅＣＮ）中のヘテロアリールアミン（１－６当量、好ましくは２．１当量）、ピリジン、ＤＩＥＡまたはＴＥＡなどの塩基、好ましくはＴＥＡ（１－６当量、好ましくは２当量）およびＤＭＡＰ（０．１－０．６当量、好ましくは０．２当量）を含むフラスコに、クロロギ酸フェニル（１－６当量、好ましくは２．０当量）を約－５－２５℃（好ましくは約０℃）で加える。反応混合物を周囲温度に加温し、約１－４時間（好ましくは約３時間）撹拌する。有機溶媒を場合によって減圧下に除去する。粗製物をＥｔＯＡｃ、ＤＣＭまたはEt_2Oなどの有機溶媒（好ましくはEt_2O）と水またはブラインとの間で分配できる。層を分離し、有機層を場合によって水またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製のカルバメートを得る。粗製のカルバートをＭｅＣＮ、ＴＨＦまたはＤＭＦなどの有機溶媒（好ましくはＭｅＣＮ）に溶解し、アミンまたはアミン塩（１－２当量、好ましくは１当量）およびピリジン、ＴＥＡまたはＤＩＥＡなどの塩基（好ましくはＤＩＥＡ、１－２当量、好ましくは１当量）のＭｅＣＮ、ＴＨＦまたはＤＭＦなどの有機溶媒（好ましくはＭｅＣＮ）中溶液に加え、約２５－８０℃（好ましくは約７０℃）で約０．５－４８時間（好ましくは約２－１８時間）撹拌する。溶媒を場合によって減圧下に除去する。粗製物を有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）と水、塩基水溶液（$NaHCO_3$水溶液など）またはブラインとの間で分配できる。層を分離し、有機層を場合によって水、塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液など）および／またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

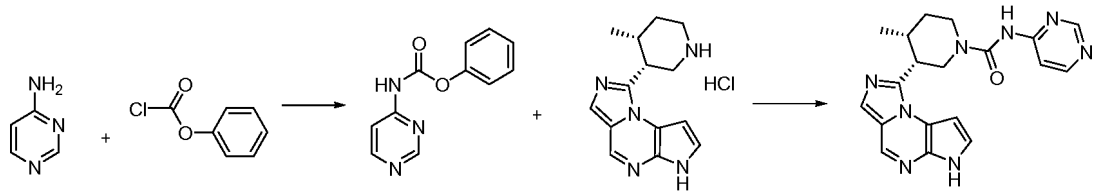
【１０６６】

一般的手順ＲＲの説明

実施例番号ＲＲ．１．１＊：（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド

【１０６７】

【化３３７】



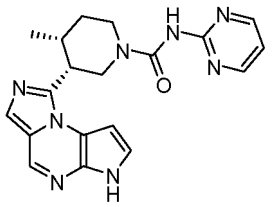
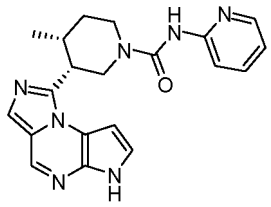
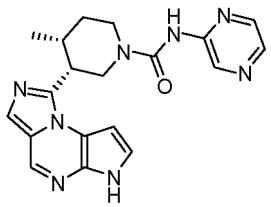
【１０６８】

４－アミノピリミジン（０．０４ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．０７ｍＬ、０．４７ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（０．００６ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１ｍＬ）中溶液に、約０℃でクロロギ酸フェニル（０．０５ｍＬ、０．４１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度に加温し、約３時間撹拌した。反応混合物に、水（２ｍＬ）およびＥｔ$_2$Ｏ（５ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、水（２ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製のカルバメートを得た。カルバメートをＭｅＣＮ（１ｍＬ）に溶解し、これに１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（０．０６ｇ、０．２１ｍｍｏｌ、実施例番号５ステップＪ）およびＤＩＥＡ（０．０４ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１ｍＬ）中溶液を加えた。反応混合物を約７０℃で約２時間加熱した。溶媒を減圧下に除去した。粗製残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、水（２ｍＬ）、ブライン（３ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＲＰ－ＨＰＬＣ（表１、方法ｅ）により精製して、（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチル－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）ピペリジン－１－カルボキサミド（０．００７ｇ、９％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝１．４０分；ＭＳｍ／ｚ３７７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０６９】

【表４４】

表ＲＲ．１　１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（実施例番号５ステップＪ）から一般的手順ＲＲを用いて調製した実施例

ヘテロアリールアミン	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
ピリミジン－２－アミン		ＲＲ．１．２*	１．２９（ｂ）	３７７
ピリジン－２－アミン		ＲＲ．１．３*	１．９５（ｂ）	３７６
ピラジン－２－アミン		ＲＲ．１．４*	１．４１（ｂ）	３７７

【１０７０】

一般的手順ＳＳ：エステルのアルコールへの加水分解

エステル（好ましくは１当量）のＴＨＦ、ＭｅＯＨまたはＥｔＯＨなどの有機溶媒（好ましくはＭｅＯＨ）中溶液を、有機溶媒（ＭｅＯＨ中ＮａＯＨなど）または塩基水溶液（Na_2CO_3またはＮａＯＨなど）（１－２０当量、好ましくは２－１０当量）中の塩基に加える。反応混合物を周囲温度で約１－１６時間（好ましくは約３時間）撹拌する。混合物を有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）と塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液または飽和Na_2CO_3水溶液など、好ましくは飽和$NaHCO_3$水溶液）との間で分配する。有機層を分離し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

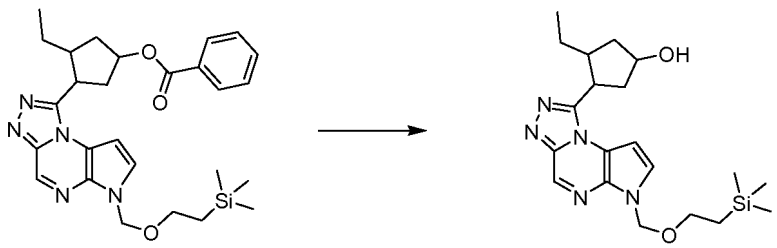
【１０７１】

一般的手順ＳＳの説明

調製番号ＳＳ．１：３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール

【１０７２】

【化３３８】

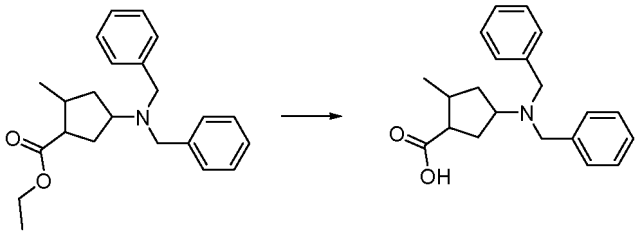


【１０７３】
ＮａＯＨ（０．０８８ｇ、２．２０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（８ｍＬ）中溶液に、３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルベンゾエート（０．１５８ｇ、０．３１２ｍｍｏｌ、調製番号２０．２からＫＫを用いて調製した）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）中溶液を加えた。反応混合物を周囲温度で約３時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、ＤＣＭ（１５０ｍＬ）を加えた。有機層を水（５ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$水溶液（１５ｍＬ）、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール（０．１２３ｇ、９８％）を透明油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．３４分；ＭＳｍ／ｚ：４０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０７４】
一般的手順ＴＴ：エステルのカルボン酸への酸－媒介転化
エステル（好ましくは１当量）の１，４－ジオキサンまたはＴＨＦなどの有機溶媒（好ましくは１，４－ジオキサン）中溶液に、ＨＣｌ（０．５－１２Ｎ、好ましくは１－６Ｎ水溶液；５－１００当量、好ましくは１０－２０当量）を加える。反応物を約３０－１２０℃（好ましくは約６０℃）で約１２－１２０時間（好ましくは約３６－７２時間）加熱する。更に酸不安定性基が存在する場合（例えば、Ｂｏｃ基）、この基は反応中にも開裂する。反応混合物を減圧下に濃縮し、$NaHCO_3$またはNa_2CO_3などの無機塩基水溶液（好ましくは飽和$NaHCO_3$水溶液）でｐＨを約８に調節し、水相をＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなどの有機溶媒（好ましくはＥｔＯＡｃ）で抽出する。有機抽出物を場合によってブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$またはNa_2SO_4などの乾燥剤（好ましくは無水$MgSO_4$）で脱水し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

【１０７５】
一般的手順ＴＴの説明
調製番号ＴＴ．１：４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸

【１０７６】
【化３３９】



【１０７７】
エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボキシレート（３．６５ｇ、１０．３８ｍｍｏｌ、実施例番号７、ステップＨ）をＨＣｌ（６Ｎ水溶液、２０ｍＬ）および１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）に溶解し、得られた混合物を約６０℃で約７２時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液（４０ｍＬ）を加えることにより中和し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機相をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸（３．３ｇ、９８％）を白色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．６６分；ＭＳｍ／ｚ３２４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０７８】
一般的手順ＵＵ：２，２，２－トリクロロアセトイミデートの形成
アルコール（好ましくは１当量）の有機溶媒（Et_2O、ヘプタンまたはＤＣＭなど、

好ましくはＤＣＭ）中混合物に、約－２０℃から３０℃（好ましくは約０℃）で塩基水溶液（水酸化ナトリウム水溶液または水酸化カリウムなど、好ましくは水酸化カリウム水溶液、１－２０当量、好ましくは１０当量）を加える。触媒量の相転移試薬（好ましくは硫酸水素テトラブチルアンモニウム、０．０１－０．５当量、好ましくは０．１当量）を加え、続いて２，２，２－トリクロロアセトニトリル（１－１０当量、好ましくは５当量）を加える。反応混合物を周囲温度に加温し、約１５－６０℃（好ましくは周囲温度）で約５－４８時間（好ましくは約１４時間）撹拌する。層を分離し、水層を有機溶媒（Et_2O、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど、好ましくはＤＣＭ）で抽出する。合わせた有機層を水、塩基水溶液（飽和Na_2CO_3または$NaHCO_3$水溶液など）またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。代替として、有機塩基（ＤＢＵなど）をこの反応に塩基として使用できる。この場合、アルコール（好ましくは１当量）の有機溶媒（Et_2O、ヘプタンまたはＤＣＭなど、好ましくはＤＣＭ）中混合物に、約－２０℃から３０℃（好ましくは約０℃）で２，２，２－トリクロロアセトニトリル（１－１０当量、好ましくは５当量）を、続いて有機塩基好ましくはＤＢＵ（０．２－１当量、好ましくは約０．４当量）を加える。反応混合物を約－２０－３０℃（好ましくは約０℃）で約０．５－１０時間（好ましくは約１時間）撹拌し、次いで濃縮する。

【１０７９】

一般的手順ＵＵの説明

調製番号ＵＵ．１：エチル２－エチル－４－（２，２，２－トリクロロ－１－イミノエトキシ）シクロペンタンカルボキシレート

【１０８０】

【化３４０】



【１０８１】

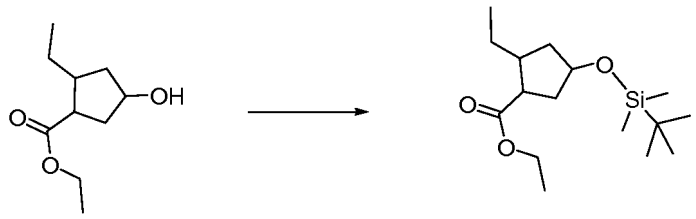
ＤＣＭ（２１ｍＬ）中のエチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート（３．５２ｇ、１８．９ｍｍｏｌ、調製番号Ｐ．１）に、約０℃で水酸化カリウム水溶液（５０％、２１ｍＬ、１８９ｍｍｏｌ）、硫酸水素テトラブチルアンモニウム（０．６４ｇ、１．８９１ｍｍｏｌ）および２，２，２－トリクロロアセトニトリル（９．５ｍＬ、９５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度に加温し、周囲温度で約１４時間撹拌した。層を分離し、水層をＤＣＭ（４×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×５０ｍＬ）、ブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をヘプタン中１５－５０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル２－エチル－４－（２，２，２－トリクロロ－１－イミノエトキシ）シクロペンタンカルボキシレート（２．８０ｇ、４５％）を無色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．９１分；ＭＳｍ／ｚ：３３０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０８２】

一般的手順ＶＶ：アルコールのＴＢＤＭＳ－保護化

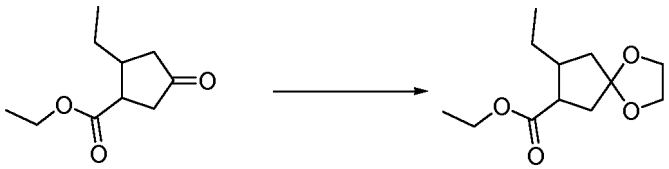
アルコール（好ましくは１当量）の有機溶媒（好ましくはＤＭＦ）中混合物に、ＴＢＤＭＳ－Ｃｌ（１－５当量、好ましくは１．２当量）およびイミダゾール（１－１０当量、好ましくは２．５当量）を加える。反応混合物を約１０－６０℃（好ましくは周囲温度）で約１－２４時間（好ましくは約３時間）撹拌する。有機溶媒（ヘプタン、ヘキサンまたはペンタンなど、好ましくはヘプタン）を加える。層を分離し、底層（ＤＭＦ層）を有機溶媒（ペンタン、ヘキサンまたはヘプタンなど、好ましくはヘプタン）で抽出する。合わせた抽出物を水、塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液など）またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

【１０８３】
一般的手順ＶＶの説明
調製番号ＶＶ．１：エチル４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート
【１０８４】
【化３４１】



【１０８５】
エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート（４．９７ｇ、２６．７ｍｍｏｌ、調製番号Ｐ．１からＩＩ、ＮａＯＨを用いてのＳＳを用いて調製した）のＤＭＦ（９ｍＬ）中溶液に、ＴＢＤＭＳ－Ｃｌ（４．８３ｇ、３２．１ｍｍｏｌ）およびイミダゾール（４．５５ｇ、６６．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約３時間撹拌した。ヘプタン（３０ｍＬ）を加えた。層を分離し、底層（ＤＭＦ層）をヘプタン（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２×３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をヘプタン中０－１５％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（５．１６ｇ、６４％）を無色油として得た：^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ４．４５（ｍ，１Ｈ）、４．１１（ｍ，２Ｈ）、３．０８（ｍ，１Ｈ）、２．３４（ｍ，１Ｈ）、２．１８（ｍ，１Ｈ）、１．７５（ｍ，２Ｈ）、１．５７（ｍ，１Ｈ）、１．４１（ｍ，１Ｈ）、１．２５（ｍ，３Ｈ）、１．１０（ｍ，１Ｈ）、０．９０（ｍ，３Ｈ）、０．８７（ｓ，９Ｈ）、０．０３（ｓ，６Ｈ）。
【１０８６】
一般的手順ＷＷ：ケタールの形成
ケトン（好ましくは１当量）、有機溶媒（ＤＣＭ、ＤＣＥまたはトルエンなど、好ましくはＤＣＭ）、エチレングリコールなどのジオール（１－３当量、好ましくは２当量）およびｐ－トルエンスルホン酸１水和物などの酸（０．１－０．５当量、好ましくは０．２当量）の溶液に、場合によってオルトギ酸トリエチルまたはオルトギ酸トリメチルなどの脱水剤（好ましくはオルトギ酸トリエチル、１－４当量、好ましくは１．５当量）を加える。反応混合物を室温から約１１０℃（好ましくはオルトギ酸トリエチルなどの脱水剤の存在下に室温、または好ましくは脱水剤の非存在下に約１１０℃）で約１６－９６時間（好ましくは約２４時間）撹拌する。加熱する場合、反応混合物を室温に冷却する。反応混合物を以下の方法の１つを用いて処理する。方法１：水を反応混合物に加え、層を分離し、有機溶液を場合によってブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。方法２：反応混合物を減圧下に濃縮し、直接精製する。
【１０８７】
一般的手順ＷＷの説明
調製番号ＷＷ．１：エチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート
【１０８８】

【化３４２】



【１０８９】

丸底フラスコに、ＤＣＭ（２２ｍＬ）中のエチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（１．５ｇ、８．１ｍｍｏｌ、実施例番号２２、ステップＢ）を仕込んだ。フラスコにエチレングリコール（０．９１ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）、オルトギ酸トリエチル（２．０ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸１水和物（０．３１ｇ、１．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で約２４時間撹拌した。溶液を減圧下に濃縮して茶褐色油を得、これを最少量のＥｔＯＡｃに溶解し、ヘプタン中０－５０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー（Ｓｉｌｉｃｙｃｌｅ２５ｇカラム）により精製して、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（１．６ｇ、８３％）を薄黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）ＭＳｍ／ｚ２２９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．１４（ｑ，２Ｈ）、３．９０（ｍ，４Ｈ）、２．９９（ｑ，１Ｈ）、２．３２－２．２７（ｍ，１Ｈ）、２．２６－２．１１（ｍ，１Ｈ）、２．０５－１．９９（ｍ，１Ｈ）、１．９６－１．９１（ｍ，１Ｈ）、１．８３－１．７８（ｍ，１Ｈ）、１．４６－１．３９（ｍ，１Ｈ）、１．３１－１．２４（ｍ，１Ｈ）、１．２６（ｔ，３Ｈ）、０．９０（ｔ，３Ｈ）。

【１０９０】

一般的手順ＸＸ：ヒドラゾンのパラジウム触媒カップリング

置換された５－クロロ－４－（ヒドラゾノメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１当量）の有機溶媒（好ましくはＮＭＰ）中混合物に、塩基（Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$またはナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシドなど、好ましくはナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド［１－４当量、好ましくは２．５当量］）、パラジウム触媒（好ましくは酢酸パラジウム［０．０１－０．２当量、好ましくは０．１当量］）およびリガンド（好ましくは（Ｒ）－１－［（Ｓ）－２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）フェロセニル］エチル－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン［０．０１－０．２当量、好ましくは０．１当量］）を加える。反応混合物を熱的にかまたはマイクロ波中（好ましくはマイクロ波中）約１００－１６５℃（好ましくは１５０℃）で約１０分－６時間（好ましくは約２時間）加熱する。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど、好ましくはＥｔＯＡｃ）で洗浄し、減圧下に濃縮して、洗浄溶媒を除去する。粗製物を場合によって反応条件に再度従う。次いで粗製物を有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど、好ましくはＥｔＯＡｃ）と水との間で分配し、水相を有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど、好ましくはＥｔＯＡｃ）で抽出し、水および／またはブラインで洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_{4}$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

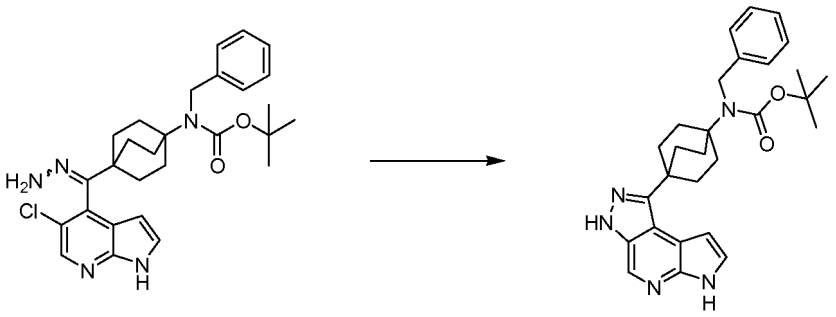
【１０９１】

一般的手順ＸＸの説明

調製番号ＸＸ．１：ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート

【１０９２】

【化３４３】



【１０９３】

マイクロ波反応バイアルに、ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－）（ヒドラゾノ）メチル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート（０．７００ｇ、１．３８ｍｍｏｌ、実施例番号２９ステップＧ）およびＮＭＰ（１１ｍＬ）を仕込んだ。ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．３３１ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（０．０３１ｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－１－［（Ｓ）－２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）フェロセニル］エチル－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン（０．０７６ｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）をそれぞれ順次加えた。反応混合物をＢｉｏｔａｇｅマイクロ波中約１５０℃で約２時間（最大圧２５０ｐｓｉ、１分傾斜、最大ワット１５０）加熱した。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（約１５ｍＬ）で洗浄し、ＥｔＯＡｃを減圧下に除去した。残った物質をマイクロ波バイアルに移し、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．３３１ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（０．０３１ｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－１－［（Ｓ）－２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）フェロセニル］－エチル－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン（０．０７６ｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をＢｉｏｔａｇｅマイクロ波中約１６０℃で約２時間（最大圧２５０ｐｓｉ、１分傾斜、最大ワット１５０）加熱した。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドに通し、ＥｔＯＡｃ（約２０ｍＬ）で洗浄した。水（１５ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を水（３×１０ｍＬ）およびブライン（５×１５ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残った暗色残渣をヘプタン中１０－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、賦形剤として０．５当量ＥｔＯＡｃを含むｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート（０．２８１ｇ、３９．５％）を薄茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５７分；ＭＳｍ／ｚ：４７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０９４】

一般的手順ＹＹ：アミン、アミン塩またはヘテロサイクルのα，β－不飽和スルホンアミドへのマイケル付加

α，β－不飽和スルホンアミド（１－３当量、好ましくは１．０当量）およびアミン、アミン塩またはヘテロサイクル（１－１０当量、好ましくは４当量）の有機溶媒または溶媒の混合物（ＴＨＦ、ｎ－ＰｒＯＨ、水、ＥｔＯＨ、ＴＨＦ／ＰｒＯＨ、ＴＨＦ／ＥｔＯＨなど、好ましくはｎ－ＰｒＯＨ）中混合物に、場合によって塩基（ＤＩＥＡまたはＴＥＡなど０－２５当量、好ましくはＤＩＥＡ１０－２０当量）を加える。混合物を約２５－１００℃（好ましくは約６０－８０℃）で約２－７２時間（好ましくは約１８－２０時間）撹拌する。ＬＣ／ＭＳ、ＨＰＬＣおよび／またはＴＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、更にアミン、アミン塩またはヘテロサイクル（１－１０当量、好ましくは２当量）および／または共溶媒（ＥｔＯＨなど）を加えることができる。反応を約２５－１００℃（好ましくは約８０℃）で約１－２４時間（好ましくは約１－２時間）続ける。塩基－不安定性保護基が存在する場合（例えば、トシル）、化合物は脱保護でき

る。反応混合物を周囲温度にし、有機溶媒を場合によって減圧下に除去する。粗製物を有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）と水、塩基水溶液（飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液など）またはブラインとの間で分配できる。層を分離し、有機層を場合によって水、塩基水溶液（飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液など）またはブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$またはＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

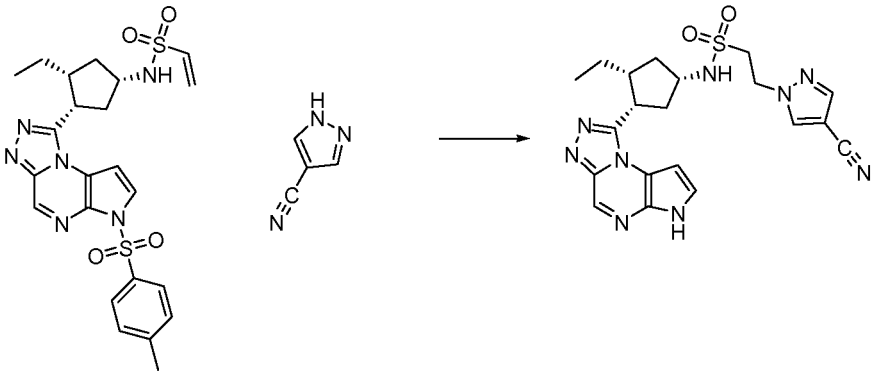
【１０９５】

一般的手順ＹＹの説明

実施例番号ＹＹ．１．１＊：２－（４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）エタンスルホンアミド

【１０９６】

【化３４４】

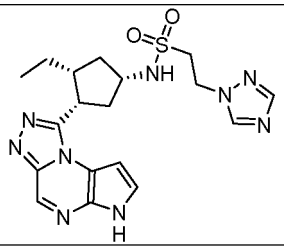


【１０９７】

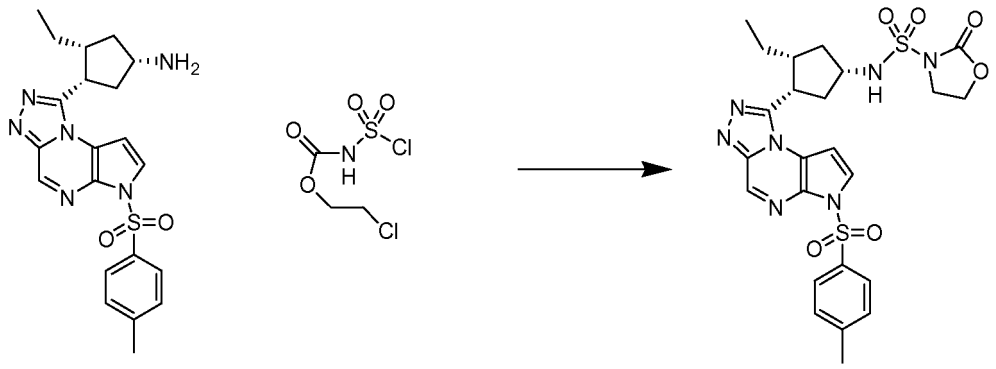
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）エテンスルホンアミド（０．０６５ｇ、０．１３ｍｍｏｌ、実施例番号８ステップＭおよび２－クロロエタンスルホニルクロリドからＴＥＡを用いてのＫ．１を用いて調製した）、ＤＩＥＡ（０．３０ｍＬ、１．７ｍｍｏｌ）および１Ｈ－ピラゾール－４－カルボニトリル（０．０４７ｇ、０．５１ｍｍｏｌ、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｕｓｔｏｍ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ　Ｃｏｒｐ）のｎ－ＰｒＯＨ（２．０ｍＬ）中混合物を約６０℃で約２時間、次いで約８０℃で約１８時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。粗製残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（５ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－（４－シアノ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）エタンスルホンアミド（０．０２４ｇ、４２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝１．６３分；ＭＳｍ／ｚ：４５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１０９８】

【表４５】
表ＹＹ．１　Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）エタンスルホンアミド（実施例番号８ステップＭおよび２－クロロエタンスルホニルクロリドからＴＥＡを用いＫ．１を用いて調製した）から一般的手順ＹＹを用いて調製した実施例

アミン	構造	実施例番号	（表１、方法）R_t分（方法）	m／z　ＥＳＩ＋（M+H）$^+$
１Ｈ－１，２，４－トリアゾール		ＹＹ．１．２*	１．４１（ｂ）	４３０

【１０９９】
一般的手順ＺＺ：オキサゾリジノンスルホノ尿素の形成
アミンまたはアミン塩（１当量）および２－クロロエチルクロロスルホニルカルバメート（Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．、２００６年、１６巻、３３６７－３３７０頁に詳述されている通りに調製した）（１－３当量、好ましくは１当量）の有機溶媒（好ましくはＤＣＭ）中混合物に、塩基（ＤＩＥＡまたはＴＥＡなど、好ましくはＴＥＡ［２－５当量、好ましくは３当量］）および場合によってＤＭＡＰ（１－３当量、好ましくは１当量）を加え、周囲温度で約１０分－６時間（好ましくは約１時間）撹拌する。溶媒を減圧下に除去する。ＤＭＡＰを使用する場合、粗製物を有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）と水またはブラインとの間で分配でき、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。
【１１００】
一般的手順ＺＺの説明
調製番号ＺＺ．１*：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－スルホンアミド
【１１０１】
【化３４５】



【１１０２】
２－クロロエチルクロロスルホニルカルバメート（Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．、２００６年、１６巻、３３６７－３３７０頁に詳述されている通りに調製した；０．０５２ｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）および（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン（０．１００ｇ、０．２３６ｍｍｏｌ、実施

例番号８ステップＭ）のＤＣＭ（２．４ｍＬ）中混合物に、ＴＥＡ（０．０９８ｍＬ、０．７１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を周囲温度で約１時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－スルホンアミド（０．０９８ｇ、６５％）を薄茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．１８分；ＭＳｍ／ｚ５７４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１０３】

一般的手順ＡＡＡ：オキサゾリジノンスルホノ尿素からのスルホニル尿素の形成

オキサゾリジノン（好ましくは１当量）の有機溶媒（好ましくはＭｅＣＮ）中溶液に、アミンまたはアミンの塩酸塩（１－２当量、好ましくは１．５当量）およびＴＥＡまたはＤＩＥＡなどの有機塩基（１－４当量、好ましくは２当量）を加える。反応物をマイクロ波中約１００－１５０℃（好ましくは１２０℃）で約０．５－１時間（好ましくは０．５時間）照射する。反応混合物を周囲温度に冷却し、場合によって減圧下に濃縮して、残渣を得る。反応混合物または残渣を、場合によって有機溶媒（ＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなど、好ましくはＥｔＯＡｃ）、水、水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液または飽和塩化アンモニウム水溶液など、好ましくは飽和塩化アンモニウム水溶液）またはブラインの間で分配する。層を分離し、有機層を無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、スルホニル尿素を得る。

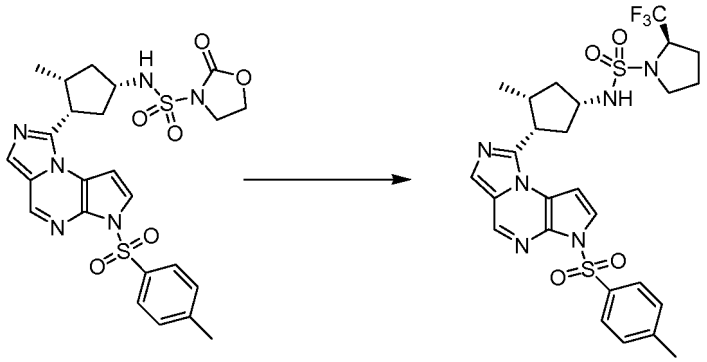
【１１０４】

一般的手順ＡＡＡの説明

調製番号ＡＡＡ．１＊：（Ｒ）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－スルホンアミド

【１１０５】

【化３４６】



【１１０６】

Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－スルホンアミド（０．２００ｇ、０．２６１ｍｍｏｌ、５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミンヒドロクロリド（ＷＯ２００９１５２１３３）および（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－アセトアミド－２－メチルシクロペンタンカルボン酸［エチル４－アミノ－２－メチル－シクロペンタンカルボキシレート（ＷＯ２００９１５２１３３）からＧ、ＡＡおよびＺを用いて調製した］からＨ、ＯＯ、ＢＢならびにＺＺを用いて調製した）および（Ｒ）－２－トリフルオロメチルピロリジン（０．０５５ｇ、０．３９２ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１．４ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（０．０７３ｍＬ、０．５２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物をＣＥＭマイクロ波中約１２０℃で約０．５時間照射した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮して、残渣を得た。粗製物をＤＣＭ中０－７０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（６－ト

シル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－スルホンアミド（０．１２ｇ、７５％、純度７２％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．７９分；ＭＳｍ／ｚ：６１１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１０７】

一般的手順ＢＢＢ：ニトロ基の還元

ニトロ含有化合物（好ましくは１当量）の有機溶媒（好ましくはＥｔＯＨ）中溶液に、塩化錫（ＩＩ）２水和物（１－３当量、好ましくは１当量）を加え、反応物を約２５－８０℃で（好ましくは約７５℃で）約０．５－２４時間（好ましくは約１－２時間）撹拌する。場合によって、更に塩化錫（ＩＩ）２水和物（１－５当量、好ましくは２当量）を反応混合物に加え、約０．５－２４時間（好ましくは約５－１４時間）加熱を続けることができる。反応混合物を減圧下に濃縮する。粗製混合物を有機溶媒（例えば、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭ）および塩基水溶液（１Ｎ　ＮａＯＨまたは飽和$NaHCO_3$水溶液など）で希釈できる。層を分離し、水層を有機溶媒（ＥｔＯＡｃおよび／またはＤＣＭなど）で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

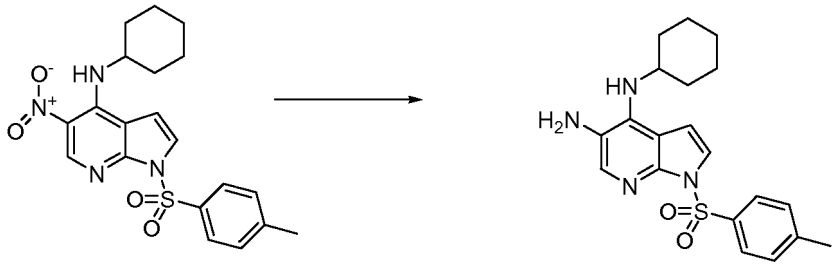
【１１０８】

一般的手順ＢＢＢの説明

調製番号ＢＢＢ．１：Ｎ－４－シクロヘキシル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４，５－ジアミン

【１１０９】

【化３４７】



【１１１０】

Ｎ－シクロヘキシル－５－ニトロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン（０．１１１ｇ、０．２６８ｍｍｏｌ、実施例番号２１ステップＤから４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリドを用いてのＫ．１、シクロヘキシルアミンを用いてのＬを用いて調製した）のＥｔＯＨ（２．５ｍＬ）中混合物に、塩化錫（ＩＩ）２水和物（０．０６０ｇ、０．２６８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約７５℃で約７５分間加熱した。塩化錫（ＩＩ）２水和物（０．０３０ｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約７５℃で約５時間加熱した。更に塩化錫（ＩＩ）２水和物（０．０６０ｇ、０．２６８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約７５℃で約１４時間加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２５ｍＬ）およびブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。有機部分を分離した。水溶液部分をＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した。有機抽出物を合わせ、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、Ｎ－４－シクロヘキシル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４，５－ジアミン（０．０８１ｇ、７９％）を茶褐色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．８２分；ＭＳｍ／ｚ３８５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１１１】

一般的手順ＣＣＣ：アミドの形成

アミンまたはアミン塩（１当量）の有機溶媒（例えば、ＤＣＭまたはＴＨＦ、好ましくはＤＣＭ）中混合物に、約０－２５℃（好ましくは０℃）で有機塩基（ＴＥＡまたはＤＩＥＰＡ、好ましくはＴＥＡ）（無溶媒または有機溶媒（好ましくはＤＣＭ）中の溶液とし

て）、１－３当量（好ましくは１当量）およびアシル化剤（例えば、酸無水物または酸クロリド）（好ましくは酸無水物）（無溶媒または有機溶媒（好ましくはＤＣＭ）中の溶液として）、１－３当量（好ましくは１当量）を加える。反応混合物を周囲温度で約５分－６時間（好ましくは約１０分間）撹拌する。反応混合物を場合によって飽和$NaHCO_3$水溶液、水またはブラインで洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

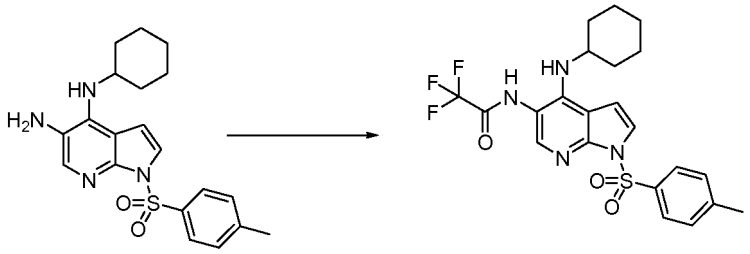
【１１１２】

一般的手順ＣＣＣの説明

調製番号ＣＣＣ．１：Ｎ－（４－（シクロヘキシルアミノ）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２，２，２－トリフルオロアセトアミド

【１１１３】

【化３４８】



【１１１４】

Ｎ－４－シクロヘキシル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４，５－ジアミン（調製番号ＢＢＢ．１、０．０８０ｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．０ｍＬ）中０℃溶液に、ＴＥＡ（ＤＣＭ中２Ｍ、０．１０４ｍＬ、０．２０８ｍｍｏｌ）およびＴＦＡＡ（ＤＣＭ中２Ｍ、０．１０４ｍＬ、０．２０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約１０分間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２ｍＬ）および水（２ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、賦形剤として４０ｍｏｌ％ジクロロメタンを含むＮ－（４－（シクロヘキシルアミノ）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２，２，２－トリフルオロアセトアミド（０．０８９ｇ、８３％、純度９０％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．８８分；ＭＳｍ／ｚ４８１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１１５】

一般的手順ＤＤＤ：縮合イミダゾールを形成するための環化

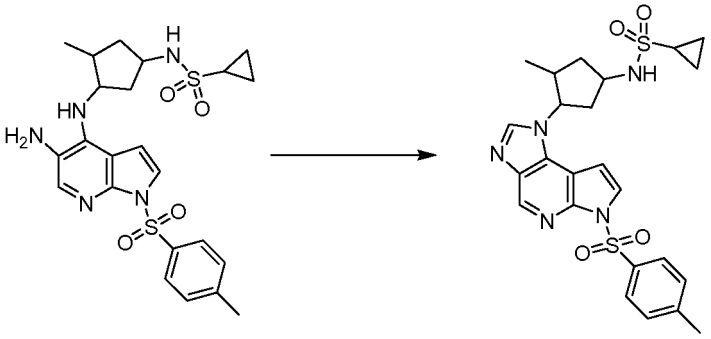
ジアミン（好ましくは１当量）のＤＭＦ、ＤＣＭ、１，４－ジオキサンまたはＭｅＯＨなどの有機溶媒（好ましくはＭｅＯＨ）中溶液に、ＴＭＯＦなどの対応する環化剤（１－１０当量、好ましくは１－２当量）を加える（ＴＭＯＦを使用する場合、触媒量のＴｓＯＨなどの酸（０．００５－０．５当量、好ましくは０．０１当量）を場合によって反応混合物に加える）。代替として、オルト置換アミドアミノアリールまたはヘテロアリール化合物（好ましくは１当量）の溶液を、ＤＭＦまたはＴＨＦなどの有機溶媒中、ＴＰＰ、$POCl_3$またはHClなどの脱水剤（５－１００当量、好ましくは１０当量のＴＰＰ）を用いて環化する。反応混合物を約２５－１２０℃（好ましくは約６５℃）で約１－２４時間（好ましくは約１２－１６時間）加熱し、周囲温度に冷却し、場合によって減圧下に濃縮して、残渣を得る。残渣を有機溶媒（ＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなど、好ましくはＥｔＯＡｃ）と、水、塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液など）および／またはブラインとの間で分配する。層を分離し、有機層を場合によって水、塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液など）および／またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

【１１１６】

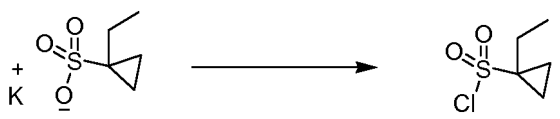
一般的手順ＤＤＤの説明

調製番号ＤＤＤ．１：Ｎ－（３－エチル－４－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１１１７】
【化３４９】



【１１１８】
Ｎ－（３－（５－アミノ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イルアミノ）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．０９５ｇ、純度７５％、０．１４２ｍｍｏｌ、調製番号２７および調製番号ＯＯＯ．１からＤＩＥＡを用いてのＬ、ＴｓＣｌおよびＮａＨを用いてのＫ．１、ならびにＢＢＢを用いて調製した）およびＴＭＯＦ（０．０１６ｍＬ、０．１４７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３．０９ｍＬ）中溶液に、トルエン－４－スルホン酸水和物（０．０００３ｇ、０．００１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約６５℃で約１４時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮して、粗製の固体を得た。固体をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）に溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５ｍＬ）、水（５ｍＬ）およびブライン（５ｍＬ）で洗浄した。有機部分を分離し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、Ｎ－（３－エチル－４－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．０７５ｇ、９９％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝２．１５分；ＭＳｍ／ｚ：５１４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１１１９】
一般的手順ＥＥＥ：スルホニルクロリドの形成
スルホン酸またはスルホネートのカリウム塩（好ましくは１当量）の塩化チオニル（２－３０当量、好ましくは２０－２５当量）中溶液に、ＤＭＦ（０．０１－０．１０当量、好ましくは０．０９当量）を加える。反応物を約５０－１００℃（好ましくは約８０℃）で約８－２４時間（好ましくは約１２－１６時間）加熱する。反応混合物を０－２５℃（好ましくは約０℃）に冷却し、水で希釈する。反応混合物を有機溶媒（ＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなど）と水またはブラインとの間で分配する。層を分離し、有機層を場合によって水および／またはブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$またはＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。
【１１２０】
一般的手順ＥＥＥの説明
調製番号ＥＥＥ．１：１－エチルシクロプロパン－１－スルホニルクロリド
【１１２１】
【化３５０】



【１１２２】
カリウム１－エチルシクロプロパン－１－スルホネート（０．４２０ｇ、２．２３ｍｍｏｌ、調製番号ＪＪＪ．１）の塩化チオニル（３．５８ｍＬ、４９．１ｍｍｏｌ）中混合物に、ＤＭＦ（０．０１６ｍＬ、０．２０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約８０℃で約１６時間加熱した。反応物を０℃に冷却した後、水（１０ｍＬ）をゆっくり加えた。反応混

合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水溶液部分をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製の１－エチルシクロプロパン－１－スルホニルクロリド（０．５２ｇ、収率８３％、純度６０％）をオレンジ色油として得た：１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）ｄ２．０９（ｑ，Ｊ＝７．４，２Ｈ）、１．６２－１．６０（ｍ，２Ｈ）、１．４５－１．３９（ｍ，２Ｈ）、０．９１（ｔ，Ｊ＝７．５，３Ｈ）。

【１１２３】

一般的手順ＦＦＦ：還元条件下でのエーテルの発生

ＴＢＤＭＳエーテル（１．０当量）のＭｅＣＮ中溶液に、周囲温度でトリエチルシラン（１－２当量好ましくは１．５当量）および臭化ビスマス（ＩＩＩ）（０．０５－０．２当量、好ましくは０．０６当量）を加える。反応物を約２５－６０℃（好ましくは約２５℃）で約０．５－５分（好ましくは１－３分）間撹拌する。反応混合物にアルデヒドまたはケトン（１－６当量、好ましくは１．５当量）を加え、これを場合によって無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水できる。ＴＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、更にトリエチルシラン（１－２当量好ましくは１．５当量）および／または臭化ビスマス（ＩＩＩ）（０．０５－０．２当量、好ましくは０．０６当量）および／またはアルデヒドまたはケトン（１－６当量、好ましくは１．５当量）を加えることができる。反応を約２５－６０℃（好ましくは約２５℃）で約１５分－２４時間（好ましくは約１時間）続ける。反応物を以下の方法の１つを用いて処理する。方法１：反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過する。セライト（登録商標）のパッドを更に有機溶媒（好ましくはヘプタンまたはＭｅＣＮ）で濯ぎ、濾液を減圧下に濃縮する。方法２：反応混合物をＡｃｒｏｄｉｓｃ（登録商標）を通して濾過し、濾液を減圧下に濃縮する。

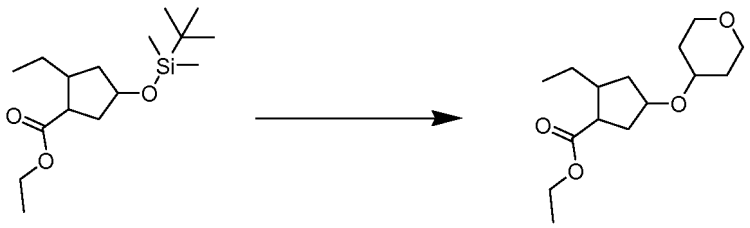
【１１２４】

一般的手順ＦＦＦの説明

調製番号ＦＦＦ．１：エチル２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンタンカルボキシレート

【１１２５】

【化３５１】



【１１２６】

エチル４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（０．２００ｇ、０．６６６ｍｍｏｌ、実施例番号２２ステップＤ）のＭｅＣＮ（４．５ｍＬ）中溶液に、トリエチルシラン（０．１６０ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ）および臭化ビスマス（ＩＩＩ）（０．０２０ｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約１分間撹拌し、続いてジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－オン（０．１００ｇ、０．９９８ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を周囲温度で約１５分間撹拌した。反応物をＡｃｒｏｄｉｓｃ（登録商標）を通して濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗製物をヘプタン中１０－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンタンカルボキシレート（０．２５３ｇ、９４％）を無色油として得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ４．１３（ｑ，Ｊ＝７．１，２Ｈ）、４．０５－３．９８（ｍ，１Ｈ）、３．９８－３．８８（ｍ，２Ｈ）、３．５８－３．４７（ｍ，１Ｈ）、３．４６－３．３６（ｍ，２Ｈ）、２．８０（ｑ，Ｊ＝８．５，１Ｈ）、２．１６（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，７．７，１Ｈ）、２．０９－１．９３（ｍ

，３Ｈ）、１．９０－１．８１（ｍ，２Ｈ）、１．６２－１．４９（ｍ，３Ｈ）、１．４３（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．１，７．４，５．２，１Ｈ）、１．３３－１．２２（ｍ，４Ｈ）、０．９２－０．８３（ｍ，３Ｈ）。

【１１２７】

一般的手順ＧＧＧ：ピロールベースのヘテロサイクルのヨウ素化

ＤＭＦなどの有機溶媒中のピロールベースのヘテロサイクル（好ましくは１当量）に、ＫＯＨなどの塩基（１－１０当量、好ましくは３当量）を約０℃から４０℃（好ましくは周囲温度で）で加え、混合物を約２－４５分（好ましくは約５分）間撹拌する。ヨウ素（０．９５－１．２当量、好ましくは１．０当量）を少量ずつ加え、混合物を１０－１００分（好ましくは約３０分）間撹拌する。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（使用したＤＭＦ１ｍＬ毎に１０ｍＬ）中に滴下添加し、標的化合物を濾取し、更に水で洗浄し、乾燥する。

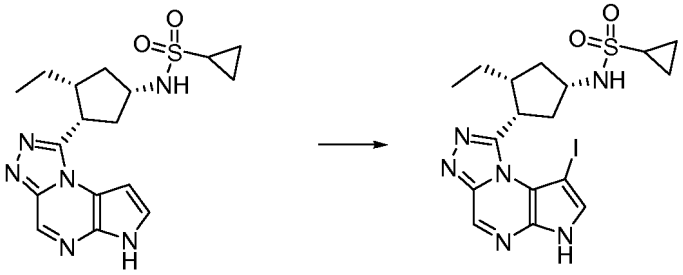
【１１２８】

一般的手順ＧＧＧの説明

調製番号ＧＧＧ．１：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（８－ヨード－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１１２９】

【化３５２】



【１１３０】

Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．３９６ｇ、１．０６ｍｍｏｌ、ＷＯ２００９１５２１３３に詳述されている通りに調製した）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中溶液に、ＫＯＨ（０．１９０ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で５分間撹拌した。ヨウ素（０．２６８ｇ，１．０５８ｍｍｏｌ）を少量ずつ加え、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（２００ｍＬ）中に滴下添加した。沈殿物を濾取し、水で洗浄し、乾燥して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（８－ヨード－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．４９４ｇ、９３％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８３分；ＭＳｍ／ｚ５０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１３１】

一般的手順ＧＧＧ．１：ピロールベースのヘテロサイクルのヨウ素化、塩素化または臭素化

ＤＭＦ、ＴＨＦ、ＭｅＣＮ、ＭｅＯＨ、ＡｃＯＨ、$CHCl_3$またはＤＣＭなどの有機溶媒（好ましくはＤＭＦ）中のピロールベースのヘテロサイクル（好ましくは１当量）に、場合によって約０－４０℃で（好ましくは０℃で）ＴＥＡ、ＮａＯＡｃ、K_2CO_3またはＫＯＨなどの塩基（１－１０当量）を加え、混合物を約２－４５分（好ましくは約５分）間撹拌する。I_2、Br_2、ＮＢＳ、三臭化ピリジニウム、ＮＣＳまたはＮＩＳなどのハロゲン源（０．９５－１．２当量、好ましくは１．０当量）を少しずつ加え、無溶媒で滴下添加し、もしくはＤＭＦなどの溶媒中溶液として加える。冷却する場合、氷浴を除

去し、混合物を室温で約０．１－２時間（好ましくは約４０分）撹拌する。場合によって、チオ硫酸ナトリウムまたは重亜硫酸ナトリウムなどの試薬を水溶液として加えることができ、もしくは反応混合物を溶液に加え、反応混合物を約５－６０分（好ましくは約３０分）間撹拌する。混合物を水または飽和NH_4Cl水溶液（好ましくはＤＭＦ　１ｍＬに対して水１０ｍＬを使用する）で希釈するか、もしくはこれに加えることができる。標的化合物を濾取するか、もしくはＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒を用いて抽出でき、Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

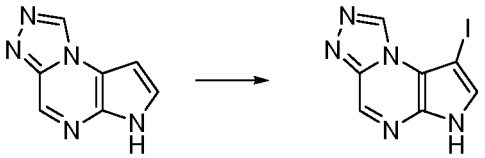
【１１３２】

一般的手順ＧＧＧ．１の説明

調製番号ＧＧＧ．１．１：８－ヨード－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【１１３３】

【化３５３】



【１１３４】

６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．５００ｇ、３．１４ｍｍｏｌ、調製番号ＢＢＢＢＢ．１およびＮａＯＨからＤを用いて調製した）およびＤＭＦ（１６ｍＬ）の溶液を窒素下約０℃に冷却した。混合物を約５分間撹拌した。Ｎ－ヨードスクシンイミド（０．７０７ｇ、３．１４ｍｍｏｌ）を加えた。約４０分後、５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加えた。冷浴を除去した。約３０分間撹拌した後、水（１５ｍＬ）を加えた。固体を濾取した。濾過ケーキを水（２×５ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（４×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）中でスラリーにし、次いで濾過し、水（２×１ｍＬ）で濯いだ。固体を真空中で乾燥して、およそ４：１比のモノ－からジ－ヨウ素化物を含む茶褐色固体（０．６８９ｇ）を得た。８－ヨード－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．５０６ｇ、５７％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．３９分；ＭＳｍ／ｚ２８６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１３５】

一般的手順ＨＨＨ：ヘテロサイクルのシアノ化

ヘテロアリールハライド（好ましくは１当量）の有機溶媒（１，４－ジオキサン、ＮＭＰまたはＤＭＦなど、好ましくはＤＭＦ）中溶液に、シアン化カリウム（１－４当量、好ましくは２．５当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（１－４当量、好ましくは２．５当量）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０１－０．０５当量、好ましくは０．０１当量）および１８－クラウン－６（０．０１－１．０当量、好ましくは０．０６－０．０７当量）を加える。反応物を約２５－１２０℃（好ましくは約１１０℃）で約０．５－１０時間（好ましくは約４時間）加熱する。反応物を室温に冷却し、有機溶媒を場合によって減圧下に除去する。粗製物を有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）と水、塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液など）またはブラインとの間で分配できる。層を分離し、水層を場合によって有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）で洗浄する。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

【１１３６】

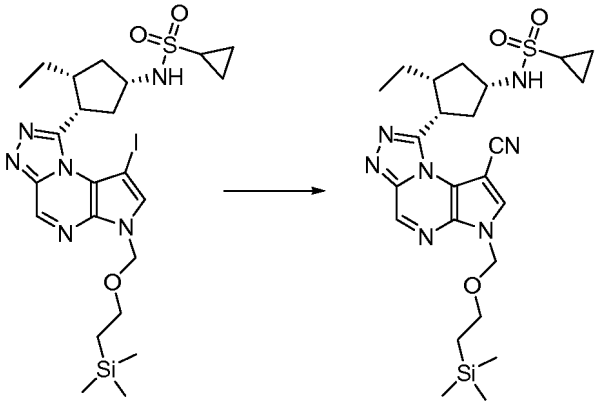
一般的手順ＨＨＨの説明

調製番号ＨＨＨ．１＊：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（８－シアノ－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４

］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１１３７】

【化３５４】



【１１３８】

Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（８－ヨード－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．１ｇ、０．１６ｍｍｏｌ、調製番号ＧＧＧ．１からＫＫを用いて調製した）のＤＭＦ（１．２ｍＬ）中溶液に、シアン化カリウム（０．０３ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０７６ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．００２ｇ、０．００２ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．００３ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約１１０℃で約４時間撹拌し、周囲温度に冷却した。溶媒を減圧下に除去した。残渣をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）と水（８ｍＬ）との間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で更に抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（８－シアノ－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．０６９ｇ、８２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５０分；ＭＳｍ／ｚ：５３０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１３９】

一般的手順ＩＩＩ：ケトンのホーナー－ワズワース－エモンズ反応

有機溶媒（好ましくはＴＨＦ）中の塩基（好ましくはＮａＨ）（１－５当量、好ましくは１．２当量）を仕込んだフラスコに、約０－５０℃（好ましくは室温）でβ－ケトホスホネート（１－５当量、好ましくは１．２５当量）を加える。水素ガスの発生が止んだ後、ケトン（好ましくは１当量）の有機溶媒（好ましくはＴＨＦ）中溶液を加える。約１－２０時間（好ましくは約４時間）後、反応混合物を有機溶媒（ＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなど、好ましくはＥｔＯＡｃ）と飽和$NaHCO_3$水溶液などの水相との間で分配する。有機層を分離し、場合によってブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

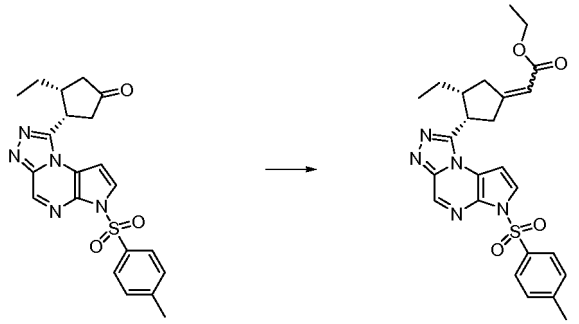
【１１４０】

一般的手順ＩＩＩの説明

調製番号ＩＩＩ．１：（Ｅ）－エチル２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチリデン）アセテート

【１１４１】

【化３５５】



【１１４２】

ＮａＨ（０．０３４ｇ、０．８５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中スラリー液に、室温でエチル２－（ジエトキシホスホリル）アセテート（０．１７７ｍＬ、０．８８６ｍｍｏｌ）を加えた。約３０分後、（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノン（０．３００ｇ、０．７０８ｍｍｏｌ、調製番号２５）のＴＨＦ（１ｍＬ）中溶液を加えた。約４時間後、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン／ＤＣＭ（２：１：１）で溶離するシリカゲル（４０ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、（Ｅ）－エチル２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチリデン）アセテート（０．２６０ｇ、７４％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．５４分；ＭＳｍ／ｚ：４９４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１４３】

一般的手順ＪＪＪ：カリウムスルホネートの形成

スルホネート（好ましくは１当量）の有機溶媒（好ましくは１，４－ジオキサン）および水中溶液に、カリウムチオシアネート（１－３当量、好ましくは１当量）を加える。反応物を約８０－１００℃（好ましくは約１００℃）で約５－２４時間（好ましくは約１６時間）加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮する。

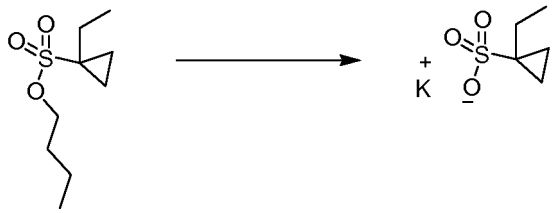
【１１４４】

一般的手順ＪＪＪの説明

調製番号ＪＪＪ．１：カリウム１－エチルシクロプロパン－１－スルホネート

【１１４５】

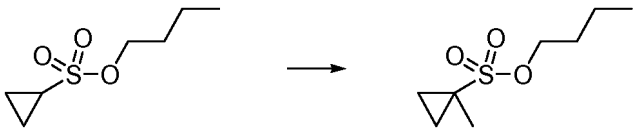
【化３５６】



【１１４６】

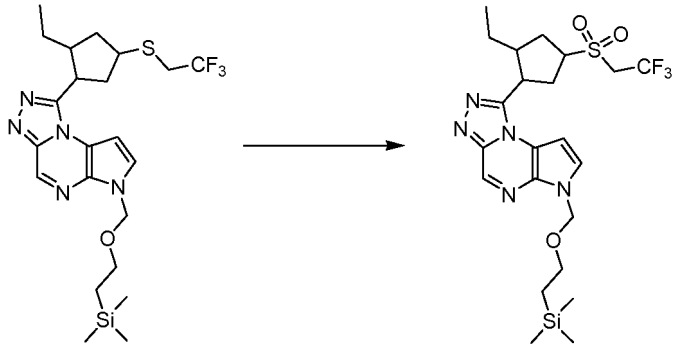
ブチル１－エチルシクロプロパン－１－スルホネート（０．４６ｇ、２．２３ｍｍｏｌ、調製番号６ステップＡおよびヨウ化エチルからＫＫＫを用いて調製した）の１，４－ジオキサン（２．７９ｍＬ）および水（２．７９ｍＬ）中溶液に、カリウムチオシアネート（０．１２ｍＬ、２．２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約１００℃で約１６時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮して、カリウム１－エチルシクロプロパン－１－スルホネート（０．４２ｇ、１００％）を白色結晶性固体として得た：１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）ｄ１．７０－１．５８（ｍ，２Ｈ）、０．８９（ｔ，Ｊ＝７．５，３Ｈ）、０．８０（ｑ，Ｊ＝３．８，２Ｈ）、０．３２（ｑ，Ｊ＝３．８，２Ｈ）。

【１１４７】
一般的手順ＫＫＫ：スルホネートのアルキル化
約－７８－０℃（好ましくは－７８℃）に冷却したスルホネート（好ましくは１当量）の有機溶媒（好ましくはＴＨＦ）中溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ、ＫＨＭＤＳまたはＬＤＡなどの有機塩基（好ましくはｎ－ＢｕＬｉ）（１－３当量、好ましくは１当量）およびヨードメタン、ヨードエタンまたはトリフルオロエチルヨージドなどのアルキル化試薬（１－５当量、好ましくは１．２当量）を加える。反応物を約－７８－２５℃（好ましくは－７８℃）で約１－２４時間（好ましくは２時間）撹拌する。場合によって、反応物を周囲温度に加温し、約１－２４時間（好ましくは２時間）撹拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えることにより、反応混合物をクエンチする。反応混合物を有機溶媒（ＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなど）と水またはブラインとの間で分配する。層を分離し、有機層を場合によって水および／またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。
【１１４８】
一般的手順ＫＫＫの説明
調製番号ＫＫＫ．１：ブチル１－メチルシクロプロパン－１－スルホネート
【１１４９】
【化３５７】



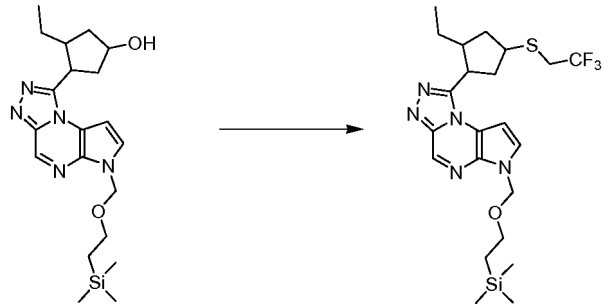
【１１５０】
ブチルシクロプロパンスルホネート（１．５ｇ、８．４ｍｍｏｌ、調製番号６ステップＡ）のＴＨＦ（８ｍＬ）中溶液に、約－７８℃でｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中１．６Ｍ、５．２６ｍＬ、８．４２ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（０．６８４ｍＬ、１０．９ｍｍｏｌ）を同時に加えた。得られた混合物を約－７８℃で約２時間、次いで周囲温度で約２時間撹拌した。飽和NH_4Cl水溶液（７ｍＬ）を加えることにより反応物をクエンチし、層を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中５から２５％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ブチル１－メチルシクロプロパン－１－スルホネート（０．８ｇ、４９％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ４．１７（ｔ，２Ｈ）、１．６２（ｍ，２Ｈ）、１．４３（ｓ，３Ｈ）、１．３５（ｍ，２Ｈ）、１．２２（ｍ，２Ｈ）、０．９４（ｍ，２Ｈ）、０．８８（ｔ，３Ｈ）。
【１１５１】
一般的手順ＬＬＬ：チオエーテルのスルホンへの酸化
チオエーテル（好ましくは１当量）の有機溶媒（好ましくはＤＣＭ）中溶液に、酸化剤（ｍ－ＣＰＢＡ、オキソンなど、好ましくはｍ－ＣＰＢＡ）（１－４当量、好ましくは２当量）を加える。反応物を周囲温度で約０．２５－２４時間（好ましくは約０．５時間）撹拌する。反応混合物を場合によって濾過し、更にＤＣＭで洗浄し、濾液を減圧下に濃縮する。反応混合物を場合によって塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液など）を加えてクエンチし、有機溶媒（ＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなど、好ましくはＤＣＭ）の間で分配する。層を分離し、場合によって水および／またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、スルホンを得る。
【１１５２】
一般的手順ＬＬＬの説明
調製番号ＬＬＬ．１：１－（２－エチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチルスルホニル）シクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【１１５３】
【化３５８】



【１１５４】
１－（２－エチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチルチオ）シクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．１００ｇ、０．２００ｍｍｏｌ、調製番号ＭＭＭ．１）のＤＣＭ（０．６６７ｍＬ）中混合物に、ｍ－ＣＰＢＡ（０．０９０ｇ、０．４００ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度で約０．５時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液（５ｍＬ）を加えることにより反応混合物をクエンチした。水溶液部分をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－６０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、１－２－エチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチルスルホニル）シクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．０９５ｇ、８９％、純度９３％）を透明油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．６３分；ＭＳｍ／ｚ：５３２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１１５５】
一般的手順ＭＭＭ：チオールを用いる光延反応
ＤＩＡＤ、ＤＥＡＤまたはＴＭＡＤなどのアゾジカルボキシレート（好ましくはＤＩＡＤ）（１－２当量、好ましくは１．２当量）の有機溶媒（好ましくはＴＨＦ）中溶液に、PPh_3または$P(n-Bu)_3$などのホスフィン試薬（好ましくは$P(n-Bu)_3$）（１－２当量、好ましくは１．２当量）、アルコール（好ましくは１当量）、ＴＥＡ（１－２当量、好ましくは１．２当量）およびチオール（１－１．５当量、好ましくは１．２当量）を加える。反応物を周囲温度で約１－２４時間（好ましくは１６時間）撹拌する。反応混合物を場合によって減圧下に濃縮して、残渣を得る。反応混合物または残渣を有機溶媒（ＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなど、好ましくはＥｔＯＡｃ）と水、塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液など）またはブラインとの間で分配する。層を分離し、有機層を場合によって水、塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液など）および／またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、チオエーテルを得る。
【１１５６】
一般的手順ＭＭＭの説明
調製番号ＭＭＭ．１：１－（２－エチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチルチオ）シクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン
【１１５７】

【化３５９】



【１１５８】

オーブン乾燥したフラスコに、ＤＩＡＤ（０．１７７ｍＬ、０．８９６ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（３．７４ｍＬ）を仕込んだ。反応フラスコを０℃に冷却した後、Ｐ（ｎ－Ｂｕ）$_3$（０．２２１ｍＬ、０．８９６ｍｍｏｌ）、３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール（０．３００ｇ、０．７４７ｍｍｏｌ、調製番号２０からＫＫおよびＳＳを用いて調製した）、ＴＥＡ（０．１２５ｍＬ、０．８９６ｍｍｏｌ）および２，２，２－トリフルオロエタンチオール（０．０８０ｍＬ、０．８９６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度で約１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）との間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製の油を得た。粗製物をＤＣＭ中０－６０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、１－（２－エチル－４－（２，２，２－トリフルオロエチルチオ）シクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．１６５ｇ、４４％）をオレンジ色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝３．０２分；ＭＳｍ／ｚ：５００（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１５９】

一般的手順ＮＮＮ：イソシアネートを形成するためのクルチウス転位

カルボン酸（好ましくは１当量）のｔ－ＢｕＯＨまたはトルエンなどの有機溶媒（好ましくはｔ－ＢｕＯＨ）中溶液に、ＤＰＰＡ（１－３当量、好ましくは１－１．１当量）およびＴＥＡなどの有機塩基（２－４当量、２．２当量）を加える。反応物を約２５－１１０℃（好ましくはｔ－ＢｕＯＨの場合約７０℃およびトルエンの場合１１０℃）で約０．５－１６時間（好ましくは約２時間）撹拌する。反応混合物を周囲温度に冷却し、場合によって減圧下に濃縮して、残渣を得る。反応混合物または残渣を有機溶媒（ＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなど）と水、塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液など）またはブラインとの間で場合によって分配する。層を分離し、有機層を無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

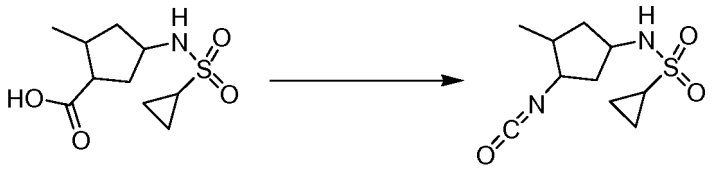
【１１６０】

一般的手順ＮＮＮの説明

調製番号ＮＮＮ．１：Ｎ－（３－イソシアネート－４－メチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１１６１】

【化３６０】



【１１６２】

４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸（４．１０ｇ、１６．５８ｍｍｏｌ、実施例番号２４ステップＩからＹ、ＫおよびＺを用いて調製した）およびＤＰＰＡ（３．５８ｍＬ、１６．５８ｍｍｏｌ）のｔ－ＢｕＯＨ（５５ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（５．０ｍＬ、３６．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約７０℃に約２時間加熱し、次いで周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮して、粗製の残渣を得た。粗製物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（３－イソシアネート－４－メチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（３．２５ｇ、８０％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．４９分；ＭＳｍ／ｚ：２４５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１６３】

一般的手順ＯＯＯ：イソシアネートの加水分解

イソシアネート（好ましくは１当量）の有機溶媒（好ましくはＴＨＦ）中混合物に、塩基または酸水溶液（ＮａＯＨ、ＬｉＯＨまたはＨＣｌ水溶液など）（１０－５０当量、好ましくは２０当量）を加える。反応物を約３０－１００℃で約５－３６時間（好ましくは約５０℃で約１６時間）加熱する。反応物を周囲温度に冷却し、反応混合物を有機溶媒（ＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなど）と水、塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液など）またはブラインとの間で分配する。層を分離し、有機層を場合によって水および／またはブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

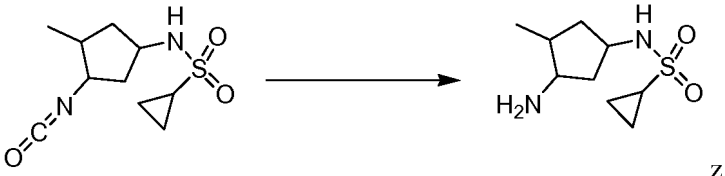
【１１６４】

一般的手順ＯＯＯの説明

調製番号ＯＯＯ．１：Ｎ－（３－アミノ－４－メチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１１６５】

【化３６１】



z

【１１６６】

Ｎ－（３－イソシアネート－４－メチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（１．００ｇ、４．０９ｍｍｏｌ、調製番号ＮＮＮ．１）のＴＨＦ（２．０ｍＬ）中混合物に、ＬｉＯＨ水溶液（４Ｎ、２０．５ｍＬ、８２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約５０℃に約１６時間加熱し、周囲温度に冷却し、水（５ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）との間で分配した。有機部分を分離し、水溶液部分をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製のＮ－（３－アミノ－４－メチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．６６ｇ、７４％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．０２０分；ＭＳｍ／ｚ：２１９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１６７】

一般的手順ＰＰＰ：ケトンからのオキシムエーテルの形成

ケトン（好ましくは１当量）の有機溶媒（好ましくはＥｔＯＨ）中溶液に、Ｏ－アルキルヒドロキシルアミン（１－１０当量、好ましくは約１当量）を加える。Ｏ－アルキルヒドロキシルアミンが塩酸塩の場合、ＴＥＡまたはＤＩＥＡなどの有機塩基（好ましくはＴＥＡ、１－５当量、好ましくは約１．５当量）を加える。反応混合物を周囲温度で約１２－２４時間（好ましくは約１８時間）撹拌する。ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、更にＯ－アルキルヒドロキシルアミン（１－１０当量、好ましくは約１当量）を加えることができる。反応物を周囲温度で約１－２４時間（好ましくは約５時間）撹拌する。溶媒を減圧下に除去する。

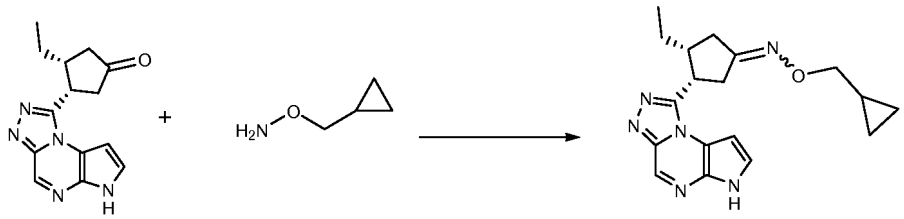
【１１６８】

一般的手順ＰＰＰの説明

実施例番号ＰＰＰ．１．１：（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノンＯ－シクロプロピルメチルオキシム

【１１６９】

【化３６２】



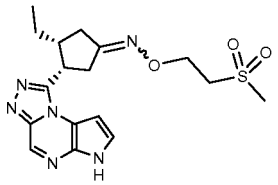
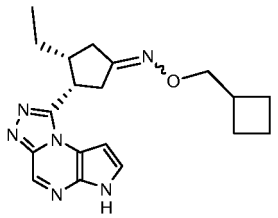
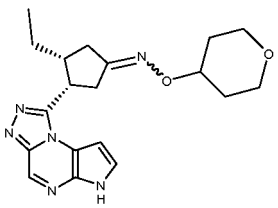
【１１７０】

（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノン（０．０５ｇ、０．１９ｍｍｏｌ、実施例番号ＡＡ．１．５９）のＥｔＯＨ（１ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（０．０４ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）およびＯ－（シクロプロピルメチル）ヒドロキシルアミン塩酸塩（０．０２ｇ、０．１９ｍｍｏｌ、Ｈｕｈｕ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約１８時間撹拌した。更にＯ－（シクロプロピルメチル）ヒドロキシルアミン塩酸塩（０．０２ｇ、０．１９ｍｍｏｌ、Ｈｕｈｕ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を加えた。反応物を周囲温度で約５時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。粗製物をＤＣＭ中１－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノンＯ－シクロプロピルメチルオキシム（０．０５１ｇ、８０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．９４分；ＭＳｍ／ｚ：３３９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１７１】

【表４６】

表ＰＰＰ．１　ＰＰＰおよび（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノン（実施例番号ＡＡ．１．５９）を用いて調製した実施例

ヒドロキシルアミン	構造	実施例番号	R_t分（表１　方法）	m／ｚ　ＥＳＩ＋（M+H）$^+$
Ｏ－（２－（メチルスルホニル）エチル）ヒドロキシルアミン（Ｈｕｈｕ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）		ＰＰＰ．１．２	１．６３（ａ）	３９１
Ｏ－（シクロブチルメチル）ヒドロキシルアミン（Ｈｕｈｕ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）		ＰＰＰ．１．３	２．１５－２．１２（ａ）	３５３
Ｏ－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ヒドロキシルアミン（Ｈｕｈｕ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）		ＰＰＰ．１．４	１．７２（ａ）	３６９

【１１７２】

一般的手順ＱＱＱ：ＴＦＡを用いるｔ－ブチルエステルのカルボン酸への酸－媒介転化　ｔ－ブチルエステル（好ましくは１当量）に、ＴＦＡ（１０－４００当量、好ましくは２００－２５０当量）を加える。反応物を約－２０－６０℃（好ましくは約２５℃）で約０．５－１６時間（好ましくは約１時間）維持する。更に酸不安定性基が存在する場合（例えば、Ｂｏｃ基）、この基は反応中にも開裂する。反応混合物を減圧下に濃縮する。得られた残渣を更には精製せずに使用でき、もしくはＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなどの有機溶媒（好ましくはＤＣＭ）に溶解し、$NaHCO_3$またはNa_2CO_3などの無機塩基水溶液（好ましくは飽和$NaHCO_3$水溶液）で洗浄する。有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$またはNa_2SO_4で脱水し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

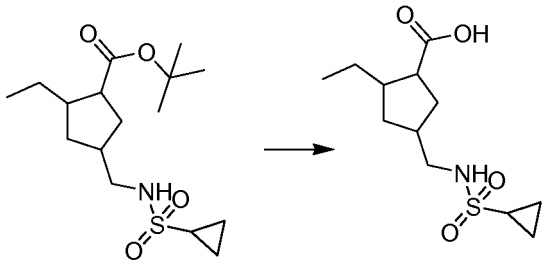
【１１７３】

一般的手順ＱＱＱの説明

調製番号ＱＱＱ．１：４－（シクロプロパンスルホンアミドメチル）－２－エチルシクロペンタンカルボン酸

【１１７４】

【化３６３】



【１１７５】

ＴＦＡ（４ｍＬ、５１．９ｍｍｏｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（シクロプロパンスルホンアミドメチル）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（０．０８０ｇ、０．２４１ｍｍｏｌ、調製番号２１およびシクロプロピルスルホニルクロリドからＫを用いて調製した）を約２５℃で約１時間撹拌した。有機溶媒を減圧下に除去して、粗製の４－（シクロプロパンスルホンアミドメチル）－２－エチルシクロペンタンカルボン酸（０．０６６ｇ、１００％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．８１分；ＭＳｍ／ｚ：２７６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１７６】

一般的手順ＲＲＲ：アルキンのアルケンへの還元

水素化触媒（好ましくはリンドラー触媒）（０．００１から１当量、好ましくは０．０１当量）を仕込んだフラスコに、溶媒（好ましくはＴＨＦ）および過剰還元を防ぐための添加物（ピリジンまたはキノリンなど、好ましくはピリジン）を５：１から２０：１の比（好ましくは１０：１）で、続いてアルキン（１当量）を加える。反応混合物を水素で約５－３０分（好ましくは約１０分）間スパージし、水素雰囲気を風船を用いて維持する。約１－４０時間（好ましくは約１５時間）後、反応混合物を濾過し、有機溶媒（好ましくはEt_2O）で希釈し、飽和$CuSO_4$水溶液で、続いて水で洗浄する。有機層を分離し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

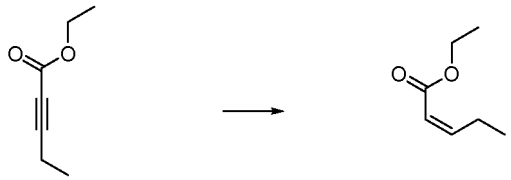
【１１７７】

一般的手順ＲＲＲの説明

調製番号ＲＲＲ．１：（Ｚ）－エチルペンタ－２－エノエート

【１１７８】

【化３６４】



【１１７９】

リンドラー触媒（０．８４４ｇ、０．３９６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）およびピリジン（１０．００ｍＬ）中スラリー液に、エチルペンタ－２－イノエート（５．２２ｍＬ、３９．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を水素で約１０分間パージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。約１５時間後、反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、Et_2O（３０ｍＬ）で希釈し、飽和$CuSO_4$水溶液（４０ｍＬ）で、続いて水（４０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、粗製の（Ｚ）－エチルペンタ－２－エノエート（５ｇ、９８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１．０５（ｔ，３Ｈ）、１．２８（ｔ，３Ｈ）、２．６５（ｍ，２Ｈ）、４．１８（ｑ，２Ｈ）、５．７２（ｍ，１Ｈ）、６．２１（ｍ，１Ｈ）。

【１１８０】

一般的手順ＳＳＳ：ピロリジンを形成するための１，３－双極子付加環化反応

１，３－双極子前駆体（０．５－３当量、好ましくは１当量）および親双極子（０．５－３当量、好ましくは１当量）の有機溶媒（好ましくはＤＣＭ）中溶液に、約０－４５℃（好ましくは室温）で酸（好ましくはＴＦＡ）（０．００１－１当量、好ましくは０．０１当量）を加える。約１－６０時間（好ましくは約４８時間）後、混合物を真空中で濃縮して、粗製の付加環化物を得る。

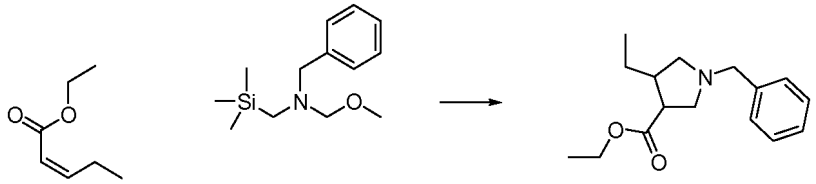
【１１８１】

一般的手順ＳＳＳの説明

調製番号ＳＳＳ．１：ｃｉｓ－エチル１－ベンジル－４－エチルピロリジン－３－カルボキシレート

【１１８２】

【化３６５】



【１１８３】

Ｎ－ベンジル－１－メトキシ－Ｎ－（（トリメチルシリル）メチル）メタンアミン（９．９８ｍＬ、３９．０ｍｍｏｌ）および（Ｚ）－エチルペンタ－２－エノエート（５ｇ、３９．０ｍｍｏｌ、調製番号ＲＲＲ．１）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中溶液に、室温でＴＦＡ（０．０３０ｍＬ、０．３９０ｍｍｏｌ）を加えた。約２日後、反応混合物を真空中で濃縮して、粗製のｃｉｓ－エチル１－ベンジル－４－エチルピロリジン－３－カルボキシレート（９．８ｇ、９６％）を油として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝０．５１分；ＭＳｍ／ｚ：２６２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１８４】

一般的手順ＴＴＴ：アジドのアミンへの水素化

ＥｔＯＨ、ＭｅＯＨ、ＥｔＯＡｃまたはＴＨＦ（好ましくはＥｔＯＨ）中のアジド（好ましくは１当量）に、炭素担持２０重量％水酸化パラジウムまたは炭素担持１０重量％パラジウムなどの触媒（好ましくは炭素担持水酸化パラジウム、０．０５－０．５当量、好ましくは０．１５当量）を加え、混合物を水素の大気圧下周囲温度で１－２４時間、好ましくは約２時間撹拌する。触媒をセライト（登録商標）のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、所望の生成物を得る。

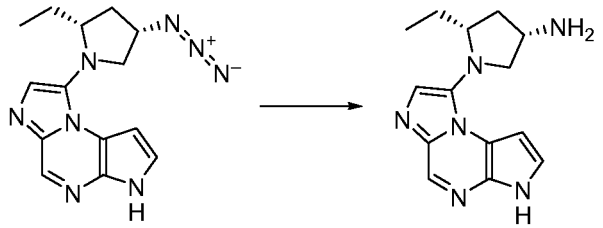
【１１８５】

一般的手順ＴＴＴの説明

調製番号ＴＴＴ．１：（３Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－１－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピロリジン－３－アミン

【１１８６】

【化３６６】



【１１８７】

８－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－アジド－２－エチルピロリジン－１－イル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（０．１３６ｇ、０．４５９ｍｍｏｌ、実施例番号３ステップＥおよびｔｅｒｔ－ブチルブロモアセテートからＳ、ＨＣｌを用いてのＥ、（２Ｒ，４Ｓ）－４－アジド－２－メチルピロリジン（（２Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－アジド－２－メチルピロリジン－１－カルボキシレートからＲｏｓｅｎ

、Ｔ．；Ｃｈｕ、Ｄ．Ｔ．Ｗ．；Ｌｉｃｏ、Ｉ．Ｍ．；Ｆｅｒｎａｎｄｅｓ、Ｐ．Ｂ．；Ｍａｒｓｈ、Ｋ．；Ｓｈｅｎ、Ｌ．；Ｃｅｐａ、Ｖ．Ｇ．；Ｐｅｒｎｅｔ、Ａ．Ｇ．、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８８年、３１巻、１５９８－１６１１頁に詳述した通りに、次いでＨＣｌを用いてのＥを用いて調製した）を用いてのＨ、ＯＯ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）のＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中溶液に、炭素担持２０％水酸化パラジウム（０．０５ｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を水素の大気圧下２時間撹拌した。触媒をセライト（登録商標）のパッドを通して濾別し、溶媒を減圧下に除去して、（３Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－１－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピロリジン－３－アミン（０．１１ｇ、８９％）を灰白色非晶性固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．００分；ＭＳｍ／ｚ２７１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１８８】

一般的手順ＵＵＵ：アリールまたはヘテロアリールハライドとボロン酸またはボロン酸エステルとの反応、続いてトシル脱保護

アリールハライド（好ましくは１当量）、ボロン酸またはボロン酸エステル（１－１．７５当量、好ましくは１．１当量）および無機塩基（例えば、フッ化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウム、好ましくは炭酸セシウム（２－１６当量、好ましくは２．５当量）の溶媒（例えば、ＴＨＦ、ＤＭＥ、ＤＭＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＥ／水、１，４－ジオキサン／水、トルエン／ＥｔＯＨ／水、１，４－ジオキサン／ＥｔＯＨ／水、水；好ましくは１，４－ジオキサン／ＥｔＯＨ／水）中混合物に、パラジウム触媒（例えば、トリス（ベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ビス（アセテート）トリフェニルホスフィンパラジウム（ＩＩ）、ポリマー担持ＦｉｂｒｅＣａｔ（商標）１０３２、（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）とＤＣＭとの錯体またはジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）；好ましくはジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（０．０１－０．２０当量、好ましくは０．１当量））を加える。反応混合物を約４０－１２０℃（好ましくは約６０℃）で約１－２４時間（好ましくは約６時間）熱的に、もしくは約１００－２００℃（好ましくは約１２０℃）で約５－６０分（好ましくは約２０分）間マイクロ波（好ましくは５分の傾斜時間、３００ワットの最大パワー、２５０ｐｓｉの最大圧）中で加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、以下の方法の１つを用いて処理する。方法１．反応物が水を含む場合、反応混合物を有機溶媒（ＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなど）で希釈できる。層を分離し、有機溶液を場合によって水および／またはブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$またはNa_2SO_4で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、中間体を得る。方法２．反応混合物を減圧下に濃縮し、場合によって上記した１つまたはそれ以上の精製方法を用いて精製して、中間体を得る。中間体に、有機溶媒（１，４－ジオキサン、ＭｅＯＨまたはＴＨＦ／ＭｅＯＨなど、好ましくは１，４－ジオキサン）および塩基水溶液（Na_2CO_3水溶液またはＮａＯＨ水溶液など、１－３０当量、ＮａＯＨ水溶液の場合好ましくは２－３当量、Na_2CO_3水溶液の場合好ましくは１５－２０当量）を加える。混合物を約２５－１００℃（好ましくは約６０℃）で約１－７２時間（好ましくは約１－１６時間）熱的に、もしくは約８０－２００℃（好ましくは約１００℃）で約１０－６０分（好ましくは約１５分）間マイクロ波（好ましくは５分の傾斜時間、３００ワットの最大パワー、２５０ｐｓｉの最大圧）中で撹拌する。ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、更に塩基水溶液（Na_2CO_3水溶液など、１０－２０当量、好ましくは１０当量またはＮａＯＨ水溶液、１－５当量、好ましくは１－２当量）および／または共溶媒（ＥｔＯＨなど）を加える。反応を約２５－１００℃（好ましくは約６０℃）で約０．２５－３時間（好ましくは約１－２時間）熱的に、もしくは約８０－１００℃（好ましくは約１００℃）で約１０－６０分（好ましくは約１５分）間マイクロ波中で続ける。更に塩基に不安定な基が存在する何れの場合においても（例えば、エステルまたはシアノ基）、この基も加水分解できる。反応物を以下の方法の１つを用いて処理する。

方法１．有機溶媒を場合によって減圧下に除去し、適切な酸水溶液（ＨＣｌ水溶液など）を加えて水溶液を中和する。適切な有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）および水を加え、層を分離し、有機溶液を無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、標的化合物を得る。方法２．有機溶媒を場合によって減圧下に除去し、適切な有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）および水を加え、層を分離し、有機溶液を無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、標的化合物を得る。方法３．反応混合物を減圧下に濃縮し、引き続く方法の１つにより直接精製して、標的化合物を得る。

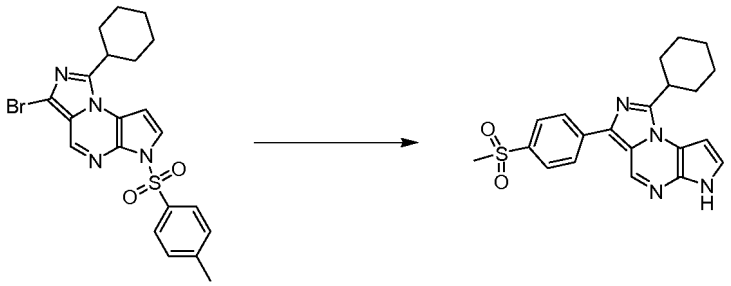
【１１８９】

一般的手順ＵＵＵの説明

実施例番号ＵＵＵ．１：１－シクロヘキシル－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン

【１１９０】

【化３６７】



【１１９１】

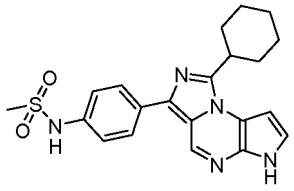
マイクロ波バイアルに、３－ブロモ－１－シクロヘキシル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（０．０５０ｇ、０．１１ｍｍｏｌ、調製番号ＭＭ．１）、４－（メチルスルホニル）フェニルボロン酸（０．０２３ｇ、０．１２ｍｍｏｌ、Ａｃｒｏｓ）、炭酸セシウム（０．０８６ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（０．００６６ｇ、０．００００９４ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（０．４２ｍＬ）、ＥｔＯＨ（０．４２ｍＬ）ならびに水（０．２１ｍＬ）を仕込んだ。バイアルを密栓し、混合物をマイクロ波中約１２０℃に約２０分（５分傾斜時間、３００ワットの最大パワー、２５０ｐｓｉの最大圧）間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮して固体を得、これを１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ）に溶解し、マイクロ波バイアルに移した。２Ｎ　ＮａＯＨ水溶液（０．１１ｍＬ、０．２１ｍｍｏｌ）を加え、バイアルを密栓した。溶液を約１００℃で約１５分間マイクロ波（３００Ｗの最大パワー、２５０ｐｓｉの最大圧、５分傾斜時間）中で加熱した。ＤＣＭ（１０ｍＬ）および飽和NH_4Cl水溶液（５ｍＬ）を反応溶液に加えた。層を分離し、水溶液を更にＤＣＭ（５ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、薄茶褐色固体を得た。ＤＣＭ（１ｍＬ）を加えると、黄色沈殿物が生成し、これを真空濾過により集め、ブフナー漏斗上で終夜乾燥して、１－シクロヘキシル－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（０．０１７ｇ、４１％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．３９分；ＭＳｍ／ｚ：３９５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１９２】

【表４７】

表ＵＵＵ．１　３－ブロモ－１－シクロヘキシル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］

ピラジン（調製番号ＭＭ．１）から一般的手順ＵＵＵを用いて調製した実施列

ボロン酸またはボロン酸エステル	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
Ｎ－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）メタンスルホンアミド		ＵＵＵ．１．１	２．２５（ａ）	４１０

【１１９３】

一般的手順ＶＶＶ：アリールまたはヘテロアリールハライドとボロン酸またはボロン酸エステルとの反応

アリールハライド（好ましくは１当量）、ボロン酸またはボロン酸エステル（１－１．７５当量、好ましくは１．１当量）および無機塩基（例えば、フッ化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウム、好ましくは炭酸セシウム）（１．１－１６当量、好ましくは２当量）の溶媒（例えば、ＴＨＦ、ＤＭＥ、ＤＭＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＥ／水、１，４－ジオキサン／水、トルエン／ＥｔＯＨ／水、１，４－ジオキサン／ＥｔＯＨ／水または水；好ましくは１，４－ジオキサン）中混合物に、パラジウム触媒（例えば、トリス（ベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ビス（アセテート）トリフェニルホスフィンパラジウム（ＩＩ）、ポリマー担持ＦｉｂｒｅＣａｔ（商標）１０３２、（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）ジクロロパラジウム（ＩＩ）とＤＣＭとの錯体またはジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）；好ましくはトリス（ベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、０．０１－０．２０当量、好ましくは０．１当量）を加え、リガンド（例えば、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ－ｔ－ブチル－ホスファン；好ましくはトリシクロヘキシルホスフィン（０．０１－１．０当量、好ましくは０．１６当量））を場合によって加える。反応混合物を約４０－１２０℃（好ましくは約８５℃）で約１－２４時間（好ましくは約２時間）熱的に、もしくは約１００－２００℃（好ましくは約１２０℃）で約５－６０分（好ましくは約２０分）間マイクロ波（好ましくは５分の傾斜時間、３００ワットの最大パワー、２５０ｐｓｉの最大圧）中で加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、以下の方法の１つを用いて処理する。方法１．水を含む反応の場合、反応混合物を有機溶媒（ＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなど）で希釈できる。層を分離し、有機溶液を場合によって水および／またはブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$またはNa_2SO_4で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、所望の化合物を得る。方法２．反応混合物を減圧下に濃縮し、場合によって上記した１つまたはそれ以上の精製方法を用いて精製して、所望の化合物を得る。方法３．触媒を濾別し、濾液を減圧下に濃縮する。

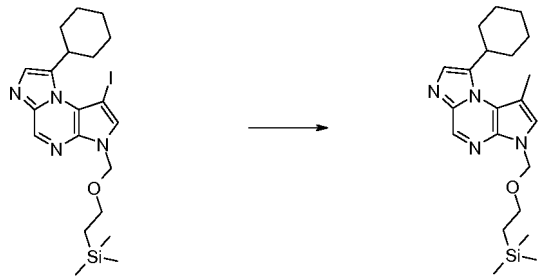
【１１９４】

一般的手順ＶＶＶの説明

調製番号ＶＶＶ．１：８－シクロヘキシル－１－メチル－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン

【１１９５】

【化３６８】



【１１９６】

８－シクロヘキシル－１－ヨード－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（０．１００ｇ、０．２０１ｍｍｏｌ、８－シクロヘキシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン［ＷＯ２００９１５２１３３Ａ１］を用いてのＧＧＧ、ＫＫを用いて調製した）の１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中溶液に、炭酸セシウム（０．１３１ｇ、０．４０３ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスフィン（トルエン中２０重量％溶液、０．０４５ｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（０．０１８ｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）およびトリメチルボレート（０．０３３ｇ、０．２６２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を脱気し、約８５℃で約２時間加熱する。触媒を濾別した。濾液を濃縮し、ＲＰ－ＨＰＬＣ（表１、方法ｓ）により精製して、８－シクロヘキシル－１－メチル－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（０．０３２ｇ、４１％）を透明油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝３．４１分；ＭＳｍ／ｚ：３８５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１１９７】

一般的手順ＷＷＷ：カルバメートの形成

有機溶媒（ＴＨＦまたは１，４－ジオキサンなど、好ましくは１，４－ジオキサン）中のアミン（２－１０当量、好ましくは５当量）およびＤＭＡＰ（０－５当量、好ましくは２当量）に、約－２０℃から８０℃（好ましくは約４０℃）でカルボネートもしくはカルボネート（好ましくは１当量）の有機溶媒（ＴＨＦまたは１，４ジオキサンなど、好ましくは１，４－ジオキサン）中溶液を加える。約１－１６時間（好ましくは約２時間）後、反応混合物を減圧下に濃縮するか、または場合によって有機溶媒（Et_2O、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど、好ましくはＥｔＯＡｃ）で希釈し、水および塩基水溶液（飽和Na_2CO_3または$NaHCO_3$水溶液など）ならびにブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

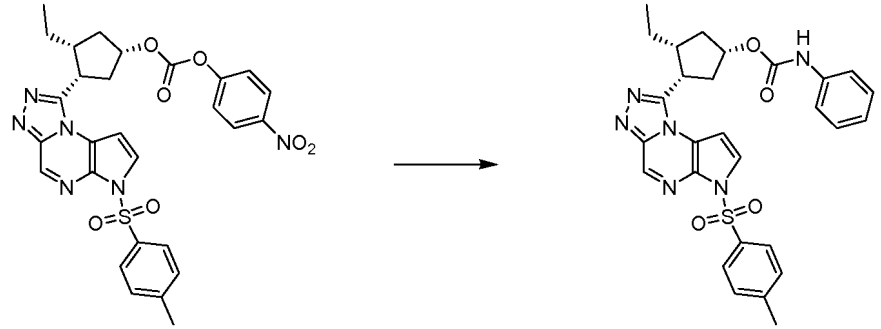
【１１９８】

一般的手順ＷＷＷの説明

調製番号ＷＷＷ．１：（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルフェニルカルバメート

【１１９９】

【化３６９】



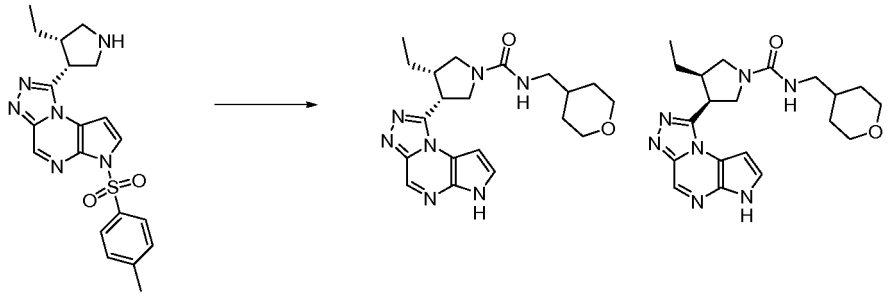
【１２００】
１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中のアニリン（０．０６３ｇ、０．６７７ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（０．０３３ｇ、０．２７１ｍｍｏｌ）に、約４０℃で（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル４－ニトロフェニルカルボネート（０．０８０ｇ、０．１３５ｍｍｏｌ、実施例番号４２ステップＮから調製した）の１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中溶液を加えた。約２時間後、溶媒を除去し、残渣をＤＣＭ中０－４０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ）により精製して、（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルフェニルカルバメート（０．０４６８ｇ、６３％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５８分；ＭＳｍ／ｚ：５４５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２０１】
一般的手順ＸＸＸ：保護基の脱離を伴う尿素形成
アミンまたはアミン塩（１－３当量、好ましくは１－２当量）のＤＣＭ、ＴＨＦまたはＤＭＦなどの有機溶媒（好ましくはＴＨＦ）中溶液またはスラリー液に、約２０－８０℃（好ましくは約２０℃）で場合によってＴＥＡ、ＤＩＥＡ、ピリジンなどの有機塩基（好ましくはＤＩＥＡ）（１－１０当量、好ましくは１－５当量）を、続いてＣＤＩ（１－５当量、好ましくは１当量）を加える。約０．５－２４時間（好ましくは約１－３時間）後、２級アミンまたはアミン塩（１－１０当量、好ましくは１－３当量）を、無溶媒でもしくはＤＣＭ、ＴＨＦまたはＤＭＦなどの有機溶媒（好ましくはＴＨＦ）中の溶液またはスラリー液として加える。反応物を約２０－８０℃で約２－２４時間（好ましくは約１６時間）保持する。反応が完結していない場合、反応物を約４０－８０℃（好ましくは５５℃）で加熱できる。加えて、更にアミンまたはアミン塩（１－５０当量、好ましくは２０当量）および／またはＤＭＡＰ（１－１０当量、好ましくは１当量）を加えることができる。反応物を約２０－８０℃で約２４－９６時間（好ましくは７２時間）保持する。ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣにより反応が完結していない場合に、これを繰り返すことができる。反応混合物を周囲温度に冷却する。反応混合物を場合によって有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）と塩基水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液または飽和Na_2CO_3水溶液など、好ましくは飽和$NaHCO_3$水溶液）との間で分配する。代替として、反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を上記の通りに分配する。何れの場合においても、次いで水層を場合によってＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの更なる有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、真空中で濃縮するか、もしくは無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。場合によって、反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を直接精製する。

【１２０２】
一般的手順ＸＸＸの説明
調製番号ＸＸＸ．１：（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ピロリジン－１－カルボキサミド

【１２０３】

【化３７０】



CIS

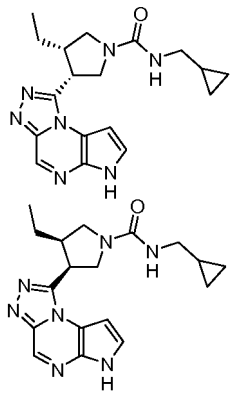
【１２０４】

１－（（ｃｉｓ）－４－エチルピロリジン－３－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン・塩酸塩（０．０７５ｇ、０．１６８ｍｍｏｌ、実施例番号３６、ステップＦ）のＴＨＦ（１．００ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（０．１５０ｍＬ、０．８６１ｍｍｏｌ）およびＣＤＩ（０．０２７ｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）を加えた。約１時間後、４－アミノメチルテトラヒドロピラン（０．０２０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ、Ａｃｒｏｓ）を加え、反応混合物を周囲温度で約１６時間撹拌した。反応混合物を約５５℃で約２４時間加熱した。ＤＭＡＰ（０．０２１ｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）を加え、約５５℃で約４８時間撹拌を続けた。４－アミノメチルテトラヒドロピラン（０．４００ｇ、３．４７ｍｍｏｌ、Ａｃｒｏｓ）を加え、約５５℃で約２４時間撹拌を続けた。溶媒を減圧下に除去した。粗製物をＲＰ－ＨＰＬＣ（表１、方法ｍ）により精製して、（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）ピロリジン－１－カルボキサミド（０．００７ｇ、１０％）を生成物として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．３２分；ＭＳｍ／ｚ：３９８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２０５】

【表４８】

表ＸＸＸ．１　保護基除去（実施例番号３６、ステップＦから調製した）を用い一般的手順ＸＸＸを用いての尿素形成

出発物アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／ｚ ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
シクロプロピルメタンアミン		ＸＸＸ．１	１．６２（ａ）	３５４

【１２０６】

一般的手順ＹＹＹ：マイケル付加

求核試薬（アミンまたはアルコールなど、好ましくは１当量）およびマイケル受容体（０．５－３０当量、好ましくは２－５当量）の場合によって有機溶媒（ＤＭＦ、ＥｔＯＨ

またはＭｅＣＮなど、好ましくはＤＭＦ）中混合物に、有機塩基（ＴＥＡ、ＤＩＥＡまたはＤＢＵなど、好ましくはＤＢＵ、１－５当量、好ましくは１－２当量）を加える。反応混合物を約２０－１２０℃（好ましくは約８０℃）で約２－６０時間（好ましくは約１２－１６時間）加熱する。場合によって、更にマイケル受容体（０．５－３０当量、好ましくは２－５当量）を加え、続いて場合によって有機塩基（ＴＥＡ、ＤＩＥＡまたはＤＢＵなど、好ましくはＤＢＵ、１－５当量、好ましくは１－２当量）を加え、反応混合物を約２０－１２０℃（好ましくは約８０℃）で約２－６０時間（好ましくは約２－５時間）加熱する。ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、反応混合物を上記した条件に再度供する。次いで反応混合物を周囲温度に冷却する。場合によって、ＤＣＭを加え、懸濁液を濾過する。反応混合物または場合による濾液を減圧下に濃縮する。

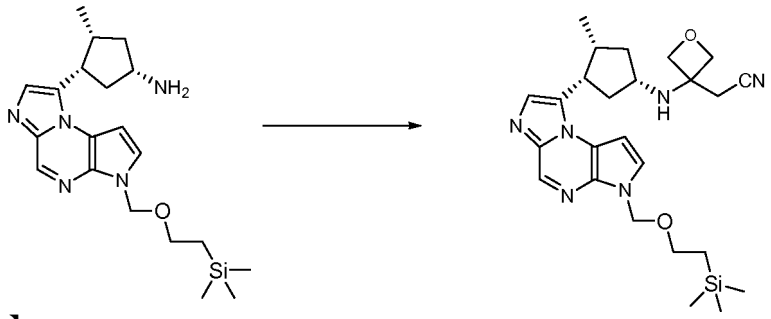
【１２０７】

一般的手順ＹＹＹの説明

調製番号ＹＹＹ．１：２－（３－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチルアミノ）オキセタン－３－イル）アセトニトリル

【１２０８】

【化３７１】



【１２０９】

（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（０．６０５ｇ、１．５６９ｍｍｏｌ、調製番号３３からＦＦＦＦＦ、調製番号Ｅ．１．１を用いてのＧＧＧＧＧ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、ＫＫ、Ｙを用いて調製した）のＤＭＦ（６ｍＬ）中溶液に、２－（オキセタン－３－イリデン）アセトニトリル（０．２９８ｇ、３．１４ｍｍｏｌ、Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１０年、５３巻（８号）、３２２７頁）を加え、反応混合物を約８０℃で約１５時間加熱した。２－（オキセタン－３－イリデン）アセトニトリル（０．１４９ｇ、１．５６９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約８０℃で約３．５時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮し、残渣をＤＣＭ中０％から１０％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。ヘプタン中５０％から１００％ＥｔＯＡｃ、続いてＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより２回目の精製をして、２－（３－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチルアミノ）オキセタン－３－イル）アセトニトリル（０．２６２ｇ、３３％）を粘稠性茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．７５分；ＭＳｍ／ｚ４８１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２１０】

一般的手順ＺＺＺ：カルボニル含有化合物へのグリニャールまたはアルキルリチウム付加

カルボニル含有化合物（好ましくは１当量）の有機溶媒（ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、Et_2Oなど、好ましくはＴＨＦ）中溶液を約－７８℃－５０℃（好ましくは約０℃）に冷却し、続いて場合によって有機溶媒（ＴＨＦまたはEt_2Oなど、好ましくはＴＨＦ

）中の塩化リチウムなどの賦形剤（１－１０当量、好ましくは４当量）を加える。反応溶液に、グリニャール試薬またはアルキルリチウムの有機溶媒（ＴＨＦまたはEt_2Oなど、好ましくはEt_2O）中溶液を加え、得られた混合物を約－７８℃－５０℃で約１５分－２時間（好ましくは約０℃で約２０分間）撹拌し、次いで場合によって周囲温度に加温し、約２－１６時間（好ましくは約４時間）撹拌する。反応が完結していなかった場合、グリニャール試薬またはアルキルリチウムの有機溶媒（ＴＨＦまたはEt_2Oなど、好ましくはEt_2O）中溶液を更にまたはその一部を加えて、反応を完結させる。次いで反応混合物を場合によって約－７８℃－０℃（好ましくは約－７８℃）に冷却し、飽和NH_4Cl水溶液を加えてクエンチする。混合物を場合によって約５－３０分（好ましくは約５分）撹拌し、続いて有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）を加える。層を分離し、有機溶液を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

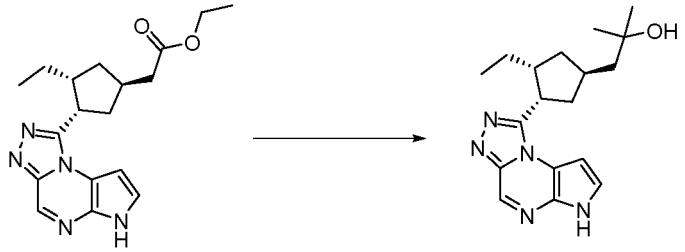
【１２１１】

一般的手順ＺＺＺの説明

実施例番号ＺＺＺ．１：１－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－メチルプロパン－２－オール

【１２１２】

【化３７２】



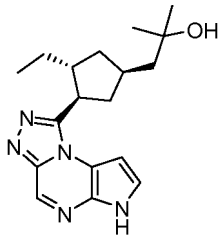
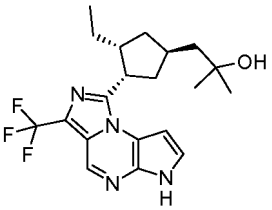
【１２１３】

エチル２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（０．１６６ｇ、０．４８６ｍｍｏｌ、実施例番号３８、ステップＨ）のＴＨＦ（４ｍＬ）中溶液に、約０℃でＴＨＦ中塩化リチウム（０．５Ｍ、３．９ｍＬ）を、続いてEt_2O中メチルマグネシウムブロミド（３．０Ｍ、０．６５ｍＬ）を加えた。約２０分後、反応混合物を室温に加温した。約４時間後、反応混合物を約－７８℃に冷却し、飽和NH_4Cl水溶液（約５ｍＬ）を加えた。約５分後、反応混合物を室温に加温し、ＥｔＯＡｃ（約１０ｍＬ）を加えた。層を分離し、有機溶液を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、１－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－２－メチルプロパン－２－オール（０．１１８ｇ、７４％）を発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．６４分；ＭＳｍ／ｚ３２８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２１４】

【表４９】

表ＺＺＺ．１　一般的手順ＺＺＺを用いメチルマグネシウムブロミドを用いて調製した実施例

エステル	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	m／z ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
エチル２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（調製番号ＢＢＢＢ．１*から、Ｗ．１を用いて、調製番号ＢＢＢＢ．１、ＡＡ、表２、方法３から調製した）		ＺＺＺ．１．１*	１．６３（ａ）	３２８
エチル２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３－（トリフルオロメチル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（実施例番号ＢＢＢＢ．１．１*）		ＺＺＺ．１．２*	２．３３（ａ）	３９５

【１２１５】

一般的手順ＡＡＡＡ：ＤＢＵを用いるスルホンアミドの脱保護

有機溶媒（１，４－ジオキサン、ＭｅＯＨまたはＴＨＦ／ＭｅＯＨ、ＭｅＣＮなど、好ましくはＭｅＣＮ）中のスルホンアミド、例えばスネホニル－保護化ピロール、（好ましくは１当量）を含むフラスコに、ＤＢＵ（１－３０当量、好ましくは５－６当量）を加える。混合物を約２０－１００℃（好ましくは約室温）で約１－７２時間（好ましくは約２４時間）撹拌する。ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、反応物を約３０－１００℃（好ましくは約４５℃）で約１－４８時間（好ましくは約１２－２４時間）加熱する。ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、更にＤＢＵ（１－２０当量、好ましくは１当量）を加える。ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣにより反応が完結していない場合に、これを繰り返すことができる。反応物を室温に冷却し、以下の方法の１つを用いて処理する。方法１．有機溶媒を場合によって減圧下に除去し、適切な有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）および水またはブラインを加え、層を分離し、有機溶液を無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、標的化合物を得た。方法２．反応混合物を減圧下に濃縮し、引き続く方法の１つにより直接精製する。

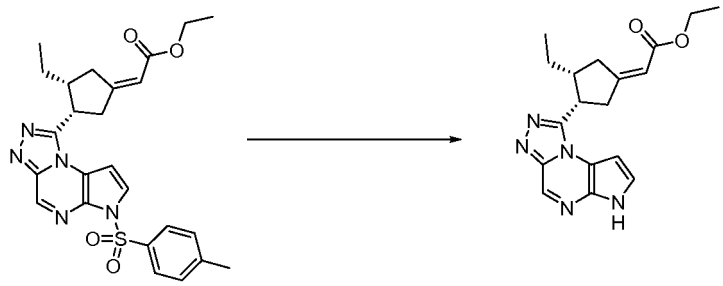
【１２１６】

一般的手順ＡＡＡＡの説明

調製番号ＡＡＡＡ．１：（Ｅ／Ｚ）－エチル２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチリデン）アセテート

【１２１７】

【化３７３】



【１２１８】

（Ｅ／Ｚ）－エチル２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチリデン）アセテート（２．００ｇ、４．０５ｍｍｏｌ、調製番号ＩＩＩ．１）のＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中溶液に、ＤＢＵ（３．７０ｍＬ、２４．５１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で約１６時間撹拌した。反応混合物を約４５℃で約２４時間加熱した。ＤＢＵ（１．００ｍＬ、６．６３ｍｍｏｌ）を加え、約４５℃で約２４時間加熱を続けた。更にＤＢＵ（１．００ｍＬ、６．６３ｍｍｏｌ）を加え、約４５℃で約２４時間加熱を続けた。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。粗製物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、（Ｅ／Ｚ）－エチル２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチリデン）アセテート（０．７０ｇ、５１％）を茶褐色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．９０－１．９５分；ＭＳｍ／ｚ：３４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２１９】

一般的手順ＢＢＢＢ：ＴＢＡＦを用いるスルホンアミドの脱保護

スルホンアミド（好ましくは１当量）の有機溶媒（好ましくはＴＨＦ）中溶液に、約－３０から６５℃（好ましくは０℃）でＴＢＡＦ（１－１０当量、好ましくは３当量）を加える。更にＴＢＡＦ（１－１０当量、好ましくは３当量）を加えて、反応を完結に推進することができる。反応が許容レベルにまで進行した時点で、反応混合物を有機溶媒（ＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなど、好ましくはＥｔＯＡｃ）と水相（水またはブラインなど）との間で分配する。有機層を分離し、場合によってブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、および／または濾過した後、減圧下に濃縮する。

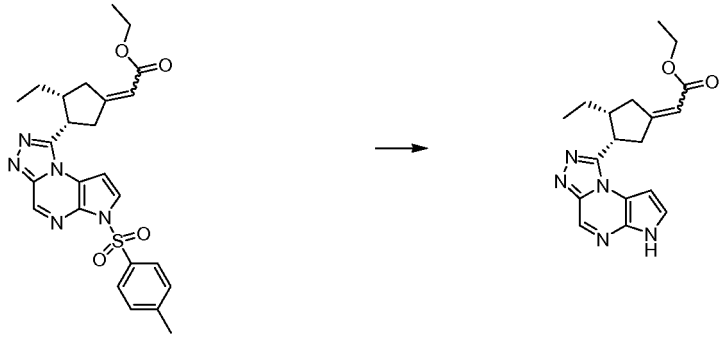
【１２２０】

一般的手順ＢＢＢＢの説明

調製番号ＢＢＢＢ．１＊：エチル２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチリデン）アセテート

【１２２１】

【化３７４】



【１２２２】

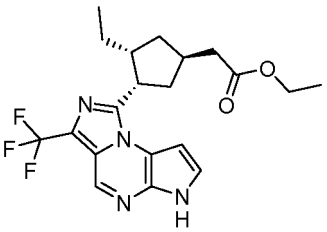
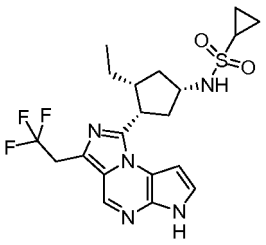
エチル２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３

－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチリデン）アセテート（１．９ｇ、３．８５ｍｍｏｌ、調製番号ＩＩＩ．１）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中溶液に、約０℃でＴＢＡＦの溶液（１１．５５ｍＬ、１１．５５ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を加えた。約３０分後、更にＴＢＡＦ（７．７０ｍＬ、７．７０ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を加えた。約１時間後、ＥｔＯＡｃおよびブラインを反応混合物に加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、立体異性体の混合物としてエチル２－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチリデン）アセテート（１．３ｇ、１００％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８６および１．９０分；ＭＳｍ／ｚ：３４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２２３】

【表５０】

表ＢＢＢＢ．１　一般的手順ＢＢＢＢを用いて調製した実施例

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	ｍ／ｚ ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
エチル２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－３－（トリフルオロメチル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（調製番号３２調製番号３１ＨＡＴＵ、およびＤＩＥＡを用いてのＨ、ならびにＯＯを用いて調製した）		ＢＢＢＢ．１．１	２．６２（ａ）	４０９
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－３－（２，２，２－トリフルオロエチル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（調製番号３０および調製番号Ｚ．１を用いてのＨ、ならびにＯＯを用いて調製した）		ＢＢＢＢ．１．Ｘ	２．０４（ａ）	４５６

【１２２４】

一般的手順ＣＣＣＣ：ＫＣＮを用いるスルホンアミドの脱保護

有機溶媒（１，４－ジオキサン、ＭｅＯＨまたはＴＨＦなど、好ましくはＭｅＯＨ）中のスルホンアミド、例えばスネホニル－保護化ピロール、（好ましくは１当量）を含むフラスコに、ＫＣＮ（１－３当量、好ましくは２．２当量）を有機溶媒（１，４－ジオキサン、ＭｅＯＨまたはＴＨＦなど、好ましくはＭｅＯＨ）中の溶液としてまたは固体として加える。混合物を周囲温度で約１－１８時間（好ましくは約１６時間）撹拌する。有機溶媒を場合によって減圧下に除去し、適切な有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）および水を加える。層を分離し、有機溶液を無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮乾固し、引き続く方法の１つにより直接精製する。

【１２２５】

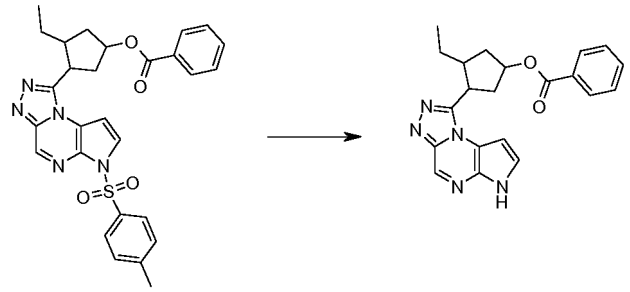
一般的手順ＣＣＣＣの説明

調製番号ＣＣＣＣ．１：３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４

］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルベンゾエート

【１２２６】

【化３７５】



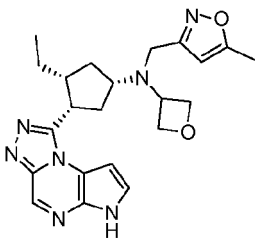
【１２２７】

３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルベンゾエート（５．００ｇ、７．８４ｍｍｏｌ、実施例番号４ステップＪから安息香酸を用いてのＩＩおよびＢを用いて調製した）のＭｅＯＨ（１６ｍＬ）中混合物に、シアン化カリウム（０．７４ｍＬ、１７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１６ｍＬ）中溶液を加えた。反応物を周囲温度で約１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、残渣を得た。残渣を水（２０ｍＬ）とＤＣＭ（２０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。次いで抽出物を飽和$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製の油を得た。粗製物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルベンゾエート（２．３０ｇ、７８％）を固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．０８分；ＭＳｍ／ｚ：３７６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２２８】

【表５１】

表ＣＣＣＣ．１　一般的手順Ｄを用いＫＣＮを用いて調製した実施例

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	ｍ／ｚ ＥＳＩ＋ $(M+H)^+$
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）－Ｎ－（（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）メチル）オキセタン－３－アミン（実施例番号８ステップＭからオキセタン－３－オン［ＰｈａｒｍａＢｌｏｃｋ］を用いてのＸ、および５－メチルイソオキサゾール－３－カルバルデヒドを用いてのＸを用いて調製した）		ＣＣＣＣ．１．１*	１．５７（ａ）	４２２

【１２２９】

一般的手順ＤＤＤＤ：オキサジアゾールの形成

カルボン酸エステル（好ましくは１当量）の有機溶媒（ＤＭＦ、ＮＭＰ、ＴＨＦ、ＭｅＯＨ／トルエン、ｐ－ジオキサンまたはＭｅＯＨなど、好ましくはＭｅＯＨ／トルエン）中溶液に、塩基（K_2CO_3またはCs_2CO_3など、２－１０当量、好ましくは２－４当量）およびアセトイミドアミド（１－２０当量、好ましくは４－１０当量）を加える。反応混合物を約１００－１６０℃（好ましくは約１３０℃）で約１５分から２時間（好ましくは約４５分）マイクロ波照射下に加熱する。ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによ

りモニターされた際に反応が完結していない場合、更にアセトイミドアミド（１－２０当量、好ましくは３－１０当量）および／または塩基（K_2CO_3またはCs_2CO_3など、２－１０当量、好ましくは２－４当量）を加えることができる。反応混合物を約１００－１６０℃（好ましくは約１３０－１４０℃）で約１５分から２時間（好ましくは約４５分）マイクロ波照射下に加熱する。アセトイミドアミドおよび／または塩基を添加するかもしくはせずに、更に加熱を場合によって繰り返す。代替として、アセトイミドアミド（１－２０当量、好ましくは４－１０当量）の有機溶媒（ＴＨＦまたはｐ－ジオキサンなど、好ましくはＴＨＦ）中溶液に、塩基（ＮａＨなど、１－５当量、好ましくは３当量）を加える。約０．５－２時間（好ましくは約０．５時間）後、カルボン酸エステル（好ましくは１当量）を加える。約０．２５－３時間（好ましくは約０．２５時間）後、反応混合物を約４０－１２０℃（好ましくは約７０℃）で約１－４８時間（好ましくは約４時間）加熱する。反応物を加熱する場合、反応混合物を周囲温度に冷却する。反応物を以下の方法の１つを用いて処理する。方法１．有機溶媒を場合によって減圧下に除去し、適切な有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）および水、ブラインまたは飽和NH_4Clを加え、層を分離する。有機溶液を水、ブラインまたは飽和NH_4Clで洗浄し、有機溶液を無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、標的化合物を得る。方法２．反応混合物を減圧下に濃縮し、直接精製する。

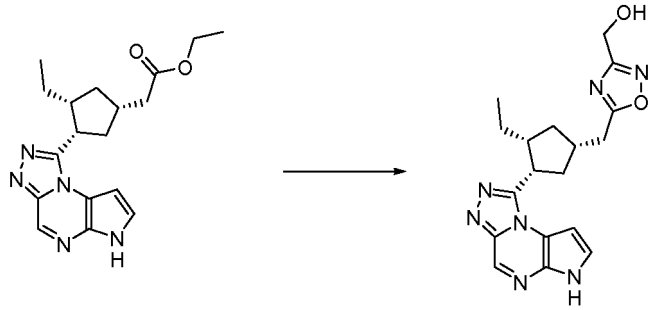
【１２３０】

一般的手順ＤＤＤＤの説明

調製番号ＤＤＤＤ．１：（５－（（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）メタノール

【１２３１】

【化３７６】



【１２３２】

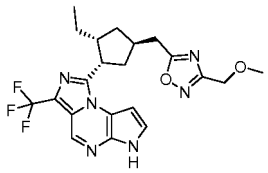
エチル２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（０．１９５ｇ、０．５７１ｍｍｏｌ、実施例番号３８、ステップＨ）のトルエン（１．００ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１．０００ｍＬ）中溶液に、（Ｚ）－Ｎ’，２－ジヒドロキシアセトイミドアミド（０．５１５ｇ、５．７１ｍｍｏｌ、Ｔｙｇｅｒ）およびK_2CO_3（０．１９５ｇ、１．４１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物をＣＥＭマイクロ波中約１３０℃で２回それぞれ約４５分（最大圧２５０ｐｓｉ、１分の傾斜、最大ワット３００）加熱した。（Ｚ）－Ｎ’，２－ジヒドロキシアセトイミドアミド（０．２００ｇ、２．２２ｍｍｏｌ、Ｔｙｇｅｒ）を加え、反応混合物をＣＥＭマイクロ波中約１４０℃で約４５分（最大圧２５０ｐｓｉ、１分の傾斜、最大ワット３００）加熱した。（Ｚ）－Ｎ’，２－ジヒドロキシアセトイミドアミド（０．２００ｇ、２．２２ｍｍｏｌ、Ｔｙｇｅｒ）およびK_2CO_3（０．１００ｇ、０．７２５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をＣＥＭマイクロ波中約１４０℃で約４５分間（最大圧２５０ｐｓｉ、１分の傾斜、最大ワット３００）加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残渣を水（２０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶解した。水層をＥｔＯＡｃ（５×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、黄色残渣を得た。粗製物をＥｔＯＡｃ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精

製して、（５－（（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）メタノール（０．０４２ｇ、２０％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．６７分；ＭＳｍ／ｚ：３６８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２３３】

【表５２】

表ＤＤＤＤ．１　一般的手順ＤＤＤＤを用い（Ｚ）－Ｎ’－ヒドロキシ－メトキシアセトイミドアミドを用いて調製した実施例

エステル	生成物	実施例番号	R_t分（表１、方法）	ｍ／ｚ　ＥＳＩ＋（Ｍ＋Ｈ）$^+$
エチル２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－３－（トリフルオロメチル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（実施例番号　ＢＢＢＢ．１．１*）		ＤＤＤＤ．１．１*	２．４１（ａ）	４４９

【１２３４】

一般的手順ＥＥＥＥ：ホスゲンを用いる尿素の形成

ホスゲン（１－１．５当量、好ましくは１．２当量、トルエン中２０％溶液）の有機溶液（ＤＣＭなど）中溶液に、不活性雰囲気下約０℃でアミンまたはアミン塩（好ましくは１当量）の有機溶媒（ＤＣＭ、ＴＨＦまたは１，４－ジオキサンなど、好ましくはＤＣＭ）中溶液またはスラリー液および有機塩基（ＴＥＡ、ＤＩＥＡ、ピリジンなど、１－１０当量、好ましくは５当量、好ましくはＴＥＡ）を加える。約０℃で約０．５－２４時間（好ましくは約４０分）後、２級アミンまたはアミン塩（１－１０当量、好ましくは１－３当量）を、無溶媒でもしくは有機溶媒（ＤＣＭ、ＴＨＦまたはＤＭＦなど、好ましくはＤＣＭ）および有機塩基（ＴＥＡ、ＤＩＥＡ、ピリジンなど、１－１０当量、好ましくは５当量、好ましくはＴＥＡ）中の溶液またはスラリー液として加える。反応混合物を約０℃で０．５－２４時間（好ましくは４５分）撹拌する。ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒を場合によって加えて、塩基水溶液（NH_4OH水溶液または飽和Na_2CO_3水溶液など）を加える。次いで水層を場合によって更に有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）で抽出する。合わせた有機層を場合によって水またはブラインで洗浄し、真空中で濃縮するか、もしくは無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

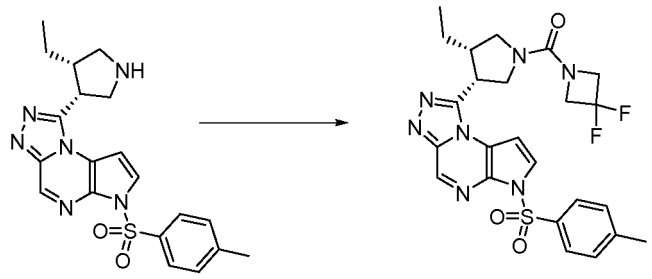
【１２３５】

一般的手順ＥＥＥＥの説明

調製番号ＥＥＥＥ．１：（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）メタノン

【１２３６】

【化３７７】



【１２３７】

ホスゲン（０．４００ｍＬ、０．７６１ｍｍｏｌ、トルエン中２０％）のＤＣＭ（１．５ｍＬ）中溶液に、$Ｎ_2$の風船下約０℃で１－（（ｃｉｓ）－４－エチルピロリジン－３－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．２５０ｇ、０．６０９ｍｍｏｌ、実施例番号３６、ステップＦ）のＤＣＭ（５．０ｍＬ）およびＴＥＡ（０．４３０ｍＬ、３．０８ｍｍｏｌ）中溶液を加えた。約０℃で約４０分後、３，３－ジフルオロアゼチジン塩酸塩（０．０９５ｇ、０．７３１ｍｍｏｌ、Ｍａｔｒｉｘ）およびＴＥＡ（０．４３０ｍＬ、３．０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５．０ｍＬ）中溶液を滴下添加し、約０℃で約４５分間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２５ｍＬ）で洗浄し、無水$ＭｇＳＯ_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、茶褐色残渣を得た。粗製物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）メタノン（０．２０８ｇ、６５％）を茶褐色残渣として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）$Ｒ_t$＝２．１７分；ＭＳｍ／ｚ：５３０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２３８】

一般的手順ＦＦＦＦ：エステルからのアミドの形成

エステル（好ましくは１当量）を仕込んだ圧力反応器に、アンモニアのプロトン性溶媒（エタノール、メタノールまたは水など、好ましくはメタノール）中溶液を加える。反応器を密封し、温度を約周囲温度から約２００℃（好ましくは約８５℃）で維持する。約１から１０日（好ましくは約２日）後、反応混合物を室温に冷却し、反応混合物を真空中で濃縮して、粗製のアミドを得る。

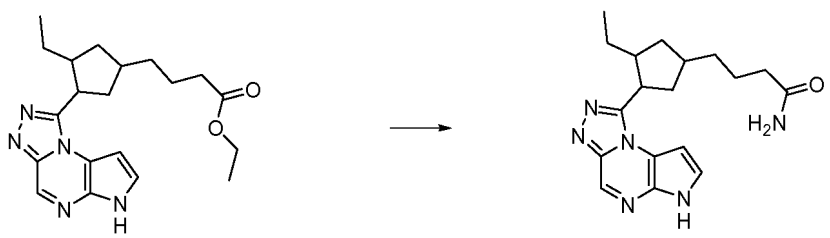
【１２３９】

一般的手順ＦＦＦＦの説明

実施例番号ＦＦＦＦ．１：４－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）ブタンアミド

【１２４０】

【化３７８】



【１２４１】

エチル４－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）ブタノエート（０．０８０ｇ、

０．２１７ｍｍｏｌ、調製番号２５および（Ｅ）－エチル４－（ジエトキシホスホリル）ブト－２－エノエートからＩＩＩ、Ｗを用いて調製した）およびアンモニア（ＭｅＯＨ中７Ｎ、６．２ｍＬ、４３．３ｍｍｏｌ）。反応容器を密封し、約８５℃に加熱した。約２日後、管を室温に冷却し、反応混合物を真空中で濃縮して、４－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）ブタンアミド（０．０７４ｇ、１００％）を固体として得、これを更には精製せずに使用した：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝０．５０分；ＭＳｍ／ｚ：３４１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２４２】

一般的手順ＧＧＧＧ：一級アミドからのニトリルの形成

一級アミド（好ましくは１当量）の有機溶媒（ＤＣＭ、ＴＨＦ、ＤＣＥなど、好ましくはＤＣＭ）中溶液に、脱水剤（ＴＦＡＡまたは$SOCl_2$など、好ましくはＴＦＡＡ）（１－２０当量、好ましくは１０当量）を加える。１０から６０℃（好ましくは周囲温度）で約１－２０時間（好ましくは約４時間）後、反応混合物を真空中で濃縮する。

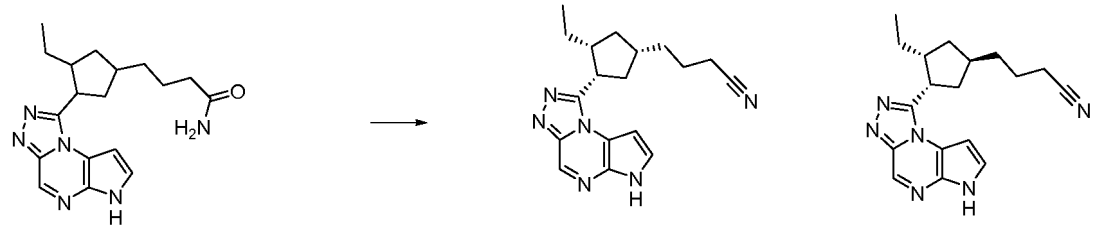
【１２４３】

一般的手順ＧＧＧＧの説明

実施例番号ＧＧＧＧ．１：４－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）ブタンニトリルおよび４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）ブタンニトリル

【１２４４】

【化３７９】



【１２４５】

４－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）ブタンアミド（０．０９０ｇ、０．２６４ｍｍｏｌ、実施例番号ＦＦＦＦ．１）のＤＣＭ（３ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡＡ（０．３７３ｍＬ、２．６４ｍｍｏｌ）を加えた。周囲温度で約４時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、キラル分取ＨＰＬＣ（表２、方法３３）により精製して、４－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）ブタンニトリル（０．０１３ｇ、１５％）（保持時間＝１６．１分、旋光度＝負）ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．７９分；ＭＳｍ／ｚ：３２３（Ｍ＋Ｈ）$^+$および４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）ブタンニトリル（０．０１０ｇ、１２％）（保持時間＝１３．７分、旋光度＝負）ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．７９分；ＭＳｍ／ｚ：３２３（Ｍ＋Ｈ）$^+$を固体として得た。

【１２４６】

一般的手順ＨＨＨＨ：ＫＯＨまたはＮａＯＨおよびＴＢＡＢを用いるＯ－アルキル化

アルコール（好ましくは１当量）に、塩基水溶液（５０重量／容量％ＫＯＨまたは５０重量／容量％ＮａＯＨなど、１－６０当量、好ましくは１１－２４当量）および溶媒（１，４－ジオキサンまたはＴＨＦなど、好ましくは１，４－ジオキサン）を加え、反応混合物を約４５－１００℃（好ましくは約７０℃）に加熱する。反応混合物にアルキルハライ

ドまたはメシレート（１－３０当量、好ましくは８－１６当量）およびＴＢＡＢ（０．０５－２当量、好ましくは０．０８－１．６当量）を加え、約８－４８時間（好ましくは約２４時間）撹拌する。代替として、添加の順序を逆にすることができる。ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、更に塩基（５０重量／重量％ＫＯＨ水溶液または５０重量／重量％ＮａＯＨ水溶液など、１－６０当量、好ましくは１１－２４当量）、溶媒（１，４－ジオキサンまたはＴＨＦなど好ましくは１，４－ジオキサン）、アルキルハライドまたはメシレート（１－３０当量、好ましくは８－１６当量）および／またはＴＢＡＢ（０．０５－２当量、好ましくは０．０８－１．５当量）を場合によって添加して、約２５－１００℃（好ましくは約７０℃）で約２－４８時間（好ましくは約８－２４時間）の加熱に反応物を再度供することができる。反応がこれ以上は進行しなくなるまでこのプロセスを繰り返す。周囲温度に冷却した後、反応物を以下の方法の１つを用いて処理する。方法１：水またはブラインを場合によって添加して、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒を加え、層を分離する。次いで水層を場合によってＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの更なる有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインまたは水で洗浄し、無水$MgSO_4$またはNa_2SO_4で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。方法２：沈殿物を含む反応混合物を濾過できる。水またはブラインを場合によって添加して、濾液にＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒を加え、層を分離する。次いで水層を場合によってＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの更なる有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインまたは水で洗浄し、無水$MgSO_4$またはNa_2SO_4で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。

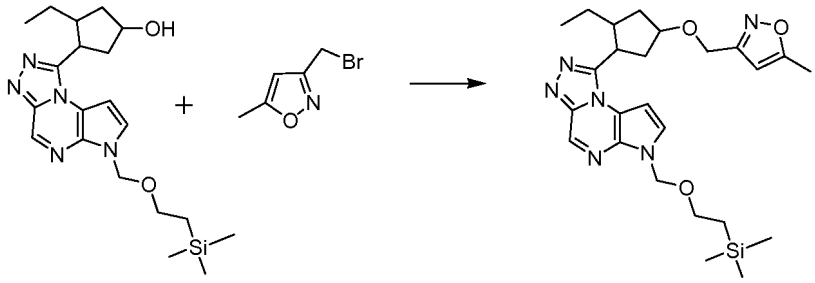
【１２４７】

一般的手順ＨＨＨＨの説明

調製番号ＨＨＨＨ．１：３－（（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）メチル）－５－メチルイソオキサゾール

【１２４８】

【化３８０】



【１２４９】

３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール（０．０７２ｇ、０．１７９ｍｍｏｌ、実施例番号３５、ステップＨ）、ＫＯＨ水溶液（５０重量／容量％０．１１８ｇ、２．１０ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（０．１ｍＬ）の混合物を約７０℃に加熱した。反応混合物に、３－（ブロモメチル）－５－メチルイソオキサゾール（０．０６３ｇ、０．３５９ｍｍｏｌ，Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ）およびＴＢＡＢ（０．００４ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約２４時間撹拌した。反応混合物に、３－（ブロモメチル）－５－メチルイソオキサゾール（０．０６３ｇ、０．３６ｍｍｏｌ，Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ）およびＫＯＨ水溶液（５０重量／容量％０．１１８ｇ、２．１０ｍｍｏｌ）を加え、約２４時間撹拌を続けた。反応物を周囲温度に冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）および水（５ｍＬ）を加えた。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、

濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３－（（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）メチル）－５－メチルイソオキサゾール（０．０６４ｇ、７２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５８分；ＭＳｍ／ｚ：４９７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２５０】

一般的手順ＩＩＩＩ：メシレートの形成

アルコール（好ましくは１当量）のＤＣＭなどの有機溶媒中溶液に、約０－４０℃（好ましくは室温）でＴＥＡまたはヒューニッヒ塩基などの有機塩基（１－４当量、好ましくは２当量）を加え、続いてこの温度で塩化メシル（１－２当量好ましくは１．１当量）を滴下添加する。反応混合物を室温未満に冷却する場合、これをこの温度で約１－３時間（好ましくは約２時間）撹拌し、次いで場合によって周囲温度に加温し、終夜撹拌する。生成物を以下の方法の１つにより処理できた。１）反応混合物を濃縮する。２）反応混合物を飽和$NAHCO_3$水溶液およびブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮する。

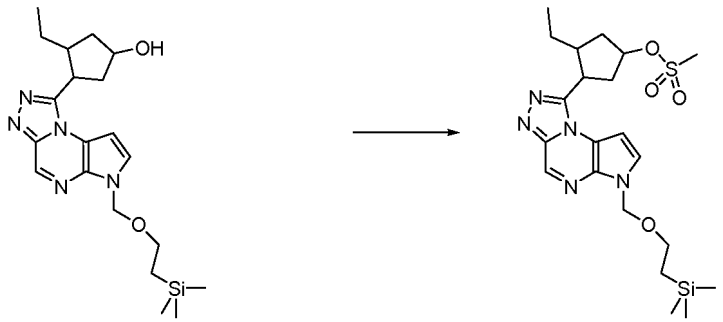
【１２５１】

一般的手順ＩＩＩＩの説明

調製番号ＩＩＩＩ．１：３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルメタンスルホネート

【１２５２】

【化３８１】



【１２５３】

塩化メシル（０．０６７ｍＬ、０．８６６ｍｍｏｌ）を、３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノン（０．３１６ｇ、０．７８７ｍｍｏｌ、実施例番号３５ステップＨ）およびＴＥＡ（０．２１９ｍＬ、１．５７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）中溶液に滴下添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０から６０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルメタンスルホネート（０．２９ｇ、７７％）を白色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．５３分；ＭＳｍ／ｚ４８０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２５４】

一般的手順ＪＪＪＪ：求核試薬を用いるアルキルメシレート、トシレートまたはハライドの置換

丸底フラスコに、アルキルメシレート、トシレートまたはハライド（好ましくは１当量）およびＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰまたはＤＭＳＯなどの有機溶媒（好ましくはＤＭＦ）を仕込む。反応フラスコに、アジド、シアニド、チオアセテート、ピラゾールおよびトリア

ゾールなどであるが限定されない求核試薬のナトリウムまたはカリウム塩（好ましくはナトリウム塩）（１－１０当量、好ましくは５．０当量）を少しずつ加える。求核試薬が既にナトリウムまたはカリウム塩ではない場合、鉱油中６０％ＮａＨなどの塩基（１－１０当量、好ましくは使用した求核試薬と等モル量）を加える。混合物を約１０－１００℃（好ましくは周囲温度）で約１－２４時間（好ましくは約２０時間）撹拌する。ＨＰＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＴＬＣによりモニターする際に反応が完結していない場合、更に使用した求核試薬および／または塩基（使用した最初の量の５－３００％、好ましくは１０％）を加え、反応を約０．５－２４時間（好ましくは約２時間）続ける。反応物をＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒（好ましくはＥｔＯＡｃ）と水との間で分配する。層を分離し、有機溶液を無水$MgSO_4$またはNa_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

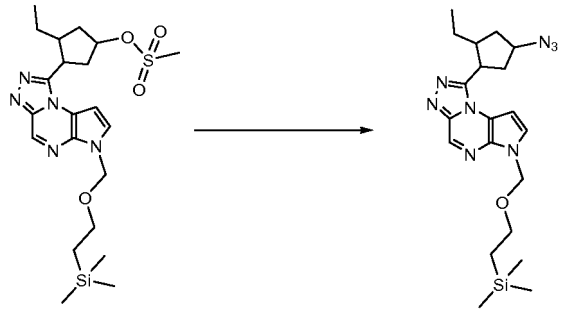
【１２５５】

一般的手順ＪＪＪＪの説明

調製番号ＪＪＪＪ．１：１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－アジド－２－エチルシクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【１２５６】

【化３８２】



【１２５７】

丸底フラスコに、３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルメタンスルホネート（０．８３ｇ、１．７ｍｍｏｌ、調製番号ＩＩＩＩ．１）およびＤＭＦ（７．０ｍＬ）を仕込んだ。反応フラスコに、アジ化ナトリウム（０．５６ｇ、８．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を周囲温度で約２０時間撹拌した。更にアジ化ナトリウム（０．０５６ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を加え、反応物を約２時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、有機溶液を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、１－（－４－アジド－２－エチルシクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．６５ｇ、８８％）を茶褐色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．８５分；ＭＳｍ／ｚ：４２７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２５８】

一般的手順ＫＫＫＫ：ＴＦＡＡまたはＰＦＰＡＡを用いるケトンの環化

場合によってアセトニトリルまたはＤＣＭなどの有機溶媒（好ましくはアセトニトリル）に溶解したケトン（好ましくは１当量）に、ＴＦＡ／ＴＦＡＡ（２－１００当量／１０－６０当量、好ましくは２当量／１０当量）またはＰＦＰＡＡ（２－３０当量、好ましくは１０当量）もしくは２，２，３，３，３－ペンタフルオロプロパン酸／ＰＦＰＡＡ（１－１０当量／５－５０当量、好ましくは２当量／１０当量）を約０℃から５０℃（好ましくは周囲温度）で加える。反応物を加温し、約０℃から約８０℃（好ましくは約６０℃）で約０．５－４８時間（好ましくは約２－４時間）撹拌する。更にＴＦＡＡまたはＰＦＰＡＡ（２－１０当量）を加えて反応を完結することができる。ＭｅＯＨを場合によって加

えて、反応をクエンチする。反応混合物を減圧下に濃縮する。代替として、粗製混合物を場合によって濃縮する後、無機塩基水溶液（例えば、$NaHCO_3$またはK_2CO_3水溶液）と有機溶媒（例えば、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭ）との間で分配する。層を分離し、水層を有機溶媒（ＥｔＯＡｃおよび／またはＤＣＭなど）で更に抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$またはNa_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

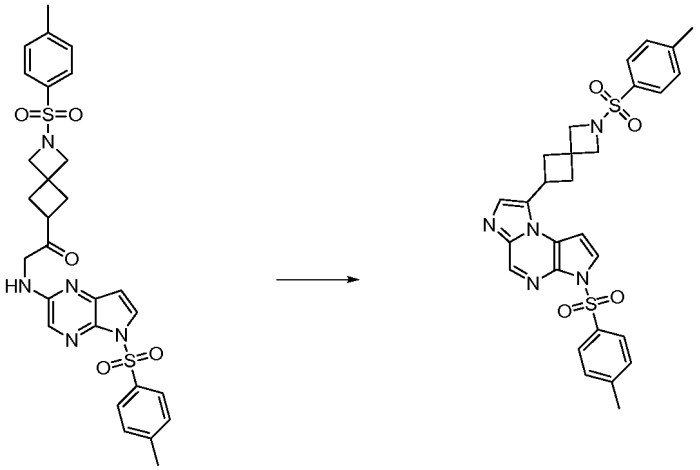
【１２５９】

一般的手順ＫＫＫＫの説明

調製番号ＫＫＫＫ．１：３－トシル－８－（２－トシル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン

【１２６０】

【化３８３】



【１２６１】

２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）－１－（２－トシル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）エタノン（０．６３１ｇ、１．０８９ｍｍｏｌ、２－トシル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－カルボン酸［Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ、２０１０年、７５巻、５９４１頁に記載されている通りに調製した］およびトリメチルシリルジアゾメタンを用いてのＲ、実施例番号３ステップＥを用いてのＳ、ＴＦＡを用いてのＥを用いて調製した）のＭｅＣＮ（５ｍＬ）中溶液に、ＰＦＰＡＡ（２．１５ｍＬ、１０．９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を約６０℃で約２時間加熱した。反応混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）と飽和$NAHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層をＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で更に抽出した。合わせた有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。ヘプタン中５０－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを用いて粗製物を精製して、３－トシル－８－（２－トシル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（０．４６７ｇ、７６％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５３分；ＭＳｍ／ｚ５６２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２６２】

一般的手順ＬＬＬＬ：ケトンまたはアルデヒドからのブロモケトンの形成

有機溶媒（ＤＣＭまたはＤＣＥ、好ましくはＤＣＭ）中のケトンまたはアルデヒド（好ましくは１当量）に、約－２０から２０℃（好ましくは約０℃）でＴＥＡまたはＤＩＥＡなどの有機塩基（好ましくはＤＩＥＡ、１－２０当量、好ましくは５－１０当量）を加え、続いてトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート（１－８当量、好ましくは４．５当量）を加える。反応物を同一温度で約０．５から６時間（好ましくは約１時間）撹拌する。適切な有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）を場合によって加える。水溶液（飽和$NaHCO_3$水溶液または水など）を加える。層を分離し、水層を場合によって更

に有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）で抽出し、有機層または合わせた有機層を無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、ＴＭＳ－保護化エノール中間体を得る。中間体を有機溶媒（ＤＣＭまたはＤＣＥ、好ましくはＤＣＭ）に約－２０から６０℃（好ましくは室温）で溶解し、$NaHCO_3$またはNa_2CO_3などの無機塩基（好ましくは$NaHCO_3$、１－２０当量、好ましくは４当量）およびＮＢＳ（１－３当量、好ましくは１当量）を加える。反応物を同一温度で約１－４８時間（好ましくは約１８時間）撹拌する。適切な有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）および水溶液（飽和$NAHCO_3$水溶液または水など）を加え、層を分離し、有機溶液を無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

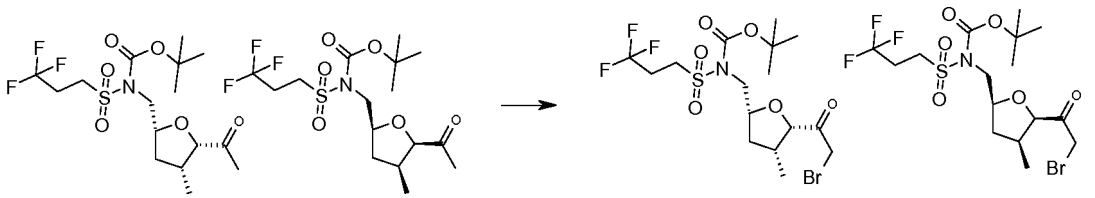
【１２６３】

一般的手順ＬＬＬＬの説明

調製番号ＬＬＬＬ．１：ｔ－ブチル－（ｃｉｓ－５－（２－ブロモアセチル）－４－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）カルバメート

【１２６４】

【化３８４】



【１２６５】

ｔ－ブチル（ｃｉｓ－５－アセチル－４－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）カルバメート（０．５４ｇ、１．３ｍｍｏｌ、調製番号ＭＭＭＭ．１からＭ．１を用いて調製した）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、約０℃でＤＩＥＡ（２．０３ｍＬ、１１．６ｍｍｏｌ）およびトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート（１．０６ｍＬ、５．８２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約０℃で約１時間撹拌した。飽和$NAHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、$NaHCO_3$（０．４３５ｇ、５．１７ｍｍｏｌ）およびＮＢＳ（０．２３０ｇ、１．２９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度で約１８時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）とＤＣＭ（３０ｍＬ）との間で分配した。水層をＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。生成物をヘプタン中０－３０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｔ－ブチル－（ｃｉｓ－５－（２－ブロモアセチル）－４－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）メチル（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホニル）カルバメート（０．４７２ｇ、７３％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．７６分；ＭＳｍ／ｚ：４９４、４９６（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１２６６】

一般的手順ＭＭＭＭ：ワインレブアミドからのケトンの形成

有機溶媒（例えば、ＤＣＭ、ＭｅＣＮ、１，４－ジオキサンまたはＴＨＦ、好ましくはＴＨＦ）中のワインレブアミド（好ましくは１当量）に、グリニャールまたはアルキルリチウム試薬（１－１０．０当量、好ましくは６当量）を約－３０から４０℃（好ましくは約－１０℃）で加える。反応混合物を約－３０から４０℃（好ましくは約－１０℃）で約１－２４時間（好ましくは約５時間）撹拌する。反応混合物を酸水溶液（ＨＣｌ水溶液など）で次いで水でクエンチし、有機溶媒（Et_2O、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）と水との間で分配する。層を分離し、水層を更に有機溶媒で抽出し、合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄できる。有機層を場合によって無水Na_2SO_4または$MgSO_4$

で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。

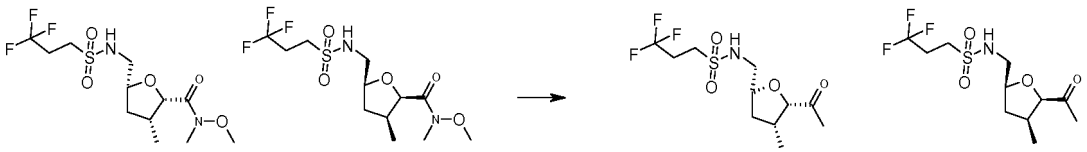
【１２６７】

一般的手順ＭＭＭＭの説明

調製番号ＭＭＭＭ．１：Ｎ－（（ｃｉｓ－５－アセチル－４－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド

【１２６８】

【化３８５】



【１２６９】

ｃｉｓ－Ｎ－メトキシ－Ｎ，３－ジメチル－５－（（３，３，３－トリフルオロプロピルスルホンアミド）メチル）テトラヒドロフラン－２－カルボキサミド（０．７０ｇ、１．９ｍｍｏｌ、調製番号４３からＨＣｌを用いてのＥ、３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（Ｍａｔｒｉｘ）を用いてのＫ、ＮａＯＨを用いてのＺ、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸を用いてのＨを用いて調製した）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液に、約－１０℃でメチルマグネシウムブロミド（Et_2O中３Ｎ、３．８６ｍＬ、１１．６ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を約－１０℃で約５時間撹拌した。ＨＣｌ水溶液（１Ｎ、９．６６ｍＬ、９．６６ｍｍｏｌ）を加えて反応をクエンチした。反応混合物を水（１０ｍＬ）とＤＣＭ（２０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水層をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮した。生成物をヘプタン中０－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（ｃｉｓ－５－アセチル－４－メチルテトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（０．５７ｇ、９３％）を透明油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．０２分；ＭＳｍ／ｚ：３１８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２７０】

一般的手順ＮＮＮＮ：ケトンからのβ－ヒドロキシスルホンアミドの形成

有機溶媒（ＤＣＭまたはＴＨＦ、好ましくはＴＨＦ）中の場合によって置換されているメチルスルホンアミド（１－８当量、好ましくは１．５当量）に、約－２０から２０℃（好ましくは約０℃）でアルキルリチウム試薬（例えば、ｎ－ＢｕＬｉ、ｔ－ＢｕＬｉまたはＬＤＡ、好ましくはｎ－ＢｕＬｉ、１－２０当量、好ましくは１－２当量）を加える。反応物を約－２０から２０℃（好ましくは約０℃）で約０．５－７２時間（好ましくは約１時間）撹拌する。得られた溶液を、約－２０から２０℃（好ましくは約０－５℃）でケトン（好ましくは１．０当量）の有機溶媒（ＤＣＭまたはＴＨＦ、好ましくはＴＨＦ）中溶液に滴下添加する。反応物を約－２０から２０℃（好ましくは約０－５℃）で約１－７２時間（好ましくは約４８時間）撹拌する。適切な有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）および水溶液（飽和ＮＡＨＣＯ$_3$水溶液または水など）を加え、層を分離し、有機溶液を無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

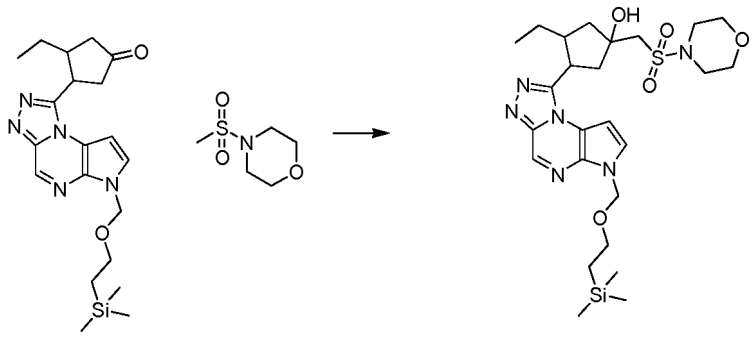
【１２７１】

一般的手順ＮＮＮＮの説明

調製番号ＮＮＮＮ．１：３－エチル－１－（モルホリノスルホニルメチル）－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール

【１２７２】

【化３８６】



【１２７３】

４－（メチルスルホニル）モルホリン（０．２１７ｇ、１．３１４ｍｍｏｌ、調製番号４１）のＴＨＦ（４ｍＬ）中溶液に、約０℃でｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ、０．５３ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約０℃で約１時間撹拌した。得られた溶液を、約０℃で３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノン（０．３５０ｇ、０．８７６ｍｍｏｌ、実施例番号３５ステップＧ）のＴＨＦ（４ｍＬ）中溶液に滴下添加した。反応混合物を冷蔵庫中約４℃で約４８時間維持した。反応混合物を水（５ｍＬ）とＤＣＭ（５ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水溶液をＤＣＭ（２×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮した。生成物を０－２％ＭｅＯＨ／ＤＣＭの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより、次いでＲＰ－ＨＰＬＣ（表１、方法ｌ）により精製して、３－エチル－１－（モルホリノスルホニルメチル）－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール（０．１７ｇ、３４％）を黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．３２および２．４２分；ＭＳｍ／ｚ：５６５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２７４】

一般的手順ＯＯＯＯ：カルボネートの形成

有機溶媒（好ましくはピリジン）中のアルコール（好ましくは１当量）に、約－２０℃から８０℃（好ましくは周囲温度）でＤＭＡＰ（０．１－５当量、好ましくは０．３当量）およびクロロホルメート（１－１０当量、好ましくは２当量）を加える。反応混合物を約－２０℃から８０℃（好ましくは周囲温度）で約１－１６時間（好ましくは約１時間）撹拌する。反応混合物を減圧下に濃縮するかまたは場合によって濾過するかの何れかを行い、有機溶媒（好ましくはＥｔＯＡｃ）で希釈し、水および塩基水溶液（飽和Na_2CO_3または$NaHCO_3$水溶液など）または飽和ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

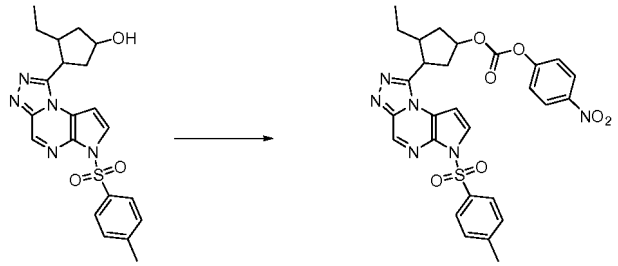
【１２７５】

一般的手順ＯＯＯＯの説明

調製番号ＯＯＯＯ．１：（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル４－ニトロフェニルカルボネート

【１２７６】

【化３８７】



【１２７７】

ピリジン（１０ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノールを高めたスケールミック混合物（１．２０ｇ、２．８２ｍｍｏｌ、実施例番号４１、ステップＮ）に、ＤＭＡＰ（０．１０３ｇ、０．８４６ｍｍｏｌ）および４－ニトロクロロギ酸フェニル（０．８５３ｇ、４．２３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を周囲温度で約１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＤＣＭ中０－３０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル４－ニトロフェニルカルボネートを高めたスケールミック混合物（０．７２ｇ．４３％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．６４分；ＭＳｍ／ｚ：５９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２７８】

一般的手順ＰＰＰＰ：カルバメートの形成、続いてスルホンアミドの加水分解

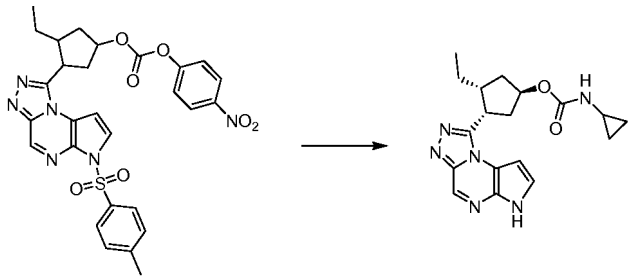
有機溶媒（好ましくは１，４－ジオキサン）中のカルボネート（好ましくは１当量）に、約－２０から６０℃（好ましくは周囲温度で）でアミン（２－１０当量、好ましくは５当量）を、場合によってＤＭＡＰ（０－５当量、好ましくは０当量）を加える。約１－１６時間（好ましくは約１時間）後、水酸化ナトリウム水溶液（１－２Ｎ、好ましくは１Ｎ；１－１０当量、好ましくは４当量）を加える。反応混合物を約２５－１００℃（好ましくは約６０℃）で約１０分－５時間（好ましくは約３０分）撹拌し、反応物を加熱した場合、周囲温度に冷却した。反応混合物を減圧下に濃縮するかまたは層を分離するかの何れかを行い、水層を有機溶媒（好ましくはＤＣＭ）で抽出する。合わせた有機抽出物を水、塩基水溶液（飽和Na_2CO_3または$NaHCO_3$水溶液など）または飽和ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、次いで減圧下に濃縮する。

【１２７９】

調製番号ＰＰＰＰ．１：（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルシクロプロピルカルバメート

【１２８０】

【化３８８】



【１２８１】

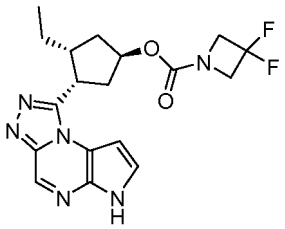
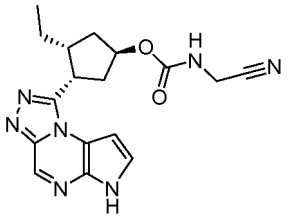
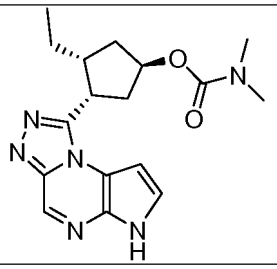
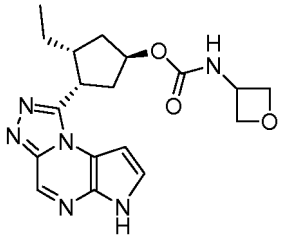
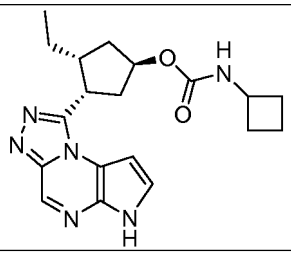
１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジ

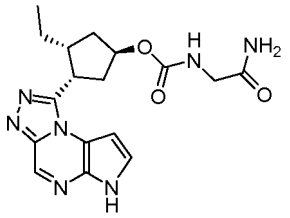
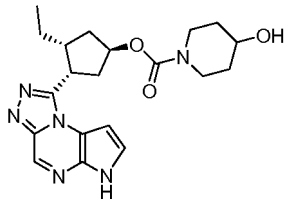
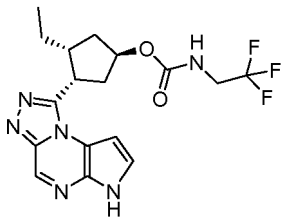
ン－１－イル）シクロペンチル４－ニトロフェニルカルボネートを高めたスケールミック混合物（実施例番号４１ステップＯ、０．２１１ｇ、０．３５７ｍｍｏｌ）に、シクロプロピルアミン（０．１０２ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）を加えた。約１時間後、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１．５ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約６０℃で約３０分間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。層を分離し、水層をＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ中０－１０％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルシクロプロピルカルバメート（０．０８５ｇ、６７％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．７３分；ＭＳｍ／ｚ：３５５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２８２】

【表５３】

表ＰＰＰＰ．１　（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル４－ニトロフェニルカルボネート（実施例番号４１ステップＯ）に濃縮したスケールミック混合物から調製した実施例

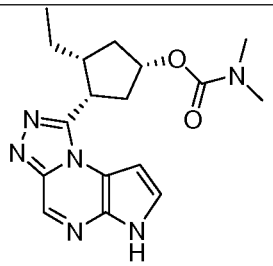
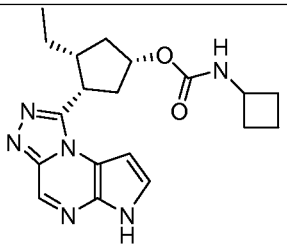
アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表２、方法）	m／z ＥＳＩ＋（M＋H）$^+$
３，３－ジフルオロアゼチジンヒドロクロリド[Ｍａｔｒｉｘ]		ＰＰＰＰ．１．１	１．９４（ｂ）	３９１
２－アミノアセトニトリル		ＰＰＰＰ．１．２	１．６４（ｂ）	３５４
ジメチルアミン		ＰＰＰＰ．１．３	１．７５（ｂ）	３４３
オキセタン－３－アミン		ＰＰＰＰ．１．４	１．５４（ｂ）	３７１
シクロブタンアミン		ＰＰＰＰ．１．５	１．８９（ｂ）	３６９

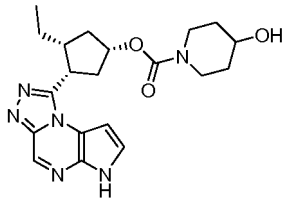
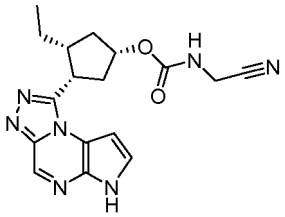
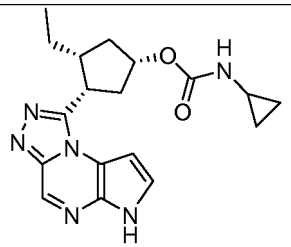
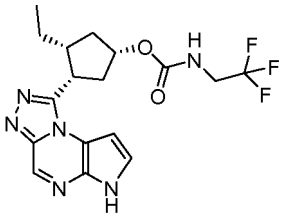
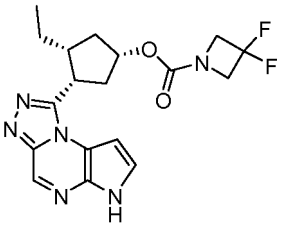
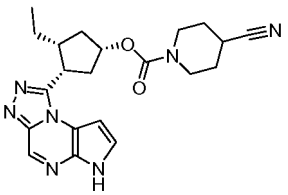
アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表２、方法）	m／z ESI＋（M+H）$^+$
２－アミノアセトニトリル		ＰＰＰＰ．１．６	１．４２（ｂ）	３７２
ピペリジン－４－オール		ＰＰＰＰ．１．７	１．３９（ｂ）	３９９
２，２，２－トリフルオロエタンアミン		ＰＰＰＰ．１．８	１．８０（ｂ）	３９７

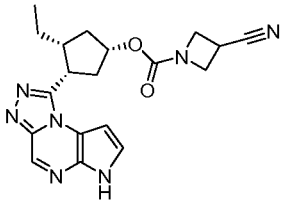
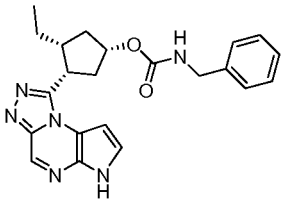
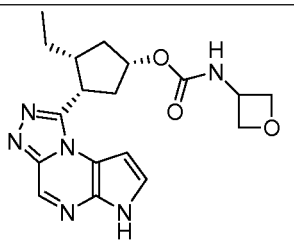
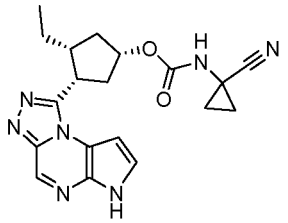
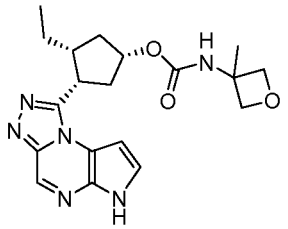
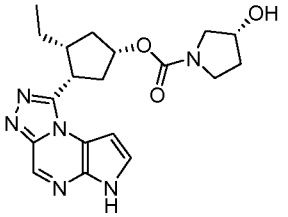
【１２８３】

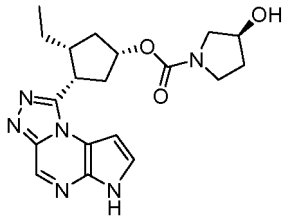
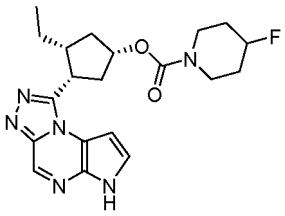
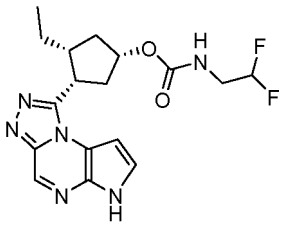
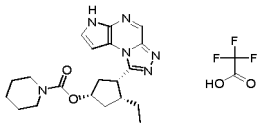
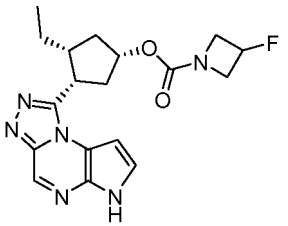
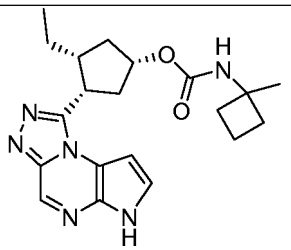
【表５４】

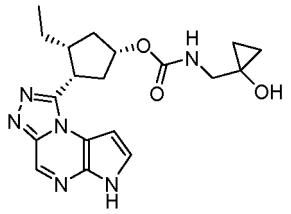
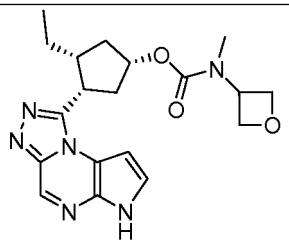
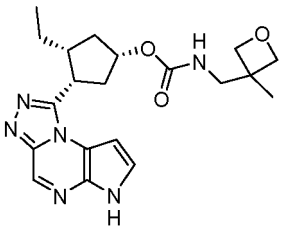
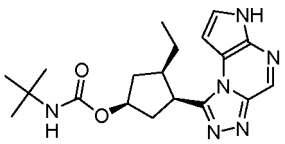
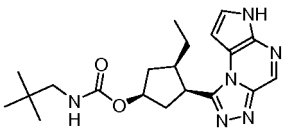
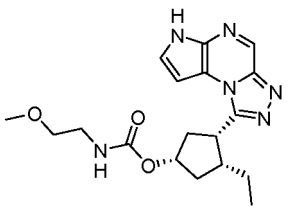
表ＰＰＰＰ．２　（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルシクロブチルカルバメート（実施例番号４２ステップＮ）に濃縮したスケールミック混合物から調製した実施例

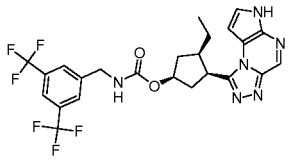
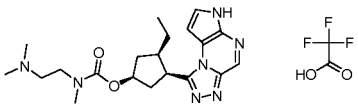
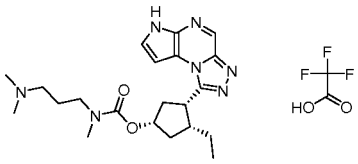
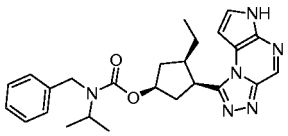
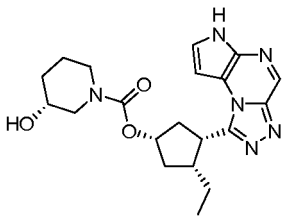
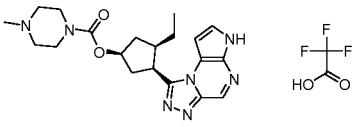
アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表２、方法）	m／z ＥＳＩ＋（M+H）$^+$
ジメチルアミン		ＰＰＰＰ．２．１	１．６６（ｂ）	３４３
シクロブタンアミン		ＰＰＰＰ．２．２	１．１７（ｃ）	３６９

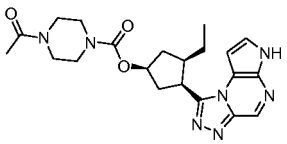
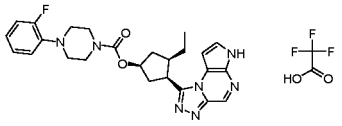
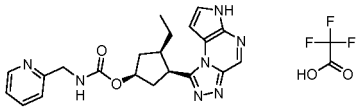
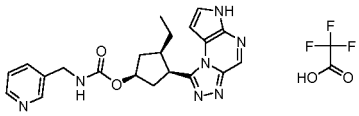
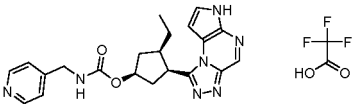
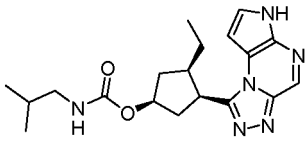
アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表２、方法）	m／z ＥＳＩ＋（M+H）$^+$
ピペリジン－４－オール		ＰＰＰＰ．２．３	１．６３（ｂ）	３９９
２－アミノアセトニトリル		ＰＰＰＰ．２．４	１．６７（ｂ）	３５４
シクロプロパンアミン		ＰＰＰＰ．２．５	１．７５（ｂ）	３５５
２，２，２－トリフルオロエタンアミン		ＰＰＰＰ．２．６	１．９０（ｂ）	３９７
３，３－ジフルオロアゼチジンヒドロクロリド[Ｍａｔｒｉｘ]		ＰＰＰＰ．２．７	１．９１（ｂ）	３９１
ピペリジン－４－カルボニトリル		ＰＰＰＰ．２．８	１．８１（ｂ）	４０８

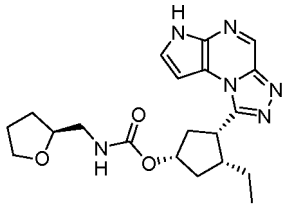
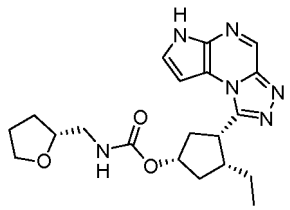
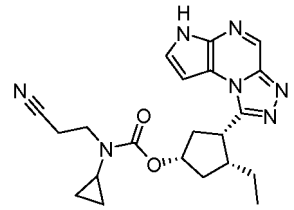
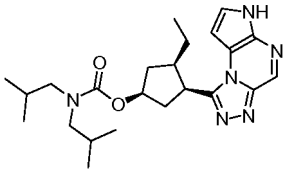
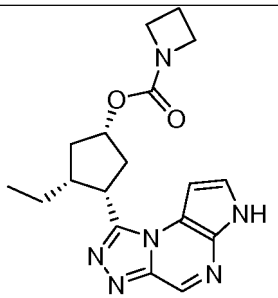
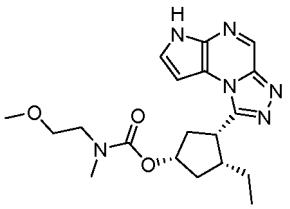
アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表2、方法）	m／z ESI＋（M+H）$^+$
アゼチジン－３－カルボニトリルヒドロクロリド[Ａｓｔａｔｅｃｈ]		ＰＰＰＰ．２．９	１．７６（ｂ）	３８０
フェニルメタンアミン		ＰＰＰＰ．２．１０	２．０１（ｂ）	４０５
オキセタン－３－アミン		ＰＰＰＰ．２．１１	１．６２（ｂ）	３７１
１－アミノシクロプロパンカルボニトリルヒドロクロリド[Ａｓｔａｔｅｃｈ]		ＰＰＰＰ．２．１２	１．７７（ｂ）	３８０
３－メチルオキセタン－３－アミン[Ｓｙｎｔｈｏｎｉｘ]		ＰＰＰＰ．２．１３	１．６９（ｂ）	３８５
（Ｒ）－ピロリジン－３－オール		ＰＰＰＰ．２．１４	１．６２（ｂ）	３８５

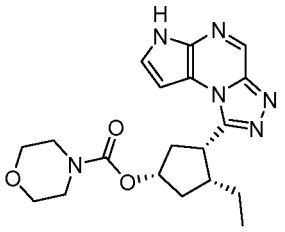
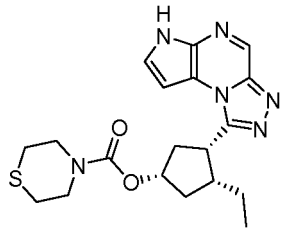
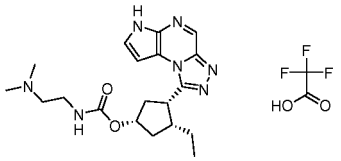
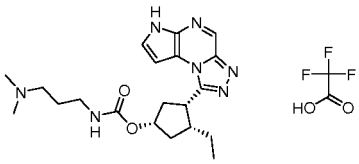
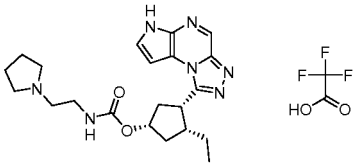
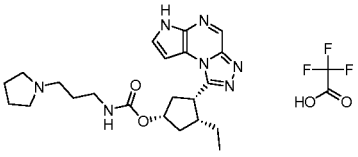
アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表２、方法）	m／z ＥＳＩ＋（M+H）$^+$
（Ｓ）－ピロリジン－３－オール		ＰＰＰＰ．２．１５	１．６１（ｂ）	３８５
４－フルオロピペリジンヒドロクロリド		ＰＰＰＰ．２．１６	１．９２（ｂ）	４０１
２，２－ジフルオロエタンアミン［Ｍａｔｒｉｘ］		ＰＰＰＰ．２．１７	１．８２（ｂ）	３７９
ピペリジン		ＰＰＰＰ．２．１８	１．４１（ｖ）	３８３
３－フルオロアゼチジンヒドロクロリド［Ａｃｅｓｙｓ］		ＰＰＰＰ．２．１９	１．８１（ｂ）	３７３
１－メチルシクロブタンアミン［Ｍａｔｒｉｘ］		ＰＰＰＰ．２．２０	１．９８（ｂ）	３８３

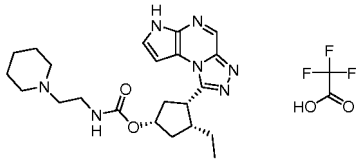
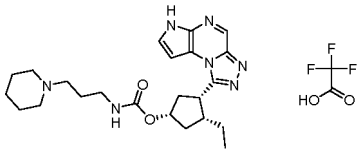
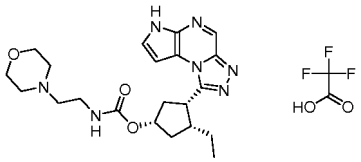
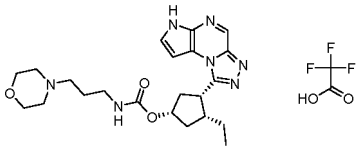
アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表2、方法）	m／z ESI＋（M+H）$^+$
1－（アミノメチル）シクロプロパノール[ChemPacific]		PPPP. 2. 21	1．72（b）	385
N－メチルオキセタン－3－アミン[Synthonix]		PPPP. 2. 22	1．68（b）	385
（3－メチルオキセタン－3－イル）メタンアミン[Synthonix]		PPPP. 2. 23	1．68（b）	399
2－メチルプロパン－2－アミン		PPPP. 2. 24	0．81（u）	371
2，2－ジメチルプロパン－1－アミン		PPPP. 2. 25	0．84（u）	385
2－メトキシエタンアミン		PPPP. 2. 26	0．66（u）	373

アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表2、方法）	m／z ESI＋（M+H）$^+$
（3，5－ビス（トリフルオロメチル）フェニル）メタンアミン		PPPP．2．27	0．96（u）	541
N1，N1，N2－トリメチルエタン－1，2－ジアミン		PPPP．2．28	0．56（u）	400
N1，N1，N3－トリメチルプロパン－1，3－ジアミン		PPPP．2．29	0．59（u）	414
N－ベンジルプロパン－2－アミン		PPPP．2．30	0．92（u）	447
（R）－ピペリジン－3－オール		PPPP．2．31	0．70（u）	399
1－メチルピペラジン		PPPP．2．32	0．53（u）	398

アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表2、方法）	m／z ESI＋（M+H）$^+$
1－（ピペラジン－1－イル）エタノン		PPPP. 2. 33	0. 66（u）	426
1－（2－フルオロフェニル）ピペラジン		PPPP. 2. 34	0. 89（u）	478
ピリジン－2－イルメタンアミン		PPPP. 2. 35	0. 54（u）	406
ピリジン－3－イルメタンアミン		PPPP. 2. 36	0. 54（u）	406
ピリジン－4－イルメタンアミン		PPPP. 2. 37	0. 54（u）	406
2－メチルプロパン－1－アミン		PPPP. 2. 38	0. 80（u）	371

アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表2、方法）	m／z ESI＋（M+H）$^+$
（S）－（テトラヒドロフラン－２－イル）メタンアミン		PPPP．２．３９	０．７１（ｕ）	３９９
（R）－（テトラヒドロフラン－２－イル）メタンアミン		PPPP．２．４０	０．７１（ｕ）	３９９
３－（シクロプロピルアミノ）プロパンニトリル		PPPP．２．４１	０．７２（ｕ）	４０８
ジイソブチルアミン		PPPP．２．４２	０．９７（ｕ）	４２７
アゼチジン		PPPP．２．４３	０．７２（ｕ）	３５５
２－メトキシ－Ｎ－メチルエタンアミン		PPPP．２．４４	０．７２（ｕ）	３８７

アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表2、方法）	m／z ESI＋（M+H）$^+$
モルホリン		PPPP．2．45	0．70（u）	385
チオモルホリン		PPPP．2．46	0．78（u）	401
N1，N1－ジメチルエタン－1，2－ジアミン		PPPP．2．47	0．53（u）	386
N1，N1－ジメチルプロパン－1，3－ジアミン		PPPP．2．48	0．54（u）	400
2－（ピロリジン－1－イル）エタンアミン		PPPP．2．49	0．55（u）	412
3－（ピロリジン－1－イル）プロパン－1－アミン		PPPP．2．50	0．56（u）	426

アミン	生成物	実施例番号	R_t分（表２、方法）	m／z ＥＳＩ＋（M+H）$^+$
２－(ピペリジン－１－イル）エタンアミン		ＰＰＰＰ．２．５１	０．５７（ｕ）	４２６
３－(ピペリジン－１－イル)プロパン－１－アミン		ＰＰＰＰ．２．５２	０．５８（ｕ）	４４０
２－モルホリノエタンアミン		ＰＰＰＰ．２．５３	０．５４（ｕ）	４２８
３－モルホリノプロパン－１－アミン		ＰＰＰＰ．２．５４	０．５５（ｕ）	４４２

【１２８４】

一般的手順ＱＱＱＱ：アルキルチオアセテートのアルキルスルホン酸への酸化

アルキルチオアセテート（好ましくは１当量）とギ酸（３０－１００当量、好ましくは３６当量）との混合物に、H_2O_2水溶液（３０％まで、３－１０当量、好ましくは５当量）を滴下添加する。反応物を周囲温度で約１－８時間（好ましくは約２時間）撹拌する。反応物を飽和$Na_2S_2O_3$水溶液でクエンチし、ＤＣＭなどの有機溶媒で抽出する。有機抽出物を減圧下に濃縮する。得られた残渣を場合によってＥｔＯＡｃなどの有機溶媒とブラインとの間で分配する。水性抽出物を減圧下に濃縮し、得られた残渣を場合によってＭｅＯＨ、ＤＣＭまたはＭｅＯＨ／ＤＣＭなどの有機溶媒または有機溶媒の混合物（好ましくはＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で摩砕し、濾過する。濾液を減圧下に濃縮し、場合によって精製する。

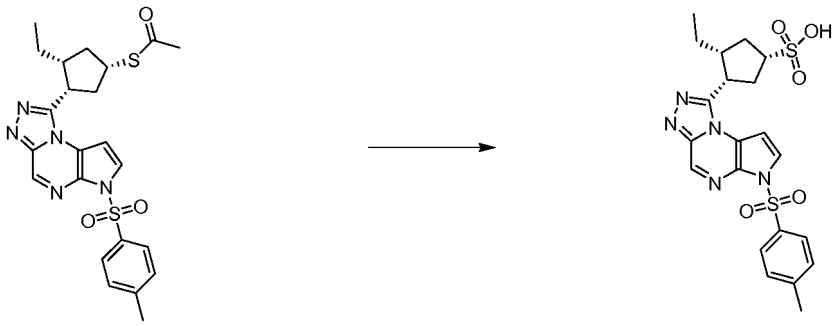
【１２８５】

一般的手順ＱＱＱＱの説明

調製番号ＱＱＱＱ．１：（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタン－１－スルホン酸

【１２８６】

【化３８９】



【１２８７】

Ｓ－（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルエタンチオエート（０．２８ｇ、０．５８ｍｍｏｌ、調製番号２５、ステップＥおよびＤＩＢＡＬ－ＨからＰ；ＩＩＩ、ならびにチオ酢酸カリウムを用いてのＪＪＪを用いて調製した）とギ酸（０．８０ｍＬ、２０．８ｍｍｏｌ）との混合物に、H_2O_2水溶液（３０％まで、０．３０ｍＬ、２．９ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応物を周囲温度で約２時間撹拌した。反応物を飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（２５ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮した。得られた残渣をＥｔＯＡｃとブライン（それぞれ２５ｍＬ）との間で分配した。水性抽出物を減圧下に濃縮した。得られた残渣をＭｅＯＨ／ＤＣＭ（１：１、５０ｍＬ）に部分的に溶解し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残渣をＲＰ－ＨＰＬＣ（表１、方法ｙ）により精製して、（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタン－１－スルホン酸（０．０５８ｇ、２０％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．６０分；ＭＳｍ／ｚ：４９０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２８８】

一般的手順ＲＲＲＲ：臭化シアンを用いるジアミンの環化

置換されたジアミン（１当量）の有機溶媒（例えば、ＭｅＯＨまたはＥｔＯＨ、好ましくはＭｅＯＨ）中混合物に、ＭｅＣＮ中の臭化シアンまたは臭化シアン（１－１０当量、好ましくは８．０当量）を加える。混合物を周囲温度で約１－２４時間（好ましくは約１６時間）撹拌し、溶媒を減圧下に除去する。

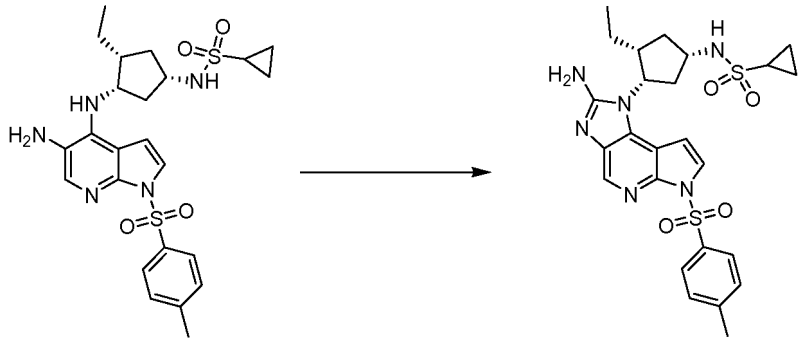
【１２８９】

一般的手順ＲＲＲＲの説明

調製番号ＲＲＲＲ．１＊：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（２－アミノ－６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１２９０】

【化３９０】



【１２９１】

Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（５－アミノ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３

－ｂ］ピリジン－４－イルアミノ）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．２００ｇ、０．３０１ｍｍｏｌ、実施例番号２３ステップＩ）のＭｅＯＨ（３．０ｍＬ）中溶液に、臭化シアン（ＭｅＣＮ中５Ｍ、０．４８２ｍＬ、２．４１ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応物を周囲温度で約１６時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（２－アミノ－６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパン－スルホンアミド（０．１１ｇ、６７％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．００分；ＭＳｍ／ｚ：５４３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２９２】

一般的手順ＳＳＳＳ：$NaNO_2$を用いるジアミンの環化

ジアミン（好ましくは１当量）と酸性水溶液（水中６Ｍ　ＨＣｌなど）との混合物を約０℃に冷却する。次いで$NaNO_2$水溶液（１－５当量、好ましくは１－２当量）を加え、反応物を約０℃で約１－６時間（好ましくは約２－３時間）維持し、次いで室温にゆっくり加温するかまたは添加後直ちに室温にゆっくり加温する。約１－１８時間（好ましくは約１２－１６時間）後、反応物を濾過し、水で洗浄して固体を集める。

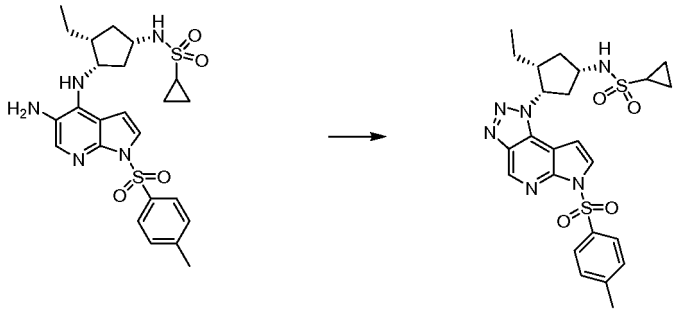
【１２９３】

一般的手順ＳＳＳＳの説明

調製番号ＳＳＳＳ．１＊：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシルピロロ［２，３－ｂ］［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｄ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１２９４】

【化３９１】



【１２９５】

Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（５－アミノ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イルアミノ）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．１５ｇ、０．２３ｍｍｏｌ、実施例番号２３ステップＩ）とＨＣｌ水溶液（６Ｎ、１．０ｍＬ、６．００ｍｍｏｌ）との混合物を約０℃に冷却した。$NaNO_2$（０．０２２ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の水（０．２ｍＬ）中溶液を加え、反応物を約０℃で撹拌した。約３時間後、反応物を室温に加温した。約１５．５時間後、反応物を濾過して真空濾過により黄色固体を集め、水（１０ｍＬ）で洗浄した。粗製の固体をＤＣＭ中０－２０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシルピロロ［２，３－ｂ］［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｄ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．０８８ｇ、７４％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．４４分；ＭＳｍ／ｚ：５２９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１２９６】

一般的手順ＴＴＴＴ：スクアルアミドの形成

３－アミノ－４－メトキシシクロブト－３－エン－１，２－ジオン（好ましくは１当量）、アミン（１－５当量、好ましくは２当量）、ＤＩＥＡまたはＴＥＡなどの有機塩基（１－１０当量、好ましくは５－６当量のＤＩＥＡ）およびＭｅＯＨまたはＤＣＥなどの適

切な有機溶媒（好ましくはＭｅＯＨ）の混合物を約４０から６５℃（好ましくは約５０℃）で加熱した。約１－２４時間（好ましくは約１２－１８時間）後、反応物を濾過し、水で洗浄して固体を集める。

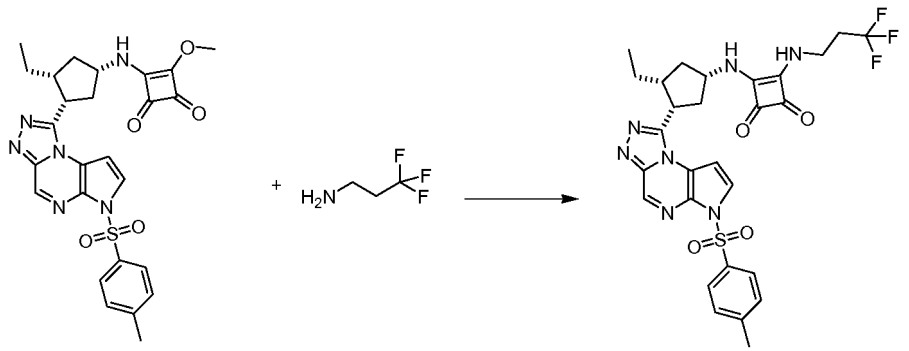
【１２９７】

一般的手順ＴＴＴＴの説明

調製番号ＴＴＴＴ．１＊：３－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）－４－（３，３，３－トリフルオロプロピルアミノ）シクロブト－３－エン－１，２－ジオン

【１２９８】

【化３９２】



【１２９９】

３－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）－４－メトキシシクロブト－３－エン－１，２－ジオン（０．０９０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ、調製番号２９）、３，３，３－トリフルオロプロパン－１－アミン塩酸塩（０．０５０ｇ、０．３３７ｍｍｏｌ、Ｆｌｕｏｒｏｃｈｅｍ Ｌｉｍｉｔｅｄ）、ＤＩＥＡ（０．１８ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）およびＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）の混合物を約５０℃で加熱した。約１８時間後、反応物を室温に冷却した。固体を真空濾過により集め、ＭｅＯＨ（約３－５ｍＬ）で洗浄し、次いで真空乾燥器中約６０℃で乾燥して、３－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）－４－（３，３，３－トリフルオロプロピルアミノ）シクロブト－３－エン－１，２－ジオン（０．０８３ｇ、７９％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．２７分；ＭＳｍ／ｚ：６１６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３００】

一般的手順ＵＵＵＵ：アジドのアミンへの還元

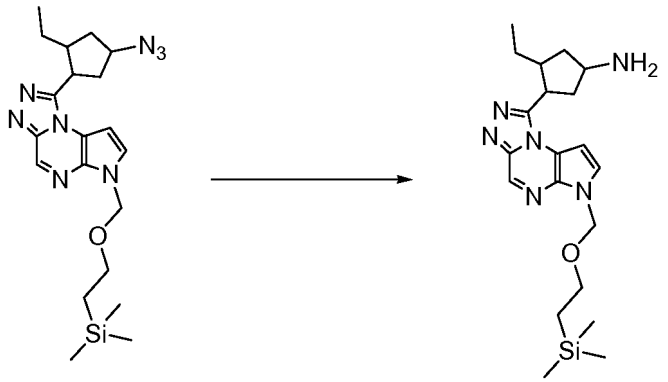
アジド（好ましくは１当量）の適切な有機溶媒（ＴＨＦまたは１，４－ジオキサンなど、好ましくはＴＨＦ）および水中溶液に、トリフェニルホスフィン（１－２当量、好ましくは１．２当量）を加える。反応混合物を約室温－８０℃（好ましくは約４５℃）で約１－２４時間（好ましくは約７時間）撹拌する。加熱する場合、反応混合物を室温に冷却する。反応混合物を以下の方法の１つを用いて処理する。方法１．反応混合物を有機溶媒（ＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなど）に希釈し、水を加える。層を分離し、有機溶液を場合によって水および／またはブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$またはNa_2SO_4で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去する。方法２．反応混合物を減圧下に濃縮する。

【１３０１】

一般的手順ＵＵＵＵの説明

調製番号ＵＵＵＵ．１：３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン

【１３０２】
【化３９３】



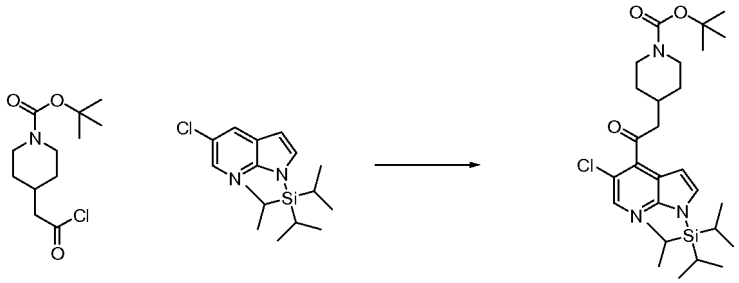
【１３０３】
丸底フラスコに、１－（－４－アジド－２－エチルシクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．６５０ｇ、１．５２ｍｍｏｌ、調製番号２５からＮａＯＨを用いてのＤ、ＫＫ、$NaBH_4$を用いてのＰ、ＩＩＩＩ、NaN_3を用いてのＪＪＪを用いて調製した）、ＴＨＦ（８．０ｍＬ）および水（１．６ｍＬ）を仕込んだ。フラスコにトリフェニルホスフィン（０．４８０ｇ、１．８３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約４５℃に約７時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および水（１５ｍＬ）を加えた。層を分離し、有機溶液を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して油を得、これを静置すると固化した。粗製物をＤＣＭ中１－１０％ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＤＥＡ（９００：９０：１０）の勾配で溶離するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して油を得、次いでこれを真空ポンプ上で終夜乾燥して、３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミンを粘着性油として得た（０．４９ｇ、８０％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．８５分；ＭＳｍ／ｚ４０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３０４】
一般的手順ＶＶＶＶ：ヘテロアリールハライドからのケトンの形成
ヘテロアリールハライド（好ましくは１当量）の有機溶媒（例えば、ＴＨＦ）中溶液に、約－１００℃から０℃（好ましくは約－７８℃）でアルキルリチウム塩基（１－２当量）（好ましくはｓｅｃ－ブチルリチウム、１．３当量）を滴下添加する。反応混合物を約－１００℃から０℃（好ましくは約－７８℃）で約１５分から５時間（好ましくは約１時間）撹拌する。アシル化剤（例えば酸クロリド、ワインレブアミドまたはアシルイミダゾールなど、好ましくは酸クロリド、１－３当量、好ましくは１．５当量）の溶液。反応混合物を周囲温度にし、水を加える。層を分離し、次いで水層をＤＣＭまたはＥｔＯＡｃなどの有機溶媒で抽出する。次いで合わせた有機層を水および／またはブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$または$NaSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

【１３０５】
一般的手順ＶＶＶＶの説明：
調製番号ＶＶＶＶ．１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（５－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１３０６】

【化３９４】



【１３０７】

５－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．３３８ｇ、１．０９ｍｍｏｌ、Ａｄｅｓｉｓ）のＴＨＦ（５．５ｍＬ）中溶液に、約－７８℃でｓｅｃ－ブチルリチウム（１．０１５ｍＬ、１．４２１ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を約－７８℃で約１時間撹拌し、次いでｔｅｒｔ－ブチル４－（２－クロロ－２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．４２９ｇ、１．６４ｍｍｏｌ、調製番号ＷＷＷＷ．１）のＴＨＦ（２ｍＬ）中懸濁液を加えた。反応混合物を約－７８℃で約１時間撹拌し、次いで周囲温度にした。水（５ｍＬ）を加え、生成物をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）中に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をヘプタン中０－３０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（５－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１４７ｇ、２５％）を無色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｒ）R_t＝３．９７分；ＭＳｍ／ｚ：５３４／５３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１３０８】

一般的手順ＷＷＷＷ：酸クロリドの形成。

【１３０９】

カルボン酸（好ましくは１当量）の有機溶媒（例えば、ＤＣＭまたはＤＣＥ、好ましくはＤＣＭ）中溶液に、塩化オキサリル（１－５当量、好ましくは１－２当量）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．０５－０．５当量、好ましくは０．１当量）を加える。反応混合物を約０から５０℃（好ましくは周囲温度）で約３０分から１５時間（好ましくは３時間）撹拌する。溶媒を減圧下に除去し、残渣を更には精製せずに次のステップにする。

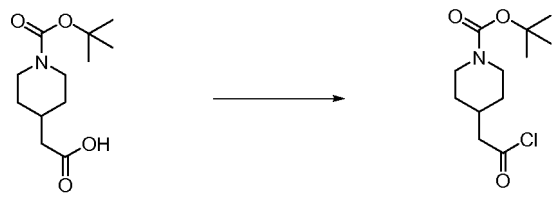
【１３１０】

一般的手順ＷＷＷＷの説明：

調製番号ＷＷＷＷ．１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－クロロ－２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１３１１】

【化３９５】



【１３１２】

２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）酢酸（３．８４ｇ、１５．７８ｍｍｏｌ）（エチル２－（ピペリジン－４－イル）アセテート（Ｏａｋｗｏｏｄ）からＭ、Ｚを用いて調製した）のＤＣＭ（７９ｍＬ）中溶液に、周囲温度で塩化オキサリル（１．６５８ｍＬ、１８．９４ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（０．１１５ｇ、１．

５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約３時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－クロロ－２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４．１３ｇ、１００％）を薄黄色固体として得た。生成物を更には精製せずに次のステップに使用した。

【１３１３】

一般的手順ＸＸＸＸ：ヒドラゾンの形成。

ケトン（好ましくは１当量）の有機溶媒（好ましくはＥｔＯＨ）中混合物に、ヒドラジン（５－１００当量、好ましくは４５－５５当量）および酢酸（１－１０当量、好ましくは４－６当量）を加える。反応混合物を周囲温度から還流状態で（好ましくは還流状態で）約１－２４時間（好ましくは約１６時間）撹拌する。溶媒を減圧下に除去し、粗製物を有機溶媒（ＤＣＭなど）に溶解し、無水$MgSO_4$または$NaSO_4$で脱水する。溶媒を減圧下に除去する。

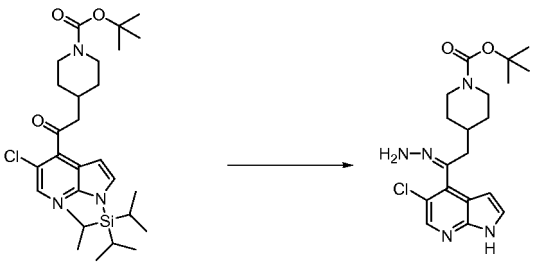
【１３１４】

一般的手順ＸＸＸＸの説明：

調製番号ＸＸＸＸ．１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－ヒドラゾノエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１３１５】

【化３９６】



【１３１６】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（５－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．００ｇ、１．８７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（６．４ｍＬ）中懸濁液に、無水ヒドラジン（２．９４ｍＬ、９４．０ｍｍｏｌ）およびＡｃＯＨ（０．５３６ｍＬ、９．３６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約１６時間還流状態で撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、粗製物をＤＣＭに溶解し、無水$MgSO_4$で脱水した。溶媒を除去し、ＤＣＭ（３ｍＬ）を加えた。固体を濾別し、濾液をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｅ／Ｚ異性体の１／１混合物から成るｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－ヒドラゾノエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．３２４ｇ、４４％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｒ）R_t＝１．４６および１．５３分；ＭＳｍ／ｚ：３９２／３９４および３９２／３９４$(M+H)^+$。

【１３１７】

一般的手順ＹＹＹＹ：α－ハロアルデヒドを用いる環化

α－ハロアルデヒド（１－２０当量、好ましくは１．５当量）および保護化した２－アミノ－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（好ましくは１当量）に、ＴｓＯＨまたは硫酸などの酸触媒（０．０５－０．２当量）を用いてまたは用いずに、場合によってＤＣＥ、ＤＭＦ、１，４－ジオキサン、ＥｔＯＨ、ｎ－ブタノールまたはトルエンなどの有機溶媒（好ましくはｎ－ブタノールまたは１，４－ジオキサン）を加える。反応混合物を約室温－１５０℃（好ましくは約９０℃）で約３０分－７２時間（好ましくは約４８時間）撹拌する。場合によって、反応混合物を約１００－１５０℃（好ましくは約１３０℃）で約３０分－１５時間（好ましくは約９時間）マイクロ波加熱に供することができる。ＴＬＣ

、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、反応物を約２５－１００℃（好ましくは約７０℃）で約２－４８時間（好ましくは約８－２４時間）、場合によって添加して加熱に再度供することができる。ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、追加の１，４－ジオキサンなどの有機溶媒中のα－ハロアルデヒド（１－２０当量、好ましくは２．５当量）を一回または複数回加えて、約室温－１５０℃（好ましくは約１２５℃）で反応を続ける。揮発物を減圧下に除去する。場合によって、粗製混合物を水、NH_4Cl水溶液または$NaHCO_3$水溶液で希釈する。生成物を濾過により単離でき、または有機溶媒（例えば、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭ）を加えることができる。層を分離し、水層を有機溶媒（ＥｔＯＡｃおよび／またはＤＣＭなど）で更に抽出できる。合わせた有機層を場合によって更にNH_4Cl水溶液、$NaHCO_3$水溶液、水および／またはブラインなどの水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

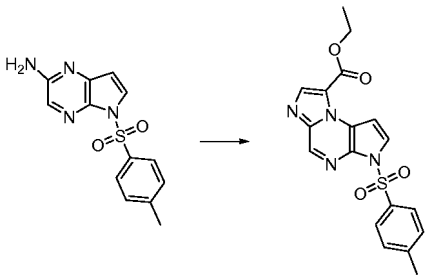
【１３１８】

一般的手順ＹＹＹＹの説明

調製番号ＹＹＹＹ．１：エチル３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－カルボキシレート

【１３１９】

【化３９７】



【１３２０】

エチル２－クロロ－３－オキソプロパノエート（１．６０ｇ、７．６５ｍｍｏｌ、ＵＳ２００９００５３５９Ａ１に記載されている通りに調製した）および１，４－ジオキサン（１０．０ｍＬ）の溶液を、窒素下５－トシル－５Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピラジン－２－アミン（１．４５ｇ、５．０３ｍｍｏｌ、調製番号Ｅ．１．１）に加えた。無水ブタン－１－オール（３０．０ｍＬ）を加え、還流冷却器を装着し、システムを密封した。約３０分後、混合物を約８０℃に加温した。溶液を周囲温度に冷却した。エチル２－クロロ－３－オキソプロパノエート（２．７８ｇ、１３．３ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（５ｍＬ）の溶液を加えた。約３０分後、反応混合物を約８０℃に加温した。約３０分後、混合物を約１２５℃に加温した。約４８時間後、茶褐色溶液を周囲温度に冷却した。揮発物を減圧下に除去した。残渣をヘプタン中５－５０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－カルボキシレート（１．１６ｇ、６０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５２分；ＭＳｍ／ｚ３８５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３２１】

一般的手順ＺＺＺＺ：$SOCl_2$を用いての環化

アミド、尿素、ヒドラジドまたはケトン（好ましくは１当量）に、無溶媒でもしくは１，４－ジオキサン、ＤＣＥまたはトルエンなどの有機溶媒（好ましくは１，４－ジオキサン）中溶液として、場合によってピリジンまたはＴＥＡなどの緩衝する共溶媒（好ましくはＴＥＡ）と共に、$SOCl_2$（１．３－２００当量、好ましくは３当量）を無溶媒でもしくは１，４－ジオキサン、ＤＣＥまたはトルエンなどの有機溶媒中溶液としての何れかで加える。場合によって、反応容器を、添加中約－１０から２５℃（好ましくは約０℃）に冷却する。代替として、添加の順序を逆にすることができる。反応混合物を約３０から

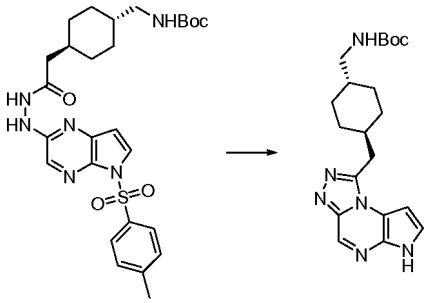
１００℃（好ましくは約８０℃）に約０．５から２４時間（好ましくは約２時間）加温する。反応混合物を周囲温度に冷却する。揮発物を場合によって減圧下に除去し、ＤＣＭ、１，４－ジオキサンまたはＥｔＯＡｃなどの有機溶媒（好ましくはＥｔＯＡｃ）を加える。有機層をＨＣｌ水溶液、ＮａＯＨ水溶液、$NaHCO_3$水溶液、NH_4Cl水溶液、Na_2CO_3水溶液または水などの水溶液（好ましくはNa_2CO_3水溶液）で場合によって冷却しながら洗浄し、生成物を上記した１つまたはそれ以上の精製方法を用いて単離する。場合によって、保護基を上記した一般的手順を用いて除去できる。

【１３２２】

調製番号ＺＺＺＺ．１：ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）メチルカルバメート

【１３２３】

【化３９８】



【１３２４】

塩化チオニル（０．０３０ｍＬ、０．４１ｍｍｏｌ）を、窒素下ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（２－オキソ－２－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジニル）エチル）シクロヘキシル）メチル－カルバメート（０．１２７ｇ、０．２２８ｍｍｏｌ、ｔｒａｎｓ－（４－アミノメチルシクロヘキシル）酢酸塩酸塩［ＡｓｔａＴｅｃｈ］からＭ、実施例番号１、ステップＤ、ＨＡＴＵ、ＴＥＡからＨを用いて調製した）、ＴＥＡ（０．１６０ｍＬ、１．１５ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（２．３ｍＬ）の溶液に滴下添加した。還流冷却器を装着し、反応混合物を約８０℃に加温した。約２時間後、溶液を周囲温度に冷却し、Na_2CO_3水溶液（２Ｍ、３．４ｍＬ、６．８ｍｍｏｌ）を加え、２相混合物を約８０℃に加温した。約２時間後、脱保護の速度が遅いため、ＮａＯＨ水溶液（２Ｍ、０．５７０ｍＬ、１．１４ｍｍｏｌ）を加えた。約１７時間後、混合物を周囲温度に冷却した。反応溶液を水（５ｍＬ）で希釈し、次いでＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中２－８％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）メチルカルバメート（０．０５６５ｇ、６３％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８５分；ＭＳｍ／ｚ：３８５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３２５】

一般的手順ＡＡＡＡＡ：アリールハライドからのカルボン酸またはエステルの形成

アリールまたはヘテロアリールハライド（好ましくは１当量）を、ＤＭＦ、１，４－ジオキサン、ＴＨＦ、Et_2Oまたはトルエンなどの有機溶媒（好ましくはＤＭＦまたはＴＨＦ）に溶解または懸濁する。ハライドをｎ－、ｔ－またはｓｅｃ－ブチルリチウムなどの塩基（１－３当量）またはイソプロピルマグネシウムブロミドなどのグリニャール試薬（１－３当量）を用いてトランスメタル化し、次いでCO_2でトラップしてカルボン酸を得、続いて酸性処理を行う。代替として、アリールまたはヘテロアリールハライドの溶液をCs_2CO_3、K_2CO_3またはＴＥＡなどの塩基（１－１０当量、好ましくはＴＥＡ、２当量）で処理できる。場合によって、ＭｅＯＨ（１－２００当量、好ましくは５０当量）を加える。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］－ジクロロパラ

ジウム（ＩＩ）－CH_2Cl_2付加物、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］－ジクロロパラジウム（ＩＩ）、ビス（トリフェニルホスフィン）ジクロロパラジウムまたはテトラキス（トリフェニルホスフィンパラジウム（０）などのパラジウム源（０．０２－１当量、好ましくは［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］－ジクロロパラジウム（ＩＩ）－CH_2Cl_2付加物、０．１当量）を加える。混合物をＣＯ雰囲気下に置き、次いで約４０－１２０℃（好ましくは約１００℃）に約０．５－２４時間（好ましくは約４．５時間）加温する。反応物をナトリウムメトキシドまたはＮａＯＨ水溶液（１－１００当量）を用いてクエンチし、有機溶媒（例えば、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭ）を加える。層を分離し、水層を有機溶媒（ＥｔＯＡｃおよび／またはＤＣＭなど）で更に抽出できる。合わせた有機層を場合によって更にブラインなどの水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

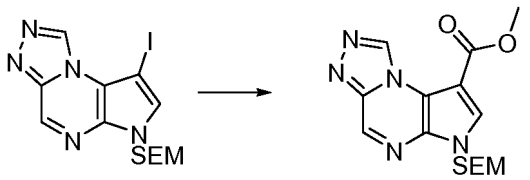
【１３２６】

一般的手順ＡＡＡＡＡの説明

調製番号ＡＡＡＡＡ．１：メチル６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－カルボキシレート

【１３２７】

【化３９９】



【１３２８】

窒素でパージした８－ヨード－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．０５０ｇ、０．１２ｍｍｏｌ、調製番号ＧＧＧ．１．１およびＮａＨからＫＫを用いて調製した）、ＴＥＡ（０．０３４ｍＬ、０．２４ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（０．２５ｍＬ、６．２ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（０．６ｍＬ）の溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．００９８ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をＣＯでパージし、ＣＯの風船を反応容器に取り付けた。混合物を約１００℃に加温した。約４．５時間後、溶液を周囲温度に冷却した。水（５ｍＬ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を３０分かけて２５－７５％ＥｔＯＡｃ／ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－カルボキシレート（０．０３１１ｇ、７４％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．７４分；ＭＳｍ／ｚ：３４８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３２９】

一般的手順ＢＢＢＢＢ：オルトエステルを用いる環化

オルトエステル（１－２０当量、好ましくは１０当量）および保護化した２－ヒドラジニル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（好ましくは１当量）に、ＴｓＯＨまたはＴＦＡなどの酸触媒（０．０５－０．２当量）を用いてまたは用いずに、場合によってＤＣＥ、ＤＭＦ、１，４－ジオキサンまたはトルエンなどの有機溶媒（好ましくはＤＭＦ）を加える。混合物を周囲温度で静置し、または約３０－１００℃（好ましくは約１００℃）で約０．５－２４時間（好ましくは約１７時間）加温する。揮発物を減圧下に除去することができる。場合によって、粗製混合物を水、NH_4Cl水溶液または$NaHCO_3$水溶液で希釈できる。生成物を濾過により単離し、有機溶媒（例えば、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭ）を加えることができる。代替として、有機溶媒を水溶液混合物に直接加えることがで

きる。層を分離し、水層を有機溶媒（ＥｔＯＡｃおよび／またはＤＣＭなど）で更に抽出できる。合わせた有機層を場合によって更にＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液、水および／またはブラインなどの水溶液で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$またはＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

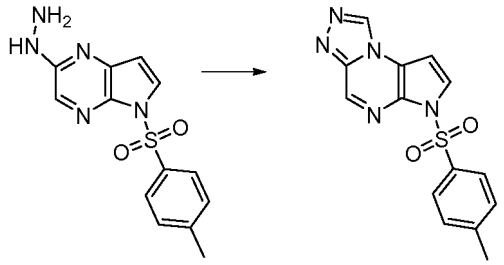
【１３３０】

一般的手順ＢＢＢＢＢの説明

調製番号ＢＢＢＢＢ．１：６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【１３３１】

【化４００】



【１３３２】

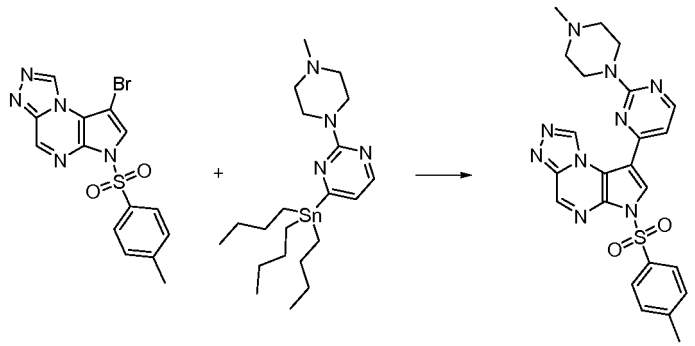
オルトギ酸トリエチル（７６．０ｍＬ、４５６ｍｍｏｌ）を、窒素下２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（１３．８ｇ、４５．４ｍｍｏｌ、実施例番号１、ステップＤ）とＤＭＦ（４５ｍＬ）との混合物に加えた。還流冷却器を装着し、混合物を約１００℃に加温した。約１７時間後、溶液を周囲温度に冷却した。揮発物を減圧下に除去した。残渣を水（１００ｍＬ）中でスラリーにし、次いで濾過し、水で濯いだ。水相をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出した。有機物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。物質を沈殿物と合わせ、次いでＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（１０．４ｇ、７３％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）Ｒ$_t$＝０．５９分；ＭＳｍ／ｚ３１４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３３３】

一般的手順ＣＣＣＣＣ：アリールまたはヘテロアリールハライドのスティレカップリング

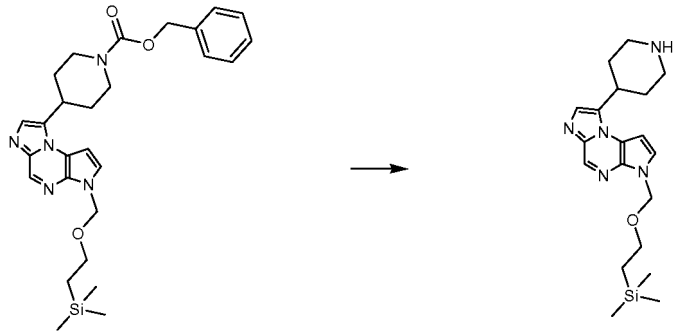
アリール、ヘテロアリールまたはビニルスタンナン（好ましくは１．３当量）およびアリール、ヘテロアリールまたはアルケネイルハライド（好ましくは１当量）のＤＭＦ、１，４－ジオキサンまたはトルエンなどの有機溶媒（好ましくはＤＭＦ）中脱気溶液に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$またはＴＥＡなどの塩基（１－１０当量）を加えることができる。場合によって、ＬｉＣｌなどの添加物（１－１０当量、好ましくは３当量）、ＣｓＦ（１－１０当量、好ましくは１．５当量）および／またはＣｕＩ（０．０５－０．５当量、好ましくは０．２当量）を加えることができる。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウムなどのパラジウム（０）源もしくはビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリドまたは酢酸パラジウムなどのパラジウム（ＩＩ）源（０．０１－０．２当量、好ましくはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、好ましくは０．１当量）を加える。混合物を約４０から１５０℃（好ましくは約８０℃）で熱的にまたはマイクロ波を用いて約０．５から７２時間（好ましくは約４時間）加温する。溶液を室温に冷却し、揮発物を減圧下に除去することができ、粗製混合物を水、ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液およびＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなどの有機溶媒で希釈する。固体が存在する場合、得られた反応混合物を濾過してこれを除去した。得られた濾液の層を分離し、水層を更に有機溶媒で抽出できる。合わせた有機層を場合によって更にブラインなどの水溶液で洗浄し、次いで無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$またはＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

【１３３４】
一般的手順ＣＣＣＣＣの説明
調製番号ＣＣＣＣＣ．１：８－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリミジン－４－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン
【１３３５】
【化４０１】



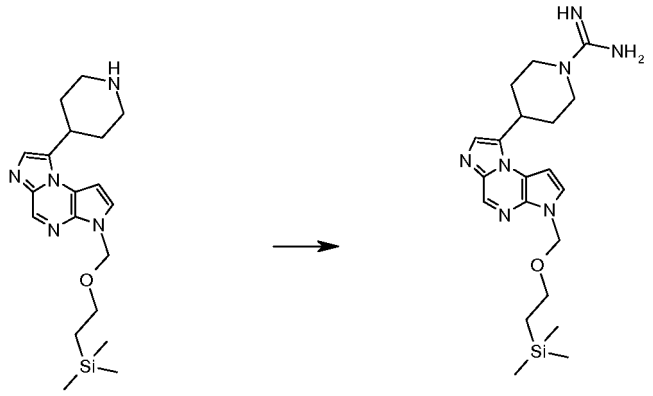
【１３３６】
８－ブロモ－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．０３０ｇ、０．０７６ｍｍｏｌ、調製番号ＢＢＢＢＢ．１およびＮａＯＨからＤ、ＮＢＳを用いてのＧＧＧ．１、ＴｓＣｌおよびＮａＨを用いてのＫ．１を用いて調製した）、２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－４－（トリブチルスタンニル）ピリミジン（０．０５４ｇ、０．１２ｍｍｏｌ、調製番号３９）、ＬｉＣｌ（０．０１０ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（０．００３ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、ＣｓＦ（０．０１７ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．００９ｇ、０．００８ｍｍｏｌ）を含むバイアルを、窒素下排気し次いで窒素で逆充填した。１，４－ジオキサン（０．５ｍＬ）を加え、窒素を混合物に約３０分間吹き込んだ。反応容器を密封し、混合物を約８０℃に加温した。約４時間後、混合物を周囲温度に冷却した。混合物を水（５ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で希釈し、次いで注射器フィルターを通して濾過した。層を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を減圧下に濃縮した。残渣を４０分かけてＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、８－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリミジン－４－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．０２６ｇ、６９％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．５６分；ＭＳｍ／ｚ４９０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１３３７】
一般的手順ＤＤＤＤＤ：シランを用いるＣｂｚ－保護化アミンの脱保護
Ｃｂｚ－保護化アミン（好ましくは１当量）およびシラン（例えば、トリエチルシラン、ｔ－ＢｕMe_2ＳｉＨ（好ましくはトリエチルシラン、１０－５００当量、好ましくは１００当量））の溶液に、ＴＥＡまたはＤＩＥＡなどの有機塩基（好ましくはＴＥＡ、０．１－１０当量、好ましくは０．２当量）およびパラジウム触媒（例えば、塩化パラジウム（ＩＩ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）、トリス（ベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、ビス（アセテート）トリフェニルホスフィンパラジウム（ＩＩ）またはジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）；好ましくは塩化パラジウム（ＩＩ）、０．０１－０．２０当量、好ましくは０．１当量）を加える。反応物を約４０から１８０℃（好ましくは約１２０℃）で約１から４８時間（好ましくは約８時間）加熱する。触媒を濾別し、濾液を減圧下に濃縮する。反応混合物を場合によって適切な有機溶媒（ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）および水を加えることにより処理する。層を分離し、有機溶液を無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

【１３３８】
一般的手順ＤＤＤＤＤの説明
調製番号ＤＤＤＤＤ．１：８－（ピペリジン－４－イル）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン
【１３３９】
【化４０２】



【１３４０】
ベンジル４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５８０ｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１－（ベンジルオキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸（Ｍａｔｒｉｘ）からＲ、実施例番号３ステップＥからＳ、ＴＦＡを用いてのＥ、ＰＦＰＡＡを用いてのＫＫＫＫ、ＮａＯＨを用いてのＤ、ＫＫを用いて調製した）、ＴＥＡ（０．０３ｍＬ、０．２２９ｍｍｏｌ）、塩化パラジウム（ＩＩ）（０．０２０ｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）のトリエチルシラン（１８．３ｍＬ、１１５ｍｍｏｌ）中溶液を約１２０℃で約８時間加熱した。触媒を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。生成物をＤＣＭ中０－１０％（９０：９：１）（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ／ＤＥＡ）の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、８－（ピペリジン－４－イル）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（０．２３４ｇ、５５％）を茶褐色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．９３分；ＭＳｍ／ｚ：３７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１３４１】
一般的手順ＥＥＥＥＥ：グアニジンの形成
有機溶媒（例えば、ＤＭＦ、ＭｅＣＮ、１，４－ジオキサンまたはＴＨＦ、好ましくはＤＭＦ）中のアミン（好ましくは１当量）に、塩基水溶液（例えば、Na_2CO_3水溶液、ＮａＯＨ、K_2CO_3または$NaHCO_3$；（好ましくはNa_2CO_3、２－２０当量、好ましくは２－１０当量））もしくはＴＥＡまたはＤＩＥＡなどの有機塩基（好ましくはＤＩＥＡ、１－５当量、好ましくは４当量）を加え、１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシミドアミド塩酸塩（１－１０．０当量、好ましくは３当量）を加える。反応物を約１０－４０℃（好ましくは室温）で約２－９０時間（好ましくは約７２時間）撹拌し、以下の方法の１つを用いて処理する。方法１：有機溶媒（Et_2O、ＥｔＯＡｃまたはＤＣＭなど）および水を加え、層を分離する。水層を更に有機溶媒で抽出し、合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。方法２：反応混合物を直接精製する。
【１３４２】
一般的手順ＥＥＥＥＥの説明
調製番号ＥＥＥＥＥ．１：４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－カルボキシミドアミド
【１３４３】

【化４０３】



【１３４４】

８－（ピペリジン－４－イル）－３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（０．１００ｇ、０．２６９ｍｍｏｌ、調製番号ＤＤＤＤＤ．１）、１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシミドアミド、塩酸塩（０．１１８ｇ、０．８０７ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．１８８ｍＬ、１．０８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液を室温で約７２時間撹拌した。反応混合物をＲＰ－ＨＰＬＣ（表１、方法ｌ）により精製して、４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－カルボキシミドアミド（０．０３７ｇ、３３％）を茶褐色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．８２分；ＭＳｍ／ｚ：４１４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３４５】

一般的手順ＦＦＦＦＦ：スルホキソニウムイリドの形成

カルボン酸（好ましくは１当量）の有機溶媒（ＴＨＦ、２－メチルテトラヒドロフランまたはＭＴＢＥなど、好ましくはＴＨＦ）中懸濁液に、ヒューニッヒ塩基またはＴＥＡなどの有機塩基（好ましくはＴＥＡ）（１．２－３．５当量、好ましくは３．５当量）およびＤＣＣまたはＨＡＴＵなどの活性化剤（好ましくはＨＡＴＵ）（１－１．５当量、好ましくは１．０１当量）を加える。反応物を１０から４０℃好ましくは周囲温度で約１－２０時間（好ましくは約１－２時間）撹拌する。分液フラスコ中、トリメチルスルホキソニウムクロリド（１．２５－５当量、好ましくは３当量）を、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシドまたはカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドなどの塩基（３－５当量、好ましくは３．１５当量）の有機溶媒（ＴＨＦ、２－メチルテトラヒドロフランまたはＭＴＢＥなど、好ましくはＴＨＦ）中懸濁液に加える。反応物を約６０から７０℃（好ましくは６５℃）で約２－４時間（好ましくは約３時間）撹拌する。懸濁液を約－５から５℃に冷却し、上記活性化エステル溶液を約２０－６０分かけて滴下添加する。反応混合物を約－５から５℃で約１－２０時間（好ましくは約１－２時間）撹拌する。反応混合物を水で約０から４０℃（好ましくは周囲温度）にて約２－５０分かけて滴下クエンチし、周囲温度で約０．２－２０時間（好ましくは約１８時間）撹拌する。反応物を減圧下に濃縮して揮発物を除去し、次いで有機溶媒（ＥｔＯＡｃなど）と水との間で分配する。水層を、場合によって更にＥｔＯＡｃなどの有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を水で洗浄し、無水Na_2SO_4または$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

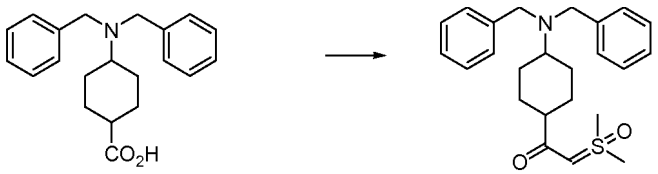
【１３４６】

一般的手順ＦＦＦＦＦの説明

調製番号ＦＦＦＦＦ．１：２－（４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）－ジメチルスルホキソニウム－２－オキソ－エチリド

【１３４７】

【化４０４】



【１３４８】

２５０ｍＬフラスコに、ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸（５．６ｇ、１７．３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６．７５ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（８．４５ｍＬ、６０．６ｍｍｏｌ）を加えて、白色懸濁液を得た。反応混合物を周囲温度で約１時間撹拌した。５００ｍＬフラスコに、ＴＨＦ（６０ｍＬ）中のトリメチルスルホキソニウムクロリド（６．８２ｇ、５１．９ｍｍｏｌ）およびカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６．４４ｇ、５４．５ｍｍｏｌ）を加えて、更に白色懸濁液を得た。反応混合物を約６５℃で約３時間撹拌した。反応混合物を約５℃に冷却した。上記活性化エステル溶液を約５０分かけて滴下添加した。反応混合物を約０－５℃で約９０分間撹拌した。水（１２０ｍＬ）を約０－５℃で約２５分かけて滴下添加することにより反応混合物をクエンチした。反応混合物を約０－５℃で約３０分間、次いで周囲温度で約１８時間撹拌した。混合物を減圧下に濃縮して、白色懸濁液を得た。懸濁液をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）と水（２００ｍＬ）との間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）およびブライン（３×４０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣を熱ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）に溶解し、減圧下に濃縮した。油を熱ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）に溶解し、濃縮して、白色固体を得た。固体を約５５℃でＭｅＯＨ（３６ｍＬ）および水（１２ｍＬ）に溶解した。溶液を周囲温度に、次いで約５℃に冷却した。更に３：１ＭｅＯＨ／水（４０ｍＬ）を懸濁液に加えた。懸濁液を濾過し、１：１ＭｅＯＨ／水（２０ｍＬ）で、次いでヘプタン（２０ｍＬ）で洗浄した。集めた湿潤ケーキを加熱した真空オーブン中約６０℃で約７２時間乾燥して、２－（４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）－ジメチルスルホキソニウム－２－オキソ－エチリド（５．４４ｇ、７９％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．４２、１．４５分；ＭＳｍ／ｚ３９８$(M+H)^+$。

【１３４９】

一般的手順ＧＧＧＧＧ：スルホキソニウムイリドとアミンとの反応

スルホキソニウムイリド（好ましくは１当量）とアミン（０．７－２当量、好ましくは１．２当量）との混合物に、触媒（$[Ir(COD)Cl]_2$、$[(COD)Ir(OMe)]_2$、（ＣＯＤ）Ｉｒ（ａｃａｃ）、$Ir(COD)_2BF_4$、$Ir(COD)_2BArF$、$Rh_2(OAc)_4$、$Rh_2(TFA)_4$、$[Ru(cym)Cl_2]_2$、$RuCl_2(PPh_3)_3$，、$RuCl_2(DMSO)_4$など、好ましくは$[Ir(COD)Cl]_2$（０．０１－０．１当量、好ましくは０．０４当量））を加える。脱気した有機溶媒（ＤＣＭ、ＤＣＥ、ＭｅＣＮ、ＴＨＦ、２－メチルテトラヒドロフラン、$CHCl_3$、トルエンまたはＤＭＦなど、好ましくはＤＣＥ）を加える。反応物をN_2で約１０－２０分間パージし、約２０－９０℃（好ましくは約７０℃）で約１－９６時間（好ましくは約３－６時間）撹拌する。場合によって、ＴＬＣ、ＬＣ／ＭＳまたはＨＰＬＣによりモニターされた際に反応が完結していない場合、更に触媒（好ましくは$[Ir(COD)Cl]_2$当量）を反応混合物に加えることができる。反応が許容レベルにまで進行した時点で、反応混合物を真空中で濃縮して生成物を得ることができる。

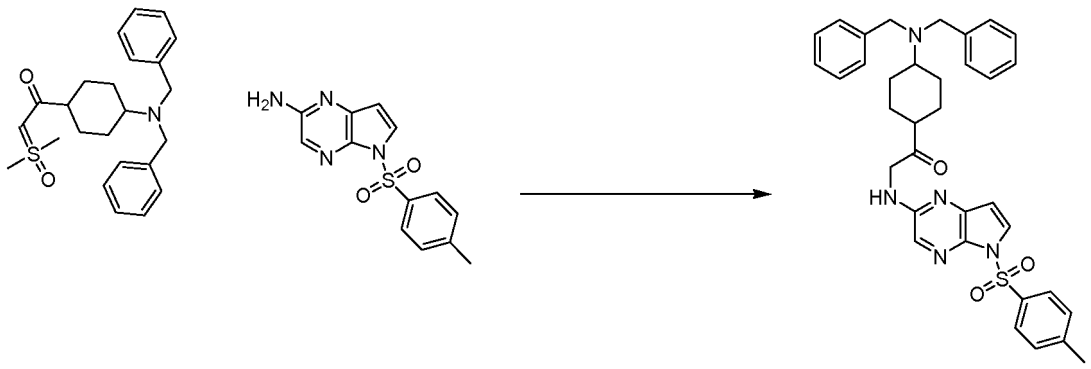
【１３５０】

一般的手順ＧＧＧＧＧの説明

調製番号ＧＧＧＧＧ．１：１－（４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）－２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン

【１３５１】

【化４０５】



【１３５２】

１００ｍＬの２ツ口丸底フラスコに、２－（４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）－ジメチルスルホキソニウム－２－オキソ－エチリド（５．４ｇ、１３．６ｍｍｏｌ、調製番号ＦＦＦＦＦ．１）、５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－アミン（４．７ｇ、１６．３ｍｍｏｌ、調製番号Ｅ．１．１）および［Ｉｒ（ＣＯＤ）Ｃｌ］$_2$（０．３６５ｇ、０．５４３ｍｍｏｌ、Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ）を加えた。反応容器を$Ｎ_2$で約１０分間パージした。反応容器に、脱気したＤＣＥ（２５ｍＬ）を注射器により加えた。反応混合物を$Ｎ_2$で約１０分間パージし、$Ｎ_2$雰囲気下約７０℃で約３時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却した。溶媒を減圧下に除去した。ヘプタン中５－７０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製して、１－（４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）－２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン（５．８ｇ、６５％）をガラス状固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）$Ｒ_t$＝３．２４および３．２６分；ＭＳｍ／ｚ６０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３５３】

実施例番号１：

実施例番号１．１：　Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド、

実施例番号１．２：　Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド、

実施例番号１．３：　Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド、

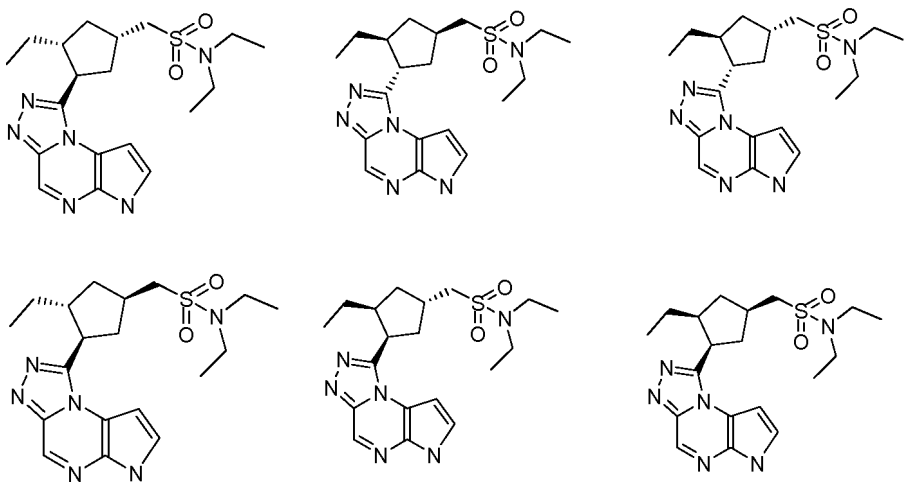
実施例番号１．４：　Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド、

実施例番号１．５：　Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド、および

実施例番号１．６：　Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド

【１３５４】

【化４０６】

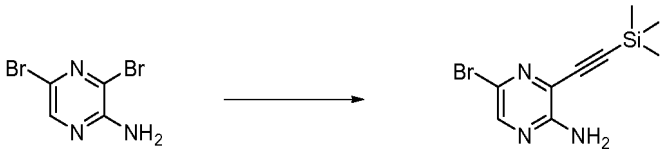


【１３５５】

ステップＡ：５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン

【１３５６】

【化４０７】



【１３５７】

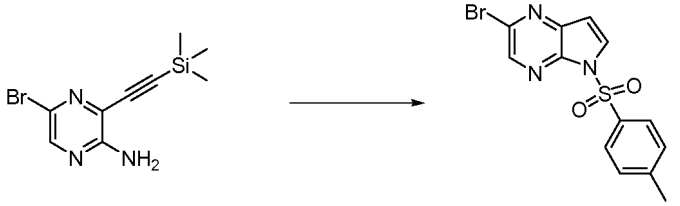
３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１２５ｇ、４９４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２０７．０ｍＬ、１４８３ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（０．９４１ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２５５ｍＬ）中溶液に、$PdCl_2(PPh_3)_2$（３．４７ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約－５－０℃に冷却し、（トリメチルシリル）アセチレン（６５．０ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５７ｍＬ）中溶液を約１５分かけて滴下添加した。反応混合物を約－５－０℃で約１．５時間撹拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでＴＨＦで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色－オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃、４００ｍＬ）で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃；２×６０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（１２４ｇ、９３％、純度９３％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５１分；ＭＳｍ／ｚ：２７０、２７２$(M+H)^+$。

【１３５８】

ステップＢ：２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【１３５９】

【化４０８】



【１３６０】

５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（３．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、

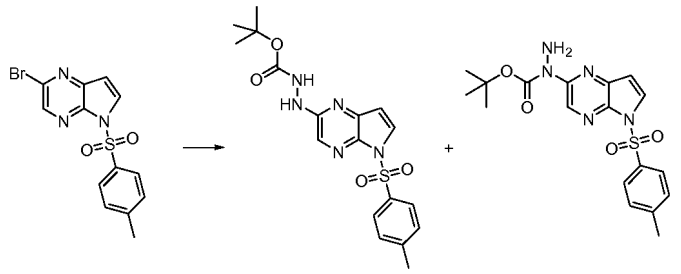
０．５７７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を約０℃で３回に分けて加えた。約１５分後、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（２．７５ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約１６時間後、反応混合物を氷冷水（１２０ｍＬ）上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．１６ｇ、５２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．５８分；ＭＳｍ／ｚ：３５２、３５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３６１】

ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート

【１３６２】

【化４０９】



【１３６３】

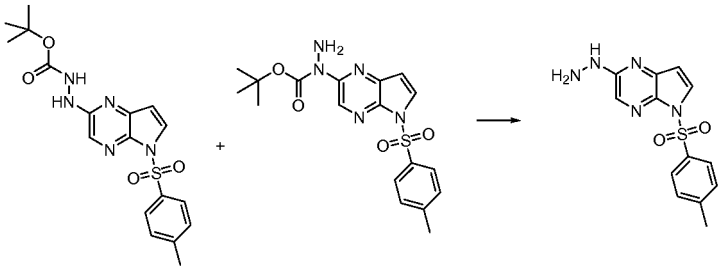
フラスコに、$Pd_2(dba)_3$（３．９０ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－（２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスファン（３．６２ｇ、８．５２ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（４５３ｍＬ）を加えた。触媒－リガンド混合物を真空／窒素パージ（３回）により脱気し、約８０℃で約１０分間加熱し、周囲温度に冷却した。次いで２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３０．０ｇ、８５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルヒドラジンカルボキシレート（１６．９ｇ、１２８ｍｍｏｌ）およびＮａＯｔ－Ｂｕ（１２．２８ｇ、１２８ｍｍｏｌ）を加えた。更に真空／窒素パージを行った後、反応物を約８０℃で加熱した。約５０分後、反応混合物を周囲温度に冷却し、シリカゲルのパッド（高さ６ｃｍ×直径６ｃｍ）を通して濾過し、セライト（登録商標）（高さ１ｃｍ×直径６ｃｍ）を上に乗せ、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で洗浄した。水（３００ｍＬ）を濾液に加え、有機層を分離した。水層を更にＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NH_4Cl水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液およびブライン（それぞれ４００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油（４５ｇ）を得た。茶褐色油をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に溶解し、シリカゲル（２００ｇ）を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、ヘプタン中２５－６５％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート［主要な位置異性体］とｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート［少量の位置異性体］との混合物（１８．８ｇ、５０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．４７分；ＭＳｍ／ｚ：４０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３６４】

ステップＤ：２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【１３６５】

【化４１０】



【１３６６】

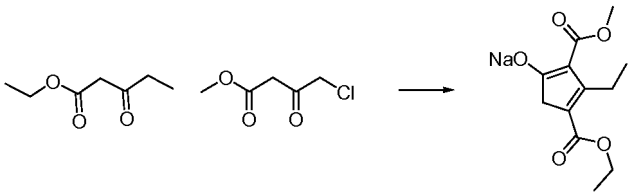
ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート（４９．２ｇ、１２２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２９０ｍＬ）中混合物に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ、２２６ｍＬ、９０２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約６０℃で約２．５時間加熱し、次いで約１５－２０℃に冷却した。固体を真空濾過により集め、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で洗浄し、次いでEt_2O（６０ｍＬ）で摩砕し、真空濾過により集め、真空下に一定重量になるまで乾燥して、固体３５．６ｇを得た。固体を、飽和$NaHCO_3$水溶液とＥｔＯＡｃとの混合物（１：１、４００ｍＬ）と共に撹拌した。約１時間後、固体を真空濾過により集め、氷冷水（３×３０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥器中で一定重量になるまで乾燥して、２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジンを黄褐色固体として得た（２１．２ｇ、５７％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８８分；ＭＳｍ／ｚ：３０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３６７】

ステップＥ：ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート

【１３６８】

【化４１１】



【１３６９】

丸底フラスコにＴＨＦ（１．５Ｌ）を仕込み、続いてＮａＨ（鉱油中６０％分散液、７０．０ｇ、１．７５ｍｏｌ）を少しずつ加えた。更にＴＨＦ（５００ｍＬ）を加え、得られた混合物を約－１０℃に冷却し、内温を約１０℃未満に維持するために、エチルプロピオニルアセテート（２５０ｍＬ、１．８０ｍｏｌ）を約１時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約０．５時間撹拌して、透明黄色溶液を得、メチル４－クロロアセトアセテート（１００ｍＬ、０．８８ｍｏｌ）を約５分かけて滴下添加した。得られた混合物を約５０℃で約１９時間加熱して、赤味がかったオレンジ色懸濁液を得た。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮し、得られた液をビーカーに移し、水（３５０ｍＬ）で希釈した。混合物を氷浴中約２時間撹拌した。固体を真空濾過により集め、濾過ケーキを水（１５０ｍＬ）で濯ぎ、真空下に約１時間乾燥した。固体をEt_2O（１．５Ｌ）に懸濁し、濾過し、Et_2O（１．５Ｌ）で洗浄し、真空下に乾燥した。得られた固体をトルエン（１Ｌ）で共沸して固体を得、これをEt_2O（１Ｌ）に再度懸濁し、真空濾過により集めた。濾過ケーキをEt_2O（５００ｍＬ）で洗浄し、真空下に乾燥して、ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート（２０４．２ｇ、８９％）をベージュ色固体として得た。：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ３．９４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．４６

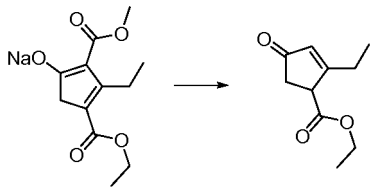
（ｓ，３Ｈ）、３．０４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．６６（ｓ，２Ｈ）、１．１３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）、０．９９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ、３Ｈ）。

【１３７０】

ステップＦ：エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート

【１３７１】

【化４１２】



【１３７２】

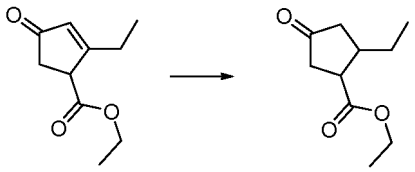
５リットル丸底フラスコに、ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート（３１６ｇ、１２０５ｍｍｏｌ）、ＫＣｌ（１２６ｇ、１６８７ｍｍｏｌ、ＪＴ－Ｂａｋｅｒ）、ＡｃＯＨ（２４１ｍＬ、４２１８ｍｍｏｌ、ＪＴ－Ｂａｋｅｒ）、トルエン（１８５０ｍＬ）および水（１３０ｍＬ）を仕込んだ。反応物を約６時間加熱還流し、次いで周囲温度に冷却し、$NaHCO_3$（８％水溶液、３．５Ｌ）に滴下添加した。得られた２相混合物をＭＴＢＥ（２×１．５Ｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１Ｌ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、粗製物１９１ｇを得、これを真空蒸留（９７－９９℃、０．６００ｍｍＨｇ）により精製して、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（１６０ｇ、６９％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ６．０４（ｍ，１Ｈ）、４．２６－４．１５（ｍ，２Ｈ）、３．７６－３．６９（ｍ，１Ｈ）、２．７５－２．５７（ｍ，２Ｈ）、２．５６－２．４４（ｍ，２Ｈ）、１．３２－１．２６（ｍ，３Ｈ）、１．２３－１．１８（ｍ，３Ｈ）。

【１３７３】

ステップＧ：エチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート

【１３７４】

【化４１３】



【１３７５】

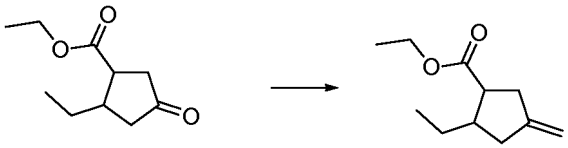
丸底フラスコに、１０重量％Ｐｄ／Ｃ（１０ｇ、９．４ｍｍｏｌ）を仕込んだ。フラスコを約０℃に冷却し、ＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）を窒素雰囲気下に加えた。冷却浴を除去し、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（４７．８ｇ、２６３ｍｍｏｌ）を加えた。水素ガスを約５分間混合物に吹き込み、次いで混合物を水素雰囲気下約４８時間撹拌した。水素源を除去し、混合物を窒素で約５分間吹き込み、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過した。濾過ケーキをＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）で濯いだ。濾液を減圧下に濃縮して、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（約９：１混合物ｃｉｓ：ｔｒａｎｓ）（４８．０ｇ、９９％）を黄色液体として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ４．２３－４．１０（ｍ，２Ｈ）、３．２２（ｍ，１Ｈ）、２．５９－２．５０（ｍ，１Ｈ）、２．４４－２．２８（ｍ，３Ｈ）、２．２６－２．１６（ｍ，１Ｈ）、１．５８－１．４６（ｍ，１Ｈ）、１．４１－１．３０（ｍ，１Ｈ）、１．３０－１．２３（ｍ，３Ｈ）、１．０２－０．９１（ｍ，３Ｈ）。

【１３７６】

ステップＨ：エチル２－エチル－４－メチレンシクロペンタンカルボキシレート

【１３７７】

【化４１４】



【１３７８】

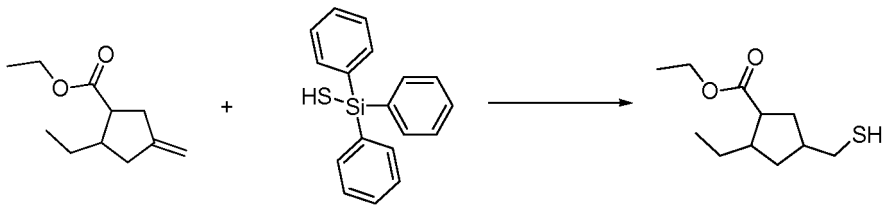
ＫＯｔ－Ｂｕ（３．６５ｇ、３２．６ｍｍｏｌ）およびメチルトリフェニルホスホニウムブロミド（１１．６ｇ、３２．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６９．５ｍＬ）中溶液を約－１０℃に冷却した。エチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（４．００ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１７．４ｍＬ）中溶液を、温度を約０℃で維持しながら滴下添加した。反応混合物を周囲温度に加温し、約１６時間撹拌する。不溶物を濾別した。濾液を減圧下に濃縮した。ヘプタン中０－２０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲル（１２０ｇ）クロマトグラフィーにより得られた物質を精製して、エチル２－エチル－４－メチレンシクロペンタンカルボキシレート（２．５５ｇ、６４％）を無色液体として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ｄ－ＤＭＳＯ）δ４．８８－４．７８（ｍ，２Ｈ）、４．１６－３．９６（ｍ，２Ｈ）、２．６６－２．３１（ｍ，４Ｈ）、２．２４－１．８２（ｍ，２Ｈ）、１．５０（ｍ，１Ｈ）、１．３５－１．２２（ｍ，１Ｈ）、１．１８（ｔ，３Ｈ）、０．８５（ｍ，３Ｈ）。

【１３７９】

ステップＩ：エチル２－エチル－４－（メルカプトメチル）シクロペンタンカルボキシレート

【１３８０】

【化４１５】



【１３８１】

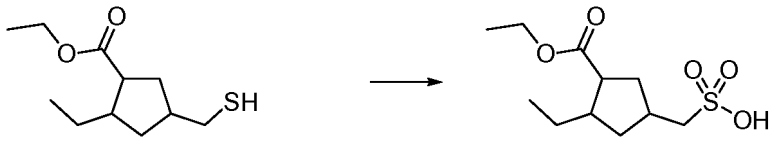
トルエン（３．９５ｍＬ）中のエチル２－エチル－４－メチレンシクロペンタンカルボキシレート（０．７２０ｇ、３．９５ｍｍｏｌ）、トリフェニルシランチオール（１．３２９ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）および２，２’－アゾビス（２－メチルプロピオニトリル）（０．１９５ｇ、１．１８５ｍｍｏｌ）を約６時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで減圧下に濃縮した。ヘプタン中０－１０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲル（４０ｇ）クロマトグラフィーにより物質を精製して、無色油を得た。得られた油をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１．５２ｍＬ、１９．７ｍｍｏｌ）を加えた。周囲温度で約１時間撹拌した後、溶媒を減圧下に除去した。ヘプタン中０－１５％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲル（４０ｇ）クロマトグラフィーにより物質を精製して、エチル２－エチル－４－（メルカプトメチル）シクロペンタンカルボキシレート（０．６２０ｇ、７２％）を無色油として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ４．１３－４．０１（ｍ，２Ｈ）、２．５０－２．３０（ｍ，３Ｈ）、２．２４（ｍ，１Ｈ）、２．１５－１．８７（ｍ，３Ｈ）、１．６６－１．５４（ｍ，１Ｈ）、１．５０－１．３７（ｍ，２Ｈ）、１．３１－１．２３（ｍ，２Ｈ）、１．１７（ｔ，３Ｈ）、０．８３（ｍ，３Ｈ）。

【１３８２】

ステップＪ：（３－（エトキシカルボニル）－４－エチルシクロペンチル）メタンスルホン酸

【１３８３】

【化４１６】



【１３８４】

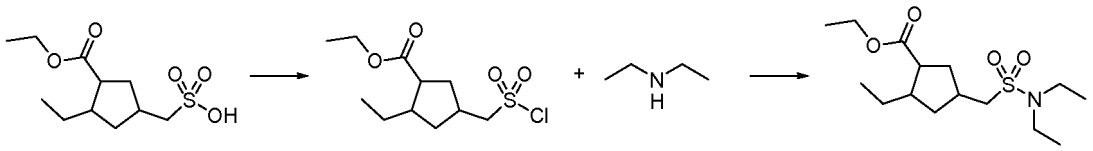
エチル２－エチル－４－（メルカプトメチル）シクロペンタンカルボキシレート（２．５０ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０．７ｍＬ）中撹拌溶液に、エタンペルオキソ酸（７．２９ｍＬ、３４．７ｍｍｏｌ）を約０℃で滴下添加した。反応混合物を周囲温度に加温し、約１６時間撹拌した。溶液を減圧下に濃縮して、粗製の（３－（エトキシカルボニル）－４－エチルシクロペンチル）メタンスルホン酸（３．１８ｇ、１０４％）を暗茶褐色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．３９分；ＭＳｍ／ｚ：２６５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３８５】

ステップＫ：エチル４－（（Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル）メチル）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート

【１３８６】

【化４１７】



【１３８７】

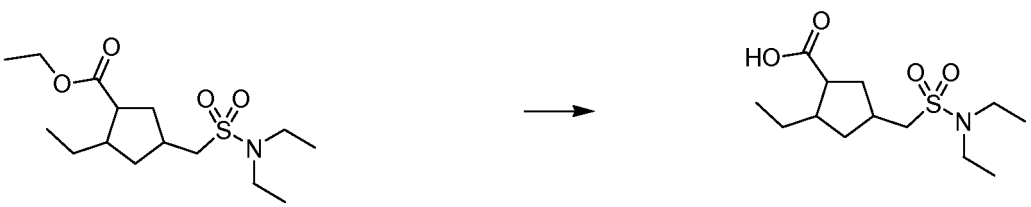
（３－（エトキシカルボニル）－４－エチルシクロペンチル）メタンスルホン酸（３．１８ｇ、１２．０３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）およびＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液を約０℃に冷却した。温度を約０℃で維持しながら塩化オキサリル（２４．１ｍＬ、４８．１ｍｍｏｌ）を滴下添加した。添加完了後、反応混合物を周囲温度に加温し、約１時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。残渣をＤＭＦ（１０ｍＬ）に溶解し、次いで約０℃でＴＥＡ（２．５１ｍＬ、１８．０３ｍｍｏｌ）およびジエチルアミン（０．９３７ｍＬ、９．０２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に滴下添加した。反応混合物を周囲温度で約１６時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。ヘプタン中１０－６０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲル（１２０ｇ）クロマトグラフィーにより物質を精製して、エチル４－（（Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル）メチル）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（０．５７０ｇ、３０％）を黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．６０分；ＭＳｍ／ｚ：３２０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１３８８】

ステップＬ：４－（（Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル）メチル）－２－エチルシクロペンタンカルボン酸

【１３８９】

【化４１８】



【１３９０】

エチル４－（（Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル）メチル）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（０．５７０ｇ、１．７８４ｍｍｏｌ）のＮａＯＨ（１Ｎ水溶液、１０ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）中混合物を周囲温度で約７２時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（１

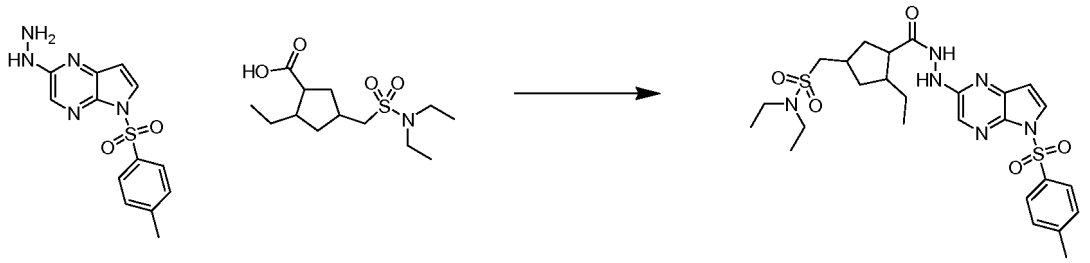
０ｍＬ）で分配した。６Ｎ　ＨＣｌ水溶液を加えることにより水相を約ｐＨ＝４に酸性化した。溶液をＤＣＭ（１０ｍＬ）で分配した。水相をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を合わせ、無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、４－（（Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル）メチル）－２－エチルシクロペンタンカルボン酸（０．３７５ｇ、７２％）を黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．９５分；ＭＳｍ／ｚ：２９２$(M+H)^+$。

【１３９１】

ステップＭ：Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－（３－エチル－４－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボニル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド

【１３９２】

【化４１９】



【１３９３】

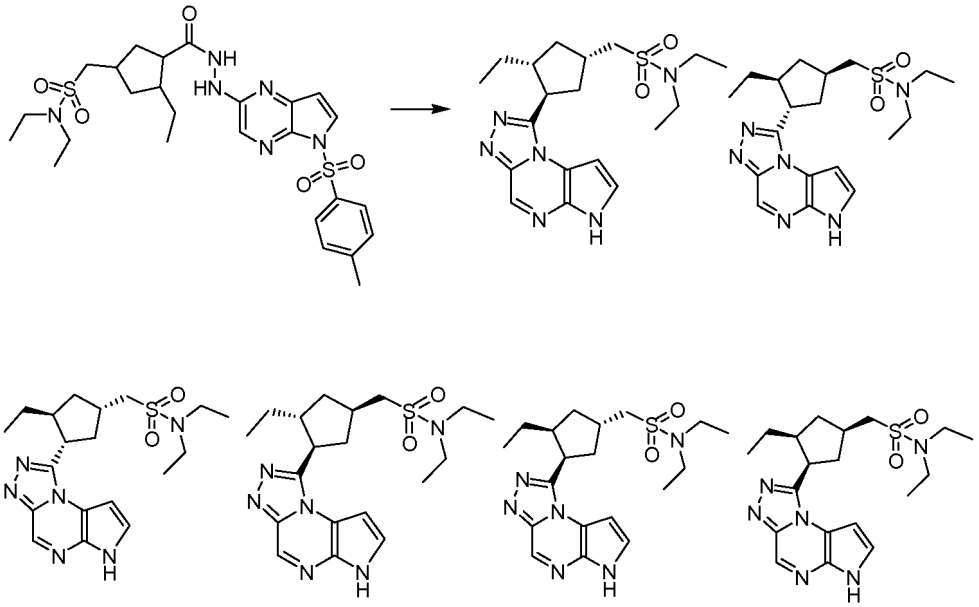
２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（０．３９０ｇ、１．２８７ｍｍｏｌ、実施例番号１ステップＤ）、４－（（Ｎ，Ｎ－ジエチルスルファモイル）メチル）－２－エチルシクロペンタンカルボン酸（０．３７５ｇ、１．２８７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（０．５３８ｇ、１．４１６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６．４ｍＬ）中懸濁液に、ＴＥＡ（０．５３８ｍＬ、３．８６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約１時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）とＤＣＭ（５０ｍＬ）との間で分配した。水層をＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、減圧下に濃縮した。ＤＣＭ中２０－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲル（１２０ｇ）クロマトグラフィーにより物質を精製して、Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－（３－エチル－４－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボニル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド（０．７３０ｇ、９８％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．３９分；ＭＳｍ／ｚ：５７７$(M+H)^+$。

【１３９４】

ステップＮ：Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド

【１３９５】

【化４２０】



【１３９６】

Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－（３－エチル－４－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボニル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド（０．７３０ｇ、１．２７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．５２９ｍＬ、３．８０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１２．７ｍＬ）中混合物に、$SOCl_2$（０．１８５ｍＬ、２．５３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約８０℃で約２時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）とＤＣＭ（３０ｍＬ）との間で分配した。水層をＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を合わせ、減圧下に濃縮し、ＤＣＭ中０－６０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲル（８０ｇ）クロマトグラフィーにより精製して、茶褐色固体を得た。得られた固体をNa_2CO_3（２Ｍ水溶液、２ｍＬ）、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）および１，４－ジオキサン（２ｍＬ）に懸濁した。反応混合物を約６０℃で約１６時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、ＲＰ－ＨＰＬＣ（表１、方法ｄ）により精製して、Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－（３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド（０．３００ｇ、５８％）を黄褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．８９分；ＭＳｍ／ｚ：４０５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。固体を一般的手順ＡＡを用いることにより更に精製して、Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド（表２、方法２７、R_t＝１１．８分、旋光度＝負）（０．０２１ｇ、７％）［実施例番号１．１］；Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタン－スルホンアミド（表２、方法２７、R_t＝１１．１分、旋光度＝正）（０．０１８ｇ、６％）［実施例番号１．２］；Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロ－ペンチル）メタンスルホンアミド（表２、方法２７、R_t＝１０．７分、旋光度＝正）（０．０１８ｇ、６％）［実施例番号１．３］；Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド（表２、方法２８、R_t＝２０．１分、旋光度＝負）（０．０３１ｇ、１１％）［実施例番号１．４］；Ｎ，Ｎ－ジエチル－１－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド（表２、方法２７

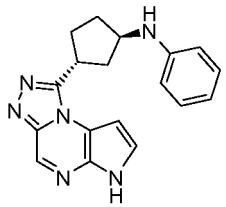
、R_t＝１２．８分、旋光度＝正）（０．００２ｇ、１％）［実施例番号１．５］；およびＮ，Ｎ－ジエチル－１－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタンスルホンアミド（表２、方法２７、R_t＝１２．８分、旋光度＝正）（０．００１ｇ、１％）［実施例番号１．６］を得た。

【１３９７】

実施例番号２＊：Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン

【１３９８】

【化４２１】

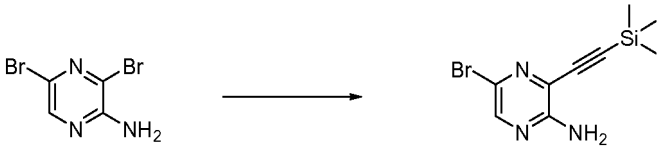


【１３９９】

ステップＡ：５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン

【１４００】

【化４２２】



【１４０１】

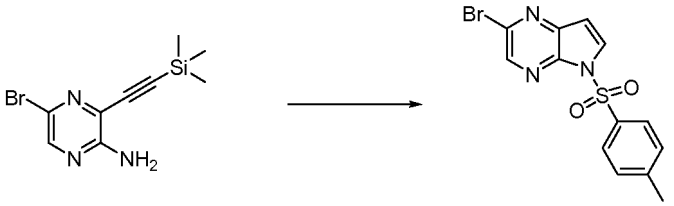
３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１２５ｇ、４９４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２０７．０ｍＬ、１４８３ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（０．９４１ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２５５ｍＬ）中溶液に、$PdCl_2(PPh_3)_2$（３．４７ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約－５－０℃に冷却し、（トリメチルシリル）アセチレン（６５．０ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５７ｍＬ）中溶液を約１５分かけて滴下添加した。反応混合物を約－５－０℃で約１．５時間撹拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでＴＨＦで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色－オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃、４００ｍＬ）で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃；２×６０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（１２４ｇ、９３％、純度９３％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５１分；ＭＳｍ／ｚ：２７０、２７２$(M+H)^+$。

【１４０２】

ステップＢ：２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【１４０３】

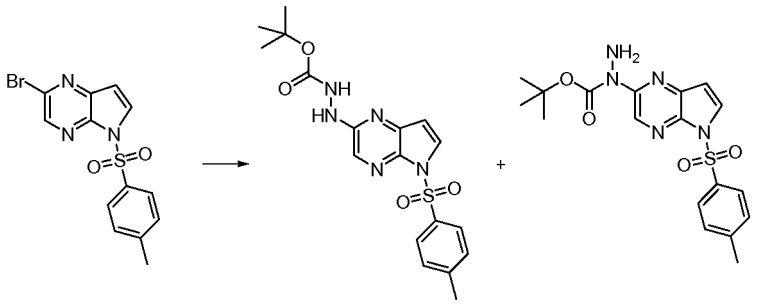
【化４２３】



【１４０４】
５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（３．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．５７７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を約０℃で３回に分けて加えた。約１５分後、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（２．７５ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約１６時間後、反応混合物を氷冷水（１２０ｍＬ）上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．１６ｇ、５２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．５８分；ＭＳｍ／ｚ：３５２、３５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４０５】
ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート

【１４０６】
【化４２４】

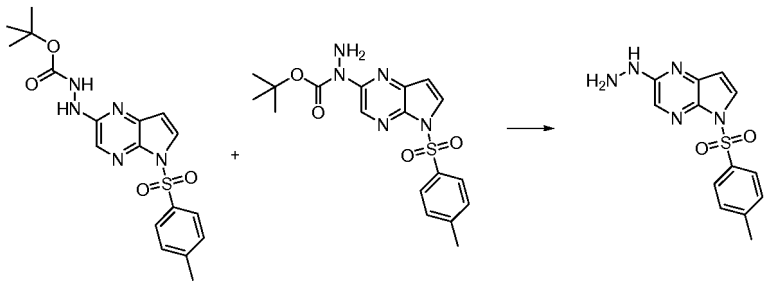


【１４０７】
フラスコに、$Pd_2(dba)_3$（３．９０ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－（２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスファン（３．６２ｇ、８．５２ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（４５３ｍＬ）を加えた。触媒－リガンド混合物を真空／窒素パージ（３回）により脱気し、約８０℃で約１０分間加熱した。次いで２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３０．０ｇ、８５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルヒドラジンカルボキシレート（１６．９ｇ、１２８ｍｍｏｌ）およびＮａＯｔ－Ｂｕ（１２．２８ｇ、１２８ｍｍｏｌ）を加えた。更に真空／窒素パージを行った後、反応物を約８０℃で加熱した。約５０分後、反応混合物を周囲温度に冷却し、シリカゲルのパッド（高さ６ｃｍ×直径６ｃｍ）を通して濾過し、セライト（登録商標）（高さ１ｃｍ×直径６ｃｍ）を上に乗せ、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で洗浄した。水（３００ｍＬ）を濾液に加え、有機層を分離した。水層を更にＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NH_4Cl水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液およびブライン（それぞれ４００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油（４５ｇ）を得た。茶褐色油をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に溶解し、シリカゲル（２００ｇ）を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、ヘプタン中２５－６５％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート［主要な位置異性体］とｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート［少量の位置異性体］との混合物（１８．８ｇ、５０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．４７分；ＭＳｍ／ｚ：４０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４０８】
ステップＤ：２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【１４０９】

【化４２５】



【１４１０】

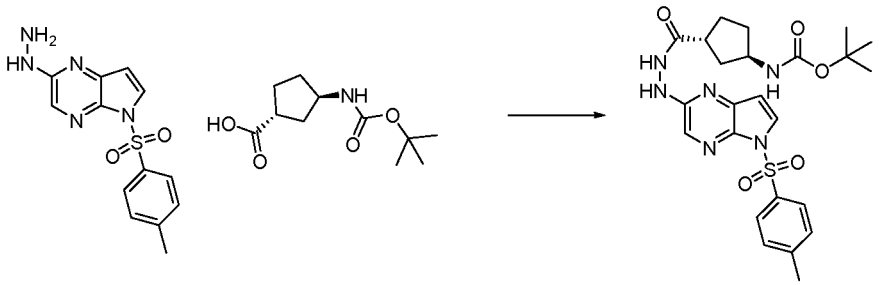
ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート（４９．２ｇ、１２２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２９０ｍＬ）中混合物に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ、２２６ｍＬ、９０２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約６０℃で約２．５時間加熱し、次いで約１５－２０℃に冷却した。固体を真空濾過により集め、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で洗浄し、次いでＥｔ$_2$Ｏ（６０ｍＬ）で摩砕し、真空濾過により集め、真空下に一定重量になるまで乾燥して、固体３５．６ｇを得た。固体を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液とＥｔＯＡｃとの混合物（１：１、４００ｍＬ）と共に撹拌した。約１時間後、固体を真空濾過により集め、氷冷水（３×３０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥器中で一定重量になるまで乾燥して、２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジンを黄褐色固体として得た（２１．２ｇ、５７％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝１．８８分；ＭＳｍ／ｚ：３０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４１１】

ステップＥ：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，３Ｒ）－３－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボニル）シクロペンチルカルバメート

【１４１２】

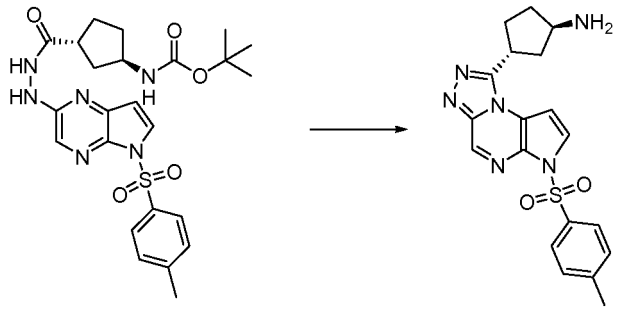
【化４２６】



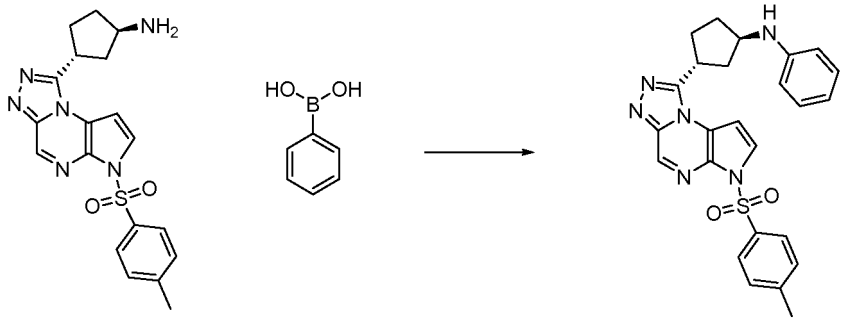
【１４１３】

ＤＣＭ（９８ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）シクロペンタンカルボン酸（２．２５ｇ、９．８１ｍｍｏｌ、Ａｃｒｏｓ）に、２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．９８ｇ、９．８１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３．７３ｇ、９．８１ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５．５ｍＬ、３９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約４時間撹拌し、次いでＤＣＭ（３００ｍＬ）で希釈した。反応混合物を水（２×８０ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（８０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中５０－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー（２２０ｇ）を用いて精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，３Ｒ）－３－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボニル）シクロペンチルカルバメート（５．０３ｇ、１００％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．１８分；ＭＳｍ／ｚ：５１３（Ｍ－Ｈ）$^-$

【１４１４】
ステップＦ：（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン
【１４１５】
【化４２７】



【１４１６】
１，４－ジオキサン（１０３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，３Ｒ）－３－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボニル）シクロ－ペンチルカルバメート（５．０３ｇ、９．７８ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（７．２ｍＬ、４１ｍｍｏｌ）および$SOCl_2$（２．３ｍＬ、３１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約８０℃で約１時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をＤＣＭ中０－２０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー（３３０ｇ）を用いて精製して、（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン（２．６５ｇ、６８％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．５５分；ＭＳｍ／ｚ：３９７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１４１７】
ステップＧ：Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン
【１４１８】
【化４２８】



【１４１９】
１００ｍＬ丸底フラスコに、フェニルボロン酸（０．１２３ｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、ジアセトキシ銅１水和物（０．０１０ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、粉体の４Åモレキュラーシーブ（０．３７５ｇ）およびＤＣＭ（４ｍＬ）を順次仕込んだ。反応混合物を約１０分間撹拌し、次いで（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン（０．２０ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）およびＭｅＣＮ（２ｍＬ）中懸濁液を加えた。フラスコに酸素風船を装着した。フラスコを酸素でパージし、次いで約４０℃で約１８時間加熱した。更にジアセトキシ銅１水和物（０．０１０ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を酸素雰囲気下約４５℃で約３日間加熱した。ＤＣＭ（５０ｍＬ）を加え、反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で

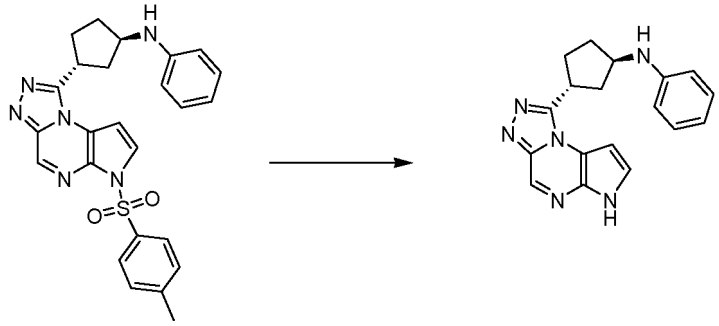
洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をＤＣＭ中３０－８０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー（２０ｇ）を用いて精製して、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン（０．１０６ｇ、４５％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．３９分；ＭＳｍ／ｚ：４７３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４２０】

ステップＨ：Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン

【１４２１】

【化４２９】



【１４２２】

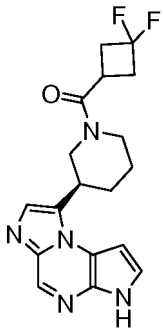
１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中のＮ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン（０．１０６ｇ、０．２２４ｍｍｏｌ）に、ＮａＯＨ（１Ｎ水溶液、１．１２ｍＬ、１．１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約６０℃で約１時間加熱した。ＡｃＯＨ（０．５ｍＬ）を加え、粗製の反応混合物をＲＰ－ＨＰＬＣ（表１、方法ｊ）により精製して、Ｎ－（（１Ｒ，３Ｒ）－３－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アニリン（０．０５３ｇ、７４％）を薄黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．８４分；ＭＳｍ／ｚ：３１９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４２３】

実施例番号３＊：（Ｒ）－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）（３，３－ジフルオロシクロブチル）メタノン

【１４２４】

【化４３０】

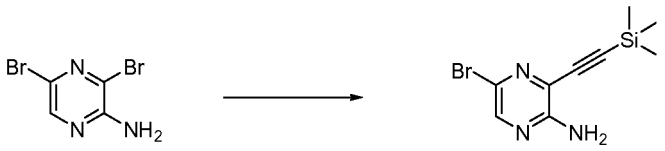


【１４２５】

ステップＡ：５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン

【１４２６】

【化４３１】



【１４２７】

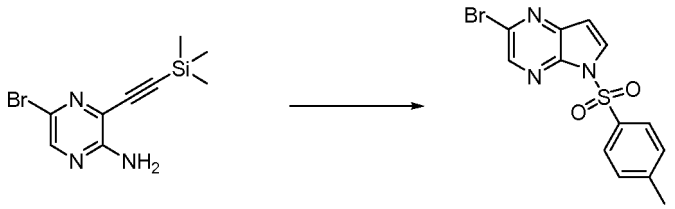
３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１２５ｇ、４９４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２０７．０ｍＬ、１４８３ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（０．９４１ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２５５ｍＬ）中溶液に、$PdCl_2(PPh_3)_2$（３．４７ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約－５－０℃に冷却し、（トリメチルシリル）アセチレン（６５．０ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５７ｍＬ）中溶液を約１５分かけて滴下添加した。反応混合物を約－５－０℃で約１．５時間撹拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでＴＨＦで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色－オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃、４００ｍＬ）で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃；２×６０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（１２４ｇ、９３％、純度９３％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５１分；ＭＳｍ／ｚ：２７０、２７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４２８】

ステップＢ：２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【１４２９】

【化４３２】



【１４３０】

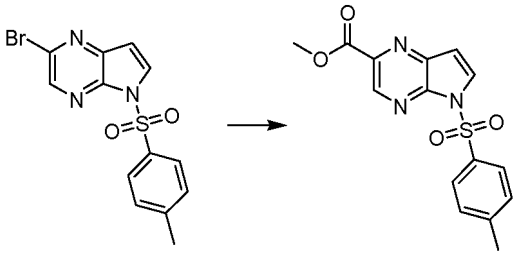
５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（３．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．５７７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を約０℃で３回に分けて加えた。約１５分後、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（２．７５ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約１６時間後、反応混合物を氷冷水（１２０ｍＬ）上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．１６ｇ、５２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．５８分；ＭＳｍ／ｚ：３５２、３５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４３１】

ステップＣ：メチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシレート

【１４３２】

【化４３３】



【１４３３】

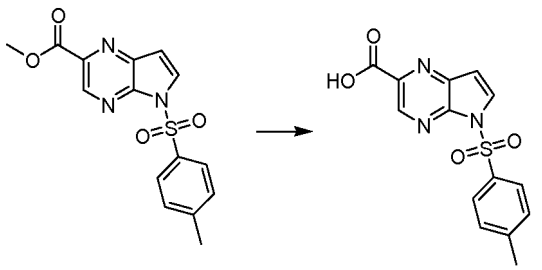
ＣＯを５Ｌ丸底フラスコ内で約２分間、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（５０．０ｇ、１４２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．５０Ｌ）中オレンジ色溶液中に吹き込んだ。ビス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（ＩＩ）２塩化物（９．９６ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（５９ｍＬ、４２３ｍｍｏｌ）およびＭｅＯＨ（１７３．０ｍＬ、４２５９ｍｍｏｌ）を加え、フラスコにＣＯの風船を装着した。混合物をＣＯ（１気圧）の雰囲気下約９５℃で加熱した。終夜撹拌後、反応混合物を周囲温度に終夜冷却し、氷水（３．２Ｌ）中に注ぎ入れた。混合物を約１０分間撹拌し、沈殿物を濾取し、水で洗浄し、１時間乾燥した。粗製物をＤＣＭに溶解し、残った水から分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、シリカゲルを加え、減圧下に濃縮して、クロマトグラフィー用に調製した。粗製物をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、賦形剤として５ｍｏｌ％ＤＣＭを含むメチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシレート（４０．７ｇ、８６％、純度９３％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．３５分；ＭＳｍ／ｚ３３２$(M+H)^+$。

【１４３４】

ステップＤ：５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸

【１４３５】

【化４３４】



【１４３６】

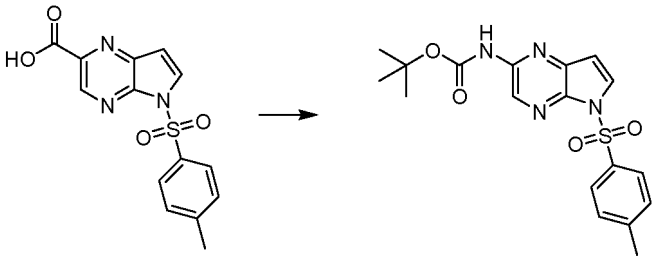
ＨＣｌ（６Ｎ水溶液、７１４ｍＬ）を、２Ｌ丸底フラスコ内でメチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシレート（１７．８ｇ、５３．６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（７１５ｍＬ）中黄色溶液に加え、混合物を約６０℃で約１６時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。有機溶媒を減圧下に除去し、沈殿物を集め、水で洗浄し、乾燥して、５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸（１４．４ｇ、８５％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．６３分；ＭＳｍ／ｚ３１６$(M-H)^-$。

【１４３７】

ステップＥ：ｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメート

【１４３８】

【化４３５】



【１４３９】

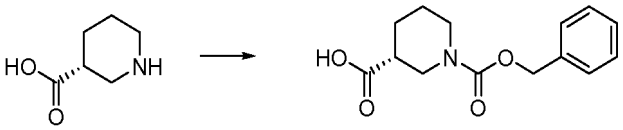
５００ｍＬ丸底フラスコ中、ｔ－ＢｕＯＨ（２００ｍＬ）中で５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸（１４．４ｇ、４５．３ｍｍｏｌ）、ジフェニルホスホリルアジド（９．７８ｍＬ、４５．３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１３．９ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）を加えてオレンジ色懸濁液を得た。混合物を約７０℃で約１６時間加熱し、周囲温度に冷却し、不溶物を濾別した。溶媒を減圧下に除去し、粗製物をヘプタン中２５－６０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成して、ｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメート（９．７５ｇ、５４％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．７９分；ＭＳｍ／ｚ３８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４４０】

ステップＦ：（Ｒ）－１－（ベンジルオキシカルボニル）ピペリジン－３－カルボン酸

【１４４１】

【化４３６】



【１４４２】

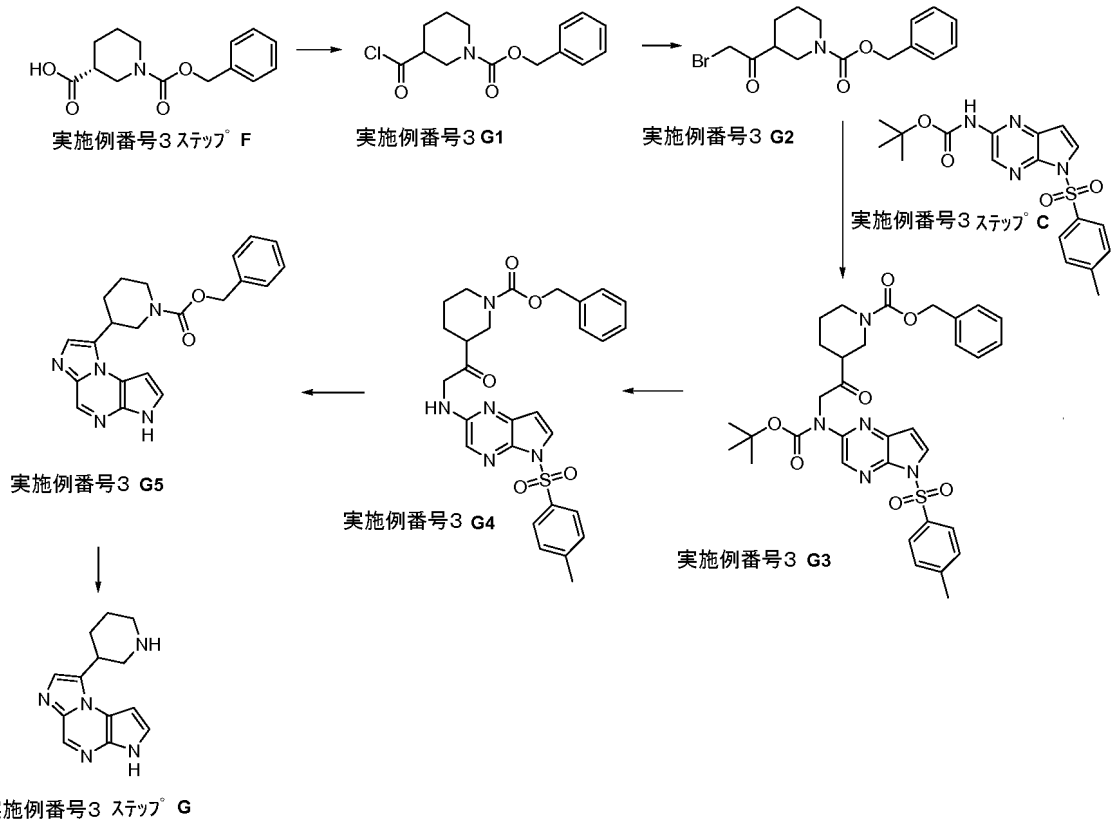
（Ｒ）－ピペリジン－３－カルボン酸（３．０ｇ、２３ｍｍｏｌ）、ベンジル２，５－ジオキソピロリジン－１－イルカルボネート（５．７９ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）とNa_2CO_3（６．１５ｇ、５８．１ｍｍｏｌ）との混合物を、水および１，４－ジオキサン（１：１、２００ｍＬ）中周囲温度で約９６時間撹拌した。有機溶媒を減圧下に除去した。水層を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で酸性化し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機相をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、粗製の（Ｒ）－１－（ベンジルオキシカルボニル）－ピペリジン－３－カルボン酸（１１．６ｇ、１９１％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８０分；ＭＳｍ／ｚ２６４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４４３】

ステップＧ：（Ｒ）－８－（ピペリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン臭化水素酸塩および（Ｓ）－８－（ピペリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン臭化水素酸塩

【１４４４】

【化４３７】



【１４４５】

塩化オキサリル（８．４１ｍＬ、９６ｍｍｏｌ）を、（Ｒ）－１－（ベンジルオキシカルボニル）ピペリジン－３－カルボン酸（１１．５ｇ、４３．７ｍｍｏｌ、実施例番号３、ステップＦ）のＤＣＭ（１２０ｍＬ）中溶液に加え、続いてＤＭＦ（０．５ｍＬ、６．５５ｍｍｏｌ）を滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約１４時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去して、粗製の酸クロリド（実施例番号３Ｇ１）を黄色半－固体として得、これをＴＨＦおよびＭｅＣＮ（１：１、１６０ｍＬ）に溶解し、約０℃でＴＨＦおよびＭｅＣＮ（１：１、１６０ｍＬ）中のトリメチルシリルジアゾメタン（Et_2O中２Ｍ、７８ｍＬ、１５５ｍｍｏｌ）に加えた。添加完了後、反応混合物を約０℃で約２時間撹拌した。次いでＨＢｒ（４８％水溶液、４０ｍＬ、３５４ｍｍｏｌ）を滴下添加することにより反応混合物をクエンチした。有機溶媒を減圧下に除去し、残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に溶解した。有機相を飽和$NaHCO_3$水溶液（１００ｍＬ）およびブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中５から４５％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、粗製のベンジル３－（２－ブロモアセチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（実施例番号３Ｇ２）を無色油として得た。ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．５５ｇ、１４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中混合物に、約０℃でｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメート（実施例番号３ステップＦ）（５．００ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中溶液を滴下添加した。反応混合物をこの温度で約３０分間撹拌し、次いで粗製のベンジル３－（２－ブロモアセチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（実施例番号３Ｇ２）（５．２６ｇ、１５．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）中溶液に約０℃で滴下添加した。混合物を周囲温度に加温しながら約３時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和NH_4Cl水溶液とＥｔＯＡｃ（それぞれ７０ｍＬ）との間で分配した。有機相を更にブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製のＢｏｃ－保護化アミノメチルケトン（実施例番号３Ｇ３）を黄色油として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。油をＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｎ、４０ｍＬ）に溶解し、溶液を周囲温度

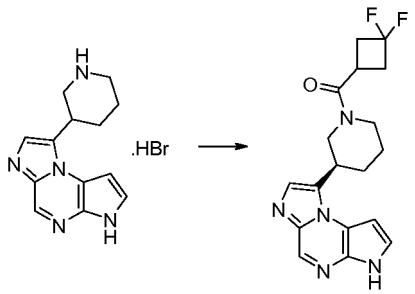
で約２時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液とＤＣＭ（それぞれ２００ｍＬ）との間で分配した。有機相をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製のアミノメチルケトン（実施例番号３Ｇ４）を茶褐色非晶性固体として得た。これを１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）に溶解し、ローソン試薬（１．９４ｇ、４．８０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約６０℃で約２時間加熱した。ＮａＯＨ（２Ｎ水溶液、３ｍＬ）を加え、約９０℃で約４時間加熱を続けた。有機溶媒を減圧下に除去し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（１２０ｍＬ）を加えた。水相をＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、粗製のイミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（実施例番号３Ｇ５）を黄色非晶性固体として得た。これをＨＢｒ（ＡｃＯＨ中３３％、１０ｍＬ）中に懸濁した。得られた混合物を約１０分間撹拌し、次いでＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で希釈した。沈殿物を濾取し、ＥｔＯＡｃで徹底的に洗浄して、（Ｒ）－８－（ピペリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン臭化水素酸塩および（Ｓ）－８－（ピペリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン臭化水素酸塩［エナンチオマー比＝８０：２０］（２．６１ｇ、全部で６２．９％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝０．６３分；ＭＳｍ／ｚ２４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$；キラル分析用ＬＣ（表１、方法２９）Ｒ$_t$＝１７．７５分、旋光度＝負およびＲ$_t$＝２０．３３分、旋光度＝正。

【１４４６】

ステップＨ：（Ｒ）－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）（３，３－ジフルオロシクロブチル）メタノン

【１４４７】

【化４３８】



【１４４８】

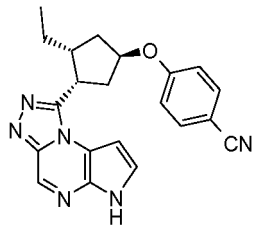
（Ｒ）－８－（ピペリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン臭化水素酸塩および（Ｓ）－８－（ピペリジン－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン臭化水素酸塩［エナンチオマー比＝８０：２０］（０．３０ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．５２ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）および３，３－ジフルオロシクロブタンカルボン酸（０．３５ｇ、３．１ｍｍｏｌ、Ｗａｔｅｒｓｔｏｎｅ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中溶液に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（０．２１ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約２５℃で約４時間撹拌した。反応物をＮａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（２Ｍ、２５ｍＬ）およびＤＣＭ（２５ｍＬ）で分配した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨを用いるシリカゲル（１２ｇ）上で精製し、続いて一般的手順ＡＡ（表２、方法２３、Ｒ$_t$＝１６．４分、旋光度＝正）を用いて精製することにより、（Ｒ）－（３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）ピペリジン－１－イル）（３，３－ジフルオロシクロブチル）－メタノン（０．１０ｇ、３０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝１．８５分；ＭＳｍ／ｚ：３６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４４９】

実施例番号４＊：４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ベンゾニトリル

【１４５０】

【化４３９】

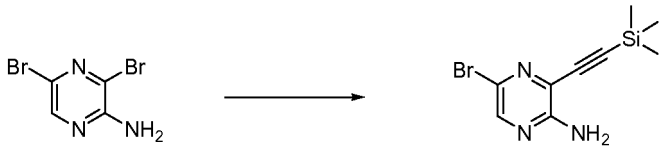


【１４５１】

ステップＡ：５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン

【１４５２】

【化４４０】



【１４５３】

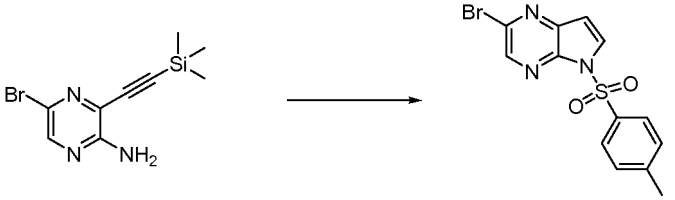
３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１２５ｇ、４９４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２０７．０ｍＬ、１４８３ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（０．９４１ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２５５ｍＬ）中溶液に、$PdCl_2(PPh_3)_2$（３．４７ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約－５－０℃に冷却し、（トリメチルシリル）アセチレン（６５．０ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５７ｍＬ）中溶液を約１５分かけて滴下添加した。反応混合物を約－５－０℃で約１．５時間撹拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでＴＨＦで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色－オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃、４００ｍＬ）で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃；２×６０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（１２４ｇ、９３％、純度９３％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５１分；ＭＳｍ／ｚ：２７０、２７２$(M+H)^+$。

【１４５４】

ステップＢ：２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【１４５５】

【化４４１】



【１４５６】

５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（３．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．５７７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を約０℃で３回に分けて加えた。約１５分後、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（２．７５ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度

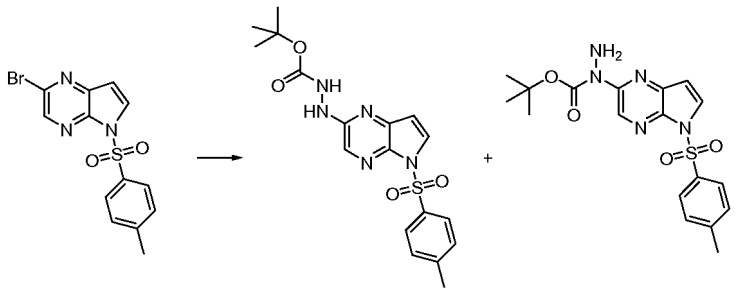
にゆっくり加温した。約１６時間後、反応混合物を氷冷水（１２０ｍＬ）上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．１６ｇ、５２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．５８分；ＭＳｍ／ｚ：３５２、３５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４５７】

ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート

【１４５８】

【化４４２】



【１４５９】

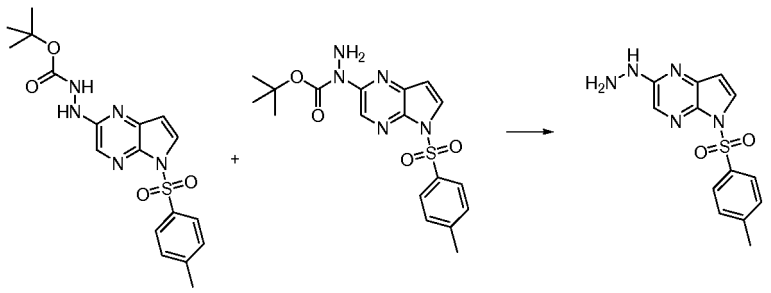
フラスコに、$Pd_2(dba)_3$（３．９０ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－（２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスファン（３．６２ｇ、８．５２ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（４５３ｍＬ）を加えた。触媒－リガンド混合物を真空／窒素パージ（３回）により脱気し、約８０℃で約１０分間加熱した。次いで２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３０．０ｇ、８５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルヒドラジンカルボキシレート（１６．９ｇ、１２８ｍｍｏｌ）およびＮａＯｔ－Ｂｕ（１２．２８ｇ、１２８ｍｍｏｌ）を加えた。更に真空／窒素パージを行った後、反応物を約８０℃で加熱した。約５０分後、反応混合物を周囲温度に冷却し、シリカゲルのパッド（高さ６ｃｍ×直径６ｃｍ）を通して濾過し、セライト（登録商標）（高さ１ｃｍ×直径６ｃｍ）を上に乗せ、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で洗浄した。水（３００ｍＬ）を濾液に加え、有機層を分離した。水層を更にＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NH_4Cl水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液およびブライン（それぞれ４００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油（４５ｇ）を得た。茶褐色油をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に溶解し、シリカゲル（２００ｇ）を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、ヘプタン中２５－６５％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート［主要な位置異性体］とｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート［少量の位置異性体］との混合物（１８．８ｇ、５０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．４７分；ＭＳｍ／ｚ：４０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４６０】

ステップＤ：２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【１４６１】

【化４４３】



【１４６２】

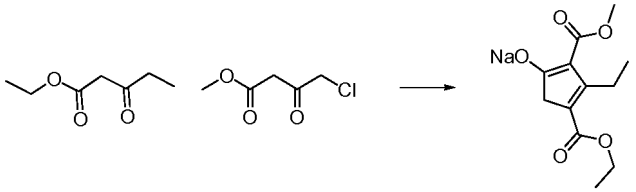
ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート（４９．２ｇ、１２２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２９０ｍＬ）中混合物に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ、２２６ｍＬ、９０２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約６０℃で約２．５時間加熱し、次いで約１５－２０℃に冷却した。固体を真空濾過により集め、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で洗浄し、次いでEt_2O（６０ｍＬ）で摩砕し、真空濾過により集め、真空下に一定重量になるまで乾燥して、固体３５．６ｇを得た。固体を、飽和$NaHCO_3$水溶液とＥｔＯＡｃとの混合物（１：１、４００ｍＬ）と共に撹拌した。約１時間後、固体を真空濾過により集め、氷冷水（３×３０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥器中で一定重量になるまで乾燥して、２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジンを黄褐色固体として得た（２１．２ｇ、５７％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８８分；ＭＳｍ／ｚ：３０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４６３】

ステップＥ：ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート

【１４６４】

【化４４４】



【１４６５】

丸底フラスコにＴＨＦ（１．５Ｌ）を仕込み、続いてＮａＨ（鉱油中６０％分散液、７０．０ｇ、１．７５ｍｏｌ）を少しずつ加えた。更にＴＨＦ（５００ｍＬ）を加え、得られた混合物を約－１０℃に冷却し、内温を約１０℃未満に維持するために、エチルプロピオニルアセテート（２５０ｍＬ、１．８０ｍｏｌ）を約１時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約０．５時間撹拌して、透明黄色溶液を得、メチル４－クロロアセトアセテート（１００ｍＬ、０．８８ｍｏｌ）を約５分かけて滴下添加した。得られた混合物を約５０℃で約１９時間加熱して、赤味がかったオレンジ色懸濁液を得た。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮し、得られた液をビーカーに移し、水（３５０ｍＬ）で希釈した。混合物を氷浴中約２時間撹拌した。固体を真空濾過により集め、濾過ケーキを水（１５０ｍＬ）で濯ぎ、真空下に約１時間乾燥した。固体をEt_2O（１．５Ｌ）に懸濁し、濾過し、Et_2O（１．５Ｌ）で洗浄し、真空下に乾燥した。得られた固体をトルエン（１Ｌ）で共沸して固体を得、これをEt_2O（１Ｌ）に再度懸濁し、真空濾過により集めた。濾過ケーキをEt_2O（５００ｍＬ）で洗浄し、真空下に乾燥して、ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート（２０４．２ｇ、８９％）をベージュ色固体として得た：

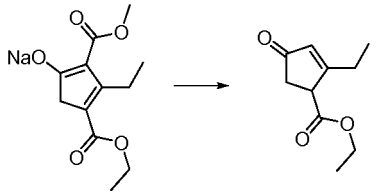
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ３．９４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．４６（ｓ，３Ｈ）、３．０４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．６６（ｓ，２Ｈ）、１．１３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）、０．９９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ、３Ｈ）。

【１４６６】

ステップＦ：エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート

【１４６７】

【化４４５】



【１４６８】

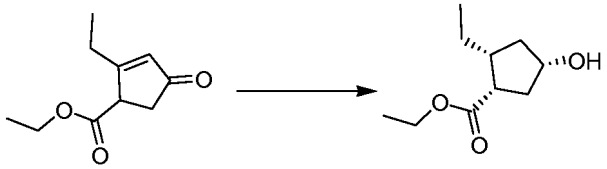
５Ｌ丸底フラスコに、ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート（３１６ｇ、１２０５ｍｍｏｌ）、ＫＣｌ（１２６ｇ、１６８７ｍｍｏｌ、ＪＴ－Ｂａｋｅｒ）、ＡｃＯＨ（２４１ｍＬ、４２１８ｍｍｏｌ、ＪＴ－Ｂａｋｅｒ）、トルエン（１８５０ｍＬ）および水（１３０ｍＬ）を仕込んだ。反応物を約６時間加熱還流し、次いで周囲温度に冷却し、ＮａＨＣＯ$_3$（８％水溶液、３．５Ｌ）を滴下添加した。得られた２相混合物をＭＴＢＥ（２×１．５Ｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１Ｌ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、粗製物１９１ｇを得た。これを真空蒸留（９７－９９℃、０．６００ｍｍＨｇ）により精製して、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（１６０ｇ、６９％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ６．０４（ｍ，１Ｈ）、４．２６－４．１５（ｍ，２Ｈ）、３．７６－３．６９（ｍ，１Ｈ）、２．７５－２．５７（ｍ，２Ｈ）、２．５６－２．４４（ｍ，２Ｈ）、１．３２－１．２６（ｍ，３Ｈ）、１．２３－１．１８（ｍ，３Ｈ）。

【１４６９】

ステップＧ：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート

【１４７０】

【化４４６】



【１４７１】

塩化銅（Ｉ）（０．１３６ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－（－）－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（０．８５４ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）およびＮａＯｔ－Ｂｕ（０．１３２ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）のトルエン（５０ｍＬ）中混合物を周囲温度で約１５分間撹拌し、次いで約５℃に冷却し、ポリメチルヒドロシロキサン（１２ｍＬ、５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約５℃で約４０分間撹拌し、次いで約－１２℃に冷却した。エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（５．００ｇ、２７．４ｍｍｏｌ）およびｔ－ＢｕＯＨ（１４ｍＬ、１４８ｍｍｏｌ）のトルエン（５０ｍＬ）中溶液を一度に加え、反応混合物を約－１２℃で約１６時間撹拌した。ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）を加えることにより反応混合物をクエンチした。溶媒を減圧下に除去した。残渣をＭｅＯＨ（３５ｍＬ）に溶解し、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過する。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で摩砕し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をヘプタン中０－１０％ＥｔＯＡｃの勾配

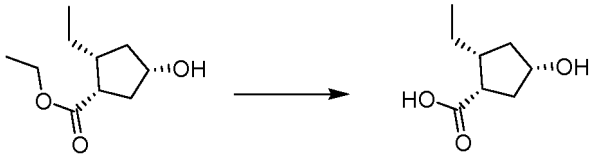
で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー（２８０ｇ）を用いて精製して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート（１．１１ｇ、２２％）を得た：１Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ４．３０（ｍ，１Ｈ）、４．２４－４．０８（ｍ，２Ｈ）、２．８８（ｔｄ，Ｊ＝２．１，７．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．４０（ｄｔ，Ｊ＝７．８，１４．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．０８－１．９１（ｍ，３Ｈ）、１．５２－１．３１（ｍ，３Ｈ）、１．２９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）、０．９４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ、３Ｈ）。

【１４７２】

ステップＨ：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸

【１４７３】

【化４４７】



【１４７４】

ＮａＯＨ（１Ｎ水溶液、１２ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）を、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート（１．１１ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を周囲温度で約３日間撹拌し、次いでＥｔ$_2$Ｏ（３×２５ｍＬ）で抽出した。Ｅｔ$_2$Ｏ抽出物を廃棄し、水溶液部分を約０℃に冷却した。ＨＣｌ（５Ｎ水溶液）をゆっくり加えてｐＨを約２にした。得られた水性懸濁液をＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×８０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸（０．９４３ｇ、１００％）を透明油として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ４．３６（ｔｄｄ，Ｊ＝２．６，４．９，７．４，１Ｈ）、２．９５（ｔｄ，Ｊ＝２．４，７．３，１Ｈ）、２．４１（ｄｔ，Ｊ＝７．７，１４．１，１Ｈ）、２．１６－１．９４（ｍ，３Ｈ）、１．６５－１．４９（ｍ，１Ｈ）、１．４９－１．３２（ｍ，２Ｈ）、０．９６（ｑ，Ｊ＝７．４，３Ｈ）。

【１４７５】

ステップＩ：（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－オン

【１４７６】

【化４４８】



【１４７７】

ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸（０．９４３ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）に、ＴＥＡ（２．５ｍＬ、１８ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ－Ｃｌ（１．８２１ｇ、７．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約２時間撹拌し、次いでＥｔ$_2$Ｏ（３５０ｍＬ）中に注ぎ入れた。固体を濾別し、Ｅｔ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して黄色油を得、これをＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、Ｅｔ$_2$Ｏを加えて固体を得た。上澄み液をデカント処理し、固体を更にＥｔ$_2$Ｏで洗浄した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮して、約１５ｍｏｌ％ＴＥＡを含む粗製の（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－オン（０．９１２ｇ、９９％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）

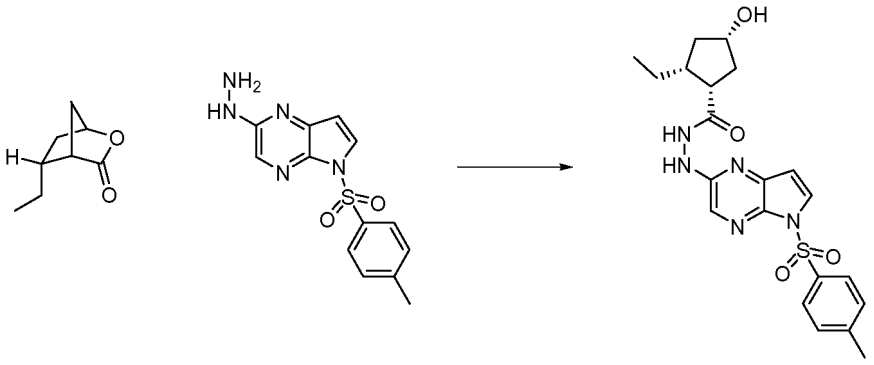
δ４．８５（ｓ，１Ｈ）、２．８８（ｓ，１Ｈ）、２．１９（ｍ，２Ｈ）、２．０８（ｍ，１Ｈ）、１．６９（ｍ，１Ｈ）、１．４１（ｍ，３Ｈ）、０．９７（ｔ，Ｊ＝５．４，３Ｈ）。

【１４７８】

ステップＪ：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－ヒドロキシ－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジド

【１４７９】

【化４４９】



【１４８０】

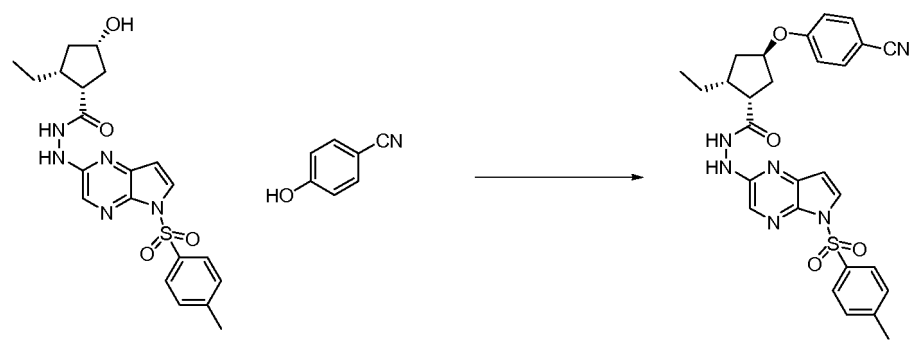
１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）中の（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－オン（０．８３５ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）に、２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（ステップＤ、１．８１０ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約８０℃で約１６時間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）およびトリメチルアルミニウム（トルエン中２Ｎ、９ｍＬ、１８ｍｍｏｌ）を順次加えた。反応混合物を周囲温度で約３０分間撹拌し、次いでＨＣｌ（１Ｎ水溶液、５０ｍＬ）を滴下添加し、反応混合物を約３０分間撹拌した。層を分離し、水溶液部分をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（１０ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１５ｍＬ）、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を１００％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ）を用いて精製して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－ヒドロキシ－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジド（１．８８７ｇ、７１％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．０５分；ＭＳｍ／ｚ：４４４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４８１】

ステップＫ：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（４－シアノフェノキシ）－２－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジド

【１４８２】

【化４５０】



【１４８３】

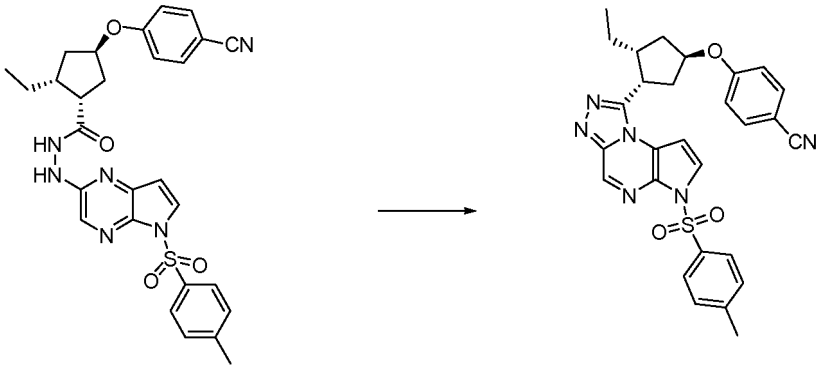
ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－ヒドロキシ－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボ－ヒドラジド（０．８８５ｇ、１．９９ｍｍｏｌ）に、４－ヒドロキシベンゾニトリル（０．３５７ｇ、２．９９ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．９９８ｇ、２．９９ｍｍｏｌ、ポリマー担持、３ｍｍｏｌ／ｇ）およびＴＥＡ（１．３ｍＬ、９ｍｍｏｌ）を加えた。ＤＥＡＤ（０．４７ｍＬ、２．９９ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を約１時間撹拌し、次いで更にトリフェニルホスフィン（０．５０ｇ、１．５ｍｍｏｌ、ポリマー担持、３ｍｍｏｌ／ｇ）およびＤＥＡＤ（０．２ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を周囲温度で約１６時間撹拌した。固体を濾別し、ＤＣＭ（５×５ｍＬ）、次いでＭｅＯＨ（４×５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をＤＣＭ中０－４０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ）を用いて精製して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（４－シアノフェノキシ）－２－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジド（０．９５８ｇ、８８％）を黄色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５６分；ＭＳｍ／ｚ：５４５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４８４】

ステップＬ：４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ベンゾニトリル

【１４８５】

【化４５１】



【１４８６】

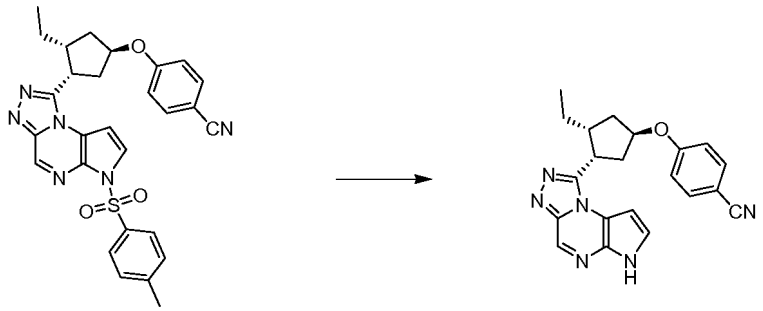
１，４－ジオキサン（１８ｍＬ）中の（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（４－シアノフェノキシ）－２－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジド（０．９５８ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（１．２ｍＬ、７．０ｍｍｏｌ）および塩化チオニル（０．４ｍＬ、５．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約８０℃で約２時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をＤＣＭ中２０－８０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇ）を用いて精製して、４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ベンゾニトリル（０．６２０ｇ、６７％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．６５分；ＭＳｍ／ｚ：５２７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４８７】

ステップＭ：４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ベンゾニトリル

【１４８８】

【化４５２】



【１４８９】

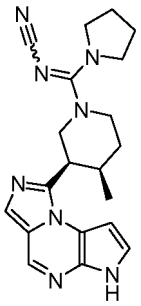
１，４－ジオキサン（１６ｍＬ）中の４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロ－ペンチルオキシ）ベンゾニトリル（０．８２６ｇ、１．５７ｍｍｏｌ）に、Na_2CO_3（２Ｎ水溶液、１６ｍＬ、３１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約８０℃で約１６時間加熱した。層を分離し、水溶液部分をＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液（２×３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を一般的手順ＡＡ（表２、方法１７、R_t＝１９．２分、旋光度＝負）を用いることにより精製して、４－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルオキシ）ベンゾニトリル（０．２９８ｇ、５１％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．０７分；ＭＳｍ／ｚ：３７３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４９０】

実施例番号５＊：Ｎ－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（ピロリジン－１－イル）メチレン）シアナミド

【１４９１】

【化４５３】

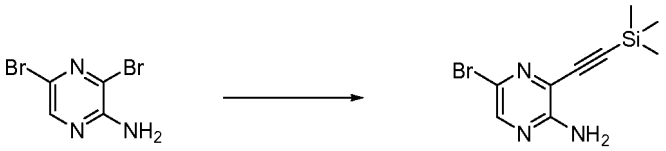


【１４９２】

ステップＡ：５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン

【１４９３】

【化４５４】



【１４９４】

３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１２５ｇ、４９４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２０７．０ｍＬ、１４８３ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（０．９４１ｇ、４．９４ｍｍｏ

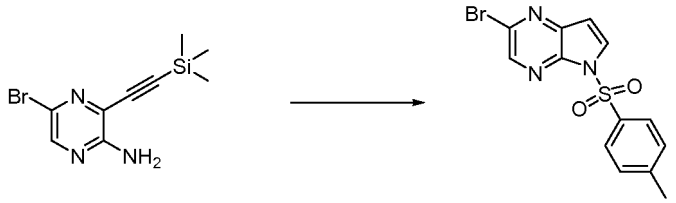
ｌ）のＴＨＦ（１２５５ｍＬ）中溶液に、ＰｄＣｌ$_2$（ＰＰｈ$_3$）$_2$（３．４７ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約－５－０℃に冷却し、（トリメチルシリル）アセチレン（６５．０ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５７ｍＬ）中溶液を約１５分かけて滴下添加した。反応混合物を約－５－０℃で約１．５時間撹拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでＴＨＦで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色－オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃、４００ｍＬ）で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃；２×６０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（１２４ｇ、９３％、純度９３％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．５１分；ＭＳｍ／ｚ：２７０、２７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４９５】

ステップＢ：２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【１４９６】

【化４５５】



【１４９７】

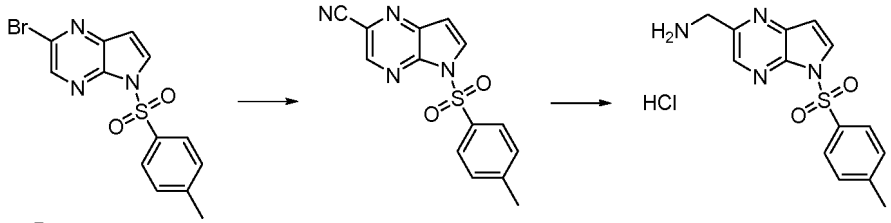
５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（３．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．５７７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を約０℃で３回に分けて加えた。約１５分後、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（２．７５ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約１６時間後、反応混合物を氷冷水（１２０ｍＬ）上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．１６ｇ、５２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）Ｒ$_t$＝１．５８分；ＭＳｍ／ｚ：３５２、３５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１４９８】

ステップＣ：（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩

【１４９９】

【化４５６】



【１５００】

５Ｌ反応器に、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（９８．８ｇ、２８１ｍｍｏｌ）、亜鉛末（３．５０ｇ、５３．３ｍｍｏｌ）、パラジウム（ＩＩ）トリフルオロアセテート（４．０ｇ、１２ｍｍｏｌ）およびラセミ－２－（ジ－ｔ－ブチルホフィノ）－１，１’－ビナプチル（９．８ｇ、２４．７ｍｍｏｌ）を仕込んだ。フラスコに粉末添加装置を装着し、その中にシアン化亜鉛（１０．０ｇ、１５７ｍｍｏｌ）を仕込んで、後のステップにて添加した。約３０分を越えない時間、容器をアルゴンでパージし、次いでアルゴンでパージしたＤＭＡ（２Ｌ）を反応器に加えた。混合物を撹拌

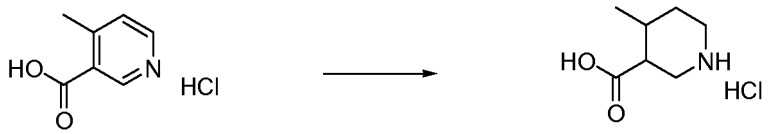
し、アルゴン雰囲気を維持しながら約５０℃に加熱した。得られた暗茶褐色溶液を更に約９５℃に加熱し、粉体添加装置から約１５分かけてシアン化亜鉛を少しずつ加えた。約９５℃になった時点で、茶褐色混合物を更に約１６時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、塩の沈殿物を得た。混合物を濾過助剤を含むブフナー漏斗を通して濾過し、濾過ケーキをＤＭＡ（２０ｍＬ）で洗浄した。粗生成物のＤＭＡ中溶液を冷却（＜１０℃）水（１６Ｌ）に加え、約３０分間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水（１Ｌ）で再度濯いだ。得られた湿潤ケーキを真空乾燥器中約５０℃で乾燥した。粗製の固体をＤＣＭ（１．５Ｌ）に溶解し、無水$MgSO_4$で更に脱水した。濾過後、溶液をシリカ（１４０ｇ）のパッドに通し、主な不純物のみがパッドを溶出してくることが検出されるまで、溶離液としてＤＣＭを用いた。溶媒を減圧下に除去し、粗製の固体をＭｅＯＨ／ＤＣＭ（４：１、粗製の固体１ｇ当たり溶媒１０容量）にて周囲温度で約５時間摩砕した。固体を濾過し、ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）で洗浄した。生成物を真空乾燥器中で乾燥して、５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニトリル（５８．８ｇ、７０％）を白色固体として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．６７（ｓ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、８．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、６．８９（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．４２（ｓ，３Ｈ）。２－Ｌの３１６－ステンレス鋼圧力反応器に、５重量％Ｐｄ／Ｃ（６３．６重量％水で湿った物質１５．４ｇ、５．６ｇ乾燥ベース、２．６ｍｍｏｌ、Ｊｏｈｎｓｏｎ　Ｍａｔｔｈｅｙ　Ａ５０３０３２－５）、５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニトリル（５５ｇ、１８４ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１．１Ｌ）、脱イオン水（１６５ｍＬ）、ＨＣｌ（３７重量％水溶液、３０ｍＬ、３６９ｍｍｏｌ）およびキノリン（１．１ｍＬ、９．０ｍｍｏｌ）を仕込んだ。容器をパージし、加圧し、高圧リザーバーから供給される水素４０ｐｓｉで維持した。混合物を約２５℃で激しく撹拌した。約５時間後、反応器をベントし窒素でパージして、溶解した水素のほとんどを除去し、反応混合物を濾過して触媒を除去した。反応器および触媒ケーキをＴＨＦ：水（１：１、２×４０ｍＬ）で濯いだ。合わせた濾液および濯ぎ液を濃縮し、ＥｔＯＨ（５００ｍＬ）を加え、次いで減圧下に除去した。ＥｔＯＨ（２×５００ｍＬ）で更に２回共沸した後、粗製残渣を減圧下に濃縮して、残渣（７６ｇ）を得、これをＥｔＯＨ（５５０ｍＬ）に懸濁し、周囲温度で約４時間撹拌した。固体を濾取し、冷ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄した。湿ったケーキを真空乾燥器中で乾燥して、（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（５１．２ｇ、８２％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．４４分；ＭＳｍ／ｚ：３０３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５０１】

ステップＤ：４－メチルピペリジン－３－カルボン酸塩酸塩

【１５０２】

【化４５７】



【１５０３】

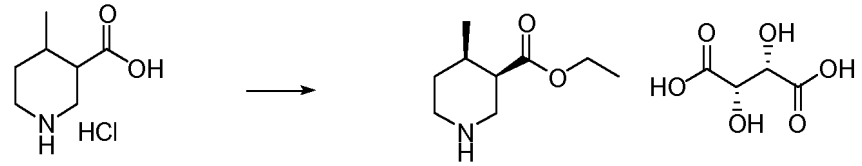
ＡｃＯＨ（３８０ｍＬ）を、４－メチルニコチン酸塩酸塩（５０．５ｇ、２９１ｍｍｏｌ、Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ）およびPtO_2（５．０５ｇ、２２．２ｍｍｏｌ、Ｊｏｈｎｓｏｎ　Ｍａｔｔｈｅｙ）に６００ｍＬステンレス鋼反応器中で加えた。混合物を２２０ｐｓｉの水素下周囲温度で約１４時間撹拌した。上澄み溶液をナイロン製膜を通して濾過し、触媒のみが残るまで充分なＡｃＯＨで濯いだ。濾液を減圧下に濃縮して透明油を得、これを周囲温度に冷却すると固化して、賦形剤としてＡｃＯＨを含む粗製の４－メチルピペリジン－３－カルボン酸（８８．９４ｇ、１７０％粗製物）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒｔ＝０．４４分；ＭＳｍ／ｚ：１４４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５０４】

ステップＥ：（３Ｒ，４Ｒ）－エチル４－メチルピペリジン－３－カルボキシレート（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシスクシネート

【１５０５】

【化４５８】



【１５０６】

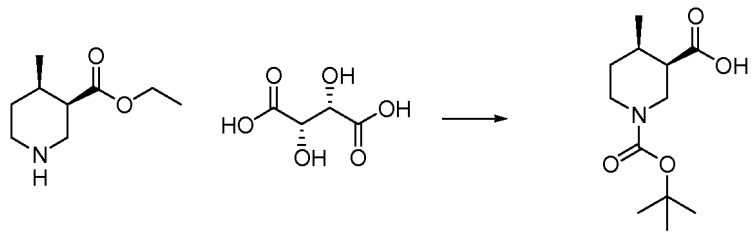
ＡｃＯＨ（２：１、３００ｇ）中の粗製でラセミ体の４－メチルピペリジン－３－カルボン酸塩酸塩（約７０％の化学的純度、およそ１５：１のｃｉｓ：ｔｒａｎｓ）をＥｔＯＨ（１５００ｍＬ）に溶解し、ＨＣｌ（気体）で約１５分間パージした。反応混合物に風船を取り付け、次いで約８５℃に加熱して膨らませた。約４８時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮して、ラセミ体のエチル４－メチルピペリジン－３－カルボン酸塩酸塩（２６０ｇ）を含む濃厚シロップ状物を得た。このエステルに$CHCl_3$（１０００ｍＬ）を、続いて飽和$NaHCO_3$水溶液（５００ｍＬ）およびNH_4OH（１５％水溶液、５００ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、水層を$CHCl_3$（１０００ｍＬ）で更に抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮して、粗製のエチル４－メチルピペリジン－３－カルボキシレート（２００ｇ）を油として得た。（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシコハク酸（１５０ｇ、１００１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中スラリー液に、粗製のエチル４－メチルピペリジン－３－カルボキシレート（２００ｇ、１１６８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（３０００ｍＬ）中溶液を加えた。混合物を約３時間素早く撹拌し、得られた固体を濾取して、（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシコハク酸塩（２４５ｇ）（およそ１５：１のｃｉｓ：ｔｒａｎｓ、ｃｉｓ立体異性体としてエナンチオマー比＝４８：５２）を白色固体として得た。固体をＭｅＯＨ（１０００ｍＬ）に溶解し、固体が生成し始めるまでＥｔＯＡｃ（３０００ｍＬ）をゆっくり加えた。約３０分後、固体を濾取し、真空中で部分的に乾燥して、（３Ｒ，４Ｒ）－エチル４－メチルピペリジン－３－カルボキシレート（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシスクシネート（１４５ｇ）（およそ１５：１のｃｉｓ：ｔｒａｎｓ、（３Ｒ、４Ｒ）：（３Ｓ、４Ｓ）エナンチオマーとしてエナンチオマー比＝６０：４０）を含む立体的に濃縮された混合物を白色固体として得た。上記固体をＭｅＯＨ（１０００ｍＬ）に溶解し、４つのロットに分けた。それぞれのロット（２５０ｍＬ）をＭｅＯＨ（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０００ｍＬ）を、固体が生成するまで溶液に加えた。約４－１５時間後、固体を濾取し、真空中で乾燥して、部分的に分割された（３Ｒ，４Ｒ）－エチル４－メチルピペリジン－３－カルボキシレート（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシスクシネートの多数のロットを得、これらを合わせ、ＭｅＯＨ（１０００ｍＬ）に溶解し、ＥｔＯＡｃ（４０００ｍＬ）をゆっくり加えた。約１時間撹拌した後、固体を濾取して、（３Ｒ，４Ｒ）－エチル４－メチルピペリジン－３－カルボキシレート（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシスクシネート（４．５ｇ）（およそ１５：１のｃｉｓ：ｔｒａｎｓ、（３Ｒ、４Ｒ）：（３Ｓ、４Ｓ）エナンチオマーとしてエナンチオマー比＝９８：２）を得た、キラル分析用ＬＣ（表２、方法３０）少量の異性体R_t＝１２．２分；ＭＳｍ／ｚ：３４３（Ｍ＋（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシスクシネート＋Ｎａ）$^+$；主要な異性体R_t＝１０．６分；ＭＳｍ／ｚ：３４３（Ｍ＋（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシスクシネート＋Ｎａ）$^+$

【１５０７】

ステップＦ：（３Ｒ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－メチルピペリジン－３－カルボン酸

【１５０８】

【化４５９】



【１５０９】

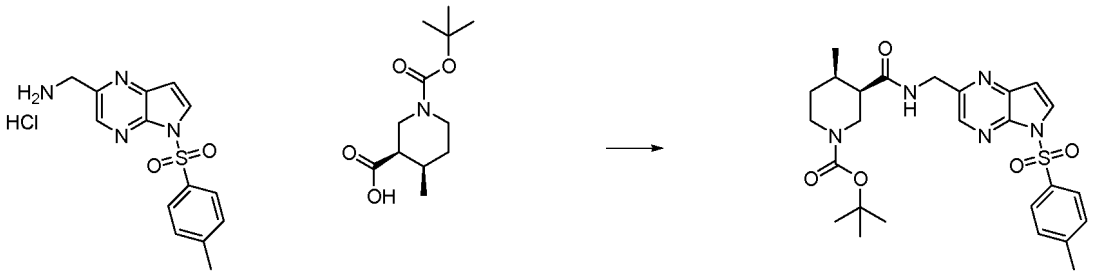
（３Ｒ，４Ｒ）－エチル４－メチルピペリジン－３－カルボキシレート（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシスクシネート（３６．９ｇ、１１５ｍｍｏｌ）を仕込んだフラスコに、ＨＣｌの溶液（６Ｎ水溶液、１９１ｍＬ）を加えた。反応混合物を約６０℃に加熱した。約２時間後、反応混合物を約９０℃に加熱した。約４時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮した。残渣に$NaHCO_3$（１２２ｇ、１１４８ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（３７．６ｇ、１７２ｍｍｏｌ）を、続いて１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）と水（５００ｍＬ）との混合物を加えた。約２時間後、Et_2O（５００ｍＬ）および水（５００ｍＬ）を反応混合物に加えた。１Ｎ　ＨＣｌ水溶液を用いてｐＨを約４に調節した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、白色固体を得た。固体をヘプタン中でスラリーにし、濾過して、（３Ｒ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－メチルピペリジン－３－カルボン酸（２５ｇ、８９％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．９０分；ＭＳｍ／ｚ：２４４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５１０】

ステップＧ：（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１５１１】

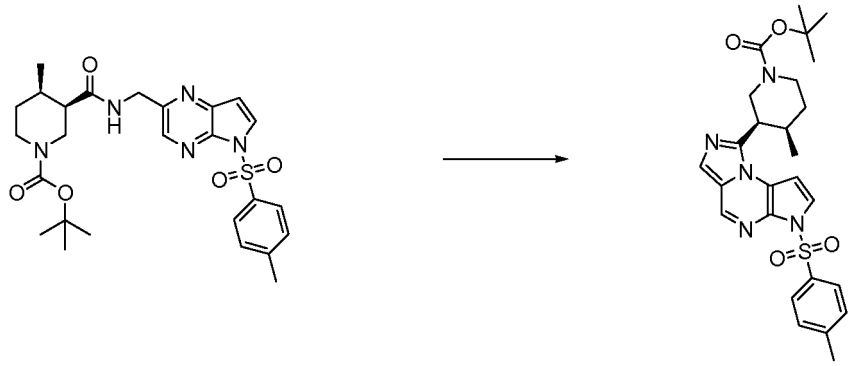
【化４６０】



【１５１２】

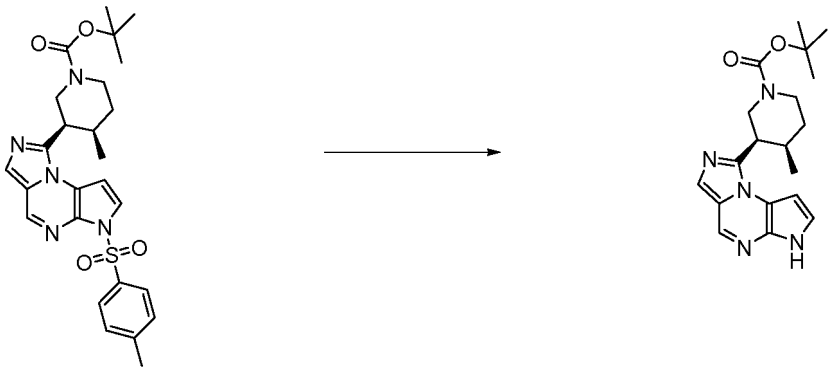
（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（３４．０ｇ、１００ｍｍｏｌ、実施例番号５、ステップＣ）、（３Ｒ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－メチルピペリジン－３－カルボン酸（２４．４３ｇ、１００ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３８．２ｇ、１００ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７００ｍＬ）中スラリー液に、ＤＩＥＡ（５２．６ｍＬ、３０１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度で約４５分間撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液（３００ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣をヘプタン中３３－１００％ＥｔＯＡｃを用いるシリカゲル（３３０ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチル－３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート５３ｇ、１００％）を淡黄色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．４０分；ＭＳｍ／ｚ：５２８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５１３】
ステップＨ：（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【１５１４】
【化４６１】



【１５１５】
（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチル－３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル－カルバモイル）－ピペリジン－１－カルボキシレート（５３ｇ、１００ｍｍｏｌ）およびローソン試薬（２２．４ｇ、５５．２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）中混合物を約８０℃で約１時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、次いでＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ）と飽和ＮＡＨＣＯ$_3$水溶液（７００ｍＬ）との間で分配した。有機層を更に飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（７００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣を１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）に溶解し、次いでトリフルオロ酢酸水銀（ＩＩ）（５４．０ｇ、１２７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約２５℃で約１時間撹拌した。反応物をＤＣＭ（１０００ｍＬ）と共に飽和Ｎａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$水溶液（５００ｍＬ）／水（５００ｍＬ）で分配した。層をセライト（登録商標）を通して濾過し、セライト（登録商標）パッドをＤＣＭ（５００ｍＬ）で洗浄した。合わせた層を分離し、次いで有機層を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（８００ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣をＤＣＭ中０－４０％ＥｔＯＡｃを用いるシリカゲル（３３０ｇ）上で精製して、（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４０．５ｇ、７９％）を黄色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．６２分；ＭＳｍ／ｚ：５１０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１５１６】
ステップＩ：（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレート
【１５１７】

【化４６２】



【１５１８】

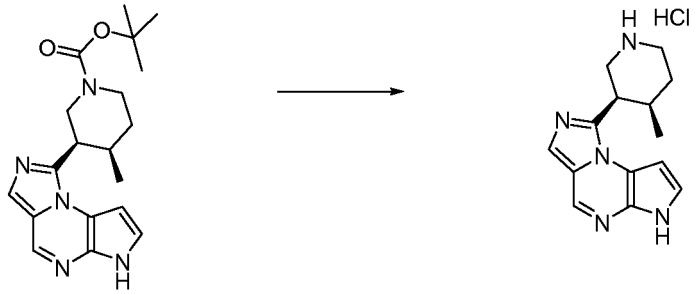
（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４０ｇ、７８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＨ（１Ｎ水溶液、１５７ｍＬ）を加えた。混合物を約６０℃で約１時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却した。混合物をＨＣｌ（４Ｎ水溶液、５０ｍＬ）で分配し、ＤＣＭ（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（４００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。生成物をＤＣＭ中１－５％ＭｅＯＨを用いるシリカゲル（３３０ｇ）上で精製して、（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（３０ｇ、９９％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．００分；ＭＳｍ／ｚ：３５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５１９】

ステップＪ：１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩

【１５２０】

【化４６３】



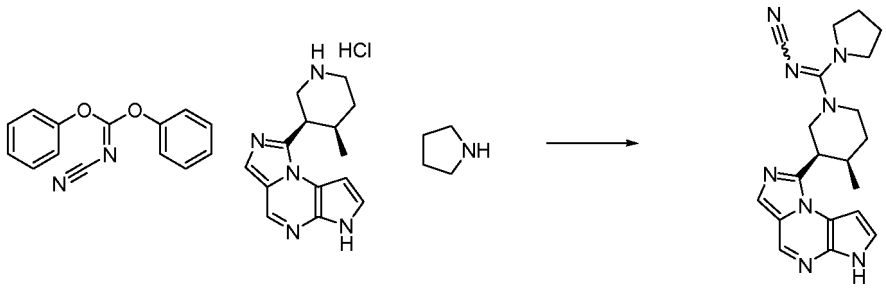
【１５２１】

（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２７．９ｇ、７８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４００ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｎ、５８．９ｍＬ、２３５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた懸濁液を約６０℃で約１時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、次いで濾過し、１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）で、続いてEt_2O（１００ｍＬ）で洗浄して、１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（２０．６ｇ、８９％）を黄褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．２７分；ＭＳｍ／ｚ：２５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

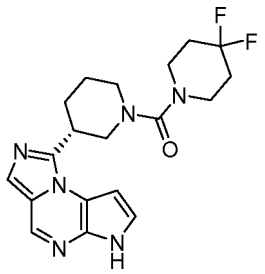
【１５２２】

ステップＫ：Ｎ－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（ピロリジン－１－イル）メチレン）シアナミド

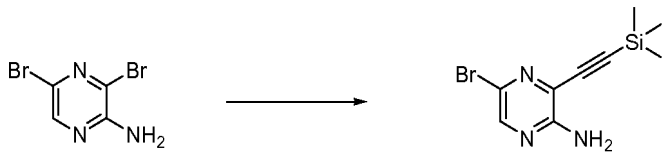
【１５２３】
【化４６４】



【１５２４】
シアノカルボンイミド酸ジフェニル（０．１６３ｇ、０．６８５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．２３９ｍＬ、１．３７１ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５ｍＬ）中溶液に、１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（０．２０ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約８０℃で約２時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をピロリジン（１．０ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）に溶解し、密封したマイクロ波容器に移した。反応物を約１２０℃で約３０分間ＣＥＭマイクロ波中にて加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、ＲＰ－ＨＰＬＣ（表１、方法ｉ）により精製して、Ｎ－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－イル）（ピロリジン－１－イル）－メチレン）シアナミド（０．０３０ｇ、１１％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．６２分；ｍ／ｚ：３７７（Ｍ＋Ｈ）$^+$
【１５２５】
実施例番号６＊：（Ｒ）－（３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メタノン
【１５２６】
【化４６５】



【１５２７】
ステップＡ：５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン
【１５２８】
【化４６６】



【１５２９】
３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１２５ｇ、４９４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２０７．０ｍＬ、１４８３ｍｍｏｌ）およびヨウ化（Ｉ）銅（０．９４１ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２５５ｍＬ）中溶液に、$PdCl_2(PPh_3)_2$（３．４７ｇ、４．

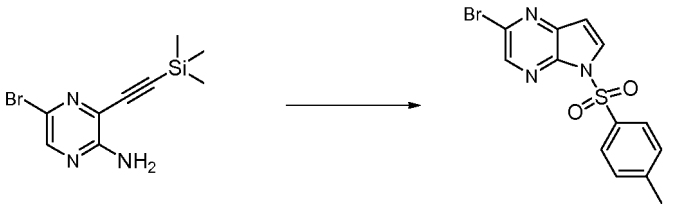
９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約－５－０℃に冷却し、（トリメチルシリル）アセチレン（６５．０ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５７ｍＬ）中溶液を約１５分かけて滴下添加した。反応混合物を約－５－０℃で約１．５時間撹拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでＴＨＦで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色－オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃、４００ｍＬ）で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃；２×６０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（１２４ｇ、９３％、純度９３％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５１分；ＭＳｍ／ｚ：２７０、２７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５３０】

ステップＢ：２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【１５３１】

【化４６７】



【１５３２】

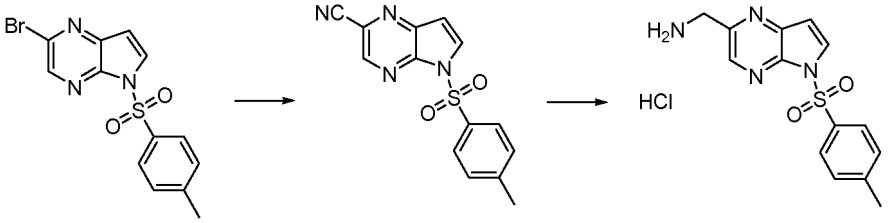
５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（３．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．５７７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を約０℃で３回に分けて加えた。約１５分後、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（２．７５ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約１６時間後、反応混合物を氷冷水（１２０ｍＬ）上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．１６ｇ、５２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．５８分；ＭＳｍ／ｚ：３５２、３５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５３３】

ステップＣ：（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩

【１５３４】

【化４６８】



【１５３５】

５Ｌ反応器に、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（９８．８ｇ、２８１ｍｍｏｌ）、亜鉛末（３．５０ｇ、５３．３ｍｍｏｌ）、パラジウム（ＩＩ）トリフルオロアセテート（４．０ｇ、１２ｍｍｏｌ）およびラセミ－２－（ジ－ｔ－ブチルホフィノ）－１，１’－ビナプチル（９．８ｇ、２４．７ｍｍｏｌ）を仕込んだ。フラスコに粉末添加装置を装着し、その中にシアン化亜鉛（１０．０ｇ、１５７ｍｍｏｌ）を仕込んで、後に添加した。約３０分を越えない時間、容器をアルゴンでパージし、次いでアルゴンでスパージしたＤＭＡ（２Ｌ）を反応器に加えた。混合物を撹拌し、アルゴ

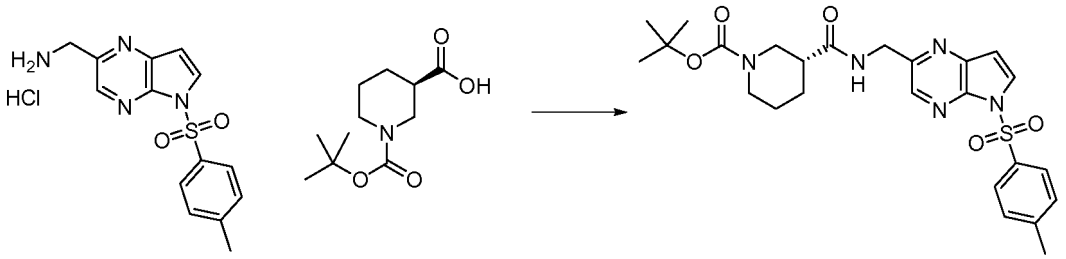
ン雰囲気を維持しながら約５０℃に加熱した。得られた暗茶褐色溶液を更に約９５℃に加熱し、粉体添加装置から約１５分かけてシアン化亜鉛を少しずつ加えた。約９５℃になった時点で、茶褐色混合物を更に約１６時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、塩の沈殿物を得た。混合物を濾過助剤を含むブフナー漏斗を通して濾過し、濾過ケーキをＤＭＡ（２０ｍＬ）で洗浄した。粗生成物のＤＭＡ中溶液を冷却（＜１０℃）水（１６Ｌ）に加え、約３０分間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水（１Ｌ）で再度濯いだ。得られた湿潤ケーキを真空乾燥器中約５０℃で乾燥した。粗製の固体をＤＣＭ（１．５Ｌ）に溶解し、無水$MgSO_4$で更に脱水した。濾過後、溶液をシリカ（１４０ｇ）のパッドに通し、主な不純物のみがパッドを溶出してくることが検出されるまで、更に溶媒で洗浄した。溶媒を減圧下に除去し、粗製の固体をＭｅＯＨ／ＤＣＭ（４：１、粗製の固体１ｇ当たり溶媒１０容量）にて周囲温度で約５時間摩砕した。固体を濾過し、ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）で洗浄した。生成物を真空乾燥器中で乾燥して、５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニトリル（５８．８ｇ、７０％）を白色固体として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．６７（ｓ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、８．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、６．８９（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．４２（ｓ，３Ｈ）。２－Ｌの３１６－ステンレス鋼圧力反応器に、５重量％Ｐｄ／Ｃ（６３．６重量％水で湿った物質１５．４ｇ、５．６ｇ乾燥ベース、２．６ｍｍｏｌ、Ｊｏｈｎｓｏｎ　Ｍａｔｔｈｅｙ　Ａ５０３０３２－５）、５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニトリル（５５ｇ、１８４ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１．１Ｌ）、脱イオン水（１６５ｍＬ）、ＨＣｌ（３７重量％水溶液、３０ｍＬ、３６９ｍｍｏｌ）およびキノリン（１．１ｍＬ、９．０ｍｍｏｌ）を仕込んだ。容器をパージし、加圧し、高圧リザーバーから供給される水素４０ｐｓｉで維持した。混合物を約２５℃で激しく撹拌した。約５時間後、反応器をベントし窒素でパージして、溶解した水素のほとんどを除去し、反応混合物を濾過して触媒を除去した。反応器および触媒ケーキをＴＨＦ：水（１：１、２×４０ｍＬ）で濯いだ。合わせた濾液および濯ぎ液を濃縮し、ＥｔＯＨ（５００ｍＬ）を加えた。２つの更なる溶媒をＥｔＯＨ（２×５００ｍＬ）で置き換えた後、粗製残渣を減圧下に濃縮して、残渣（７６ｇ）を得、これをＥｔＯＨ（５５０ｍＬ）に懸濁し、周囲温度で約４時間撹拌した。固体を濾取し、冷ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄した。湿ったケーキを真空乾燥器中で乾燥して、（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（５１．２ｇ、８２％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．４４分；ＭＳｍ／ｚ：３０３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５３６】

ステップＤ：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモイル）－ピペリジン－１－カルボキシレート

【１５３７】

【化４６９】



【１５３８】

（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（５ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７８ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（７．７ｍＬ、４４．３ｍｍｏｌ）を加え、周囲温度で約１０分間撹拌し、続いて（Ｒ）－Ｎ－Ｂｏｃ－ピペルジン－３－カルボン酸（３．３８ｇ、１４．７ｍｍｏｌ、ＣＮＨ－Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）およびＨＡＴＵ（５．６１ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を周囲温

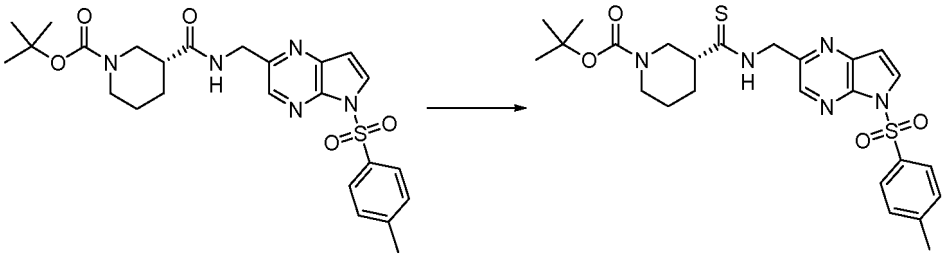
度で約１時間撹拌し、これに水（３０ｍＬ）を加え、層を分離した。有機層を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、粗製の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７．５８ｇ、９４％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．３０分；ＭＳｍ／ｚ：５１４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５３９】

ステップＥ：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモチオイル）－ピペリジン－１－カルボキシレート

【１５４０】

【化４７０】



【１５４１】

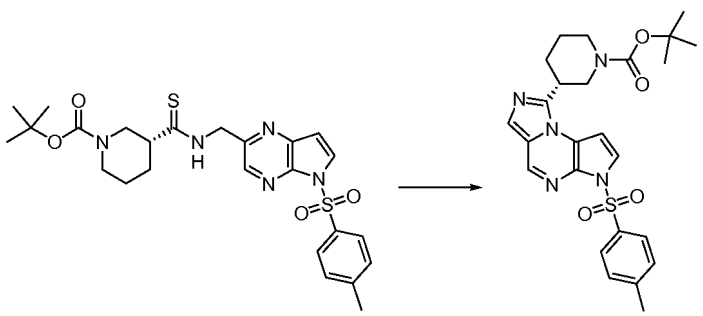
（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモイル）－ピペリジン－１－カルボキシレート（７．５８ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１３０ｍＬ）中溶液に、ローソン試薬（３．３７ｇ、８．３２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約６０℃に約２時間加熱し、次いで周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。粗製残渣をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液、（３×４０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモチオイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５．６ｇ、７４％、ＵＶ純度９７％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．６０分；ＭＳｍ／ｚ：５３０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５４２】

ステップＦ：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１５４３】

【化４７１】



【１５４４】

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモチオイル）－ピペリジン－１－カルボキシレート（５．６１ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（９６ｍＬ）中溶液に、トリフルオロ酢酸水銀（ＩＩ）（４．３８ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を周囲温度で約２時

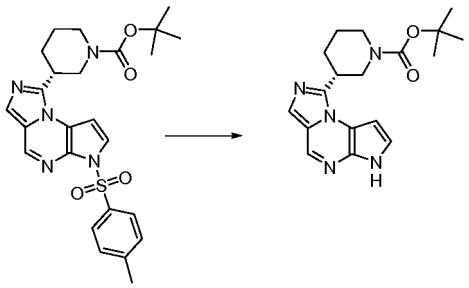
間撹拌し、次いでセライト（登録商標）のパッドを通して濾過する。セライト（登録商標）パッドをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で濯ぎ、濾液を減圧下に濃縮した。粗製残渣をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）に溶解し、有機相を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２×４０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４．４ｇ、８７％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．４９分；ＭＳｍ／ｚ：４９６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５４５】

ステップＧ：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１５４６】

【化４７２】



【１５４７】

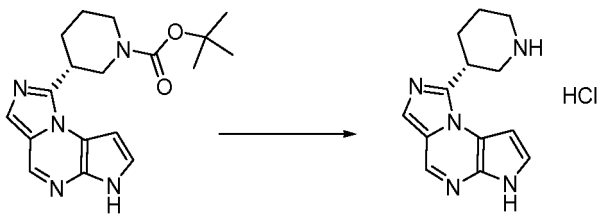
（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４．４４ｇ、８．９６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５４ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＨ（２Ｎ水溶液、８．９ｍＬ、１８ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を約６０℃で約３時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）および飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（２０ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で更に抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．８０ｇ、９２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝１．８５分；ＭＳｍ／ｚ：３４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５４８】

ステップＨ：（Ｒ）－１－（ピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩

【１５４９】

【化４７３】



【１５５０】

丸底フラスコに、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．８ｇ、８．２０ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（２４ｍＬ）およびＨＣｌ（１，４－ジオキサ

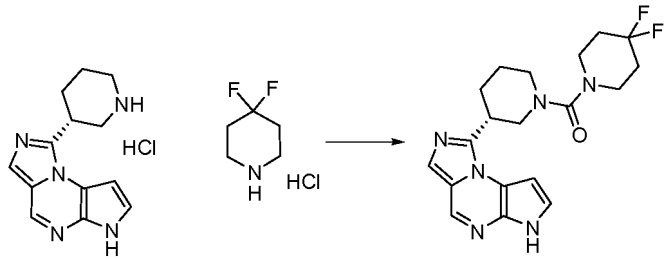
ン中４Ｎ、６．２ｍＬ、２４．６ｍｍｏｌ）を仕込んだ。反応混合物を約６０℃で約１８時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、Et_2O（４０ｍＬ）を加え、混合物を約１５分間撹拌した。固体を真空濾過により集め、Et_2O（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで真空乾燥器中約６０℃で乾燥して、（Ｒ）－１－（ピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩を灰白色固体として得た（２．４ｇ、９４％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝０．８１分；ＭＳｍ／ｚ２４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５５１】

ステップＩ：（Ｒ）－（３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メタノン

【１５５２】

【化４７４】



【１５５３】

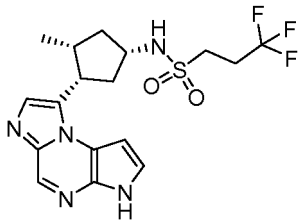
（Ｒ）－１－（ピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（０．２４ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）のピリジン（７．２ｍＬ）中溶液に、ＣＤＩ（０．１４ｇ、０．８７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約５０℃で約２時間撹拌した。更にＣＤＩ（０．０２ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約１時間撹拌した。反応混合物に４，４－ジフルオロピペリジン塩酸塩（０．１２ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約５５℃に約１時間加熱し、周囲温度に冷却し、約２日間撹拌する。溶媒を減圧下に除去し、粗製残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、水（２ｍＬ）で洗浄した。水層をＤＣＭ（２ｍＬ）で逆抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（３ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－（３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メタノン（０．１４６ｇ、４９％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．７０分；ＭＳｍ／ｚ：３８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５５４】

実施例番号７：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド

【１５５５】

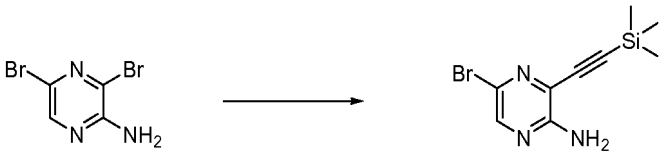
【化４７５】



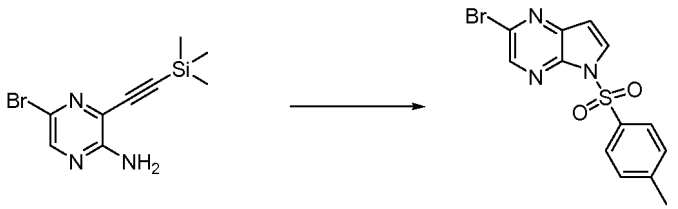
【１５５６】

ステップＡ：５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン

【１５５７】
【化４７６】

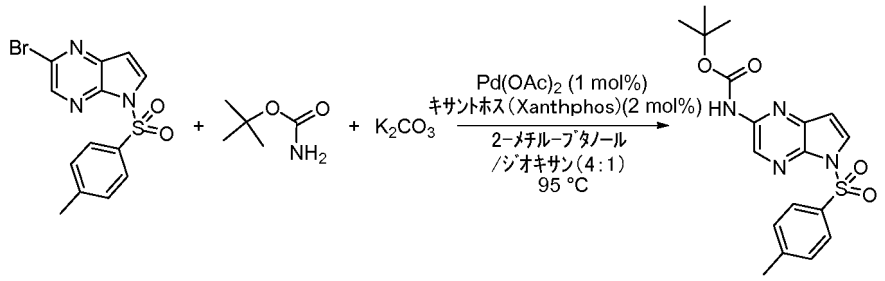


【１５５８】
３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１２５ｇ、４９４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２０７．０ｍＬ、１４８３ｍｍｏｌ）およびヨウ化（Ｉ）銅（０．９４１ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２５５ｍＬ）中溶液に、$PdCl_2(PPh_3)_2$（３．４７ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約－５－０℃に冷却し、（トリメチルシリル）アセチレン（６５．０ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５７ｍＬ）中溶液を約１５分かけて滴下添加した。反応混合物を約－５－０℃で約１．５時間撹拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでＴＨＦで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色－オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃、４００ｍＬ）で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃；２×６０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（１２４ｇ、９３％、純度９３％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５１分；ＭＳｍ／ｚ：２７０、２７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１５５９】
ステップＢ：２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン
【１５６０】
【化４７７】



【１５６１】
５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（３．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．５７７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を約０℃で３回に分けて加えた。約１５分後、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（２．７５ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約１６時間後、反応混合物を氷冷水（１２０ｍＬ）上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．１６ｇ、５２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．５８分；ＭＳｍ／ｚ：３５２、３５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１５６２】
ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメート
【１５６３】

【化４７８】



【１５６４】

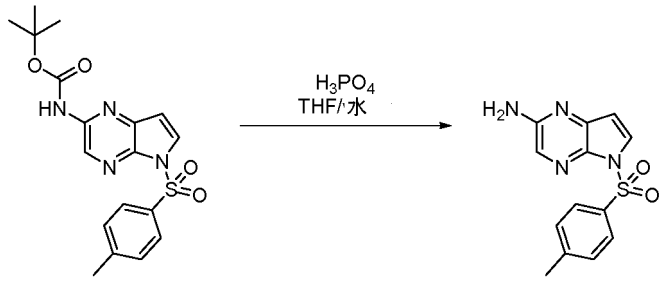
２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３０．０ｇ、８５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルカルバメート（１４．９ｇ、１２８ｍｍｏｌ）、３２５メッシュの炭酸カリウム（３５．３ｇ、２５６ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（０．１９ｇ、０．８５ｍｍｏｌ）および９，９－ジメチル－４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンテン（キサントホス）（０．９９ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）を、オーバーヘッドスターラー、熱電対および還流冷却器を装着した３ッ口の１Ｌ円筒型反応器に仕込んだ。１２０分以上、固体をアルゴンでパージした。２－メチル－ブタノール（２４０ｍＬ）および１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）を、５００ｍＬの分液丸底フラスコに仕込み、６０分以上アルゴンでパージした。アルゴンの正圧下カヌーレを用いて溶媒混合物を１Ｌフラスコに移し、温度を約９５℃に上げ、反応混合物をアルゴン正圧下約３時間撹拌した。反応混合物を約４０℃に冷却し、ＴＨＦ（１００ｍＬ）を加え、セライトの２インチパッドを通して濾過した。反応混合物を２つの等量バッチ（約２００ｍＬ）に分け、それぞれのバッチを別々に精製した。それぞれのバッチをＴＨＦ（２５０ｍＬ）で希釈し、磁気撹拌子を備えた１Ｌの円筒型フラスコに移した。Ｌ－システイン（０．７６ｇ）、炭酸水素カリウム（１．５２ｇ）および塩化ナトリウム（０．７６ｇ）の水（２５０ｍＬ）中溶液を、上記フラスコに加え、約２－４時間撹拌した。水層を分離した。汚れた層の形成が観察され、これは有機層で維持された。有機層を飽和塩化ナトリウム溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、水層を分離した。活性炭（０．７６ｇ）をフラスコに加え、約２－４時間撹拌し、セライトの２インチパッドを通して濾過し、ＴＨＦ（３０ｍＬ）で濯ぎ、約６０℃で真空中に濃縮して、油／固体スラリー液を得た。イソプロパノール（５０ｍＬ）とヘプタン（１５ｍＬ）との混合物を油／固体スラリー液に加え、真空中で濃縮して、薄黄色固体を得た。イソプロパノール（９０ｍＬ）を固体に加え、約６０℃に加熱し、約１時間混合した。混合物を撹拌しながら室温に冷却し、固体を濾別し、ヘプタン（４０ｍＬ）で濯ぎ、真空乾燥器中約５０℃で終夜乾燥した。２バッチを合わせて、ｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメート（１２．８７ｇ）を薄黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ１０．１１（ｓ，１Ｈ）、８．７７（ｓ，１Ｈ）、８．１６（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９－７．９２（ｍ，２Ｈ）、７．４０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、６．８３（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．３２（ｓ，３Ｈ）、１．４６（ｓ，９Ｈ）。

【１５６５】

ステップＤ：５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－アミン

【１５６６】

【化４７９】



【１５６７】

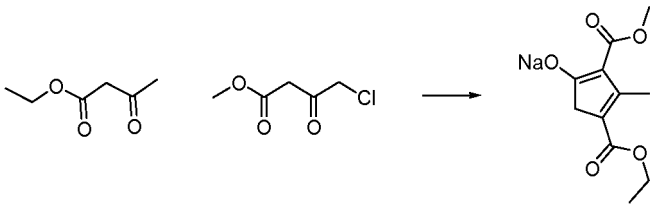
ｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメート（１４．０ｇ、３６．０ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン（２８ｍＬ）を、磁気撹拌子を含む５００ｍＬ丸底フラスコに仕込んだ。リン酸（１０当量、８５％、２０．８ｍｌ、３６０ｍｍｏｌ）を針と注射器により約５分かけて加えた。加えた時点で、沸騰し、固体が生成した。得られたスラリ液を約６５℃（浴温）に加熱し、温度が到達した時点で全ての固体が溶解した。約１時間後、出発物は存在していなかった。熱反応混合物をテトラヒドロフラン（１１５ｍＬ）で希釈し、次いで溶液を室温に冷却した。リン酸三カリウム（３５．３ｇ、３６０ｍｍｏｌ）の水（１４５ｍＬ）中溶液を調製し、激しく撹拌しながら約２０分かけて混合物に加えた。２相混合物を分液漏斗にＴＨＦおよび水を用いて移した。層を分離し、有機層を５００ｍＬ丸底フラスコに移した。水（１００ｍＬ）をフラスコに加え、有機物を減圧下に除去する。これは固体の水中懸濁液になり、これを約３０分間スラリー化した。固体を真空濾過により単離し、真空乾燥器中に置いて約１６時間乾燥した（乾燥器温度約５０℃）。５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－アミンを灰白色固体として単離した（１０．１ｇ、９７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）δ７．８８－７．８４（ｍ，３Ｈ）、７．６４（ｓ，１Ｈ）、７．３９（ｄ，Ｊ＝８．４，２Ｈ）、６．５５（ｄ，Ｊ＝４．０，１Ｈ）、６．３１（ｓ，２Ｈ）、２．３３（ｓ，３Ｈ）

【１５６８】

ステップＥ：ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－２－（メトキシカルボニル）－３－メチルシクロペンター１，３－ジエノレート

【１５６９】

【化４８０】



【１５７０】

１２Ｌ丸底フラスコ中、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、１５９ｇ、３９８５ｍｍｏｌ）を撹拌した無水ＴＨＦ（４００４ｍＬ）に少しずつ加えて、灰色懸濁液を得た。混合物を氷／塩浴中で約５℃に冷却した後、無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のアセト酢酸エチル（５０６ｍＬ、３９８５ｍｍｏｌ、Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ）を添加漏斗により約１時間かけて滴下添加し、その間温度は約１８℃に徐々に上がった。添加完了後、反応物を周囲温度で約１時間撹拌し、次いでメチル４－クロロアセトアセテート（２３０ｍＬ、１９９３ｍｍｏｌ、Ｏａｋｗｏｏｄ）の無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）中溶液を添加漏斗により約１時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約２時間撹拌し、次いで約５０℃で約１６時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。オレンジ色固体を約５℃に冷却し、氷／水混合物（２Ｌ）を加えた。懸濁液を回転蒸発器上で真空にせずに約３０分間回転させることにより混合した。固体を濾取し、氷－冷水（７５０ｍＬ）で洗浄した。ほとんどの

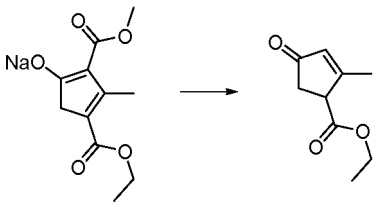
溶媒（約９０％）を除去した時点で直ぐに、湿った固体をＭｅＣＮ（７５０ｍＬ）で摩砕し、約３０分間撹拌し、次いで固体を濾取し、Ｅｔ２Ｏ（２×５００ｍＬ）で洗浄した。固体を空気中で約１６時間、次いで真空中約５５℃で乾燥して、ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－２－（メトキシカルボニル）－３－メチルシクロペンター１，３－ジエノレート（４８５ｇ、９８％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．９５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．４８（ｓ，３Ｈ）、２．６９（ｑ，Ｊ＝２．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．４７（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ、３Ｈ）、１．１５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【１５７１】

ステップＦ：エチル２－メチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート

【１５７２】

【化４８１】



【１５７３】

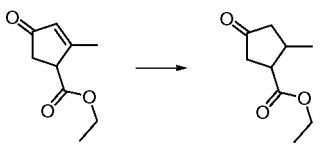
５Ｌ丸底フラスコ中、トルエン（１２００ｍＬ）および水（１２００ｍＬ）中のナトリウム４－（エトキシカルボニル）－２－（メトキシカルボニル）－３－メチルシクロ－ペンター１，３－ジエノレート（４８５ｇ、１９５４ｍｍｏｌ）、ＫＣｌ（２０４ｇ、２７３６ｍｍｏｌ、ＪＴ　Ｂａｋｅｒ）およびＡｃＯＨ（３９２ｍＬ、６８３９ｍｍｏｌ、ＪＴ　Ｂａｋｅｒ）を約６時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度に約１６時間冷却した。次いで反応混合物を１２Ｌフラスコに注ぎ入れ、水（３Ｌ）で希釈した。固体のＮａＨＣＯ$_{3}$（４５０ｇ、５．３ｍｏｌ）を撹拌しながら約１時間かけて注意深く少しずつ加えた。更に約３０分間撹拌した後、塩基性の水相を分離し、更にＥｔ２Ｏ（４×４００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（４×５００ｍＬ）および飽和ブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_{4}$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して黄色油を得、これを真空蒸留（約９２－９４℃、約０．４ｍｍＨｇで）により精製して、エチル２－メチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（２２９ｇ、６９％）を黄色油として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．０４－６．０１（ｍ，１Ｈ）、４．２６－４．１７（ｍ，２Ｈ）、３．６７（ｍ，１Ｈ）、２．７２（ｍ，１Ｈ）、２．６２（ｍ，１Ｈ）、２．１６（ｓ，３Ｈ）、１．３２－１．２７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【１５７４】

ステップＧ：エチル２－メチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート

【１５７５】

【化４８２】



【１５７６】

ＥｔＯＡｃ（５８０ｍＬ）を、窒素雰囲気下約０℃で１０重量％Ｐｄ／Ｃ（７．６ｇ、７．１ｍｍｏｌ）を仕込んだ丸底フラスコに加えた。冷却浴を除去し、エチル２－メチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（６０．０ｇ、３５７ｍｍｏｌ）を加えた。水素ガスを約５分間混合物に吹き込み、次いで混合物を水素雰囲気（１気圧）下約４８時間撹拌した。水素源を除去し、混合物を窒素で約５分間吹き込み、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過した。濾過ケーキをＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で濯いだ。濾液を減圧下に濃縮して、エチル２－メチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレ

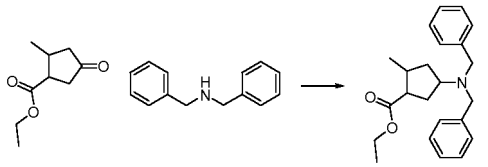
ート（５９．９ｇ、９９％）を黄色液体として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．２３－４．１４（ｍ，２Ｈ）、３．１８（ｄｄｄ，Ｊ＝５．６，６．８，８．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．７３－２．６５（ｍ，１Ｈ）、２．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝１．７，５．５，１８．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．４２－２．２９（ｍ，２Ｈ）、２．１５（ｄｄｄ，Ｊ＝１．７，７．９，１８．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．２９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）、１．０７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）。

【１５７７】

ステップＨ：エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボキシレート

【１５７８】

【化４８３】



【１５７９】

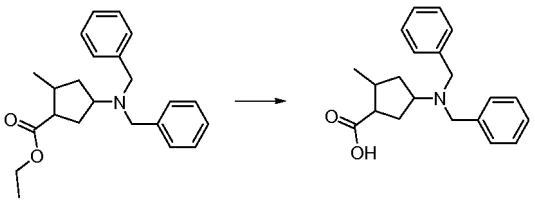
丸底フラスコに、エチル２－メチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（１０．０ｇ、５８．８ｍｍｏｌ）およびＤＣＥ（１８０ｍＬ）を仕込んだ。溶液を約０℃に冷却し、ＡｃＯＨ（５．７ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）およびジベンジルアミン（１１．３ｍＬ、５８．８ｍｍｏｌ）を滴下添加すると、濃厚懸濁液が形成した。反応混合物を約１０℃に加温し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（２１．２ｇ、１００ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、反応混合物を周囲温度で約２０時間撹拌した。反応混合物を撹拌した飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（３００ｍＬ）中にゆっくり注ぎ入れ、約２０分間撹拌した。層を分離し、水相をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で脱水し、減圧下に濃縮した。粗製の黄色油をヘプタン中０－３０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボキシレート（１５．５ｇ、７５％）を無色油として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ピリジン－ｄ$_{5}$）δ７．５３（ｄｄ，Ｊ＝０．９，７．９Ｈｚ、４Ｈ）、７．４３－７．３５（ｍ，４Ｈ）、７．３３－７．２５（ｍ，２Ｈ）、４．２２－４．０６（ｍ，２Ｈ）、３．７９（ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．７０（ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．３４－３．２２（ｍ，１Ｈ）、２．７６（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１６．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．２５－２．１３（ｍ，１Ｈ）、２．０９－１．９４（ｍ，２Ｈ）、１．８８－１．７９（ｍ，１Ｈ）、１．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，２２．５Ｈｚ、１Ｈ）、１．１６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）、０．９８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）。

【１５８０】

ステップＩ：４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸

【１５８１】

【化４８４】



【１５８２】

エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボキシレート（３．６５ｇ、１０．３８ｍｍｏｌ）をＨＣｌ（６Ｎ水溶液、２０ｍＬ）と１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）との混合物に溶解し、得られた混合物を約６０℃で約７２時間加熱した。有

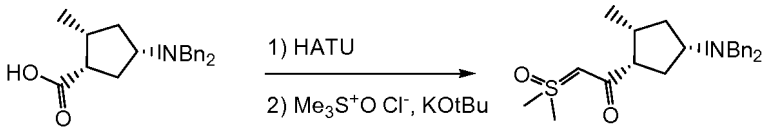
機溶媒を減圧下に除去した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（４０ｍＬ）を加えることにより水相を中和し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機相をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸（３．３ｇ、９８％）を白色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝１．６６分；ＭＳｍ／ｚ３２４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１５８３】

ステップＪ：２－（２－メチル－４－（ジベンジルアミノ）シクロペンチル）－ジメチルスルホキソニウム－２－オキソ－エチリド

【１５８４】

【化４８５】



【１５８５】

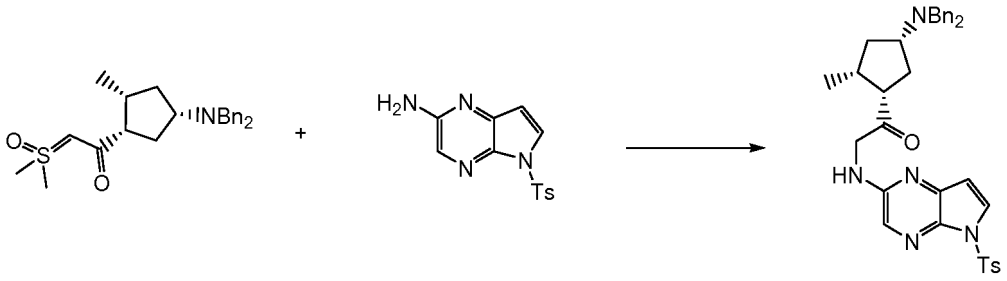
塩化トリメチルスルホキソニウム（２６．１ｇ、１９８ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（２０２ｍｌ）およびカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２３．３５ｇ、２０２ｍｍｏｌ）を、窒素ブランケット下５００ｍＬジャケット付フラスコに加えた。懸濁液を約６５℃で約２時間撹拌した後、約０℃に冷却した。分離フラスコ中、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸（２１．４ｇ、６６．２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１３４ｍｌ）に溶解した。ＨＡＴＵ（３１．４ｇ、８３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１１．５３ｍｌ、８３ｍｍｏｌ）を加え、溶液を約４時間混合した。硫黄イリド懸濁液を約０と－５℃との間に維持しながら、活性化エステル溶液を濾過し、次いでイリド懸濁液に約３時間かけて滴下添加した。得られた鮮黄色懸濁液を約５℃で約８時間撹拌した。水（３４０ｍＬ）およびＴＨＦ（３０ｍＬ）を加え、混合物を約２５℃で約３０分間撹拌する。塩化ナトリウム水溶液（１５重量／容量％、６０ｍＬ）を溶液に加え、層を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ水溶液（１５重量／容量％、３×１００ｍＬ）で洗浄した。溶液を濃縮し、粗製の油をメタノール（１５０ｍＬ）に溶解し、水（１５０ｍＬ）をスラリー液に加え、これを周囲温度で約１時間撹拌した後、約１０℃に冷却し、終夜撹拌した。白色固体を濾過し、冷却した１：１ＭｅＯＨ／Ｈ２Ｏ（２０ｍＬ）および水（６０ｍＬ）で洗浄した。固体を真空乾燥器中で乾燥して、２－（２－メチル－４－（ジベンジルアミノ）シクロペンチル）－ジメチルスルホキソニウム－２－オキソ－エチリド（２３．８ｇ、収率９０％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ７．３０（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．０，１０．７，４．６Ｈｚ、８Ｈ）、７．２１－７．１４（ｍ，２Ｈ）、４．６７（ｓ，１Ｈ）、３．７１－３．５２（ｍ，４Ｈ）、３．３９（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、６Ｈ）、３．１３－２．９９（ｍ，１Ｈ）、２．４８－２．３９（ｍ，１Ｈ）、２．０５－１．８４（ｍ，２Ｈ）、１．８２－１．６６（ｍ，２Ｈ）、１．４３－１．３０（ｍ，１Ｈ）、０．９０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）。

【１５８６】

ステップＫ：１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン

【１５８７】

【化４８６】



【１５８８】

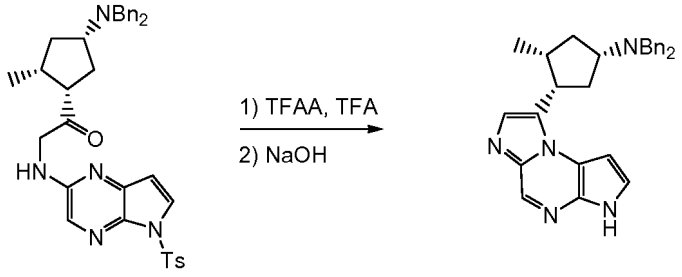
４０ｍＬバイアルに、２－（２－メチル－４－（ジベンジルアミノ）シクロペンチル）－ジメチルスルホキソニウム－２－オキソ－エチリド（４．０２ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）、５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－アミン（２．９２ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）およびクロロ（１，５－シクロオクタジエン）イリジウム（Ｉ）２量体（０．１７ｇ、０．３ｍｍｏｌ、Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ）を加えた。反応容器をN_2で約１０分間パージした。反応容器に、脱気したCH_3Cl（１３ｍＬ）を注射器により加えた。反応混合物をN_2で約１０分間パージし、N_2雰囲気下約７０℃で約６８時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却した。ヘプタン中０－２５％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより反応混合物を精製して、１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン（８．６１ｇ、５６％）を黄褐色発泡体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ７．９１－７．８０（ｍ，４Ｈ）、７．４２－７．３４（ｍ，２Ｈ）、７．３３－７．２３（ｍ，９Ｈ）、７．２１－７．１３（ｍ，２Ｈ）、６．５２（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．２３－４．０４（ｍ，２Ｈ）、３．６３－３．４８（ｍ，４Ｈ）、３．１９－３．０９（ｍ，１Ｈ）、３．０８－２．９９（ｍ，１Ｈ）、２．３２（ｓ，３Ｈ）、２．２９－２．１８（ｍ，１Ｈ）、１．９４－１．７１（ｍ，３Ｈ）、１．３７－１．２３（ｍ，１Ｈ）、０．８６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、３Ｈ）。

【１５８９】

ステップＬ：（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタンアミン

【１５９０】

【化４８７】



【１５９１】

２５０ｍＬ丸底フラスコに、アセトニトリル（６０ｍｌ）中の１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン（１１．２ｇ、１７．５１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を氷浴で冷却し、ＴＦＡ（２．７０ｍｌ、３５．０ｍｍｏｌ）およびＴＦＡＡ（２４．４６ｍｌ、１７５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を加温し、約４０℃で約４２時間撹拌した。次いで反応物を氷浴中で冷却し、メタノール（７ｍＬ）でクエンチした。周囲温度に加温し、約１時間撹拌した後、これを酢酸エチル（１

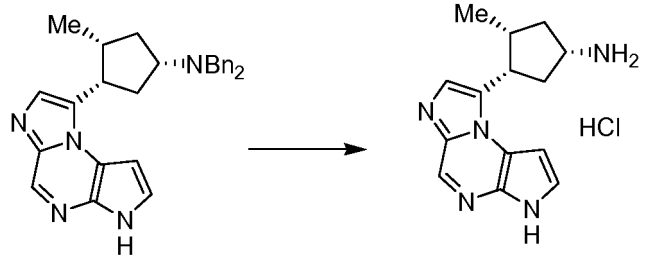
００ｍＬ）および炭酸ナトリウム水溶液（１０重量／容量％、２００ｍＬ）に注ぎ入れた。層を分離し、有機層を濃縮した。残渣をＴＨＦ（１２０ｍｌ）に溶解し、２Ｎ水酸化ナトリウム（３５．０ｍｌ、７０．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約６０℃に加温し、約１６時間撹拌する。周囲温度に冷却した後、２－メチル－テトラヒドロフラン（１００ｍＬ）およびブライン（１００ｍＬ）を加え、層を分離した。水層を２－メチル－テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を濃縮し、ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）に溶解し、活性炭（５００ｍｇ）で約１時間処理した。活性炭を濾別し、エタノールを減圧下に除去した。残渣を$CHCl_3$（５０ｍＬ）に溶解し、約５０℃に加温し、ヘプタン（５０ｍＬ）を加えた。周囲温度に冷却した後、生成物を集め、１：２$CHCl_3$：ヘプタン（３０ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥器中で乾燥して、（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタンアミンを黄褐色固体として得た（５．１ｇ、６７％）^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ１２．１８（ｓ，１Ｈ）、８．５２（ｓ，１Ｈ）、７．６０（ｓ，１Ｈ）、７．４４－７．２９（ｍ，８Ｈ）、７．２２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、６．８４（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．８６（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，８．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．７７－３．５９（ｍ，４Ｈ）、３．４１－３．１７（ｍ，２Ｈ）、２．６４－２．５３（ｍ，１Ｈ）、２．３２－２．０６（ｍ，３Ｈ）、１．４９－１．３０（ｍ，１Ｈ）、０．４０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）。

【１５９２】

ステップＭ：（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタンアミン塩酸塩

【１５９３】

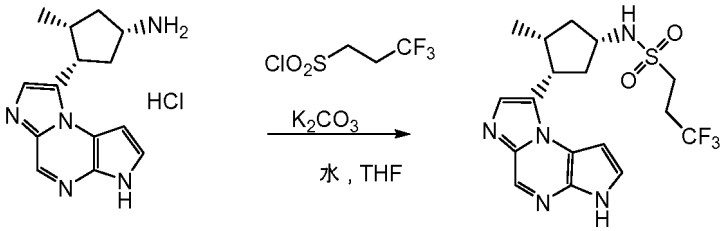
【化４８８】



【１５９４】

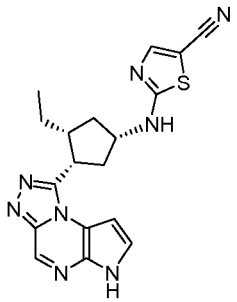
１．８Ｌステンレス鋼圧力瓶に、（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタンアミン（４９ｇ、１１２ｍｍｏｌ）、１０％Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（２０ｇ、Ｊｏｈｎｓｏｎ　Ｍａｔｈｅｙ）およびエタノール（７５０ｍｌ）を窒素下で加えた。反応器を窒素次いで水素でパージした。容器を水素で約３０ｐｓｉｇに加圧した。混合物を約５０℃で約２２時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応物をガラス繊維フィルターを含むブフナー漏斗に通して濾過して触媒を除去した。濃ＨＣｌ（１２Ｍ、１６．７ｍＬ）を加え、減圧下に濃縮した。残渣をエタノール（１００ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に懸濁し、固体を濾取し、１：１ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥器中で乾燥して、（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタンアミン塩酸塩を灰白色固体として得た（３３．３ｇ、８６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ１３．１１（ｓ，１Ｈ）、８．９０（ｓ，１Ｈ）、８．６５－８．４２（ｍ，４Ｈ）、７．８８（ｔ，Ｊ＝３．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｓ，１Ｈ）、４．２０（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，８．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．７５－３．５２（ｍ，１Ｈ）、２．７７－２．６３（ｍ，１Ｈ）、２．６１－２．５２（ｍ，１Ｈ）、２．３３（ｄｄｄ，Ｊ＝３１．４，１７．８，８．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．５４（ｄｔ，Ｊ＝１２．７，６．４Ｈｚ、１Ｈ）、０．５０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）。

【１５９５】
ステップＮ：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド
【１５９６】
【化４８９】



【１５９７】
２Ｌフラスコに、（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタンアミン塩酸塩（２４８．０ｇ、７３３ｍｍｏｌ）、水（１２４０ｍｌ）、ＴＨＦ（１２４ｍｌ）および活性炭（２４．１２ｇ）を加え、約１０分間撹拌する。得られた混合物をセライトを通して濾過し、水（１００ｍＬ）とＴＨＦ（２４ｍＬ）との混合物で濯いだ。炭酸カリウム（６６８ｇ、４８３６ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（１７３６ｍｌ）を加え、３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（３１５ｇ、１５２４ｍｍｏｌ、Ｍａｔｒｉｘ）のＴＨＦ（６２０ｍｌ）中溶液を約１時間かけて加えた。周囲温度に冷却した後、層を分離し、水層をＴＨＦ（５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を塩化アンモニウム水溶液（３×１００ｍＬ）で洗浄し、およそ１Ｌに濃縮した。水（１７７０ｍＬ）を約５０℃でゆっくり加え、スラリー液を約２３℃に冷却した。固体を濾取し、水中３５％ＴＨＦ（７５０ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥器中で乾燥した。粗製物をＭｅＯＨ（４．５Ｌ）に溶解し、活性炭（２８．３ｇ）で処理した。セライトを通して濾過し、ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）で濯いだ後、溶液を減圧下に濃縮しておよそ１Ｌにし、水（８００ｍＬ）を約５０℃でゆっくり加え、次いで３５℃に冷却し、更に水（３６０ｍＬ）を加えた。生成物を濾取し、１：１ＭｅＯＨ：水（２×３５０ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥器中で乾燥して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（２１５．３ｇ、７１％）を白色結晶性固体として得た（ｍ．ｐ．２２５℃）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ１１．９９（ｂｓ，１Ｈ）、８．３０（ｓ，１Ｈ）、７．４０（ｂｓ，１Ｈ）、７．３８（ｓ，１Ｈ）、７．２７－７．０７（ｍ，１Ｈ）、６．６２（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．７５（ｄｔ，Ｊ＝１０．１，７．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．７０－３．５５（ｍ，１Ｈ）、３．１５－３．０２（ｍ，２Ｈ）、２．６１－２．４０（ｍ，２Ｈ）、２．４０－２．２９（ｍ，１Ｈ）、２．２３（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，６．９Ｈｚ、１Ｈ）、２．１６－２．０３（ｍ，１Ｈ）、１．９４－１．７７（ｍ，１Ｈ）、１．２０－０．９９（ｍ，１Ｈ）、０．１７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）。
【１５９８】
実施例番号８＊：２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）チアゾール－５－カルボニトリル
【１５９９】

【化４９０】

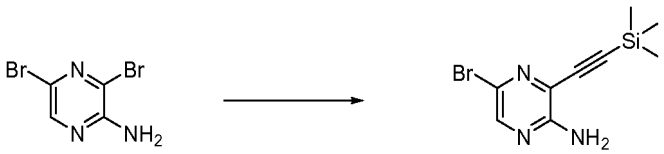


【１６００】

ステップＡ：５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン

【１６０１】

【化４９１】



【１６０２】

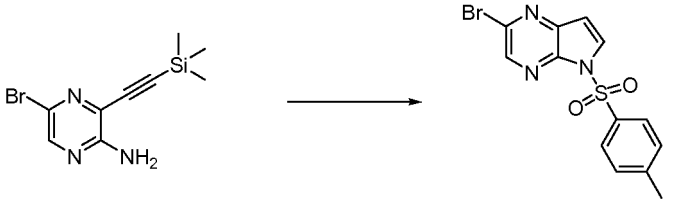
３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１２５ｇ、４９４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２０７．０ｍＬ、１４８３ｍｍｏｌ）およびヨウ化（Ｉ）銅（０．９４１ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２５５ｍＬ）中溶液に、$PdCl_2(PPh_3)_2$（３．４７ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約－５－０℃に冷却し、（トリメチルシリル）アセチレン（６５．０ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５７ｍＬ）中溶液を約１５分かけて滴下添加した。反応混合物を約－５－０℃で約１．５時間撹拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでＴＨＦで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色－オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃、４００ｍＬ）で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃；２×６０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（１２４ｇ、９３％、純度９３％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５１分；ＭＳｍ／ｚ：２７０、２７２$(M+H)^+$。

【１６０３】

ステップＢ：２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【１６０４】

【化４９２】



【１６０５】

５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（３．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．５７７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を約０℃で３回に分けて加えた。約１５分後、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（２．７５ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約１６時間後、反応混合物を氷冷水（１２０ｍＬ）上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭで溶離

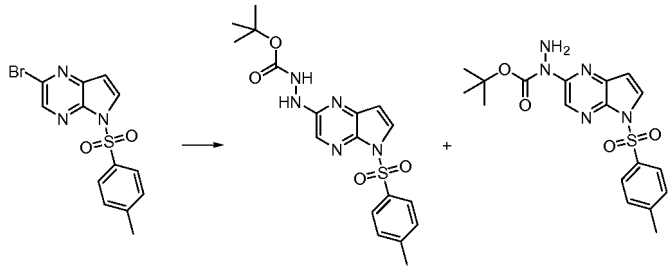
するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．１６ｇ、５２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．５８分；ＭＳｍ／ｚ：３５２、３５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６０６】

ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート

【１６０７】

【化４９３】



【１６０８】

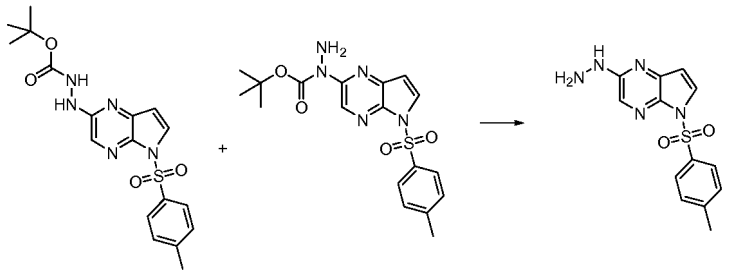
フラスコに、$Pd_2(dba)_3$（３．９０ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－（２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスファン（３．６２ｇ、８．５２ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（４５３ｍＬ）を加えた。触媒－リガンド混合物を真空／窒素パージ（３回）により脱気し、約８０℃で約１０分間加熱した。次いで２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３０．０ｇ、８５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルヒドラジンカルボキシレート（１６．９ｇ、１２８ｍｍｏｌ）およびＮａＯｔ－Ｂｕ（１２．２８ｇ、１２８ｍｍｏｌ）を加えた。更に真空／窒素パージ後、反応物を約８０℃で加熱した。約５０分後、反応混合物を周囲温度に冷却し、シリカゲルのパッド（高さ６ｃｍ×直径６ｃｍ）を通して濾過し、セライト（登録商標）（高さ１ｃｍ×直径６ｃｍ）を上に乗せ、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で洗浄した。水（３００ｍＬ）を濾液に加え、有機層を分離した。水層を更にＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NH_4Cl水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液およびブライン（それぞれ４００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油（４５ｇ）を得た。茶褐色油をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に溶解し、シリカゲル（２００ｇ）を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、ヘプタン中２５－６５％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート［主要な位置異性体］とｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート［少量の位置異性体］との混合物（１８．８ｇ、５０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．４７分；ＭＳｍ／ｚ：４０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６０９】

ステップＤ：２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【１６１０】

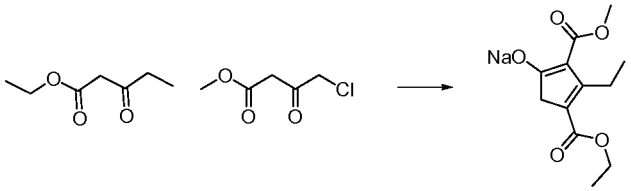
【化４９４】



【１６１１】
ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート（４９．２ｇ、１２２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２９０ｍＬ）中混合物に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ、２２６ｍＬ、９０２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約６０℃で約２．５時間加熱し、次いで約１５－２０℃に冷却した。固体を真空濾過により集め、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で洗浄し、次いでEt_2O（６０ｍＬ）で摩砕し、真空濾過により集め、真空下に一定重量になるまで乾燥して、固体３５．６ｇを得た。固体を、飽和$NaHCO_3$水溶液とＥｔＯＡｃとの混合物（１：１、４００ｍＬ）と共に撹拌した。約１時間後、固体を真空濾過により集め、氷冷水（３×３０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥器中で一定重量になるまで乾燥して、２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジンを黄褐色固体として得た（２１．２ｇ、５７％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８８分；ＭＳｍ／ｚ：３０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６１２】
ステップＥ：ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート

【１６１３】
【化４９５】

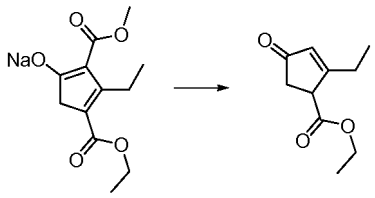


【１６１４】
丸底フラスコにＴＨＦ（１．５Ｌ）を仕込み、続いてＮａＨ（鉱油中６０％分散液、７０．０ｇ、１．７５ｍｏｌ）を少しずつ加えた。更にＴＨＦ（５００ｍＬ）を加え、得られた混合物を約－１０℃に冷却し、内温を約１０℃未満に維持するために、エチルプロピオニルアセテート（２５０ｍＬ、１．８０ｍｏｌ）を約１時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約０．５時間撹拌して、透明黄色溶液を得、メチル４－クロロアセトアセテート（１００ｍＬ、０．８８ｍｏｌ）を約５分かけて滴下添加した。得られた混合物を約５０℃で約１９時間加熱して、赤味がかったオレンジ色懸濁液を得た。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮し、得られた液をビーカーに移し、水（３５０ｍＬ）で希釈した。混合物を氷浴中約２時間撹拌した。固体を真空濾過により集め、濾過ケーキを水（１５０ｍＬ）で濯ぎ、真空下に約１時間乾燥した。固体をEt_2O（１．５Ｌ）に懸濁し、濾過し、Et_2O（１．５Ｌ）で洗浄し、真空下に乾燥した。得られた固体をトルエン（１Ｌ）で共沸して固体を得、これをEt_2O（１Ｌ）に再度懸濁し、真空濾過により集めた。濾過ケーキをEt_2O（５００ｍＬ）で洗浄し、真空下に乾燥して、ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート（２０４．２ｇ、８９％）をベージュ色固体として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ３．９４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．４６（ｓ，３Ｈ）、３．０４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．６６（ｓ，２Ｈ）、１．１３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）、０．９９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ、３Ｈ）。

【１６１５】
ステップＦ：エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート

【１６１６】

【化４９６】



【１６１７】

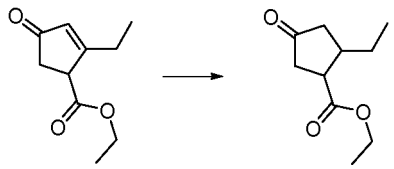
５Ｌ丸底フラスコに、ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート（３１６ｇ、１２０５ｍｍｏｌ）、ＫＣｌ（１２６ｇ、１６８７ｍｍｏｌ、ＪＴ－Ｂａｋｅｒ）、ＡｃＯＨ（２４１ｍＬ、４２１８ｍｍｏｌ、ＪＴ－Ｂａｋｅｒ）、トルエン（１８５０ｍＬ）および水（１３０ｍＬ）を仕込んだ。反応物を約６時間加熱還流し、次いで周囲温度に冷却し、$NaHCO_3$（８重量／容量％水溶液、３．５Ｌ）を滴下添加した。得られた２相混合物をＭＴＢＥ（２×１．５Ｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１Ｌ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、粗製物１９１ｇを得、これを真空蒸留（９７－９９℃、０．６００ｍｍＨｇ）により精製して、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（１６０ｇ、６９％）を得た：^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ６．０４（ｍ，１Ｈ）、４．２６－４．１５（ｍ，２Ｈ）、３．７６－３．６９（ｍ，１Ｈ）、２．７５－２．５７（ｍ，２Ｈ）、２．５６－２．４４（ｍ，２Ｈ）、１．３２－１．２６（ｍ，３Ｈ）、１．２３－１．１８（ｍ，３Ｈ）。

【１６１８】

ステップＧ：エチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート

【１６１９】

【化４９７】



【１６２０】

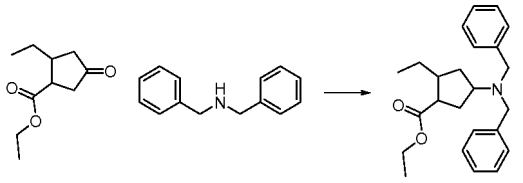
丸底フラスコに１０重量％Ｐｄ／Ｃ（１０ｇ、９．４ｍｍｏｌ）を仕込んだ。フラスコを約０℃に冷却し、ＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）を窒素雰囲気下に加えた。冷却浴を除去し、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（４７．８ｇ、２６３ｍｍｏｌ）を加えた。水素ガスを約５分間混合物に吹き込み、次いで混合物を水素雰囲気下約４８時間撹拌した。水素源を除去し、混合物を窒素で約５分間吹き込み、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過した。濾過ケーキをＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）で濯いだ。濾液を減圧下に濃縮して、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（約９：１混合物ｃｉｓ：ｔｒａｎｓ）（４８．０ｇ、９９％）を黄色液体として得た：^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ４．２３－４．１０（ｍ，２Ｈ）、３．２２（ｍ，１Ｈ）、２．５９－２．５０（ｍ，１Ｈ）、２．４４－２．２８（ｍ，３Ｈ）、２．２６－２．１６（ｍ，１Ｈ）、１．５８－１．４６（ｍ，１Ｈ）、１．４１－１．３０（ｍ，１Ｈ）、１．３０－１．２３（ｍ，３Ｈ）、１．０２－０．９１（ｍ，３Ｈ）。

【１６２１】

ステップＨ：エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート

【１６２２】

【化４９８】



【１６２３】

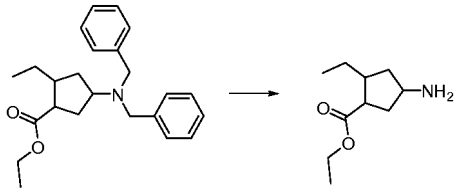
丸底フラスコに、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（９５．９ｇ、５２１ｍｍｏｌ）およびＤＣＥ（１．８Ｌ）を仕込んだ。溶液を約０℃に冷却し、ＡｃＯＨ（４５ｍＬ、７８０ｍｍｏｌ）およびジベンジルアミン（１２０ｍＬ、６２５ｍｍｏｌ）を滴下添加して、濃厚懸濁液を生成した。反応混合物を約１０℃に加温し、更にＤＣＥ（５００ｍＬ）を加えた。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（１６６ｇ、７８１ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、反応混合物を周囲温度で約２０時間撹拌した。反応混合物を撹拌した飽和$NaHCO_3$水溶液（１．５Ｌ）中にゆっくり注ぎ入れ、続いて固体の$NaHCO_3$（１７５ｇ）を少しずつ加えた。混合物を約２時間撹拌し、有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下に濃縮した。粗製の黄色油をヘプタン中０－２０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（１３６．６ｇ、７２％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝３．２６分；ＭＳｍ／ｚ：３６６（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１６２４】

ステップＩ：エチル４－アミノ－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート

【１６２５】

【化４９９】



【１６２６】

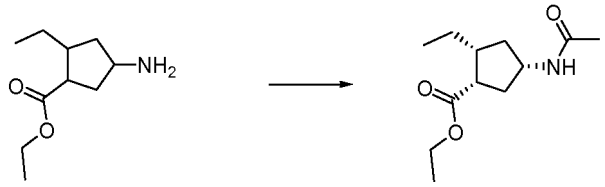
炭素担持２０重量％$Pd(OH)_2$（１２．９ｇ、１８．４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１．０Ｌ）中スラリー液を含む容器に、エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（１２９ｇ、３５２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約３０ｐｓｉの水素下約５０℃で約９０分間振盪した。水素源を除去した後、窒素雰囲気を導入し、得られた混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、エチル４－アミノ－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（６４．５ｇ、９９％）を黄色シロップ状物として得た：^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ４．０３－３．８８（ｍ，２Ｈ）、３．１７（ｍ，１Ｈ）、２．６８（ｍ，１Ｈ）、２．０９－２．０２（ｍ，２Ｈ）、２．０２－１．９４（ｍ，２Ｈ）、１．８４（ｍ，１Ｈ）、１．５８－１．４８（ｍ，１Ｈ）、１．３２－１．１８（ｍ，１Ｈ）、１．０９（ｍ，３Ｈ）、１．０３（ｍ，２Ｈ）、０．７８－０．６９（ｍ，３Ｈ）。

【１６２７】

ステップＪ：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル４－アセトアミド－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート

【１６２８】

【化５００】



【１６２９】

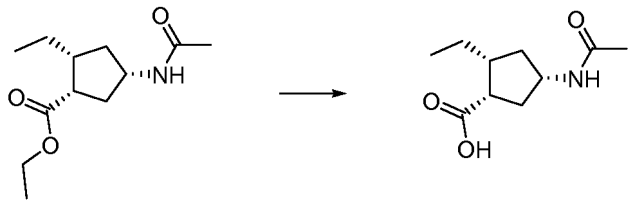
エチル４－アミノ－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（４９．０ｇ、２６４ｍｍｏｌ）のピリジン（２１４ｍＬ、２６４５ｍｍｏｌ）中溶液を約０℃に冷却した。無水酢酸（１２５ｍＬ、１３２２ｍｍｏｌ）を加え、約０℃で約１５分間撹拌を続けた。得られた溶液を周囲温度に加温し、約１２時間撹拌した。反応物を減圧下に濃縮し、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）およびＨＣｌ（１Ｎ水溶液、２００ｍＬ）を加えた。層を分離し、有機層をＨＣｌ（１Ｎ水溶液、２００ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２×２００ｍＬ）およびブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、フロリジル（登録商標）のパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ）で洗浄し、減圧下に濃縮して、灰白色固体を得（５２ｇ）、これを一般的手順ＡＡ（表２、方法２４、R_t＝８．２分、旋光度＝正）を用いることにより精製して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル４－アセトアミド－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（２０．３ｇ、３４％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８２分；ＭＳｍ／ｚ：２２８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６３０】

ステップＫ：（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－アセトアミド－２－エチルシクロペンタンカルボン酸

【１６３１】

【化５０１】



【１６３２】

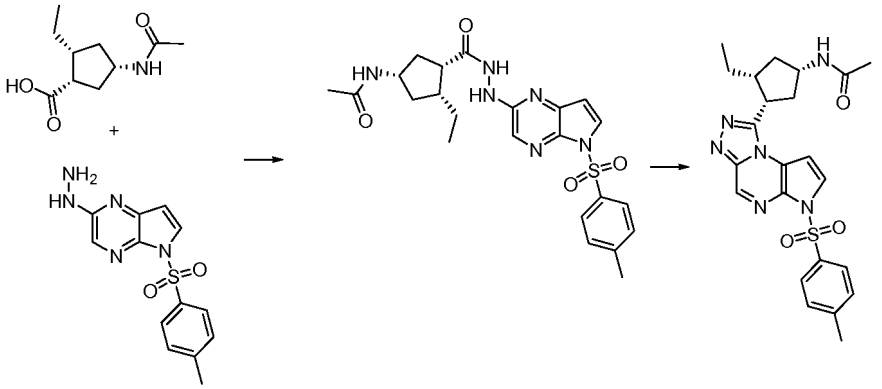
（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル４－アセトアミド－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（９．４４ｇ、４１．５ｍｍｏｌ）を含むフラスコに、ＮａＯＨ（２Ｎ水溶液、１４１ｍＬ、２８２ｍｍｏｌ）を加えた。周囲温度で約１２時間撹拌した後、６Ｎ　ＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）を加えることにより反応物を約ｐＨ１に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製の（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－アセトアミド－２－エチルシクロペンタンカルボン酸（７．２５ｇ、８８％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．５１分；ＭＳｍ／ｚ：２００（Ｍ－Ｈ）$^+$。

【１６３３】

ステップＬ：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセトアミド

【１６３４】

【化５０２】



【１６３５】

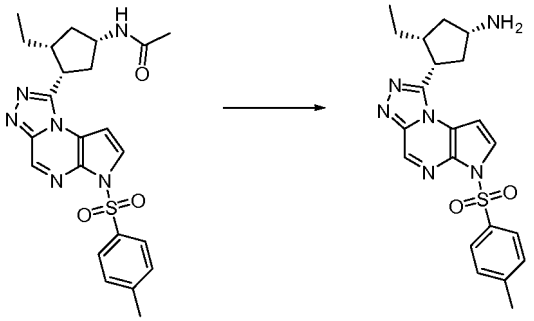
（１Ｓ、２Ｒ、４Ｓ）－４－アセトアミド－２－エチルシクロペンタンカルボン酸（３．０３ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（９０ｍＬ）中混合物に、２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（４．２０ｇ、１３．８ｍｍｏｌ、実施例番号４、ステップＤ）、ＨＡＴＵ（５．５３ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（７．７２ｍＬ、５５．４ｍｍｏｌ）を加えた。周囲温度で約２時間撹拌した後、反応物を水（６０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボニル）シクロペンチル）アセトアミド（７．０ｇ、９０％、純度８７％）を黄褐色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．９６分；ＭＳｍ／ｚ：４８５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。不純物を含むＮ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボニル）－シクロ－ペンチル）アセトアミド（９．４０ｇ、１９．４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（８ｍＬ、５８ｍｍｏｌ）および塩化チオニル（１．９ｍＬ、２７．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約８０℃で約２時間加熱し、次いで約０°Ｃに冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液およびＥｔＯＡｃ（それぞれ１００ｍＬ）を加えた。層を分離し、水層を更にＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＥｔＯＡｃ中５０－１００％ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ／Et_2NH（９０：９：１）の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセトアミド（６．００ｇ、６６％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．０３分；ＭＳｍ／ｚ：４６７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６３６】

ステップＭ：（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン

【１６３７】

【化５０３】



【１６３８】

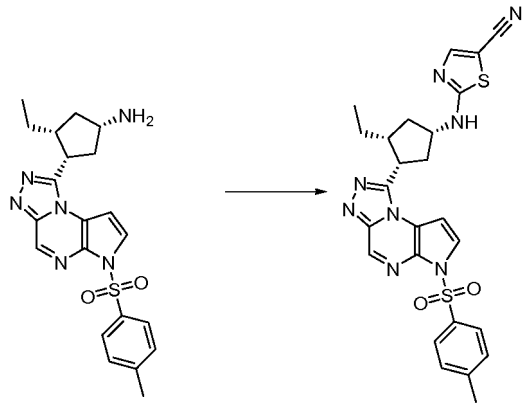
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセトアミド（６．０ｇ、１２．８６ｍｍｏｌ、実施例番号８ステップＬ）の１，４－ジオキサン（７８ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ（６Ｎ水溶液、７５ｍＬ、４５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約９５℃で約１６時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮＡＨＣＯ$_3$水溶液（１００ｍＬ）で洗浄した。水溶液部分を更にＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－１００％ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＮＨ$_4$ＯＨ（９５０：４５：５）の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン（３．０５ｇ、５６％）を黄褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝１．８５分；ＭＳｍ／ｚ：４２５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６３９】

ステップＮ：２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）チアゾール－５－カルボニトリル

【１６４０】

【化５０４】



【１６４１】

（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタンアミン（０．２０ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（１．３ｍＬ）、ＤＩＥＡ（０．３３ｍＬ、１．８８ｍｍｏｌ）および２－クロロチアゾール－５－カルボニトリル（０．０８２ｇ、０．５６ｍｍｏｌ、ＡｒｋＰｈａｒｍ）の混合物を、ＣＥＭマイクロ波中約１５０℃で約３０分（最大圧２５０ｐｓｉ、５分の最大傾斜、最大ワット３００）間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。粗製の油をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、水（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃

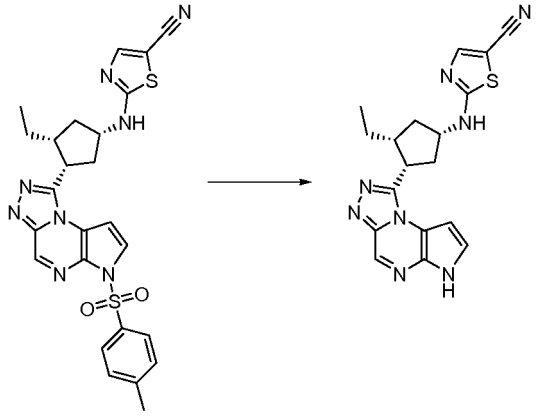
縮した。粗製混合物をＤＣＭ中０－７０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）チアゾール－５－カルボニトリル（０．２１ｇ、８４％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．５３分；ＭＳｍ／ｚ：５３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６４２】

ステップＯ：２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）チアゾール－５－カルボニトリル

【１６４３】

【化５０５】



【１６４４】

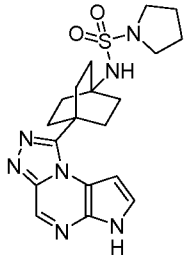
２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）チアゾール－５－カルボニトリル（０．２１ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（４．５ｍＬ）、ＥｔＯＨ（３．５ｍＬ）およびNa_2CO_3（２Ｎ水溶液、５．８ｍＬ、１５．７ｍｍｏｌ）の混合物を約５０℃で約１２時間加熱した。ＡｃＯＨ（０．３ｍＬ）を加えることにより反応混合物をｐＨ７に中和し、水（２×５ｍＬ）で洗浄し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルアミノ）－チアゾール－５－カルボニトリル（０．０９ｇ、６０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．９５分；ＭＳｍ／ｚ：３７９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６４５】

実施例番号９：Ｎ－（４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）ピロリジン－１－スルホンアミド

【１６４６】

【化５０６】

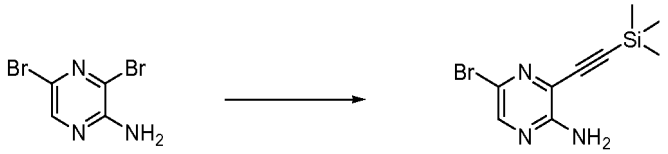


【１６４７】

ステップＡ：５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン

【１６４８】

【化５０７】



【１６４９】

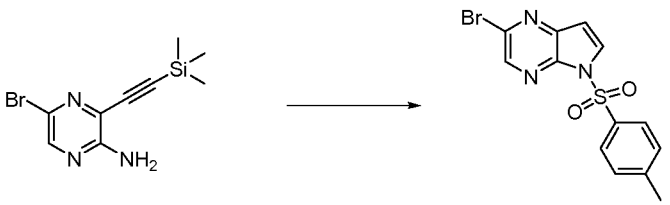
３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１２５ｇ、４９４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２０７．０ｍＬ、１４８３ｍｍｏｌ）およびヨウ化（Ｉ）銅（０．９４１ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２５５ｍＬ）中溶液に、$PdCl_2(PPh_3)_2$（３．４７ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約－５－０℃に冷却し、（トリメチルシリル）アセチレン（６５．０ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５７ｍＬ）中溶液を約１５分かけて滴下添加した。反応混合物を約－５－０℃で約１．５時間撹拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでＴＨＦで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色－オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃、４００ｍＬ）で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃；２×６０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（１２４ｇ、９３％、純度９３％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５１分；ＭＳｍ／ｚ：２７０、２７２$(M+H)^+$。

【１６５０】

ステップＢ：２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【１６５１】

【化５０８】



【１６５２】

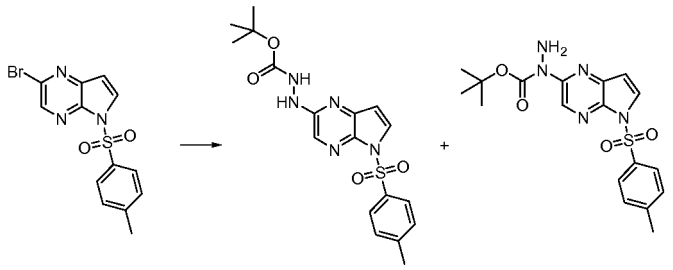
５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（３．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．５７７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を約０℃で３回に分けて加えた。約１５分後、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（２．７５ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約１６時間後、反応混合物を氷冷水（１２０ｍＬ）上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．１６ｇ、５２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．５８分；ＭＳｍ／ｚ：３５２、３５４$(M+H)^+$。

【１６５３】

ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート

【１６５４】

【化５０９】



【１６５５】

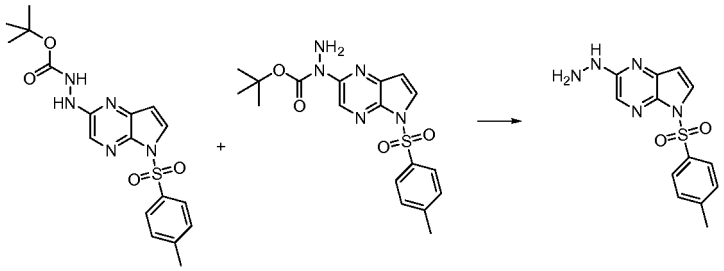
フラスコに、$Pd_2(dba)_3$（３．９０ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－（２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスファン（３．６２ｇ、８．５２ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（４５３ｍＬ）を加えた。触媒－リガンド混合物を真空／窒素パージ（３回）により脱気し、約８０℃で約１０分間加熱した。次いで２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３０．０ｇ、８５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルヒドラジンカルボキシレート（１６．９ｇ、１２８ｍｍｏｌ）およびＮａＯｔ－Ｂｕ（１２．２８ｇ、１２８ｍｍｏｌ）を加えた。更に真空／窒素パージ後、反応物を約８０℃で加熱した。約５０分後、反応混合物を周囲温度に冷却し、シリカゲルのパッド（高さ６ｃｍ×直径６ｃｍ）を通して濾過し、セライト（登録商標）（高さ１ｃｍ×直径６ｃｍ）を上に乗せ、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で洗浄した。水（３００ｍＬ）を濾液に加え、有機層を分離した。水層を更にＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NH_4Cl水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液およびブライン（それぞれ４００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油（４５ｇ）を得た。茶褐色油をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に溶解し、シリカゲル（２００ｇ）を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、ヘプタン中２５－６５％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート［主要な位置異性体］とｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート［少量の位置異性体］との混合物（１８．８ｇ、５０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．４７分；ＭＳｍ／ｚ：４０４$(M+H)^+$。

【１６５６】

ステップＤ：２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【１６５７】

【化５１０】



【１６５８】

ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ、２２６ｍＬ、９０２ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート（４９．２ｇ、１２２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２９０ｍＬ）中混合物に加えた。反応物を約６０℃で約２．５時間加熱し、次いで約１５－２０℃に冷却した。固体を真空濾過により集め、ＥｔＯＡｃ（３×

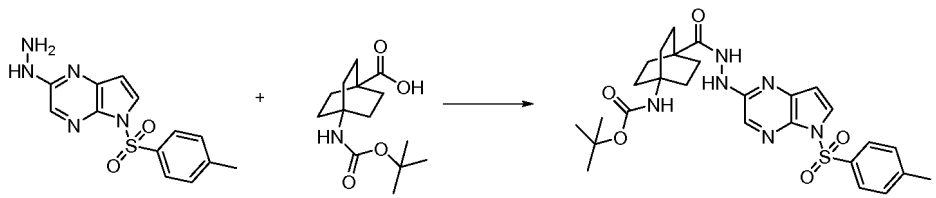
５０ｍＬ）で洗浄し、次いでＥｔ$_2$Ｏ（６０ｍＬ）で摩砕し、真空濾過により集め、真空下に一定重量になるまで乾燥して、粗製固体３５．６ｇを得た。固体を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液とＥｔＯＡｃとの混合物（１：１、４００ｍＬ）と共に撹拌した。約１時間後、固体を真空濾過により集め、氷冷水（３×３０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥器中で一定重量になるまで乾燥して、２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジンを黄褐色固体として得た（２１．２ｇ、５７％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝１．８８分；ＭＳｍ／ｚ：３０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６５９】

ステップＥ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルカルバメート

【１６６０】

【化５１１】



【１６６１】

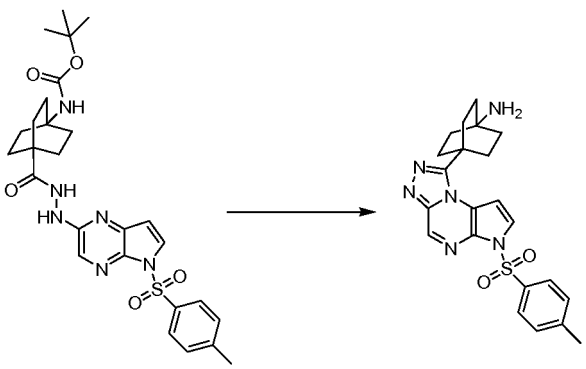
丸底フラスコに、２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３．７５ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸（３．０ｇ、１１ｍｍｏｌ、Ｐｒｉｍｅ Ｏｒｇａｎｉｃｓ）、ＨＡＴＵ（４．２３ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（６．２ｍＬ、４４ｍｍｏｌ）およびＤＣＭ（６５ｍＬ）を仕込んだ。反応混合物を周囲温度で約１６時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、生成した最初の層を分離した。残った水性エマルジョンをセライト（登録商標）を通して濾過した。濾液層を分離し、水層を更にＤＣＭ（６０ｍＬ）で抽出した。有機層を水（３×５０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルカルバメートを茶褐色非晶性固体として得た（５．３８ｇ、８７％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝２．４０分；ＭＳｍ／ｚ５５５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６６２】

ステップＦ：４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－アミン

【１６６３】

【化５１２】



【１６６４】

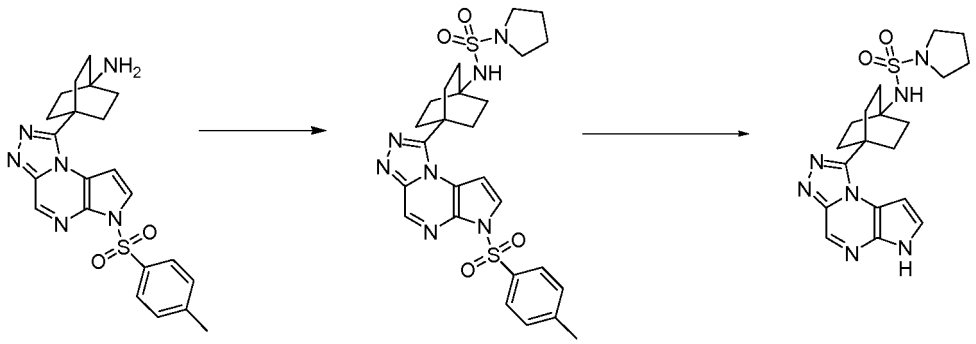
ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボニル）－ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルカルバメート（６．１ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（６．１ｍＬ、４４．０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１１０ｍＬ）中溶液に、$SOCl_2$（２．０ｍＬ、２７．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約８０℃で約２時間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄した。水溶液部分を濾過して、４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］－オクタン－１－アミンを茶褐色固体として得た（１．１７ｇ、２４％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．２８分；ＭＳｍ／ｚ：４３７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。残った濾液をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製のｔｅｒｔ－ブチル４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イルカルバメート（３．５ｇ）を得た。粗製のＢｏｃ－保護化物を１，４－ジオキサン（３８ｍＬ）に溶解し、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｎ、８ｍＬ）を加えた。反応混合物を約５０℃で約３時間加熱した。生成した沈殿物を濾過し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解し、飽和$NaHCO_3$水溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。層を分離し、有機部分を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、更に４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－アミンを茶褐色固体として得た（２．３ｇ、２ステップで５０％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．２８分；ＭＳｍ／ｚ：４３７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６６５】

ステップＧ：Ｎ－（４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）ピロリジン－１－スルホンアミド

【１６６６】

【化５１３】



【１６６７】

丸底フラスコに、ＤＭＡ（２．７５ｍＬ）中の４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－アミン（０．１２ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（０．４８ｍＬ、２．８ｍｍｏｌ）を仕込んだ。ピロリジン－１－スルホニルクロリド（０．０７ｇ、０．４１ｍｍｏｌ、Ｍａｔｒｉｘ）を滴下添加し、反応混合物を周囲温度で約１時間撹拌した。K_2CO_3（０．１９０ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を周囲温度で約１６時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。粗製物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）ピロリジン－１－スルホンアミドを得、これをＮａＯＨ（１Ｎ水溶液、１．１０ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（１ｍＬ）に溶解し、約５０℃で約１時間加熱した。粗製物を分取逆相ＨＰＬＣ（表２、方法ｌ）により精製して、Ｎ－（４－（６Ｈ－ピロロ［２，

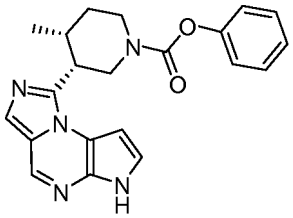
３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）ピロリジン－１－スルホンアミド（０．０４２ｇ、３７％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８１分；ＭＳｍ／ｚ４１６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６６８】

実施例番号１０＊：（３Ｒ，４Ｒ）－フェニル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレート

【１６６９】

【化５１４】

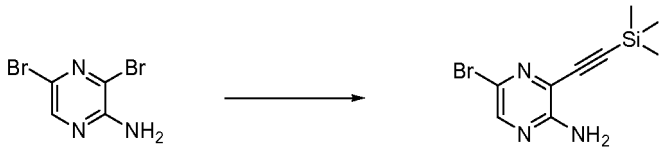


【１６７０】

ステップＡ：５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン

【１６７１】

【化５１５】



【１６７２】

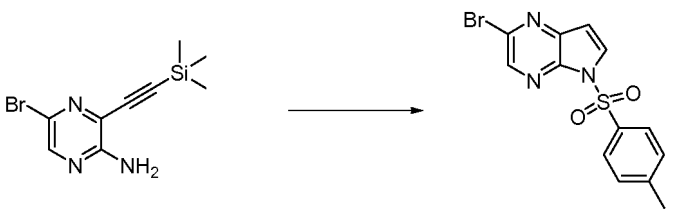
３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１２５ｇ、４９４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２０７．０ｍＬ、１４８３ｍｍｏｌ）およびヨウ化（Ｉ）銅（０．９４１ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２５５ｍＬ）中溶液に、$PdCl_2(PPh_3)_2$（３．４７ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約－５－０℃に冷却し、（トリメチルシリル）アセチレン（６５．０ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５７ｍＬ）中溶液を約１５分かけて滴下添加した。反応混合物を約－５－０℃で約１．５時間撹拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでＴＨＦで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色－オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃、４００ｍＬ）で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃；２×６０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（１２４ｇ、９３％、純度９３％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５１分；ＭＳｍ／ｚ：２７０、２７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６７３】

ステップＢ：２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【１６７４】

【化５１６】



【１６７５】

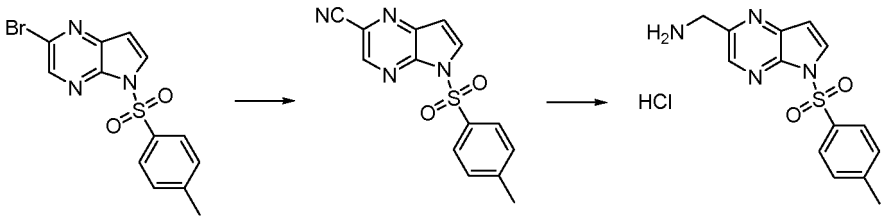
５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（３．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．５７７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を約０℃で３回に分けて加えた。約１５分後、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（２．７５ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約１６時間後、反応混合物を氷冷水（１２０ｍＬ）上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．１６ｇ、５２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．５８分；ＭＳｍ／ｚ：３５２、３５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６７６】

ステップＣ：（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩

【１６７７】

【化５１７】



【１６７８】

５Ｌ反応器に、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（９８．８ｇ、２８１ｍｍｏｌ）、亜鉛末（３．５０ｇ、５３．３ｍｍｏｌ）、パラジウム（ＩＩ）トリフルオロアセテート（４．０ｇ、１２ｍｍｏｌ）およびラセミ－２－（ジ－ｔ－ブチルホフィノ）－１，１’－ビナプチル（９．８ｇ、２４．７ｍｍｏｌ）を仕込んだ。フラスコに粉末添加装置を装着し、その中にシアン化亜鉛（１０．０ｇ、１５７ｍｍｏｌ）を仕込んで、後のステップにて添加した。約３０分を越えない時間、容器をアルゴンでパージし、次いでアルゴンでスパージしたＤＭＡ（２Ｌ）を反応器に加えた。混合物を撹拌し、アルゴン雰囲気を維持しながら約５０℃に加熱した。得られた暗茶褐色溶液を更に約９５℃に加熱し、粉体添加装置から約１５分かけてシアン化亜鉛を少しずつ加えた。約９５℃になった時点で、茶褐色混合物を更に約１６時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、塩の沈殿物を得た。混合物を濾過助剤を含むブフナー漏斗を通して濾過し、濾過ケーキをＤＭＡ（２０ｍＬ）で洗浄した。粗生成物のＤＭＡ中溶液を冷（＜１０℃）水（１６Ｌ）に加え、約３０分間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水（１Ｌ）で再度濯いだ。得られた湿潤ケーキを真空乾燥器中約５０℃で乾燥した。粗製の固体をＤＣＭ（１．５Ｌ）に溶解し、無水$MgSO_4$で更に脱水した。濾過後、溶液をシリカ（１４０ｇ）のパッドに通し、主な不純物のみがパッドを溶出してくることが検出されるまで、溶離液としてＤＣＭを用いた。溶媒を減圧下に除去し、粗製の固体をＭｅＯＨ／ＤＣＭ（４：１、粗製の固体１ｇ当たり溶媒１０容量）にて周囲温度で約５時間摩砕した。固体を濾過し、ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）で洗浄した。生成物を真空乾燥器中で乾燥して、５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニトリル（５８．８ｇ、７０％）を白色固体として得た：^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．６７（ｓ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、８．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、６．８９（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．４２（ｓ，３Ｈ）。２－Ｌの３１６－ステンレス鋼圧力反応器に、５重量％Ｐｄ／Ｃ（６３．６重量％水で湿った物質１５．４ｇ、５．６ｇ乾燥ベース、２．６ｍｍｏｌ、Ｊｏｈｎｓｏｎ Ｍａｔｔｈｅｙ Ａ５０３０３２－５）、５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニトリル（５５ｇ、１８４ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１．１Ｌ）、脱イオン水（１６５ｍＬ）、ＨＣｌ（３７重量％水溶液、３０ｍＬ、３６９ｍｍｏｌ）およびキノリン（１．１ｍＬ、９．０ｍｍｏｌ）を仕込んだ。容器をパージし、加圧し、高圧

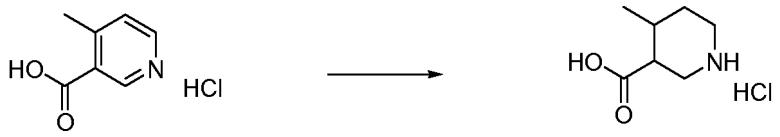
リザーバーから供給される水素４０ｐｓｉで維持した。混合物を約２５℃で激しく撹拌した。約５時間後、反応器をベントし窒素でパージして、溶解した水素のほとんどを除去し、反応混合物を濾過して触媒を除去した。反応器および触媒ケーキをＴＨＦ：水（１：１、２×４０ｍＬ）で濯いだ。合わせた濾液および濯ぎ液を濃縮し、ＥｔＯＨ（５００ｍＬ）を加え、次いで減圧下に除去した。ＥｔＯＡｃ（２×５００ｍＬ）で更に２回共沸した後、粗製残渣を減圧下に濃縮して、残渣（７６ｇ）を得、これをＥｔＯＨ（５５０ｍＬ）に懸濁し、周囲温度で約４時間撹拌した。固体を濾取し、冷ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄した。湿ったケーキを真空乾燥器中で乾燥して、（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（５１．２ｇ、８２％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）$Ｒ_t$＝１．４４分；ＭＳｍ／ｚ：３０３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６７９】

ステップＤ：４－メチルピペリジン－３－カルボン酸塩酸塩

【１６８０】

【化５１８】



【１６８１】

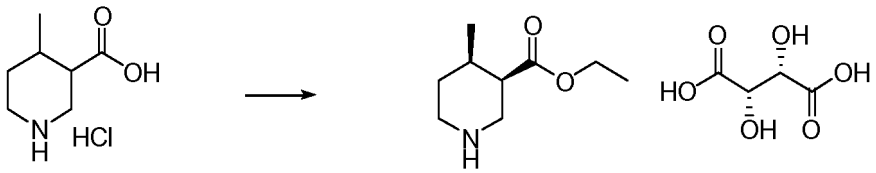
ＡｃＯＨ（３８０ｍＬ）を、４－メチルニコチン酸塩酸塩（５０．５ｇ、２９１ｍｍｏｌ、Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ）および$ＰｔＯ_2$（５．０５ｇ、２２．２ｍｍｏｌ、Ｊｏｈｎｓｏｎ　Ｍａｔｔｈｅｙ）に６００ｍＬステンレス鋼反応器中で加えた。混合物を２２０ｐｓｉの水素下周囲温度で約１４時間撹拌した。上澄み溶液をナイロン製膜を通して濾過し、触媒のみが残るまで充分なＡｃＯＨで濯いだ。濾液を減圧下に濃縮して透明油を得、これを周囲温度に冷却すると固化して、賦形剤としてＡｃＯＨを含む粗製の４－メチルピペリジン－３－カルボン酸（８８．９４ｇ、１７０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒｔ＝０．４４分；ＭＳｍ／ｚ：１４４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６８２】

ステップＥ：（３Ｒ，４Ｒ）－エチル４－メチルピペリジン－３－カルボキシレート（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシスクシネート

【１６８３】

【化５１９】



【１６８４】

ＡｃＯＨ（２：１、３００ｇ）中の粗製でラセミ体の４－メチルピペリジン－３－カルボン酸塩酸塩（７０％までの化学的純度、およそ１５：１のｃｉｓ：ｔｒａｎｓ）をＥｔＯＨ（１５００ｍＬ）に溶解し、ＨＣｌ（気体）で約１５分間スパージした。反応混合物に風船を取り付け、次いで約８５℃に加熱した。約４８時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮して、ラセミ体のエチル４－メチルピペリジン－３－カルボン酸塩酸塩（２６０ｇ）を含む濃厚シロップ状物を得た。このエステルに、$ＣＨＣｌ_3$（１０００ｍＬ）を、続いて飽和$ＮａＨＣＯ_3$水溶液（５００ｍＬ）および$ＮＨ_4ＯＨ$（１５％水溶液、５００ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、水層を$ＣＨＣｌ_3$（１０００ｍＬ）で更に抽出した。合わせた有機層を無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮して、粗製のエチル４－メチルピペリジン－３－カルボキシレート（２００ｇ）を油として得た。（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシコハク酸（１５０ｇ、１００１ｍｍｏｌ

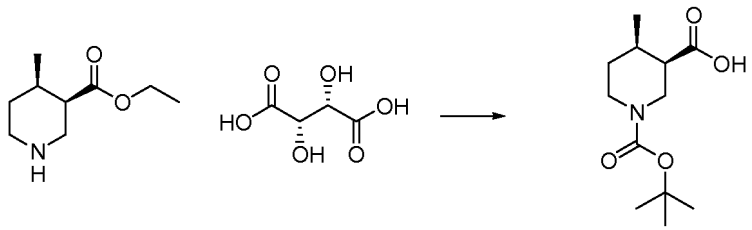
）のＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中スラリー液に、粗製のエチル４－メチルピペリジン－３－カルボキシレート（２００ｇ、１１６８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（３０００ｍＬ）中溶液を加えた。混合物を約３時間素早く撹拌し、得られた固体を濾取して、（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシコハク酸塩（２４５ｇ）（およそ１５：１のｃｉｓ：ｔｒａｎｓ、ｃｉｓ立体異性体としてエナンチオマー比＝４８：５２）を白色固体として得た。固体をＭｅＯＨ（１０００ｍＬ）に溶解し、固体が生成し始めるまでＥｔＯＡｃ（３０００ｍＬ）をゆっくり加えた。約３０分後、固体を濾取し、真空中で部分的に乾燥して、（３Ｒ，４Ｒ）－エチル４－メチルピペリジン－３－カルボキシレート（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシスクシネート（１４５ｇ）（およそ１５：１のｃｉｓ：ｔｒａｎｓ、（３Ｒ、４Ｒ）：（３Ｓ、４Ｓ）エナンチオマーとしてエナンチオマー比＝６０：４０）を含む立体的に濃縮された混合物を白色固体として得た。上記固体をＭｅＯＨ（１０００ｍＬ）に溶解し、４つのロットに分けた。それぞれのロット（２５０ｍＬ）をＭｅＯＨ（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０００ｍＬ）を、固体が生成するまで溶液に加えた。約４－１５時間後、固体を濾取し、真空中で乾燥して、部分的に分割された（３Ｒ，４Ｒ）－エチル４－メチルピペリジン－３－カルボキシレート（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシスクシネートの多数のロットを得、これらを合わせ、ＭｅＯＨ（１０００ｍＬ）に溶解し、ＥｔＯＡｃ（４０００ｍＬ）をゆっくり加えた。約１時間撹拌した後、固体を濾取して、（３Ｒ，４Ｒ）－エチル４－メチルピペリジン－３－カルボキシレート（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシスクシネート（４．５ｇ）（およそ１５：１のｃｉｓ：ｔｒａｎｓ、（３Ｒ、４Ｒ）：（３Ｓ、４Ｓ）エナンチオマーとしてエナンチオマー比＝９８：２）を得た、キラル分析用ＬＣ（表２、方法３０）少量の異性体R_t＝１２．２分；ＭＳｍ／ｚ：３４３（Ｍ＋（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシスクシネート＋Ｎａ）$^+$；主要な異性体R_t＝１０．６分；ＭＳｍ／ｚ：３４３（Ｍ＋（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシスクシネート＋Ｎａ）$^+$

【１６８５】

ステップＦ：（３Ｒ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－メチルピペリジン－３－カルボン酸

【１６８６】

【化５２０】



【１６８７】

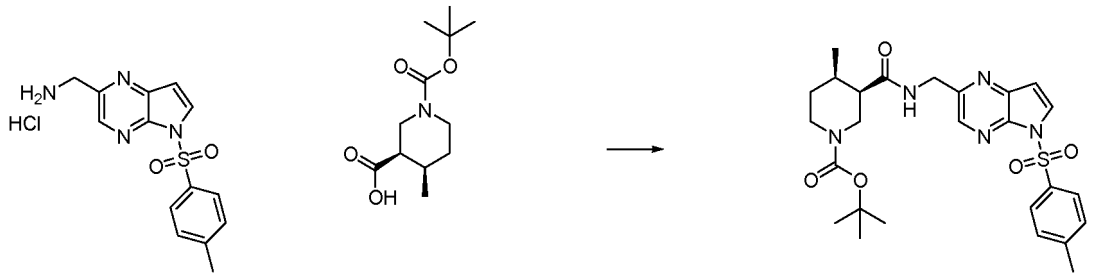
（３Ｒ，４Ｒ）－エチル４－メチルピペリジン－３－カルボキシレート（２Ｓ，３Ｓ）－２，３－ジヒドロキシスクシネート（３６．９ｇ、１１５ｍｍｏｌ）を仕込んだフラスコに、ＨＣｌの溶液（６Ｎ水溶液、１９１ｍＬ）を加えた。反応混合物を約６０℃に加熱した。約２時間後、反応混合物を約９０℃に加熱した。約４時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮した。残渣に、$NaHCO_3$（１２２ｇ、１１４８ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（３７．６ｇ、１７２ｍｍｏｌ）を、続いて１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）と水（５００ｍＬ）との混合物を加えた。約２時間後、Et_2O（５００ｍＬ）および水（５００ｍＬ）を反応混合物に加えた。ｐＨを１Ｎ ＨＣｌ水溶液を用いて約４に調節した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、白色固体を得た。固体をヘプタン中でスラリーにし、濾過して、（３Ｒ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－メチルピペリジン－３－カルボン酸（２５ｇ、８９％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．９０分；ＭＳｍ／ｚ：２４４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６８８】

ステップＧ：（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１６８９】

【化５２１】



【１６９０】

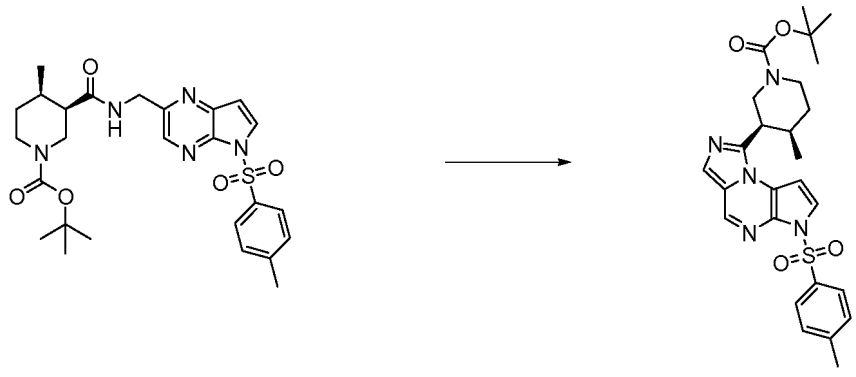
（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（３４．０ｇ、１００ｍｍｏｌ、実施例番号５、ステップＣ）、（３Ｒ，４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－メチルピペリジン－３－カルボン酸（２４．４３ｇ、１００ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３８．２ｇ、１００ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７００ｍＬ）中スラリー液に、ＤＩＥＡ（５２．６ｍＬ、３０１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度で約４５分間撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液（３００ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣をヘプタン中３３－１００％ＥｔＯＡｃを用いるシリカゲル（３３０ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチル－３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボン酸（５３ｇ、９６％）を淡黄色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．４０分；ＭＳｍ／ｚ：５２８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１６９１】

ステップＨ：（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１６９２】

【化５２２】



【１６９３】

（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチル－３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチル－カルバモイル）－ピペリジン－１－カルボン酸（５３ｇ、１００ｍｍｏｌ）およびローソン試薬（２２．４ｇ、５５．２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）中混合物を約８０℃で約１時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、次いでＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$水溶液（７００ｍＬ）との間で分配した。有機層を更に飽和$NaHCO_3$水溶液（７００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣を１，

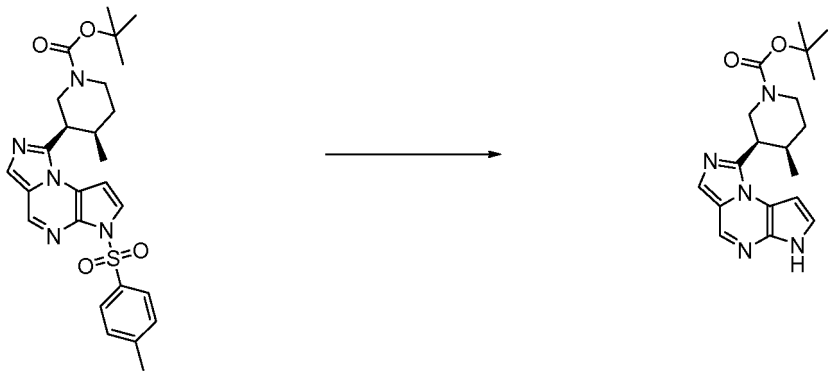
４－ジオキサン（５００ｍＬ）に溶解し、次いでトリフルオロ酢酸水銀（ＩＩ）（５４．０ｇ、１２７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約２５℃で約１時間撹拌した。反応物をＤＣＭ（１０００ｍＬ）と共に飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（５００ｍＬ）／水（５００ｍＬ）で分配した。層をセライト（登録商標）を通して濾過し、セライト（登録商標）パッドをＤＣＭ（５００ｍＬ）で洗浄した。合わせた層を分離し、次いで有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液（８００ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣をＤＣＭ中０－４０％ＥｔＯＡｃを用いるシリカゲル（３３０ｇ）上で精製して、（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４０．５ｇ、７９％）を黄色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．６２分；ＭＳｍ／ｚ：５１０$(M+H)^+$。

【１６９４】

ステップＩ：（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル－３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレート

【１６９５】

【化５２３】



【１６９６】

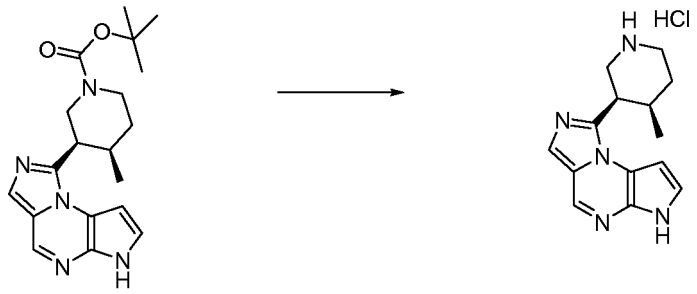
（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－メチル－３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４０ｇ、７８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＨ（１Ｎ水溶液、１５７ｍＬ）を加えた。混合物を約６０℃で約１時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却した。混合物をＨＣｌ（４Ｎ水溶液、５０ｍＬ）で分配し、ＤＣＭ（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（４００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。生成物をＤＣＭ中１－５％ＭｅＯＨを用いるシリカゲル（３３０ｇ）上で精製して、（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（３０ｇ、９９％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．００分；ＭＳｍ／ｚ：３５６$(M+H)^+$。

【１６９７】

ステップＪ：１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩

【１６９８】

【化５２４】



【１６９９】

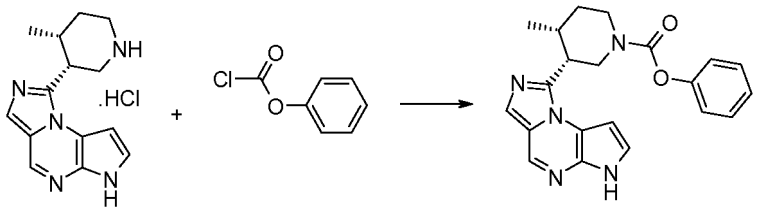
（３Ｒ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレート（２７．９ｇ、７８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４００ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｎ、５８．９ｍＬ、２３５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた懸濁液を約６０℃で約１時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、次いで濾過し、１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）で、続いてEt_2O（１００ｍＬ）で洗浄して、１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（２０．６ｇ、８９％）を黄褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．２７分；ＭＳｍ／ｚ：２５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７００】

ステップＫ：（３Ｒ，４Ｒ）－フェニル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレート

【１７０１】

【化５２５】



【１７０２】

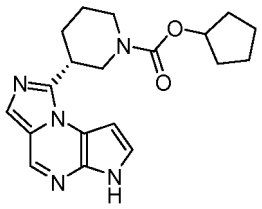
１－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（０．０６ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１ｍＬ）中溶液に、約０℃でＴＥＡ（０．０６ｍＬ、０．４１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（０．６ｍＬ）およびＤＭＡＰ（０．００６ｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）、次いでクロロギ酸フェニル（０．０２６ｍＬ、０．２０６ｍｍｏｌ）を加え、約１時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に加温し、減圧下に濃縮した。粗製残渣をＤＣＭ（３ｍＬ）に溶解し、水（２ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、水（２ｍＬ）およびブライン（２ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をＲＰ－ＨＰＬＣ（表１、方法ｇ）により精製して、（３Ｒ，４Ｒ）－フェニル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（０．０１０ｇ、１１％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．９５分；ＭＳｍ／ｚ３７６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７０３】

実施例番号１１＊：（Ｒ）－シクロペンチル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１７０４】

【化５２６】

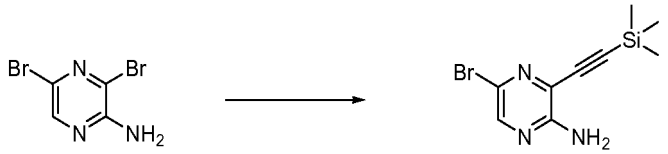


【１７０５】

ステップＡ：５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン

【１７０６】

【化５２７】



【１７０７】

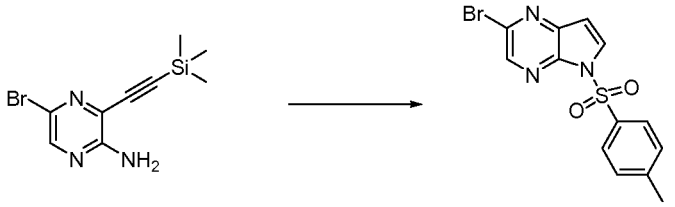
３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１２５ｇ、４９４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２０７．０ｍＬ、１４８３ｍｍｏｌ）およびヨウ化（Ｉ）銅（０．９４１ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２５５ｍＬ）中溶液に、$PdCl_2(PPh_3)_2$（３．４７ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約－５－０℃に冷却し、（トリメチルシリル）アセチレン（６５．０ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５７ｍＬ）中溶液を約１５分かけて滴下添加した。反応混合物を約－５－０℃で約１．５時間撹拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでＴＨＦで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色－オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃、４００ｍＬ）で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃；２×６０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（１２４ｇ、９３％、純度９３％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５１分；ＭＳｍ／ｚ：２７０、２７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７０８】

ステップＢ：２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【１７０９】

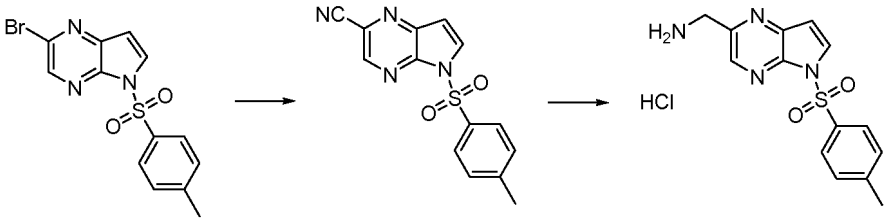
【化５２８】



【１７１０】

５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（３．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．５７７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を約０℃で３回に分けて加えた。約１５分後、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（２．７５ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約１６時間後、反応混合物を氷冷水（１２０ｍＬ）上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．１６ｇ、５２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．５８分；ＭＳｍ／ｚ：３５２、３５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７１１】
ステップＣ：（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩
【１７１２】
【化５２９】



【１７１３】
５Ｌ反応器に、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（９８．８ｇ、２８１ｍｍｏｌ）、亜鉛末（３．５０ｇ、５３．３ｍｍｏｌ）、パラジウム（ＩＩ）トリフルオロアセテート（４．０ｇ、１２ｍｍｏｌ）およびラセミ－２－（ジ－ｔ－ブチルホフィノ）－１，１’－ビナプチル（９．８ｇ、２４．７ｍｍｏｌ）を仕込んだ。フラスコに粉末添加装置を装着し、その中にシアン化亜鉛（１０．０ｇ、１５７ｍｍｏｌ）を仕込んで、後のステップにて添加した。約３０分を越えない時間、容器をアルゴンでパージし、次いでアルゴンでスパージしたＤＭＡ（２Ｌ）を反応器に加えた。混合物を撹拌し、アルゴン雰囲気を維持しながら約５０℃に加熱した。得られた暗茶褐色溶液を更に約９５℃に加熱し、粉体添加装置から約１５分かけてシアン化亜鉛を少しずつ加えた。約９５℃になった時点で、茶褐色混合物を更に約１６時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、塩の沈殿物を得た。混合物を濾過助剤を含むブフナー漏斗を通して濾過し、濾過ケーキをＤＭＡ（２０ｍＬ）で洗浄した。粗生成物のＤＭＡ中溶液を冷（＜１０℃）水（１６Ｌ）に加え、約３０分間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水（１Ｌ）で再度濯いだ。得られた湿潤ケーキを真空乾燥器中約５０℃で乾燥した。粗製の固体をＤＣＭ（１．５Ｌ）に溶解し、無水$MgSO_4$で更に脱水した。濾過後、溶液をシリカ（１４０ｇ）のパッドに通し、主な不純物のみがパッドを溶出してくるのを検出するまで、更に溶媒で洗浄した。溶媒を除去し、粗製の固体をＭｅＯＨ／ＤＣＭ（４：１、粗製の固体１ｇ当たり溶媒１０容量）にて周囲温度で約５時間摩砕した。固体を濾過し、ＭｅＯＨ（３００ｍＬ）で洗浄した。生成物を真空乾燥器中で乾燥して、５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニトリル（５８．８ｇ、７０％）を白色固体として得た：^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ８．６７（ｓ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、８．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、６．８９（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．４２（ｓ，３Ｈ）。２Ｌの３１６－ステンレス鋼圧力反応器に、５重量％Ｐｄ／Ｃ（６３．６重量％水で湿った物質１５．４ｇ、５．６ｇ乾燥ベース、２．６ｍｍｏｌ、Ｊｏｈｎｓｏｎ Ｍａｔｔｈｅｙ Ａ５０３０３２－５）、５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボニトリル（５５ｇ、１８４ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１．１Ｌ）、脱イオン水（１６５ｍＬ）、ＨＣｌ（３７重量％水溶液、３０ｍＬ、３６９ｍｍｏｌ）およびキノリン（１．１ｍＬ、９．０ｍｍｏｌ）を仕込んだ。容器をパージし、加圧し、高圧リザーバーから供給される水素４０ｐｓｉで維持した。混合物を約２５℃で激しく撹拌した。約５時間後、反応器をベントし窒素でパージして、溶解した水素のほとんどを除去し、反応混合物を濾過して触媒を除去した。反応器および触媒ケーキをＴＨＦ：水（１：１、２×４０ｍＬ）で濯いだ。合わせた濾液および濯ぎ液を濃縮し、ＥｔＯＨ（５００ｍＬ）を加えた。２つの更なる溶媒をＥｔＯＨ（２×５００ｍＬ）で置き換えた後、粗製残渣を減圧下に濃縮して、残渣（７６ｇ）を得、これをＥｔＯＨ（５５０ｍＬ）に懸濁し、周囲温度で約４時間撹拌した。固体を濾取し、冷ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）で洗浄した。湿ったケーキを真空乾燥器中で乾燥して、（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（５１．２ｇ、８２％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ

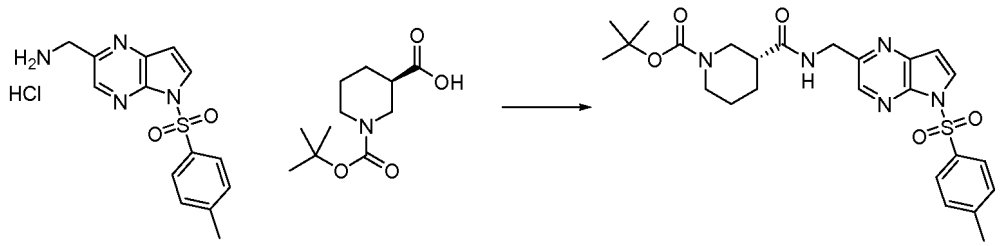
$_t$＝１．４４分；ＭＳｍ／ｚ：３０３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７１４】

ステップＤ：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１７１５】

【化５３０】



【１７１６】

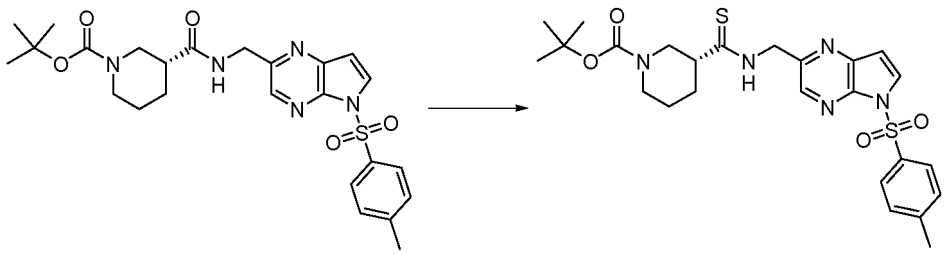
ＤＩＥＡ（７．７ｍＬ、４４．３ｍｍｏｌ）を、（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メタンアミン塩酸塩（５ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７８ｍＬ）中溶液に加え、反応物を周囲温度で約１０分間撹拌し、続いて（Ｒ）－Ｎ－Ｂｏｃ－ピペリジン－３－カルボン酸（３．３８ｇ、１４．７ｍｍｏｌ、ＣＮＨ－Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）およびＨＡＴＵ（５．６１ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を約１時間撹拌し、次いで水（３０ｍＬ）を加え、層を分離した。有機層を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、粗製の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７．５８ｇ、９４％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．３０分；ＭＳｍ／ｚ：５１４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７１７】

ステップＥ：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモチオイル）－ピペリジン－１－カルボキシレート

【１７１８】

【化５３１】



【１７１９】

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモイル）－ピペリジン－１－カルボキシレート（７．５８ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１３０ｍＬ）中溶液に、ローソン試薬（３．３７ｇ、８．３２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約６０℃に約２時間加熱し、次いで周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。粗製残渣をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）に溶解し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液、（３×４０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモチオイル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５．６ｇ、７４％、ＵＶ純度９７％）を得た：

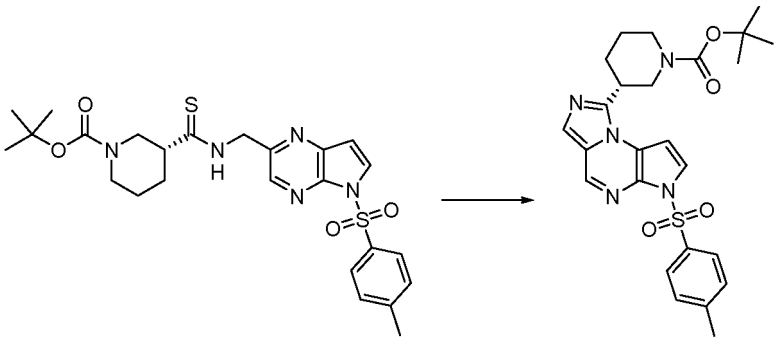
ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．６０分；ＭＳｍ／ｚ：５３０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７２０】

ステップＦ：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１７２１】

【化５３２】



【１７２２】

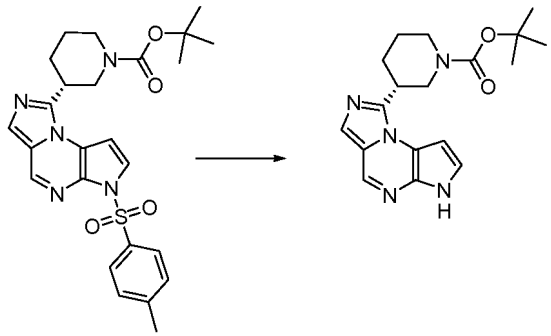
（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）メチルカルバモチオイル）－ピペリジン－１－カルボキシレート（５．６１ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（９６ｍＬ）中溶液に、トリフルオロ酢酸水銀（ＩＩ）（４．３８ｇ、１０．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約２時間撹拌し、次いでセライト（登録商標）のパッドを通して濾過する。セライト（登録商標）パッドをＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で濯ぎ、濾液を減圧下に濃縮した。粗製残渣をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）に溶解し、有機相を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２×４０ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４．４ｇ、８７％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．４９分；ＭＳｍ／ｚ：４９６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７２３】

ステップＧ：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１７２４】

【化５３３】



【１７２５】

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４．４４ｇ、８．９６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５４ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＨ（２Ｎ水溶液、８．９ｍＬ、１８ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を約６０℃で約３時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）および飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（２０ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で更に抽出した。合わせ

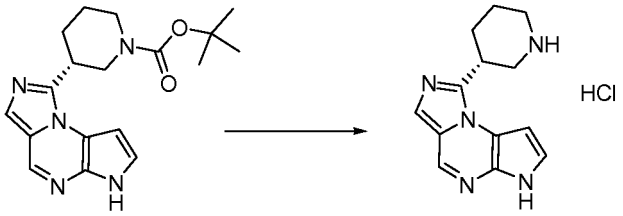
た有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．８０ｇ、９２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝１．８５分；ＭＳｍ／ｚ：３４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７２６】

ステップＨ：（Ｒ）－１－（ピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩

【１７２７】

【化５３４】



【１７２８】

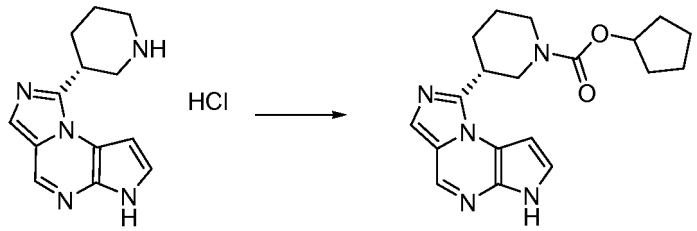
丸底フラスコに、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．８ｇ、８．２０ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（２４ｍＬ）およびＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｎ、６．２ｍＬ、２４．６ｍｍｏｌ）を仕込んだ。反応混合物を約６０℃で約１８時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、Ｅｔ$_2$Ｏ（４０ｍＬ）を加え、混合物を約１５分間撹拌した。固体を真空濾過により集め、Ｅｔ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で洗浄し、次いで真空乾燥器中約６０℃で乾燥して、（Ｒ）－１－（ピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（２．４ｇ、９４％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝０．８１分；ＭＳｍ／ｚ２４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７２９】

ステップＩ：（Ｒ）－シクロペンチル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１７３０】

【化５３５】



【１７３１】

（Ｒ）－１－（ピペリジン－３－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン塩酸塩（０．０６ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（０．０８ｍＬ、０．５７ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度で約１０分間撹拌した。反応混合物に、シクロペンチルクロロホルメート（０．０２ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ、Ｗａｔｅｒｓｔｏｎｅ）を加え、混合物を約４５℃で約１８時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、水（５ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、水層をＤＣＭ（２ｍＬ）で逆抽出した。合わせた有機抽出物を無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－

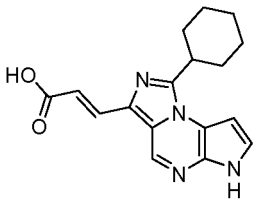
シクロペンチル３－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．０１５ｇ、２１％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．８７分；ＭＳｍ／ｚ：３５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７３２】

実施例番号１２：（Ｅ）－３－（１－シクロヘキシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－３－イル）アクリル酸

【１７３３】

【化５３６】

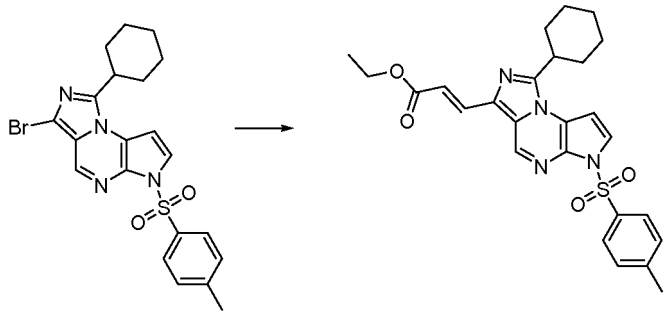


【１７３４】

ステップＡ：（Ｅ）－エチル３－（１－シクロヘキシル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－３－イル）アクリレート

【１７３５】

【化５３７】



【１７３６】

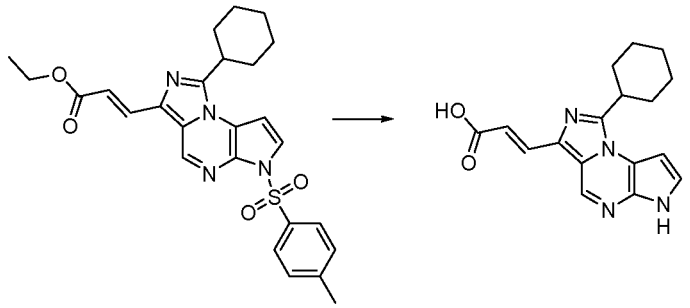
３－ブロモ－１－シクロヘキシル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（０．０２６ｇ、０．０５６ｍｍｏｌ、調製番号ＭＭ．１）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・ＤＣＭ付加物（０．００５ｇ、０．００６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）中溶液に、（Ｅ）－エチル３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アクリレート（０．０５２ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）およびNa_2CO_3（０．０２１ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、続いて水（０．２５ｍＬ）を加えた。反応混合物を約６５℃に加熱した。約１５時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、ヘプタン中２０－８０％ＥｔＯＡｃ：ＤＣＭ（１：１）で溶離するシリカゲル（１２ｇ）上でのクロマトグラフィーにより直接精製して、（Ｅ）－エチル３－（１－シクロヘキシル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－３－イル）アクリレート（０．０４５ｇ、７０％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝３．１５分；ＭＳｍ／ｚ：４９３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７３７】

ステップＢ：（Ｅ）－３－（１－シクロヘキシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－３－イル）アクリル酸

【１７３８】

【化５３８】



【１７３９】

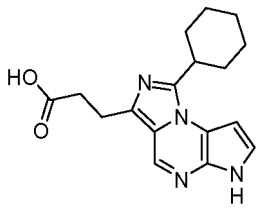
（Ｅ）－エチル３－（１－シクロヘキシル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－３－イル）アクリレート（０．０６４ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＨ（２Ｎ水溶液、１．３０ｍＬ、２．６０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約６５℃に加熱した。約１５時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、反応混合物のｐＨを濃ＨＣｌで約ｐＨ１に調節した。混合物を部分的に真空中で濃縮して１，４－ジオキサンを除去し、得られた黄色固体を濾取し、真空中で乾燥して、（Ｅ）－３－（１－シクロヘキシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－３－イル）アクリル酸（０．０１５ｇ、３７．２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８５分；ＭＳｍ／ｚ：３１１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７４０】

実施例番号１３：３－（１－シクロヘキシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－３－イル）プロパン酸

【１７４１】

【化５３９】



【１７４２】

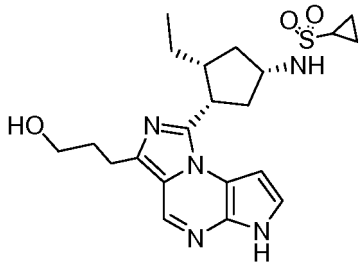
エチル３－（１－シクロヘキシル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－３－イル）プロパノエート（０．０３１ｇ、０．０６３ｍｍｏｌ、実施例番号１２ステップＡからＷを用いて調製した）の１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＨ（２Ｎ水溶液、１．５７ｍＬ、３．１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約６５℃に加熱した。約２時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、混合物のｐＨを１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で約１に調節した。反応混合物を真空中で濃縮し、ＤＣＭ中２－１０％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲル（１２ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、３－（１－シクロヘキシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－３－イル）プロパン酸（０．００５ｇ、２６％）を黄褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．６８分；ＭＳｍ／ｚ：３１３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７４３】

実施例番号１４＊：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３－（３－ヒドロキシプロピル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１７４４】

【化５４０】



【１７４５】

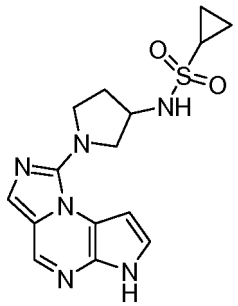
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３－アリル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．０９０ｇ、０．１６ｍｍｏｌ、調製番号１２、調製番号Ｚ．１、ＨＡＴＵおよびＤＩＥＡを用いてのＨ、ならびにローソン試薬およびトリフルオロ酢酸水銀（ＩＩ）を用いてのＱを用いて調製した）のＴＨＦ（３ｍＬ）中溶液に、約０℃でBH_3・ＤＭＳ（ＴＨＦ中２Ｍ、０．０４０ｍＬ、０．０７９ｍｍｏｌ）を加えた。約２時間後、更にBH_3・ＤＭＳ（ＴＨＦ中２Ｍ、０．０４０ｍＬ、０．０７９ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。全約６時間後、H_2O_2（３０％水溶液、０．３２４ｍＬ、３．１７ｍｍｏｌ）とＮａＯＨ（２Ｎ水溶液、０．７９３ｍＬ、１．５８ｍｍｏｌ）とを予め混合した溶液を反応混合物に加えた。約１５時間撹拌した後、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、真空中で濃縮した。粗製残渣をＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲル（１２ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３－（３－ヒドロキシプロピル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．０２５ｇ、３７％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．７０分；ＭＳ　ｍ／ｚ：４３２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７４６】

実施例番号１５：Ｎ－（１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパンスルホンアミド

【１７４７】

【化５４１】



【１７４８】

ｔｅｒｔ－ブチル１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イルカルバメート（０．１７５ｇ、０．５１１ｍｍｏｌ、実施例番号Ｄ．１．４２）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｎ、１．２８ｍＬ、５．１１ｍｍｏｌ）を加えた。周囲温度で約４時間後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）に懸濁し、ＤＩＥＡ（０．４４６ｍＬ、２．５６ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えて、ほぼ均一の混合物を得た。混合物に塩化シクロプロパンスルホニル（０．０７９ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を加えた。周囲温度で約２時間後、更にシクロプロパン－スルホニルクロリド（０．０７９ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を加えた。周囲温度で約６時間後、飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）を反応混合物に

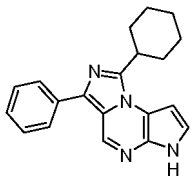
加えた。有機層を分離し、水層をＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、ＤＣＭ中５０－９０％ＭｅＣＮで溶離するシリカゲル（４０ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）シクロプロパン－スルホンアミド（０．１２５ｇ、７０％）を黄褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．４２分；ＭＳｍ／ｚ：３４７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７４９】

実施例番号１６：１－シクロヘキシル－３－フェニル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン

【１７５０】

【化５４２】



【１７５１】

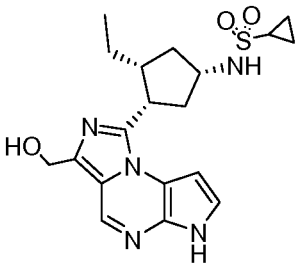
３－ブロモ－１－シクロヘキシル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（０．２７ｇ、０．０５６ｍｍｏｌ、調製番号ＭＭ．１）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・ＤＣＭ付加物（０．００４６ｇ、０．００５６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）中溶液に、フェニルボロン酸（０．１２ｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）およびNa_2CO_3（０．００９ｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）の水（０．２５ｍＬ）中溶液を加えた。反応混合物を約６０℃に加熱した。約６時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）およびブライン（５ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮した。残渣を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ（２Ｎ水溶液、１ｍＬ）を加えた。反応混合物を約６５℃に加熱した。約１５時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、ＨＣｌ（１Ｎ水溶液、３ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、残渣をＤＣＭ中２０－８０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲル（１２ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、１－シクロヘキシル－３－フェニル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（０．００５ｇ、２８％）を固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．７５分；ＭＳｍ／ｚ：３１７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７５２】

実施例番号１７＊：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３－（ヒドロキシメチル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１７５３】

【化５４３】



【１７５４】

Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３－アリル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．１７ｇ、０．２９９ｍｍｏｌ、調製番号１２、調製番号Ｚ．１、ＨＡＴＵおよびＤＩＥＡを用いてのＨ、ならびにローソン試薬およびトリフルオ

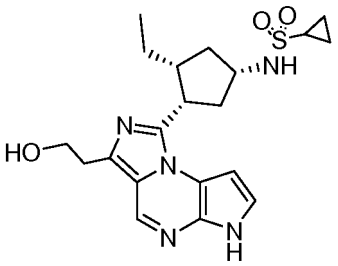
ロ酢酸水銀（ＩＩ）を用いてのＱを用いて調製した）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（１．７ｍＬ）中溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム（０．２６ｇ、１．２ｍｍｏｌ）を、続いて四酸化オスミウム（水中４重量％、０．１１７ｍＬ、０．０１５ｍｍｏｌ）を加えた。周囲温度で約４８時間後、反応混合物を水（約５０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製のアルデヒドをＥｔＯＨ（１０ｍＬ）に溶解し、$NaBH_4$（０．０２３ｇ、０．５９９ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。周囲温度で約２時間後、ＨＣｌ（１Ｎ水溶液、約３ｍＬ）を加えた。約３０分間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製のアルコールを１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ（２Ｎ水溶液、１．５ｍＬ、２．９９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約８０℃に加熱した。約４時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）および飽和NH_4Cl水溶液（３０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮し、ＤＣＭ中１０－５０％ＭｅＣＮで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３－（ヒドロキシメチル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．００７ｇ、６％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．５９分；ＭＳｍ／ｚ：４０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７５５】

実施例番号１８＊：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３－（２－ヒドロキシエチル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１７５６】

【化５４４】



【１７５７】

Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３－アリル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．１７０ｇ、０．２９９ｍｍｏｌ、調製番号１２、調製番号Ｚ．１、ＨＡＴＵおよびＤＩＥＡを用いてのＨ、ローソン試薬およびトリフルオロ酢酸（ＩＩ）水銀を用いてのＱを用いて調製した）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（１．６７ｍＬ）中溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム（０．２６ｇ、１．１９８ｍｍｏｌ）、続いて四酸化オスミウム（水中４重量％、０．１２ｍＬ、０．０１５ｍｍｏｌ）を加えた。周囲温度で約４時間後、反応混合物を水（約５０ｍＬ）で希釈し、得られた沈殿物を濾取した。粗製のアルデヒドをＥｔＯＨ（１０ｍＬ）に溶解し、$NaBH_4$（０．０２３ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。周囲温度で約２時間後、ＨＣｌ（１Ｎ水溶液、約３ｍＬ）を反応混合物に加えた。約３０分間撹拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製のアルコールを１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に溶解し、ＮａＯＨ（２Ｎ水溶液、１．５０ｍＬ、２．９９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約８０℃に加熱した。約４時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）および飽和NH_4Cl水

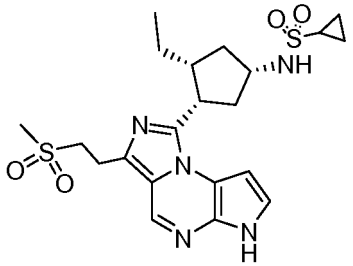
溶液（３０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮し、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲル（４０ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３－（２－ヒドロキシエチル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．０２５ｇ、２０％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．６７分；ＭＳｍ／ｚ：４１８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７５８】

実施例番号１９＊：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３－（２－（メチルスルホニル）エチル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１７５９】

【化５４５】



【１７６０】

Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３－アリル－６－トシル－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．２８ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、調製番号１２、調製番号Ｚ．１、ＨＡＴＵおよびＤＩＥＡを用いてのＨ、ローソン試薬およびトリフルオロ酢酸水銀（ＩＩ）を用いてのＱを用いて調製した）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（１．５ｍＬ）中溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム（０．２１ｇ、０．９７ｍｍｏｌ）を、続いて四酸化オスミウム（水中４重量％、０．１９ｍＬ、０．０２４ｍｍｏｌ）を加えた。約４時間後、反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を分離し、真空中で濃縮した。粗製のアルデヒドをＥｔＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、$NaBH_4$（０．１８ｇ、４．８ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。約４時間後、ＨＣｌ（１Ｎ水溶液、１０ｍＬ）およびＤＣＭ（２０ｍＬ）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ中ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、粗製のアルコール（０．０６１ｇ）を得た。粗製のアルコールのＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（０．０４７ｍＬ、０．２７ｍｍｏｌ）を、続いてメタンスルホニルクロリド（０．００９２ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。約２時間後、反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮し、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）で希釈した。ナトリウムメタンチオレート（０．０７５ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を反応混合物に加えた。周囲温度で約１５時間撹拌した後、反応混合物を約５０℃に加熱した。約４時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮し、ＤＣＭ中２０－８０％ＭｅＣＮで溶離するシリカゲル（４０ｇ）上でのクロマトグラフィーにより精製した。チオエーテルを含むフラクションを合わせ、真空中で濃縮した。粗製のチオエーテルをＤＣＭ（１ｍＬ）に溶解し、オキソン（登録商標）テトラブチルアンモニウム塩（０．１１４ｇ、０．３２０ｍｍｏｌ）で処理した。約４時間後、反応混合物をＤＭＳＯ（１ｍＬ）で希釈し、真空中で部分的に濃縮してＤＣＭを除去した。粗製混合物をＲＰ－ＨＰＬＣ（表１、方法ｋ）により精製した。所望のスルホンを含むフラクションを合わせ、真空中で濃縮した。残渣をＤＣＭ中５％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲル（１２ｇ）上でのクロマトグラフィーにより更に精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（３－（２－（メチルスルホニル）エチル）

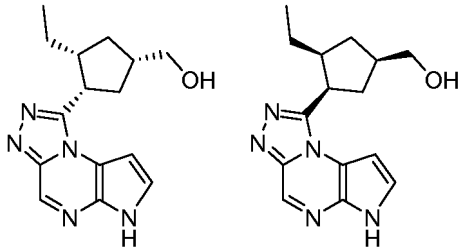
－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．００２ｇ、１．４％）を固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８２分；ＭＳｍ／ｚ：４８０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７６１】

実施例番号２０：（ｃｉｓ－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタノール

【１７６２】

【化５４６】



【１７６３】

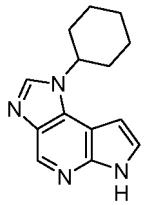
５－（（ｃｉｓ－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メトキシ）ピラジン－２－カルボニトリル（０．１４５ｇ、０．２６７ｍｍｏｌ、調製番号１１からＬＡＨを用いてのＰ、５－クロロピラジン－２－カルボニトリル［ＡｒｋＰｈａｒｍ］を用いてのＪＪ、ＴＦＡを用いてのＴＴ、実施例番号１ステップＤ、ＨＡＴＵおよびＴＥＡを用いてのＡ、ＴＥＡを用いてのＢを用いて調製した）の１，４－ジオキサン（２．７ｍＬ）中溶液に、Na_2CO_3（２Ｎ水溶液、２．７ｍＬ）を加えた。反応物を約５０℃で約１６時間加熱した。ＥｔＯＨ（２ｍＬ）を反応混合物に加えた。反応物を約５０℃で約１６時間維持し、次いで周囲温度に冷却した。物質をＲＰ－ＨＰＬＣ（表１、方法ｄ）により精製して、（ｃｉｓ－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メタノール（０．０２４ｇ、３１％）を生成物として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．６３分；ＭＳｍ／ｚ２８６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７６４】

実施例番号２１：１－シクロヘキシル－１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【１７６５】

【化５４７】

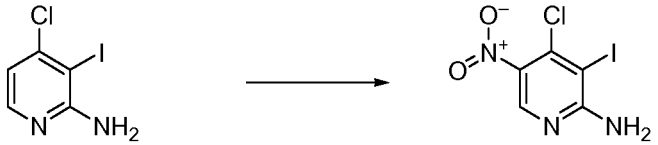


【１７６６】

ステップＡ：４－クロロ－３－ヨード－５－ニトロピリジン－２－アミン

【１７６７】

【化５４８】



【１７６８】

４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン（４．００ｇ、１５．７ｍｍｏｌ、Ａｄ

ｅｓｉｓ）の濃H_2SO_4（４５ｍＬ）中溶液を氷浴中で約０℃に冷却した。硝酸カリウム（３．５０ｇ、３４．６ｍｍｏｌ）を約１０分かけて４回に分けて加えた。得られた溶液を約０℃で約１時間、次いで周囲温度で約４時間撹拌した。反応混合物を砕氷（合計容量１Ｌ）上にゆっくり注ぎ入れて固体が生成し、これを真空濾過により集め、真空下に乾燥して、４－クロロ－３－ヨード－５－ニトロピリジン－２－アミン（２．２ｇ、４７％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．４８分；ＭＳｍ／ｚ２９８（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１７６９】

ステップＢ：４－クロロ－５－ニトロ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン

【１７７０】

【化５４９】



【１７７１】

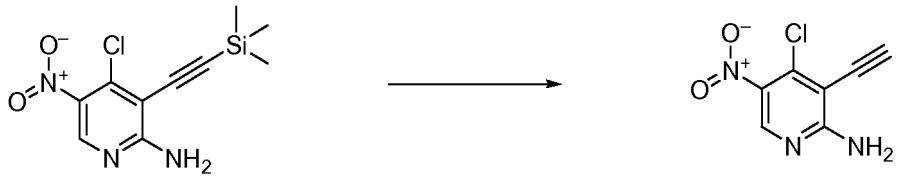
４－クロロ－３－ヨード－５－ニトロピリジン－２－アミン（５．３０ｇ、１７．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（９０ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（１５．０ｍＬ、１０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を３回脱気し窒素でパージした。ビス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（ＩＩ）２塩化物（０．６２ｇ、０．８８ｍｍｏｌ、Ｓｔｒｅｍ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１７ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）およびトリメチルシリルアセチレン（５．４ｍＬ、３９ｍｍｏｌ）を反応混合物に加え、３回脱気し窒素でパージした。反応物を約６０℃で約１６時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。反応混合物を濾過し、ＴＨＦ（２００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。ＤＣＭ（１００ｍＬ）を残渣に加え、生成した沈殿物を濾過し、集めて、４－クロロ－５－ニトロ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン（０．７７ｇ）を得た。残った濾液を減圧下に濃縮し、粗製物をＤＣＭ中０－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。精製物を沈殿物０．７７ｇと合わせて、４－クロロ－５－ニトロ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン（２．２２ｇ、４７％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．６２分；ＭＳｍ／ｚ２６８（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１７７２】

ステップＣ：４－クロロ－３－エチニル－５－ニトロピリジン－２－アミン

【１７７３】

【化５５０】



【１７７４】

４－クロロ－５－ニトロ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン（２．３６ｇ、８．７６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）中溶液に、アルミナ担持フッ化カリウム（４０重量％、３．２ｇ、２２ｍｍｏｌ）を加えた。懸濁液を約周囲温度で約２時間撹拌した。活性炭（０．２３ｇ）を加え、懸濁液をセライト（登録商標）を通して濾過し、ＤＭＦ（２００ｍＬ）で洗浄した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を石油エーテル（５０ｍＬ、ｂ．ｐ．３０－６０℃）で摩砕した。固体を濾過し、石油エーテル（４×２５ｍＬ、ｂ．ｐ．３０－６０℃）で洗浄し、真空中で乾燥して、４－クロロ－３－エチニ

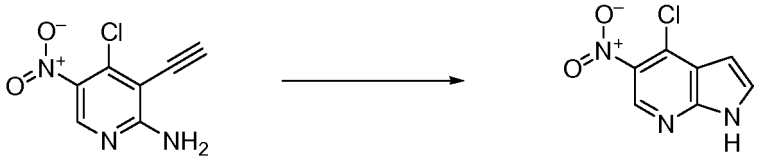
ル－５－ニトロピリジン－２－アミン（２．１２ｇ、８９％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．３２分；ＭＳｍ／ｚ１９６（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１７７５】

ステップＤ：４－クロロ－５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【１７７６】

【化５５１】



【１７７７】

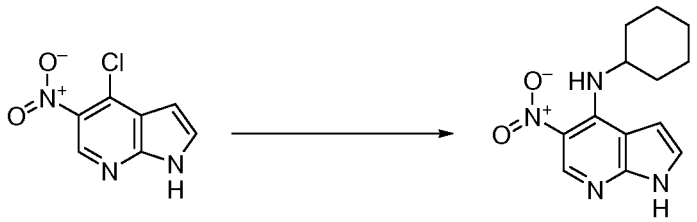
４－クロロ－３－エチニル－５－ニトロピリジン－２－アミン（０．１６ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、クロロ（１，５－シクロオクタジエン）ロジウム（Ｉ）２量体（０．０２ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）およびトリス（４－フルオロフェニル）ホスフィン（０．１２８ｇ、０．４０５ｍｍｏｌ）を加えた。１５分間アルゴンを吹き込むことにより反応混合物を脱気した。反応混合物を約８０℃で約４５分間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をエーテル（１０ｍＬ）に懸濁した。沈殿物を濾取し、乾燥して、４－クロロ－５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．１３２ｇ、８３％、およそ６ｍｏｌ％のＤＭＦおよびおよそ３ｍｏｌ％のトリス（４－フルオロフェニル）ホスフィンを含む）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．０５分；ＭＳｍ／ｚ１９８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７７８】

ステップＥ：Ｎ－シクロヘキシル－５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン

【１７７９】

【化５５２】



【１７８０】

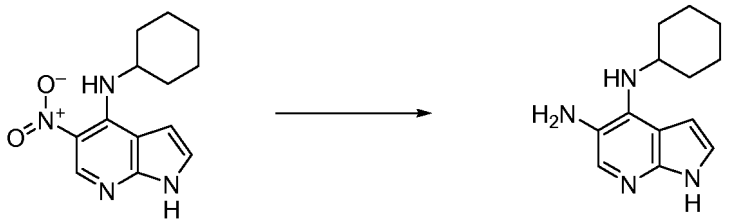
４－クロロ－５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．１８２ｇ、０．９２１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、シクロヘキシルアミン（０．５５ｇ、５．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約２時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加えた。層を分離し、有機層を水（３×２５ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、Ｎ－シクロヘキシル－５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン（０．２０、５７％）を茶褐色残渣として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．５３分；ＭＳｍ／ｚ２６１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７８１】

ステップＦ：Ｎ－シクロヘキシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４，５－ジアミン

【１７８２】

【化５５３】



【１７８３】

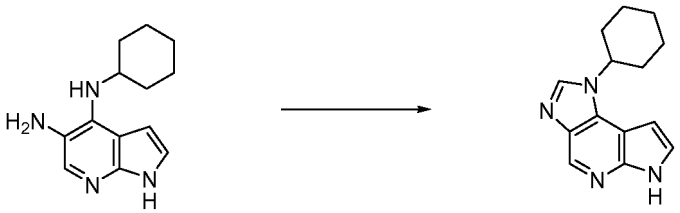
Ｎ－シクロヘキシル－５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン（０．１５ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に、塩化錫（ＩＩ）２水和物（０．６５ｇ、２．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約５５℃で約１時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、ＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）および飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２５ｍＬ）を加えた。生成した固体を真空濾過により集め、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で洗浄し、廃棄した。濾液を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、Ｎ－シクロヘキシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４，５－ジアミン（０．１０７ｇ、８７％）を茶褐色残渣として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）Ｒ$_t$＝１．２１分；ＭＳｍ／ｚ２３１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７８４】

ステップＧ：１－シクロヘキシル－１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【１７８５】

【化５５４】



【１７８６】

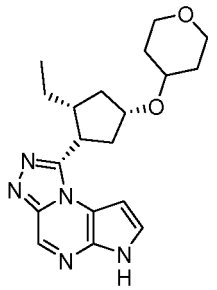
Ｎ－シクロヘキシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４，５－ジアミン（０．０８４ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）のオルトギ酸トリエチル（１ｍＬ、６ｍｍｏｌ）中溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸１水和物（０．００２ｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約８０℃で約１時間加熱した。ｐ－トルエンスルホン酸１水和物（０．００２ｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約８０℃で撹拌した。約１時間後、ｐ－トルエンスルホン酸１水和物（０．００２ｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約８０℃で約２時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。反応物をＲＰ－ＨＰＬＣ（表１、方法ｍ）により精製して、１－シクロヘキシル－１，６－ジヒドロイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．００２ｇ、２％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝１．９０分；ＭＳｍ／ｚ２４１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１７８７】

実施例番号２２：１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【１７８８】

【化５５５】

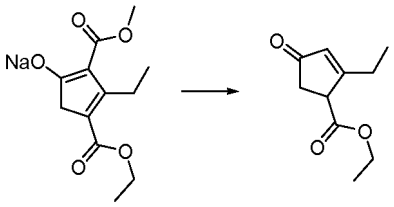


【１７８９】

ステップＡ：エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート

【１７９０】

【化５５６】



【１７９１】

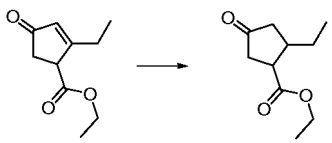
５Ｌ丸底フラスコ中、トルエン（１８５０ｍＬ）および水（１３０ｍＬ）中のナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンタ－１，３－ジエノレート（３１６ｇ、１２０５ｍｍｏｌ、［実施例番号１、ステップＥ］）、ＫＣｌ（１２６ｇ、１６８７ｍｍｏｌ）およびＡｃＯＨ（２４１ｍＬ、４２１８ｍｍｏｌ、ＪＴＢａｋｅｒ）を約６時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度に約１６時間冷却した。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液（３．５Ｌ、８％）に滴下添加した。水層をＭＴＢＥ（２×１．５Ｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１Ｌ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を真空蒸留（８０－９８℃、０．６ｍｍＨｇ）により精製して、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（１６０．４ｇ、６９％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ６．０５－６．０２（ｍ，１Ｈ）、４．２８－４．１４（ｍ，２Ｈ）、３．７５（ｍ，Ｊ＝０．９，１．８，３．８，６．７，１Ｈ）、２．６９（ｄｄ，Ｊ＝３．１，１８．４，１Ｈ）、２．６１（ｄｄ，Ｊ＝６．９，１８．４，１Ｈ）、２．５２（ｄｑ，Ｊ＝７．４，２４．２，１Ｈ）、２．４０（ｄｑ，Ｊ＝７．４，１６．１，１Ｈ）、１．３０（ｔ，Ｊ＝７．２，３Ｈ）、１．２１（ｔ，Ｊ＝７．４，３Ｈ）。

【１７９２】

ステップＢ：エチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート

【１７９３】

【化５５７】



【１７９４】

１Ｌジャケット付丸底フラスコ中、トルエン（２５０ｍＬ）中の塩化銅（Ｉ）（０．６７９ｇ、６．８６ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－（－）－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（４．２７ｇ、６．８６ｍｍｏｌ）およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．６．５９ｇ、６．８６ｍｍｏｌ）を加えて、茶褐色溶液を得た。混合物を周囲温度で１５分間撹拌し、その後溶液は茶褐色になった。溶液を約５℃に冷却し、ポリメチルヒドロシロキサン（１８．２９ｍＬ、２７４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を

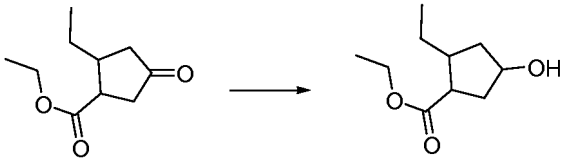
約５℃で約４０分間撹拌した。溶液を約－１５℃に冷却し、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（２５．００ｇ、１３７ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルアルコール（６９．９ｍＬ、７４１ｍｍｏｌ）のトルエン（２５０ｍＬ）中溶液を一度に加え、反応物を約－１５℃で約１２０時間撹拌した。１：１エタノール／トルエン（３５０ｍＬ）およびセライト（登録商標）５４５（２５ｇ）を加えることにより反応混合物をクエンチした。混合物を約３時間撹拌し、周囲温度に加温した。反応混合物を真空中で濃縮し、ヘプタンでチェイスした。ヘプタン（３５０ｍＬ）を残渣に加え、固体を濾別した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物を７カラム容量にわたりヘプタン中１０から５０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ジアステレオマーのスケールミック混合物としてエチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート、大部分は（１Ｓ、２Ｒ）－エチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（１３．６８ｇ、５４％）を無色油として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．１７（ｑｄ，Ｊ＝７．１，１．５，２Ｈ）、３．２５－３．１８（ｍ，１Ｈ）、２．５５（ｍ，Ｊ＝４．７，３．５，１．７，１Ｈ）、２．４６－２．２９（ｍ，３Ｈ）、２．２１（ｍ，Ｊ＝１１．６，９．８，１．３，１Ｈ）、１．５３（ｍ，Ｊ＝１４．８，７．４，６．１，１Ｈ）、１．４２－１．３０（ｍ，１Ｈ）、１．２７（ｔ，Ｊ＝７．１，３Ｈ）、０．９８（ｔ，Ｊ＝７．４，３Ｈ）。

【１７９５】

ステップＣ：（エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート

【１７９６】

【化５５８】



【１７９７】

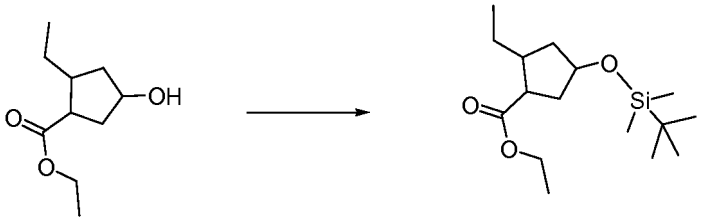
エチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（１２．８２ｇ、６９．６ｍｍｏｌ、８６％ｅｅ、大部分は１Ｓ、２Ｒ）のＭｅＯＨ（１８３ｍＬ）中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（３．２９ｇ、８７ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。懸濁液を周囲温度で約１６間撹拌した。飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液（２００ｍＬ）を加え、反応物を約３時間撹拌した。生成した白色沈殿物を濾過し、Ｅｔ$_{2}$Ｏ（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液をＥｔ$_{2}$Ｏ（３００ｍＬ）に注ぎ入れた。固体を濾過し、Ｅｔ$_{2}$Ｏ（５０ｍＬ）で洗浄した。層を分離し、水層をＥｔ$_{2}$Ｏ（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１５０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_{4}$で脱水し、濾過し、減圧下（浴温を約２５°Ｃでおよび真空を＞５０ｐｓｉに維持しながら）に濃縮して、粗製の生成物を濃薄黄色油として得た。油をペンタン（５×８０ｍＬ）で洗浄した。合わせたペンタン層を無水ＭｇＳＯ$_{4}$で脱水し、濾過し、濃縮して油を得、これを１：１ＥｔＯＡｃ：ペンタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、大部分が（１Ｓ、２Ｒ、４Ｓ）－エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートであるジアステレオマーのスケールミック混合物としてエチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート（１２．３８ｇ、９６％）を透明油として得た；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．３４－４．２５（ｍ，１Ｈ）、４．２３－４．０９（ｍ，２Ｈ）、３．４３－３．１７（ｍ，１Ｈ）、２．８８（ｔｄ，Ｊ＝７．１，２．２，１Ｈ）、２．４０（ｄｔ，Ｊ＝１４．０，７．８，１Ｈ）、２．０９－１．９１（ｍ，３Ｈ）、１．３３－１．２４（ｍ，４Ｈ）、０．９５（ｔ，Ｊ＝７．４，３Ｈ）。

【１７９８】

ステップＤ：（エチル４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート

【１７９９】

【化５５９】



【１８００】

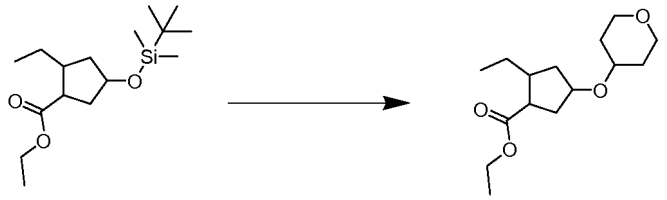
エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートｅ（１０．０ｇ、５３．７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１８ｍＬ）中溶液に、ＴＢＤＭＳ－Ｃｌ（９．７２ｇ、６４．５ｍｍｏｌ）およびイミダゾール（９．１５ｇ、１３４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約３時間撹拌した。ヘプタン（５０ｍＬ）を反応物に加え、層を分離した。底層をヘプタン（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（２×３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、エチル４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（１５．８７ｇ、５２．８ｍｍｏｌ、９８％）を無色油として得た；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ４．１３（ｍ，３Ｈ）、２．７９（ｍ，１Ｈ）、２．０９（ｍ，１Ｈ）、１．９９（ｍ，３Ｈ）、１．５０－１．２４（ｍ，６Ｈ）、０．８９（ｍ，１２Ｈ）、０．０５（ｓ，６Ｈ）。

【１８０１】

ステップＥ：エチル２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンタンカルボキシレート

【１８０２】

【化５６０】



【１８０３】

エチル４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（０．１００ｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２．２ｍＬ）中溶液に、トリエチルシラン（０．０８０ｍＬ、０．４９９ｍｍｏｌ）および臭化ビスマス（ＩＩＩ）（０．０１０ｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約１分間撹拌し、続いてジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－オン（０．０５０ｇ、０．４９９ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を周囲温度で約１５分間撹拌した。反応物をＡｃｒｏｄｉｓｃ（登録商標）を通して濾過し、溶媒を減圧下に除去した。エチル４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチルシクロペンタンカルボキシレート（０．２００ｇ、０．６６６ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（４．５ｍＬ）中溶液に、トリエチルシラン（０．１６０ｍＬ、１．００ｍｍｏｌ）および臭化ビスマス（ＩＩＩ）（０．０２０ｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約１分間撹拌し、続いてジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－オン（０．１００ｇ、０．９９８ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を周囲温度で約１５分間撹拌した。反応物をＡｃｒｏｄｉｓｃ（登録商標）を通して濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残渣をＤＣＭ（２ｍＬ）にそれぞれ溶解し、合わせ、粗製物をヘプタン中１０－１００％ＥｔＯＡｃの勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンタンカルボキシレート（０．２５３ｇ、９８％）を無色油として得た；^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ４．１３（ｑ，Ｊ＝７．１，２Ｈ）、４．０５－３．９８（ｍ，１Ｈ）、３．９８－３．８８（ｍ，２Ｈ）、３

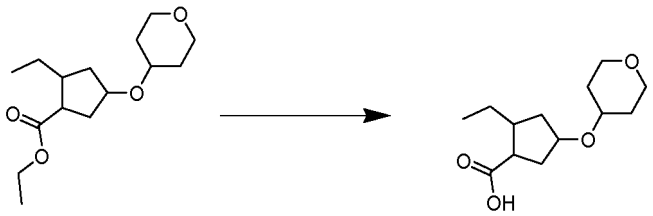
．５８－３．４７（ｍ，１Ｈ）、３．４６－３．３６（ｍ，２Ｈ）、２．８０（ｑ，Ｊ＝８．５，１Ｈ）、２．１６（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，７．７，１Ｈ）、２．０９－１．９３（ｍ，３Ｈ）、１．９０－１．８１（ｍ，２Ｈ）、１．６２－１．４９（ｍ，３Ｈ）、１．４３（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．１，７．４，５．２，１Ｈ）、１．３３－１．２２（ｍ，４Ｈ）、０．９２－０．８３（ｍ，３Ｈ）。

【１８０４】

ステップＦ：２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンタンカルボン酸

【１８０５】

【化５６１】



【１８０６】

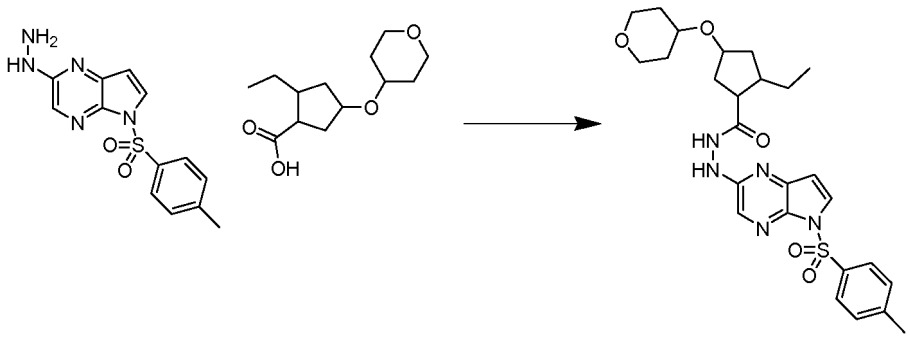
エチル２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンタンカルボン酸（０．２５０ｇ、０．９２５ｍｍｏｌ）のｐ－ジオキサン（１５ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＨ水溶液（１Ｍ、５．００ｍＬ、５．００ｍｍｏｌ）を加えて、無色溶液を得た。反応物を約７０℃で約８時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。溶媒を減圧下に除去した。溶液をEt_2O（３０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をEt_2O（３０ｍＬ）で抽出した。有機層を廃棄した。水層を５Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ）を用いて約ｐＨ２に酸性化した。溶液をEt_2O（３０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をEt_2O（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、賦形剤として６ｍｏｌ％の１，４－ジオキサンを含む２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンタンカルボン酸（０．１９４ｇ、８５％）を無色油として得た；ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．７１分；ＭＳｍ／ｚ：２４３$(M+H)^+$。

【１８０７】

ステップＧ：２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジド

【１８０８】

【化５６２】



【１８０９】

２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（０．２３３ｇ、０．７６７ｍｍｏｌ、ＷＯ２００９１５２１３３調製番号９）および２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンタンカルボン酸（０．１９０ｇ、０．７６７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８．００ｍＬ）中溶液に、ＨＡＴＵ（０．３５０ｇ、０．９２０ｍｍｏｌ、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ）およびＴＥＡ（０．４３ｍＬ、３．

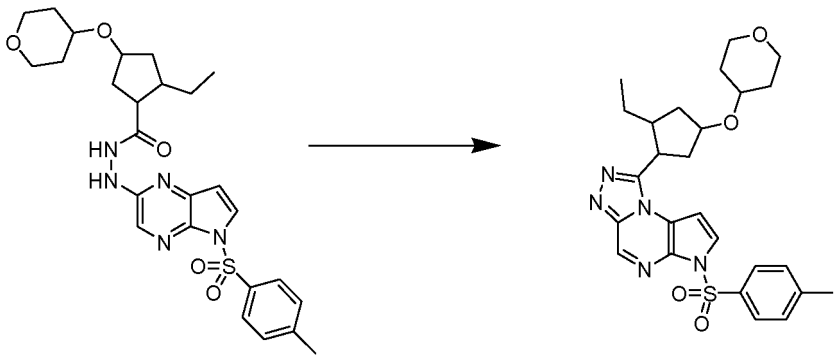
０７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた懸濁液を周囲温度で約４時間撹拌した。反応物をＤＣＭ（５０ｍＬ）と水（２５ｍＬ）との間で分配し、層を分離した。有機層を水（２×２５ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、茶褐色残渣を得た。粗製物をＤＣＭ中１－１０％ＭｅＯＨの勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジド（０．３００ｇ、７４％）を得た；ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．２０分；ＭＳｍ／ｚ：５２８$(M+H)^+$。

【１８１０】

ステップＨ：１－（２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【１８１１】

【化５６３】



【１８１２】

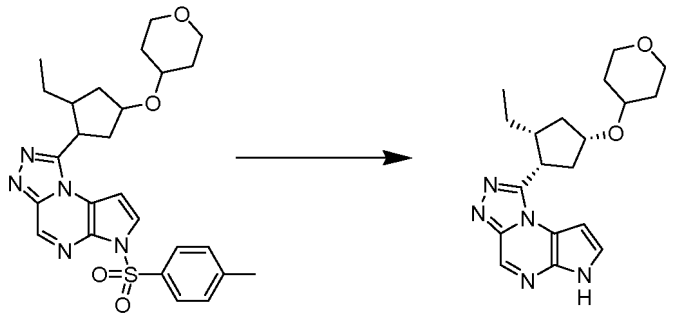
２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジド（０．１５０ｇ、０．２８４ｍｍｏｌ）のｐ－ジオキサン（５．００ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（０．２００ｍＬ、１．１４６ｍｍｏｌ）および塩化チオニル（０．０３１ｍＬ、０．４２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約８０℃で約１時間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、H_2O（３×２５ｍＬ）およびブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。水層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で逆抽出した。合わせた有機層を無水$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮して、１－（２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．１４５ｇ、１００％）を得た；ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．２６分；ＭＳｍ／ｚ：５１０$(M+H)^+$。

【１８１３】

ステップＩ：１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【１８１４】

【化５６４】



【１８１５】

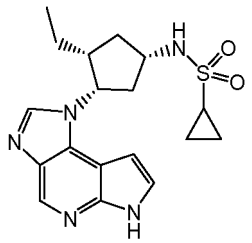
１－（２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．１４５ｇ、０．２８５ｍｍｏｌ）のｐ－ジオキサン（６．００ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＨ水溶液（１Ｎ、１．５０ｍＬ、１．５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約５５℃で約４５分間撹拌し、次いで周囲温度に冷却した。ＨＣｌ水溶液（１Ｎ、６ｍＬ）を加えることにより、反応物を約ｐＨ２に酸性化した。水層をＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、茶褐色残渣を得た。粗製物をＤＣＭ中１－１０％ＭｅＯＨの勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。ＡＡ（表２、方法３２、R_t＝１５．５分、旋光度＝負）を用いて立体異性体を分割して、１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）シクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．０４８ｇ、４８％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．７０分；ＭＳｍ／ｚ：３５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８１６】

実施例番号２３：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１８１７】

【化５６５】

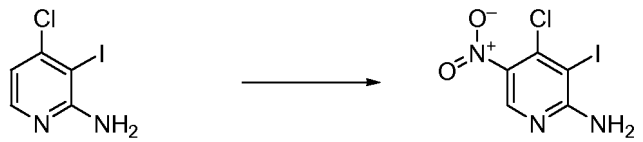


【１８１８】

ステップＡ：４－クロロ－３－ヨード－５－ニトロピリジン－２－アミン

【１８１９】

【化５６６】



【１８２０】

４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン（０．２５ｇ、０．９８２ｍｍｏｌ、Ｂｏａ　Ｐｈａｒｍａ）の濃H_2SO_4（１．９５ｍＬ）中溶液を約０°Ｃに冷却した後、硝酸カリウム（０．２１ｇ、２．２ｍｍｏｌ）を１０分かけて少しずつ加えた。反応物を約０℃で約４時間撹拌した。反応混合物を氷浴中で水酸化アンモニウムと砕氷（１０ｍＬ

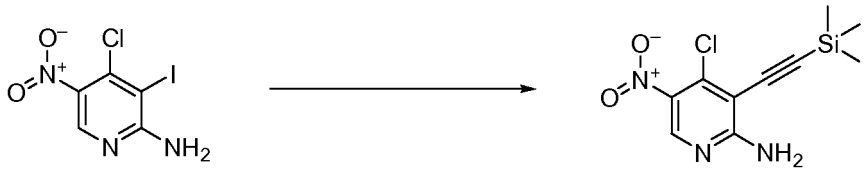
）との溶液上にゆっくりピペットで加えた。水酸化アンモニウムを更に加えることにより、反応物のｐＨを９以上に維持した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥して、４－クロロ－３－ヨード－５－ニトロピリジン－２－アミン（０．０８５ｇ、２９％）を緑がかった固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．６４分；ＭＳｍ／ｚ：２９８（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１８２１】

ステップＢ：４－クロロ－５－ニトロ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン

【１８２２】

【化５６７】



【１８２３】

４－クロロ－３－ヨード－５－ニトロピリジン－２－アミン（５．３０ｇ、１７．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（９０ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（１５．０ｍＬ、１０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を３回脱気し窒素でパージした。ビス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（ＩＩ）２塩化物（０．６２ｇ、０．８８ｍｍｏｌ、Ｓｔｒｅｍ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１７ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）およびトリメチルシリルアセチレン（５．４ｍＬ、３９ｍｍｏｌ）を反応混合物に加え、３回脱気し窒素でパージした。反応物を約６０℃で約１６時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。反応混合物を濾過し、ＴＨＦ（２００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。ＤＣＭ（１００ｍＬ）を残渣に加え、生成した沈殿物を濾過し、集めて、４－クロロ－５－ニトロ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン（０．７７ｇ）を得た。残った濾液を減圧下に濃縮し、粗製物をＤＣＭ中０－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。精製物を沈殿物０．７７ｇと合わせて、４－クロロ－５－ニトロ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン（２．２２ｇ、４７％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．６２分；ＭＳｍ／ｚ２６８（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１８２４】

ステップＣ：４－クロロ－３－エチニル－５－ニトロピリジン－２－アミン

【１８２５】

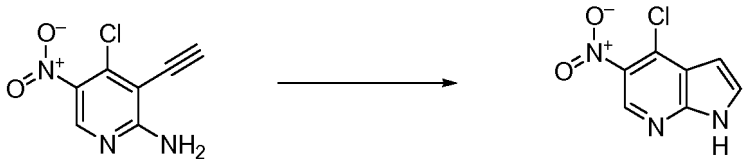
【化５６８】



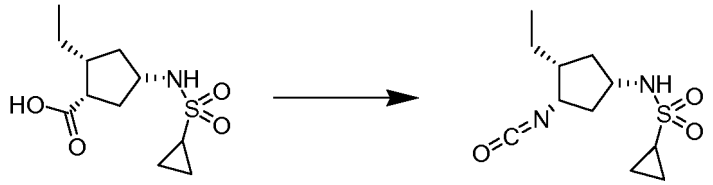
【１８２６】

４－クロロ－５－ニトロ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン（１．９８ｇ、７．３４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）中溶液に、アルミナ担持フッ化カリウム（４０重量％、２．６７ｇ、１８．３５ｍｍｏｌ）を加えた。懸濁液を周囲温度で約１時間撹拌した。活性炭（０．３ｇ）を加え、懸濁液をセライト（登録商標）を通して濾過し、ＤＭＦ（１５０ｍＬ）で洗浄した。溶媒を減圧下に除去し、粗製物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、４－クロロ－３－エチニル－５－ニトロピリジン－２－アミン（１．０３ｇ、７１％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．５９分；ＭＳｍ／ｚ：１９６（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１８２７】
ステップＤ：４－クロロ－５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
【１８２８】
【化５６９】

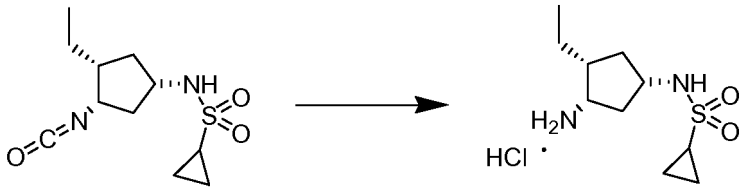


【１８２９】
４－クロロ－３－エチニル－５－ニトロピリジン－２－アミン（０．１６ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、クロロ（１，５－シクロオクタジエン）ロジウム（Ｉ）２量体（０．０２ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）およびトリス（４－フルオロフェニル）ホスフィン（０．１２８ｇ、０．４０５ｍｍｏｌ）を加えた。１５分間アルゴンを吹き込むことにより反応混合物を脱気した。反応混合物を約８０℃で約４５分間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をエーテル（１０ｍＬ）に懸濁した。沈殿物を濾取し、乾燥して、４－クロロ－５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．１３２ｇ、８３％、およそ６ｍｏｌ％のＤＭＦおよびおよそ３ｍｏｌ％のトリス（４－フルオロフェニル）ホスフィンを含む）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．０５分；ＭＳｍ／ｚ１９８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１８３０】
ステップＥ：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－イソシアネートシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド
【１８３１】
【化５７０】



【１８３２】
（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（シクロプロパンスルホンアミド）－２－エチルシクロペンタンカルボン酸（調製番号Ｚ．１、１．００ｇ、３．８３ｍｍｏｌ）のｔ－ＢｕＯＨ（１９．１ｍＬ）中混合物に、ＤＰＰＡ（０．８２６ｍＬ、３．８３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．１７ｍＬ、８．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約７０℃で約４５分間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。物質を減圧下に乾燥して、賦形剤として３０ｍｏｌ％ｔ－ＢｕＯＨを含むＮ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－イソシアネートシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．９７ｇ、９８％）を無色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．５６分；ＭＳｍ／ｚ２５９（Ｍ＋Ｈ）$^{+-}$。
【１８３３】
ステップＦ：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－アミノ－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド塩酸塩
【１８３４】

【化５７１】



【１８３５】

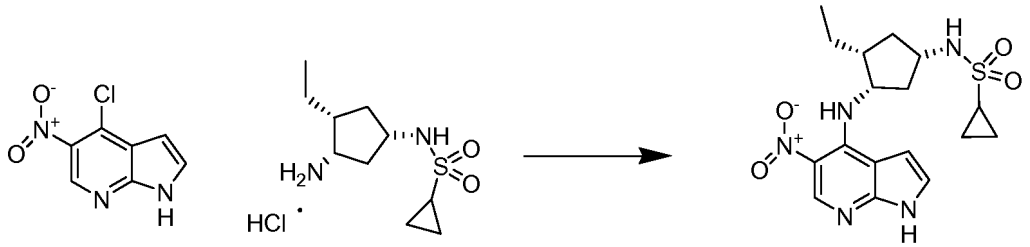
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－イソシアネートシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．９７２ｇ、３．７６ｍｍｏｌ）とＨＣｌ水溶液（６Ｎ、３１．４ｍＬ、１８８ｍｍｏｌ）との混合物を約１００℃で約６０時間加熱した。ＨＣｌ水溶液（１２Ｎ、５ｍＬ）を加え、反応混合物を約１００℃で約１８時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残渣をEt_2O（１０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で処理した。混合物を減圧下に濃縮した。水（５ｍＬ）を加え、試料を凍結乾燥して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－アミノ－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパン－スルホンアミド塩酸塩（０．８５９ｇ、８５％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．２８分；ＭＳｍ／ｚ２３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８３６】

ステップＧ：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イルアミノ）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１８３７】

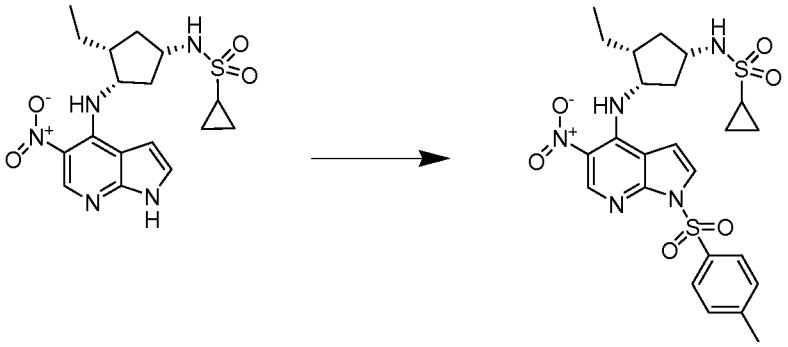
【化５７２】



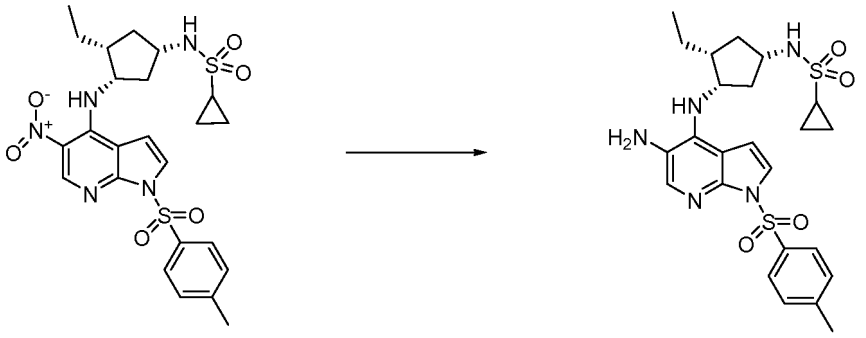
【１８３８】

４－クロロ－５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．１５８ｇ、０．８００ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８．７ｍＬ）中混合物に、ＤＩＥＡ（０．４１９ｍＬ、２．３９９ｍｍｏｌ）およびＮ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－アミノ－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド塩酸塩（０．２１５ｇ、０．８００ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約６０℃で約６０時間加熱した。温度を約２時間で約７０℃に上げ、次いでＤＩＥＡ（０．２７９ｍＬ、１．５９９ｍｍｏｌ）およびＮ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－アミノ－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド塩酸塩（０．０９３ｇ、０．３４６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約７０℃で約２時間加熱した。更にＮ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－アミノ－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド塩酸塩（０．０６０ｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約７０℃で約３０分間加熱した。更にＤＩＥＡ（０．２７９ｍＬ、１．５９９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約７０℃で約１時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）に溶解し、水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イルアミノ）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．１３４ｇ、４１％）をオレンジ色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．６６分；ＭＳｍ／ｚ３９４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８３９】
ステップＨ：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（５－ニトロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イルアミノ）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド
【１８４０】
【化５７３】



【１８４１】
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（５－ニトロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イルアミノ）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．１２３ｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３．０ｍＬ）中溶液に、約０℃でＮａＨ（鉱油中６０％、０．０１５ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約５分間撹拌した。４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（０．０６０ｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約３０分間撹拌した。更にＮａＨ（鉱油中６０％、０．００７ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約１０分間撹拌した。更にＮａＨ（鉱油中６０％、０．００５ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約１５分間撹拌した。更に４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（０．０１２ｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約４０分間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）に溶解し、水（１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、４０ｍｏｌ％のＤＭＦおよび１当量のＥｔＯＡｃを含むＮ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（５－ニトロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イルアミノ）シクロペンチル）－シクロプロパンスルホンアミド（０．２１８ｇ）を赤オレンジ色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．８８分；ＭＳｍ／ｚ５４８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１８４２】
ステップＩ：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（５－アミノ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イルアミノ）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド
【１８４３】
【化５７４】



【１８４４】
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（５－ニトロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イルアミノ）シクロペンチル）シクロプロパンスルホ

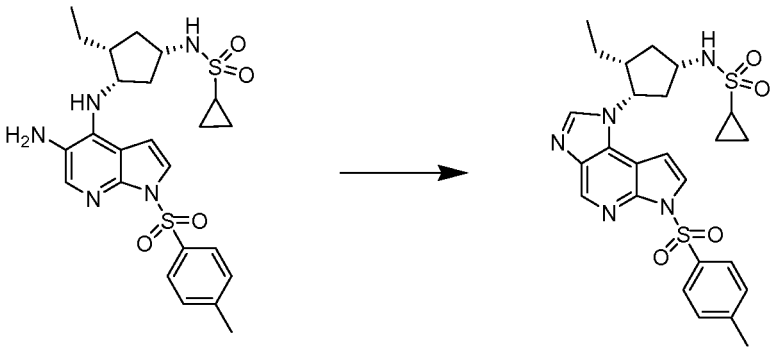
ンアミド（０．１７２ｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（６ｍＬ）中懸濁液に、塩化錫（ＩＩ）２水和物（０．１４２ｇ、０．６２８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約７５℃で約１５時間加熱した。塩化錫（ＩＩ）２水和物（０．１２８ｇ、０．５６５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約７０℃で約４０分間加熱し、次いで約８０℃で約３時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液（１０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）を加え、混合物を減圧下に濃縮して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（５－アミノ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イルアミノ）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．１６０ｇ、９８％）を黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．７５分；ＭＳｍ／ｚ５１８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８４５】

ステップＪ：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１８４６】

【化５７５】



【１８４７】

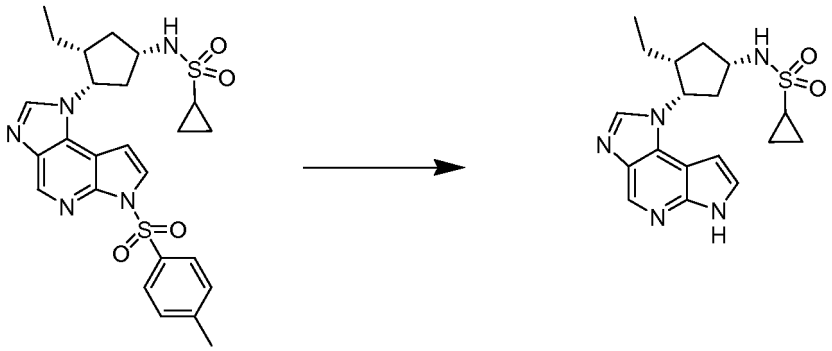
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（５－アミノ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イルアミノ）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．１６０ｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）、オルトギ酸トリメチル（３．４２ｍＬ、３０．９ｍｍｏｌ）およびトルエン－４－スルホン酸水和物（０．００６ｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３．１ｍＬ）中混合物を約６５℃で約１時間加熱し、次いで約６０℃で約１４時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）に溶解し、飽和ＮＡＨＣＯ$_3$水溶液（５ｍＬ）、水（５ｍＬ）およびブライン（５ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミドを黄色固体として得た（０．１３０ｇ、７６％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｎ）R_t＝０．７６分；ＭＳｍ／ｚ５２８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８４８】

ステップＫ：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１８４９】

【化５７６】



【１８５０】

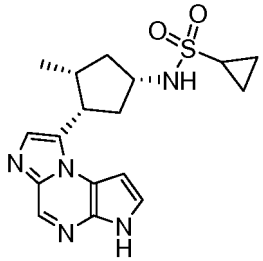
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシルイミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．１１９ｇ、０．２１４ｍｍｏｌ）および１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液（０．４２８ｍＬ、０．４２８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中混合物を約８０℃で約４０分間加熱した。ＮａＯＨ水溶液（１Ｎ、０．４２８ｍＬ、０．４２８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約８０℃で約３．５時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）に溶解した。１ＮＨＣｌ水溶液を加えることにより、ｐＨを約５に調節した。有機層を分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をEt_2O（５ｍＬ）で摩砕し、溶媒をピペットにより除去した。残渣を減圧下に乾燥して、鮮黄色固体を得、これをキラルクロマトグラフィー［表２、方法３９、R_t＝１６．６分、旋光度＝負）により精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（イミダゾ［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．０３６ｇ、４５％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．７１分；ＭＳｍ／ｚ３７４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８５１】

実施例番号２４：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１８５２】

【化５７７】

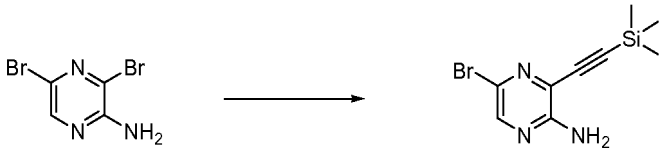


【１８５３】

ステップＡ：５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン

【１８５４】

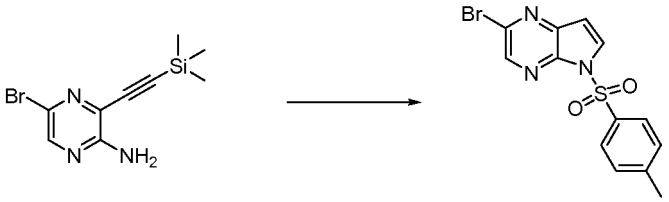
【化５７８】



【１８５５】
３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１２５ｇ、４９４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２０７．０ｍＬ、１４８３ｍｍｏｌ）およびヨウ化（Ｉ）銅（０．９４１ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２５５ｍＬ）中溶液に、$PdCl_2(PPh_3)_2$（３．４７ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約－５－０℃に冷却し、（トリメチルシリル）アセチレン（６５．０ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５７ｍＬ）中溶液を約１５分かけて滴下添加した。反応混合物を約－５－０℃で約１．５時間撹拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでＴＨＦで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色－オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃、４００ｍＬ）で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃；２×６０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（１２４ｇ、９３％、純度９３％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５１分；ＭＳｍ／ｚ：２７０、２７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８５６】
ステップＢ：２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

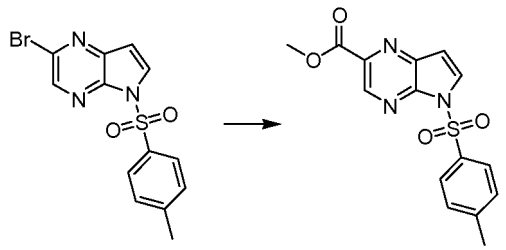
【１８５７】
【化５７９】



【１８５８】
５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（３．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．５７７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を約０℃で３回に分けて加えた。約１５分後、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（２．７５ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約１６時間後、反応混合物を氷冷水（１２０ｍＬ）上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、１００％ＤＣＭで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．１６ｇ、５２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．５８分；ＭＳｍ／ｚ：３５２、３５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８５９】
ステップＣ：メチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシレート

【１８６０】
【化５８０】



【１８６１】
ＣＯを５Ｌ丸底フラスコ内で約２分間、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（５０．０ｇ、１４２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．５０Ｌ）中オレンジ色溶液中に吹き込んだ。ビス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（ＩＩ）２塩化物（

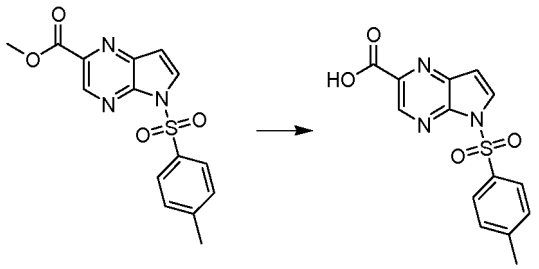
９．９６ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（５９ｍＬ、４２３ｍｍｏｌ）およびＭｅＯＨ（１７３．０ｍＬ、４２５９ｍｍｏｌ）を加え、フラスコにＣＯの風船を装着した。混合物をＣＯ（１気圧）の雰囲気下約９５℃で加熱した。終夜撹拌後、反応混合物を周囲温度に終夜冷却し、氷水（３．２Ｌ）中に注ぎ入れた。混合物を約１０分間撹拌し、沈殿物を濾取し、水で洗浄し、１時間乾燥した。粗製物をＤＣＭに溶解し、残った水から分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、シリカゲルを加え、減圧下に濃縮して、クロマトグラフィー用に調製した。粗製物をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、賦形剤として５ｍｏｌ％ＤＣＭを含むメチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシレート（４０．７ｇ、８６％、純度９３％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．３５分；ＭＳｍ／ｚ３３２$(M+H)^+$。

【１８６２】

ステップＤ：５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸

【１８６３】

【化５８１】



【１８６４】

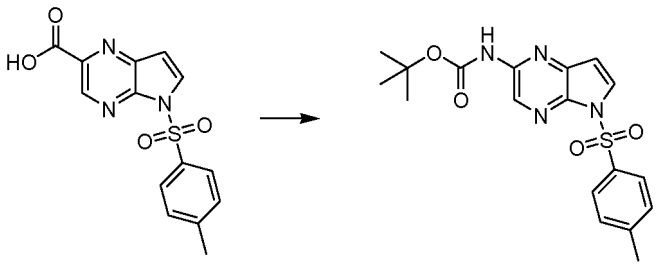
ＨＣｌ（６Ｎ水溶液、７１４ｍＬ）を、２Ｌ丸底フラスコ内でメチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシレート（１７．８ｇ、５３．６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（７１５ｍＬ）中黄色溶液に加え、混合物を約６０℃で約１６時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。有機溶媒を減圧下に除去し、沈殿物を集め、水で洗浄し、乾燥して、５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸（１４．４ｇ、８５％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．６３分；ＭＳｍ／ｚ３１６$(M-H)^-$。

【１８６５】

ステップＥ：ｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメート

【１８６６】

【化５８２】



【１８６７】

５００ｍＬ丸底フラスコ中、ｔ－ＢｕＯＨ（２００ｍＬ）中の５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸（１４．４ｇ、４５．３ｍｍｏｌ）、ＤＰＰＡ（９．７８ｍＬ、４５．３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１３．９ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）を加えてオレンジ色懸濁液を得た。混合物を約７０℃で約１６時間加熱し、周囲温度に冷却し、不溶物を濾過した。溶媒を減圧下に除去し、粗製物を３０分かけてヘプタン中２５－６０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメー

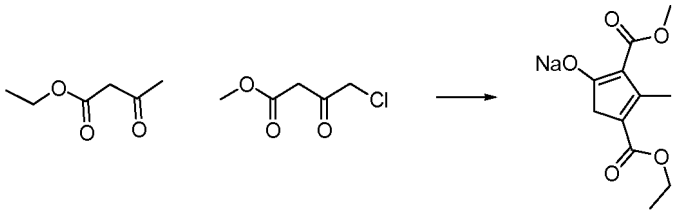
ト（９．７５ｇ、５４％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．７９分；ＭＳｍ／ｚ３８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８６８】

ステップＦ：ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－２－（メトキシカルボニル）－３－メチルシクロペンター１，３－ジエノレート

【１８６９】

【化５８３】



【１８７０】

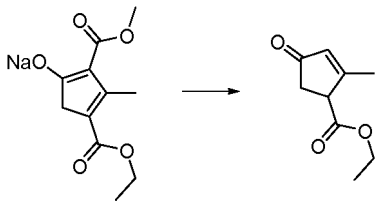
１２Ｌ丸底フラスコ中、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、１５９ｇ、３９８５ｍｍｏｌ）を撹拌した無水ＴＨＦ（４００４ｍＬ）に少しずつ加えて、灰色懸濁液を得た。混合物を氷／塩浴中で約５℃に冷却した後、無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のアセト酢酸エチル（５０６ｍＬ、３９８５ｍｍｏｌ、Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ）を添加漏斗により約１時間かけて滴下添加し、その間温度は約１８℃に徐々に上がった。添加完了後、反応物を周囲温度で約１時間撹拌し、次いでメチル４－クロロアセトアセテート（２３０ｍＬ、１９９３ｍｍｏｌ、Ｏａｋｗｏｏｄ）の無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）中溶液を添加漏斗により約１時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約２時間撹拌し、次いで約５０℃で約１６時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。オレンジ色固体を約５℃に冷却し、氷／水混合物（２Ｌ）を加えた。懸濁液を回転蒸発器上で真空にせずに約３０分間回転させることにより混合した。固体を濾取し、氷－冷水（７５０ｍＬ）で洗浄した。ほとんどの溶媒（約９０％）を除去した時点で直ぐに、湿った固体をＭｅＣＮ（７５０ｍＬ）で摩砕し、約３０分間撹拌し、次いで固体を濾取し、Ｅｔ２Ｏ（２×５００ｍＬ）で洗浄した。固体を空気中で約１６時間、次いで真空中約５５℃で乾燥して、ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－２－（メトキシカルボニル）－３－メチルシクロペンター１，３－ジエノレート（４８５ｇ、９８％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ３．９５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．４８（ｓ，３Ｈ）、２．６９（ｑ，Ｊ＝２．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．４７（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ、３Ｈ）、１．１５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【１８７１】

ステップＧ：エチル２－メチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート

【１８７２】

【化５８４】



【１８７３】

５Ｌ丸底フラスコ中、トルエン（１２００ｍＬ）および水（１２００ｍＬ）中のナトリウム４－（エトキシカルボニル）－２－（メトキシカルボニル）－３－メチルシクロ－ペンター１，３－ジエノレート（４８５ｇ、１９５４ｍｍｏｌ）、ＫＣｌ（２０４ｇ、２７３６ｍｍｏｌ、ＪＴＢａｋｅｒ）およびＡｃＯＨ（３９２ｍＬ、６８３９ｍｍｏｌ、ＪＴＢａｋｅｒ）を約６時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度に約１６時間冷却した。次いで反応混合物を１２Ｌフラスコに注ぎ入れ、水（３Ｌ）で希釈した。固体のＮａＨＣＯ

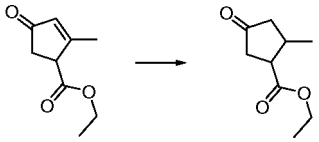
$_3$（４５０ｇ、５．３ｍｏｌ）を撹拌しながら約１時間かけて注意深く少しずつ加えた。更に約３０分間撹拌した後、塩基性の水相を分離し、更にＥｔ２Ｏ（４×４００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（４×５００ｍＬ）およびブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、黄色油を得、これを真空蒸留（９２－９４℃、０．４ｍｍＨｇ）により精製して、エチル２－メチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（２２９ｇ、６９％）を黄色油として得た：^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ６．０４－６．０１（ｍ，１Ｈ）、４．２６－４．１７（ｍ，２Ｈ）、３．６７（ｍ，１Ｈ）、２．７２（ｍ，１Ｈ）、２．６２（ｍ，１Ｈ）、２．１６（ｓ，３Ｈ）、１．３２－１．２７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【１８７４】

ステップＨ：エチル２－メチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート

【１８７５】

【化５８５】



【１８７６】

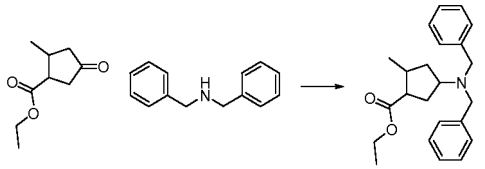
１Ｌ丸底フラスコでジャケット付フラスコ中、トルエン（２５０ｍＬ）中の塩化銅（Ｉ）（０．７３６ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－（－）－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（４．６３ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．７１４ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）を加えて黄色溶液を得た。混合物を周囲温度で約１５分間撹拌した。その後溶液は茶褐色になった。溶液を約５℃に冷却し、ポリメチルヒドロシロキサン（１４．８６ｍＬ、２２３ｍｍｏｌ）を加え、溶液を約５℃で約４０分間撹拌した。溶液を約－１５℃に冷却し、エチル２－メチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（２５．００ｇ、１４９ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルアルコール（６１．７ｍＬ、６５４ｍｍｏｌ）のトルエン（２５０ｍＬ）中溶液を一度に加えた。反応物を－１５℃で１４４時間撹拌した。１：１エタノール／トルエン（３５０ｍＬ）およびセライト（登録商標）５４５（２５ｇ）を加えることにより反応混合物をクエンチした。混合物を撹拌し、周囲温度に加温した。反応混合物を真空中で濃縮し、ヘプタンでチェイスした。ヘプタン（３５０ｍＬ）を残渣に加え、固体を濾別した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物を７カラム容量かけてヘプタン中１０から５０％ＥｔＯＡｃの勾配を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル２－メチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（ジアステレオマーのスケールミック混合物）、大部分は（１Ｓ，２Ｒ）－エチル２－メチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（１１．２ｇ、収率４２％）を無色油として得た。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ４．１９（ｑｄ，Ｊ＝７．１，０．６，２Ｈ）、３．１７（ｄｄｄ，Ｊ＝８．１，６．８，５．６，１Ｈ）、２．７６－２．５６（ｍ，２Ｈ）、２．６７－２．４６（ｍ，２Ｈ）、２．４３－２．２９（ｍ，２Ｈ）、２．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．３，７．８，１．７，１Ｈ）、１．２９（ｔ，Ｊ＝７．２，３Ｈ）、１．０６（ｄ，Ｊ＝７．０，３Ｈ）。

【１８７７】

ステップＩ：エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボキシレート

【１８７８】

【化５８６】



【１８７９】

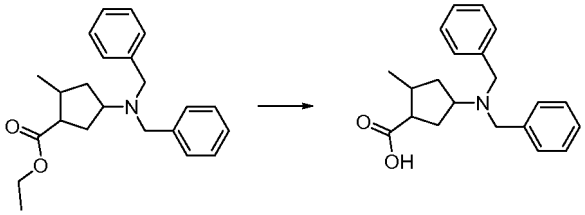
丸底フラスコに、エチル２－メチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（１０．０ｇ、５８．８ｍｍｏｌ）およびＤＣＥ（１８０ｍＬ）を仕込んだ。溶液を約０℃に冷却し、ＡｃＯＨ（５．７ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）およびジベンジルアミン（１１．３ｍＬ、５８．８ｍｍｏｌ）を滴下添加すると、濃厚懸濁液が形成した。反応混合物を約１０℃に加温し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（２１．２ｇ、１００ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。反応混合物を周囲温度で約２０時間撹拌し、次いで撹拌した飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３００ｍＬ）中にゆっくり注ぎ入れ、約２０分間撹拌した。層を分離し、水相をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、減圧下に濃縮した。粗製の黄色油をヘプタン中０－３０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボキシレート（ジアステレオマーのスケールミック混合物）、大部分は（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボキシレート）（１５．５ｇ、７５％）を無色油として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ピリジン－ｄ$_5$）δ７．５３（ｄｄ，Ｊ＝０．９，７．９Ｈｚ、４Ｈ）、７．４３－７．３５（ｍ，４Ｈ）、７．３３－７．２５（ｍ，２Ｈ）、４．２２－４．０６（ｍ，２Ｈ）、３．７９（ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．７０（ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．３４－３．２２（ｍ，１Ｈ）、２．７６（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１６．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．２５－２．１３（ｍ，１Ｈ）、２．０９－１．９４（ｍ，２Ｈ）、１．８８－１．７９（ｍ，１Ｈ）、１．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，２２．５Ｈｚ、１Ｈ）、１．１６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）、０．９８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）。

【１８８０】

ステップＪ：４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸

【１８８１】

【化５８７】



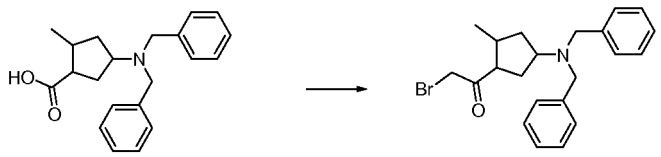
【１８８２】

エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボキシレート（３．６５ｇ、１０．３８ｍｍｏｌ）を、ＨＣｌ（６Ｎ水溶液、２０ｍＬ）と１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）との混合物に溶解し、得られた混合物を約６０℃で約７２時間加熱した。有機溶媒を減圧下に除去した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（４０ｍＬ）を加えることにより水相を中和し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸（３．３ｇ、９８％）を白色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝１．６６分；ＭＳｍ／ｚ３２４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８８３】

ステップＫ：２－ブロモ－１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）エタノン

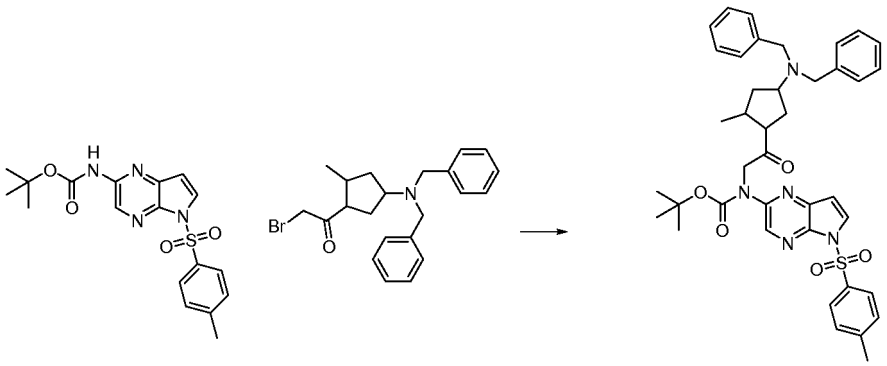
【１８８４】
【化５８８】



【１８８５】
塩化オキサリル（４．３７ｍＬ、４９．９ｍｍｏｌ）を、４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸（７．３４ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中溶液にゆっくり加え（注意：温和なガス発生）、続いてＤＭＦ（０．２６ｍＬ、３．４１ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を周囲温度で約１４時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去してベージュ色非晶性固体を得、これをＴＨＦおよびＭｅＣＮ（１：１、１００ｍＬ）に溶解した。得られた溶液を、トリメチルシリルジアゾメタン（Et_2O中２Ｍ、３９．７ｍＬ、７９ｍｍｏｌ）のＴＨＦおよびＭｅＣＮ（１：１、１００ｍＬ）中溶液に約０℃で加えた。得られた混合物を約０℃で約３時間撹拌し、次いでＨＢｒ（４８％水溶液、２５ｍＬ、２２１ｍｍｏｌ）を滴下添加することによりクエンチした。飽和$NaHCO_3$水溶液（３００ｍＬ）を滴下添加することにより、得られた混合物を中和し、層を分離した。有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中５％から４５％のＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）エタノン（６．３ｇ、６９％）を黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．９０分；ＭＳｍ／ｚ４００、４０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８８６】
ステップＬ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－オキソエチル（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）カルバメート

【１８８７】
【化５８９】



【１８８８】
ｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメート（０．５９ｇ、１．５１９ｍｍｏｌ、実施例番号３ステップＥ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液を、約０℃でＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．０５８ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中懸濁液に滴下添加した。得られた混合物を約０℃で約３０分間撹拌し、次いで２－ブロモ－１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）エタノン（０．７３ｇ、１．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に約０℃で滴下添加した。得られた混合物を約０℃で約１時間撹拌し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液とＥｔＯＡｃ（それぞれ１００ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－オキソエチル（５－トシル－５Ｈ

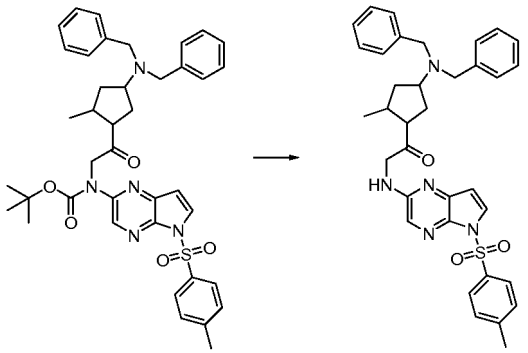
－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）カルバメート（１．０４ｇ、９７％）を黄色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝３．３０分；ＭＳｍ／ｚ７０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８８９】

ステップＭ：１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン

【１８９０】

【化５９０】



【１８９１】

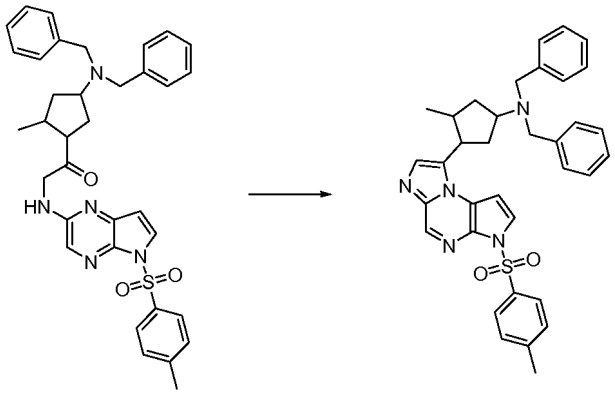
ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－オキソエチル（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）カルバメート（６．１９ｇ、８．７５ｍｍｏｌ）をＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｎ、２５ｍＬ）に溶解した。反応混合物を周囲温度で約２時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液とＥｔＯＡｃ（それぞれ１００ｍＬ）との間で分配した。有機相をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン（５．２ｇ、９８％）を茶褐色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝３．００分；ＭＳｍ／ｚ６０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８９２】

ステップＮ：Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－メチル－４－（３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン

【１８９３】

【化５９１】



【１８９４】

１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン（５．３２ｇ、８．７５ｍｍｏｌ）とローソン試薬（１．８８ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）との混合物を約６０℃で約２時間加熱した。ローソン試薬（１．８８ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合

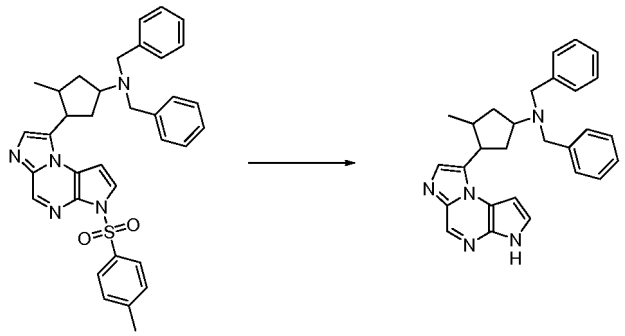
物を約６０℃で約１時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をＤＣＭ中０－８％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－メチル－４－（３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（４．４７ｇ、８７％）を茶褐色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．９９分；ＭＳｍ／ｚ５９０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８９５】

ステップＯ：Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタンアミン

【１８９６】

【化５９２】



【１８９７】

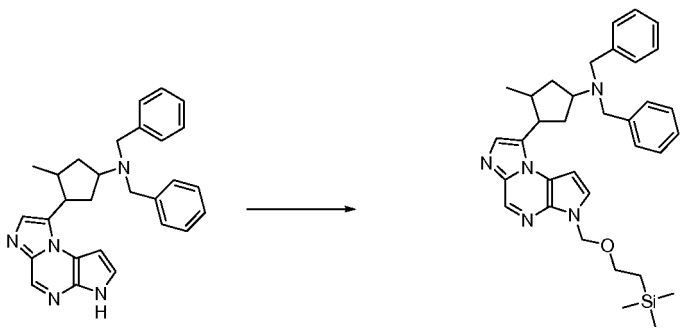
Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－メチル－４－（３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタン－アミン（４．４７ｇ、７．５８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）に溶解した。ＮａＯＨ（２Ｎ水溶液、４ｍＬ）を加え、反応混合物を約９０℃で約８０分間加熱した。有機溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和NH_4Cl水溶液（７０ｍＬ）で処理し、ＤＣＭ（２×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（７０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中０－８％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタン－アミン（１．８４ｇ、５６％）を黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．３１分；ＭＳｍ／ｚ４３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１８９８】

ステップＰ：Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン

【１８９９】

【化５９３】



【１９００】

水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液、０．３８２ｇ、９．５５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中懸濁液に、Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピ

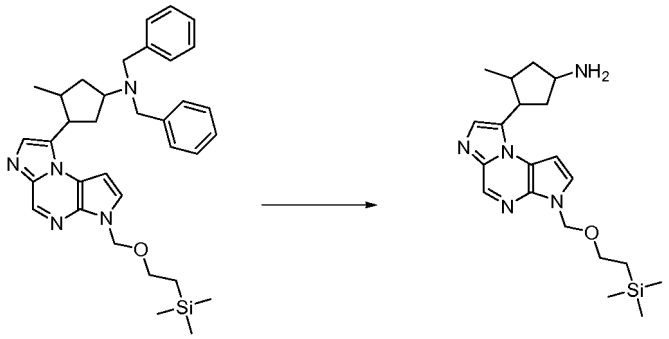
ロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタンアミン（３．９６ｇ、９．０９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中溶液を０℃で滴下添加した。得られた溶液を周囲温度で約１０分間撹拌した。ＳＥＭクロリド（１．７７４ｍＬ、１０．０ｍｍｏｌ）を滴下添加し、溶液を約１時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を水とＥｔＯＡｃ（それぞれ２００ｍＬ）との間で分配した。有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をＤＣＭ中１０－８０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（３．１ｇ、収率６０％）を灰白色非晶性固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝３．３２分；ＭＳｍ／ｚ５６６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９０１】

ステップＱ：３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン

【１９０２】

【化５９４】



【１９０３】

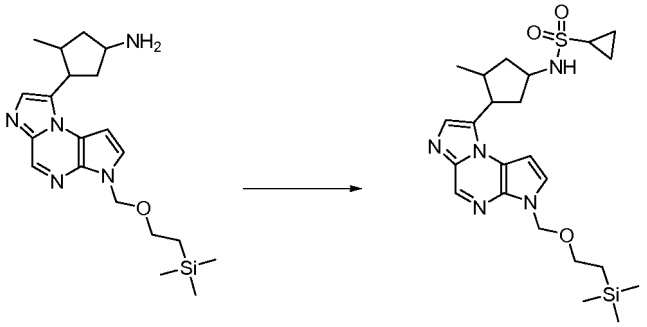
Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（３．０ｇ、５．３０ｍｍｏｌ）のトリフルオロエタノール（２００ｍＬ）中溶液に、２０％加湿炭素担持水酸化パラジウム（０．６ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を水素４０ｐｓｉ下約５０℃で約９０分間撹拌した。触媒をセライト（登録商標）のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（２．０ｇ、収率９８％）を茶褐色非晶性固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８６分；ＭＳｍ／ｚ３８６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９０４】

ステップＲ：Ｎ－（３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１９０５】

【化５９５】



【１９０６】

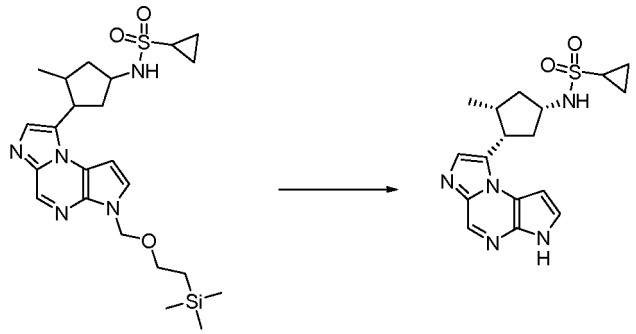
３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（０．２７ｇ、０．７ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．１８ｍＬ、１．０５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、塩化シクロプロパンスルホニル（０．０９８ｇ、０．７ｍｍｏｌ）を滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約１時間撹拌した。更にＤＩＥＡ（０．１８ｍＬ）および塩化シクロプロパンスルホニル（０．０９８ｇ）を加え、反応を約３時間続けた。溶媒を除去し、残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液とＥｔＯＡｃ（それぞれ２０ｍＬ）との間で分配した。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（５分間１００％ＤＣＭ、次いで次に３０分かけてＤＣＭ中６％ＭｅＯＨに）により精製して、Ｎ－（３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．１８ｇ、収率５２％）を灰白色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．４５分；ＭＳｍ／ｚ４９０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９０７】

ステップＳ：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【１９０８】

【化５９６】



【１９０９】

３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．１８ｇ、０．３６８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．５ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（０．９ｍＬ）を加えた。得られた混合物を周囲温度で約２時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を高真空下に乾燥した。残渣を１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および２８％水酸化アンモニウム水溶液（２．５ｍＬ）に溶解した。混合物を約６０℃で約２時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を一般的手順ＡＡ（表２、方法３２、R_t＝２０．９分、旋光度＝負）を用いることにより精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イ

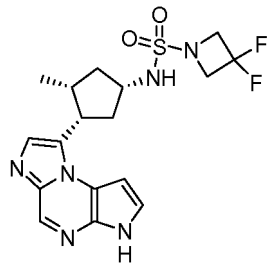
ル）－４－メチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．０８８ｇ、収率６６％）を白色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．５２分；ＭＳｍ／ｚ３６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９１０】

実施例番号２５：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３－ジフルオロアゼチジン－１－スルホンアミド

【１９１１】

【化５９７】

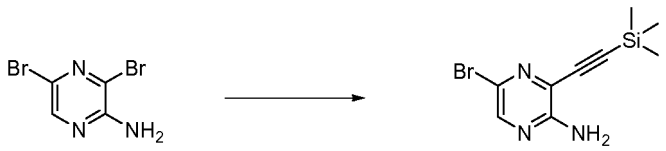


【１９１２】

ステップＡ：５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン

【１９１３】

【化５９８】



【１９１４】

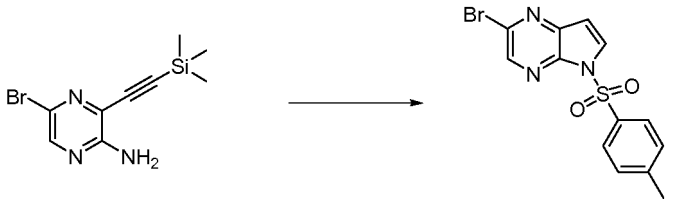
３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１２５ｇ、４９４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２０７．０ｍＬ、１４８３ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（０．９４１ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２５５ｍＬ）中溶液に、$PdCl_2(PPh_3)_2$（３．４７ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約－５－０℃に冷却し、（トリメチルシリル）アセチレン（６５．０ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５７ｍＬ）中溶液を約１５分かけて滴下添加した。反応混合物を約－５－０℃で約１．５時間撹拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでＴＨＦで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色－オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃、４００ｍＬ）で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃；２×６０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（１２４ｇ、９３％、純度９３％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５１分；ＭＳｍ／ｚ：２７０、２７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９１５】

ステップＢ：２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【１９１６】

【化５９９】



【１９１７】

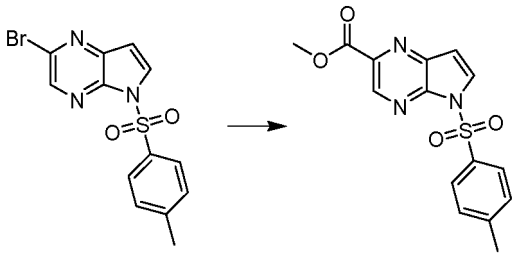
５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（３．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．５７７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を約０℃で３回に分けて加えた。約１５分後、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（２．７５ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約１６時間後、反応混合物を氷冷水（１２０ｍＬ）上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．１６ｇ、５２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．５８分；ＭＳｍ／ｚ：３５２、３５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９１８】

ステップＣ：メチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシレート

【１９１９】

【化６００】



【１９２０】

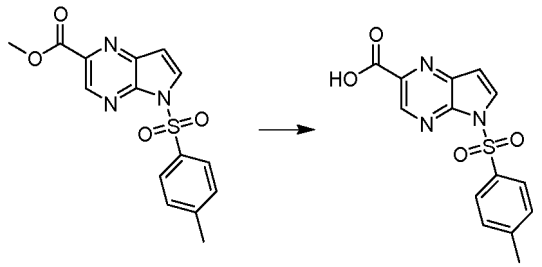
ＣＯを５Ｌ丸底フラスコ内で約２分間、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（５０．０ｇ、１４２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．５０Ｌ）中オレンジ色溶液中に吹き込んだ。ビス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（ＩＩ）２塩化物（９．９６ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（５９ｍＬ、４２３ｍｍｏｌ）およびＭｅＯＨ（１７３．０ｍＬ、４２５９ｍｍｏｌ）を加え、フラスコにＣＯの風船を装着した。混合物をＣＯ（１気圧）の雰囲気下約９５℃で加熱した。終夜撹拌後、反応混合物を周囲温度に終夜冷却し、氷水（３．２Ｌ）中に注ぎ入れた。混合物を約１０分間撹拌し、沈殿物を濾取し、水で洗浄し、１時間乾燥した。粗製物をＤＣＭに溶解し、残った水から分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、シリカゲルを加え、減圧下に濃縮して、クロマトグラフィー用に調製した。粗製物をＤＣＭ中０－５％ＭｅＯＨで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、賦形剤として５ｍｏｌ％ＤＣＭを含むメチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシレート（４０．７ｇ、８６％、純度９３％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．３５分；ＭＳｍ／ｚ３３２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９２１】

ステップＤ：５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸

【１９２２】

【化６０１】



【１９２３】

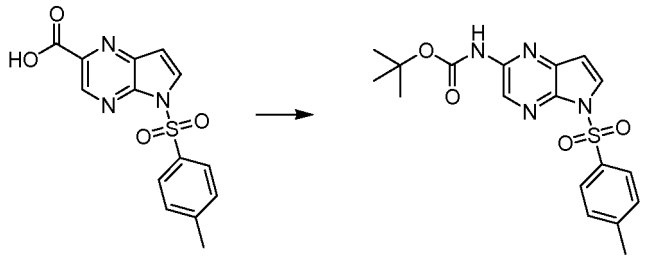
ＨＣｌ（６Ｎ水溶液、７１４ｍＬ）を、２Ｌ丸底フラスコ内でメチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボキシレート（１７．８ｇ、５３．６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（７１５ｍＬ）中黄色溶液に加え、混合物を約６０℃で約１６時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。有機溶媒を減圧下に除去し、沈殿物を集め、水で洗浄し、乾燥して、５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸（１４．４ｇ、８５％）を黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．６３分；ＭＳｍ／ｚ３１６（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【１９２４】

ステップＥ：ｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメート

【１９２５】

【化６０２】



【１９２６】

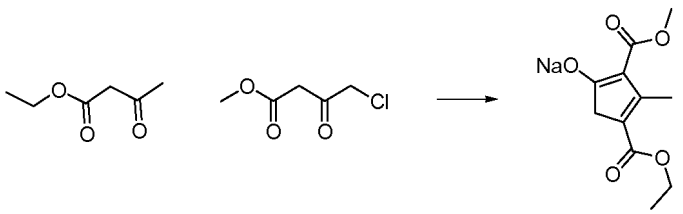
５００ｍＬ丸底フラスコ中、ｔ－ＢｕＯＨ（２００ｍＬ）中の５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－カルボン酸（１４．４ｇ、４５．３ｍｍｏｌ）、ＤＰＰＡ（９．７８ｍＬ、４５．３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１３．９ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）を加えてオレンジ色懸濁液を得た。混合物を約７０℃で約１６時間加熱し、周囲温度に冷却し、不溶物を濾過した。溶媒を減圧下に除去し、粗製物を３０分かけてヘプタン中２５－６０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメート（９．７５ｇ、５４％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．７９分；ＭＳｍ／ｚ３８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９２７】

ステップＦ：ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－２－（メトキシカルボニル）－３－メチルシクロペンター１，３－ジエノレート

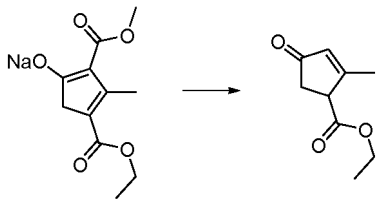
【１９２８】

【化６０３】



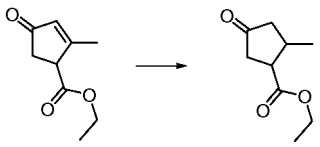
【１９２９】
１２Ｌ丸底フラスコ中、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、１５９ｇ、３９８５ｍｍｏｌ）を撹拌した無水ＴＨＦ（４００４ｍＬ）に少しずつ加えて、灰色懸濁液を得た。混合物を氷／塩浴中で約５℃に冷却した後、無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のアセト酢酸エチル（５０６ｍＬ、３９８５ｍｍｏｌ、Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ）を添加漏斗により約１時間かけて滴下添加し、その間温度は約１８℃に徐々に上がった。添加完了後、反応物を周囲温度で約１時間撹拌し、次いでメチル４－クロロアセトアセテート（２３０ｍＬ、１９９３ｍｍｏｌ、Ｏａｋｗｏｏｄ）の無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）中溶液を添加漏斗により約１時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約２時間撹拌し、次いで約５０℃で約１６時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。オレンジ色固体を約５℃に冷却し、氷／水混合物（２Ｌ）を加えた。懸濁液を回転蒸発器上で真空にせずに約３０分間回転させることにより混合した。固体を濾取し、氷－冷水（７５０ｍＬ）で洗浄した。ほとんどの溶媒（約９０％）を除去した時点で直ぐに、湿った固体をＭｅＣＮ（７５０ｍＬ）で摩砕し、約３０分間撹拌し、次いで固体を濾取し、Ｅｔ２Ｏ（２×５００ｍＬ）で洗浄した。固体を空気中で約１６時間、次いで真空中約５５℃で乾燥して、ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－２－（メトキシカルボニル）－３－メチルシクロペンター１，３－ジエノレート（４８５ｇ、９８％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．９５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．４８（ｓ，３Ｈ）、２．６９（ｑ，Ｊ＝２．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．４７（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ、３Ｈ）、１．１５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。

【１９３０】
ステップＧ：エチル２－メチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート
【１９３１】
【化６０４】



【１９３２】
５Ｌ丸底フラスコ中、トルエン（１２００ｍＬ）および水（１２００ｍＬ）中のナトリウム４－（エトキシカルボニル）－２－（メトキシカルボニル）－３－メチルシクロ－ペンター１，３－ジエノレート（４８５ｇ、１９５４ｍｍｏｌ）、ＫＣｌ（２０４ｇ、２７３６ｍｍｏｌ、ＪＴＢａｋｅｒ）およびＡｃＯＨ（３９２ｍＬ、６８３９ｍｍｏｌ、ＪＴＢａｋｅｒ）を約6時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度に約１６時間冷却した。次いで反応混合物を１２Ｌフラスコに注ぎ入れ、水（３Ｌ）で希釈した。固体のＮａＨＣＯ$_{3}$（４５０ｇ、５．３ｍｏｌ）を撹拌しながら約１時間かけて注意深く少しずつ加えた。更に約３０分間撹拌した後、塩基性の水相を分離し、更にＥｔ２Ｏ（４×４００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（４×５００ｍＬ）およびブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_{4}$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して黄色油を得、これを真空蒸留（９２－９４℃、約０．４ｍｍＨｇで）により精製して、エチル２－メチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（２２９ｇ、６９％）を黄色油として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．０４－６．０１（ｍ，１Ｈ）、４．２６－４．１７（ｍ，２Ｈ）、３．６７（ｍ，１Ｈ）、２．７２（ｍ，１Ｈ）、２．６２（ｍ，１Ｈ）、２．１６（ｓ，３Ｈ）、１．３２－１．２７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）。
【１９３３】
ステップＨ：エチル２－メチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート
【１９３４】

【化６０５】



【１９３５】

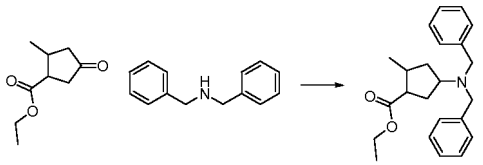
１Ｌ丸底フラスコでジャケット付フラスコ中、トルエン（２５０ｍＬ）中の塩化銅（Ｉ）（０．７３６ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－（－）－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（４．６３ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．７１４ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）を加えて黄色溶液を得た。混合物を周囲温度で約１５分間撹拌した。その後溶液は茶褐色になった。溶液を約５℃に冷却し、ポリメチルヒドロシロキサン（１４．８６ｍＬ、２２３ｍｍｏｌ）を加え、溶液を約５℃で約４０分間撹拌した。溶液を約－１５℃に冷却し、エチル２－メチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（２５．００ｇ、１４９ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルアルコール（６１．７ｍＬ、６５４ｍｍｏｌ）のトルエン（２５０ｍＬ）中溶液を一度に加えた。反応物を－１５℃で１４４時間撹拌した。１：１エタノール／トルエン（３５０ｍＬ）およびセライト（登録商標）５４５（２５ｇ）を加えることにより反応混合物をクエンチした。混合物を撹拌し、周囲温度に加温した。反応混合物を真空中で濃縮し、ヘプタンでチェイスした。ヘプタン（３５０ｍＬ）を残渣に加え、固体を濾別した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物を７カラム容量かけてヘプタン中１０から５０％ＥｔＯＡｃの勾配を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル２－メチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（ジアステレオマーのスケールミック混合物）、大部分は（１Ｓ，２Ｒ）－エチル２－メチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（１１．２ｇ、収率４２％）を無色油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．１９（ｑｄ，Ｊ＝７．１，０．６，２Ｈ）、３．１７（ｄｄｄ，Ｊ＝８．１，６．８，５．６，１Ｈ）、２．７６－２．５６（ｍ，２Ｈ）、２．６７－２．４６（ｍ，２Ｈ）、２．４３－２．２９（ｍ，２Ｈ）、２．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．３，７．８，１．７，１Ｈ）、１．２９（ｔ，Ｊ＝７．２，３Ｈ）、１．０６（ｄ，Ｊ＝７．０，３Ｈ）。

【１９３６】

ステップＩ：エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボキシレート

【１９３７】

【化６０６】



【１９３８】

丸底フラスコに、エチル２－メチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（１０．０ｇ、５８．８ｍｍｏｌ）およびＤＣＥ（１８０ｍＬ）を仕込んだ。溶液を約０℃に冷却し、ＡｃＯＨ（５．７ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）およびジベンジルアミン（１１．３ｍＬ、５８．８ｍｍｏｌ）を滴下添加すると、濃厚懸濁液が形成した。反応混合物を約１０℃に加温し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（２１．２ｇ、１００ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。反応混合物を周囲温度で約２０時間撹拌し、次いで撹拌した飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（３００ｍＬ）中にゆっくり注ぎ入れ、約２０分間撹拌した。層を分離し、水相をＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で脱水し、減圧下に濃縮した。粗製の黄色油をヘプタン中０－３０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し

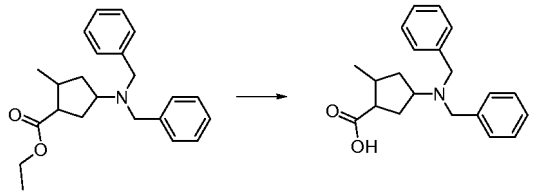
て、エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボキシレート（ジアステレオマーのスケールミック混合物）、大部分は（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボキシレート（１５．５ｇ、７５％）を無色油として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ピリジン－ｄ$_{5}$）δ７．５３（ｄｄ，Ｊ＝０．９，７．９Ｈｚ、４Ｈ）、７．４３－７．３５（ｍ，４Ｈ）、７．３３－７．２５（ｍ，２Ｈ）、４．２２－４．０６（ｍ，２Ｈ）、３．７９（ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．７０（ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．３４－３．２２（ｍ，１Ｈ）、２．７６（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１６．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．２５－２．１３（ｍ，１Ｈ）、２．０９－１．９４（ｍ，２Ｈ）、１．８８－１．７９（ｍ，１Ｈ）、１．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，２２．５Ｈｚ、１Ｈ）、１．１６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）、０．９８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）。

【１９３９】

ステップＪ：４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸

【１９４０】

【化６０７】



【１９４１】

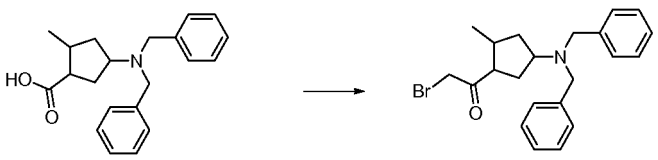
エチル４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボキシレート（３．６５ｇ、１０．３８ｍｍｏｌ）を、ＨＣｌ（６Ｎ水溶液、２０ｍＬ）と１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）との混合物に溶解し、得られた混合物を約６０℃で約７２時間加熱した。有機溶媒を減圧下に除去した。飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（４０ｍＬ）を加えることにより水相を中和し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_{4}$で脱水し、減圧下に濃縮して、４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸（３．３ｇ、９８％）を白色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_{t}$＝１．６６分；ＭＳｍ／ｚ３２４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【１９４２】

ステップＫ：２－ブロモ－１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）エタノン

【１９４３】

【化６０８】



【１９４４】

塩化オキサリル（４．３７ｍＬ、４９．９ｍｍｏｌ）を、４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸（７．３４ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中溶液にゆっくり加え（注意：温和なガス発生）、続いてＤＭＦ（０．２６ｍＬ、３．４１ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を周囲温度で約１４時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去してベージュ色非晶性固体を得、これをＴＨＦおよびＭｅＣＮ（１：１、１００ｍＬ）に溶解した。得られた溶液を、トリメチルシリルジアゾメタン（Ｅｔ$_{2}$Ｏ中２Ｍ、３９．７ｍＬ、７９ｍｍｏｌ）のＴＨＦおよびＭｅＣＮ（１：１、１００ｍＬ）中溶液に約０℃で加えた。得られた混合物を約０℃で約３時間撹拌し、次いでＨＢｒ（４８％水溶液、２５ｍＬ、２２１ｍｍｏｌ）を滴下添加することによりクエンチした。飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（３００ｍＬ）を滴下添加することにより、得られた混合物を中和し、層

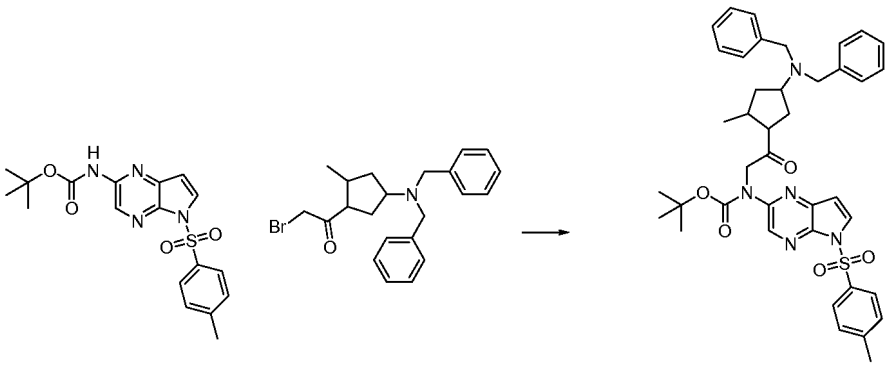
を分離した。有機層を無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中５％から４５％のＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）エタノン（６．３ｇ、６９％）を黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝２．９０分；ＭＳｍ／ｚ４００、４０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９４５】

ステップＬ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－オキソエチル（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）カルバメート

【１９４６】

【化６０９】



【１９４７】

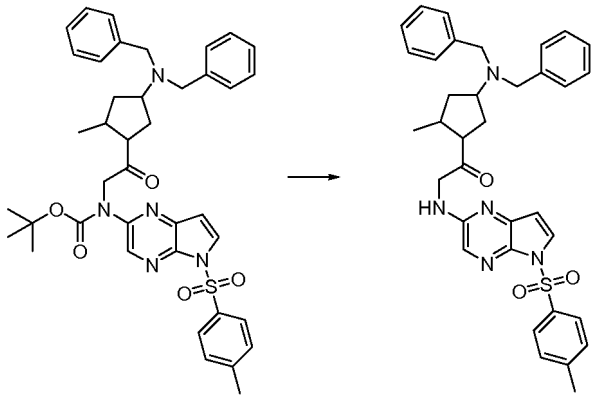
ｔｅｒｔ－ブチル５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルカルバメート（０．５９ｇ、１．５１９ｍｍｏｌ、実施例番号３ステップＥ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液を、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．０５８ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中懸濁液に約０℃で滴下添加した。得られた混合物を約０℃で約３０分間撹拌し、次いで２－ブロモ－１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）エタノン（０．７３ｇ、１．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に約０℃で滴下添加した。得られた混合物を約０℃で約１時間撹拌し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液とＥｔＯＡｃ（それぞれ１００ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－オキソエチル（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）カルバメート（１．０４ｇ、９７％）を黄色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝３．３０分；ＭＳｍ／ｚ７０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９４８】

ステップＭ：１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン

【１９４９】

【化６１０】



【１９５０】

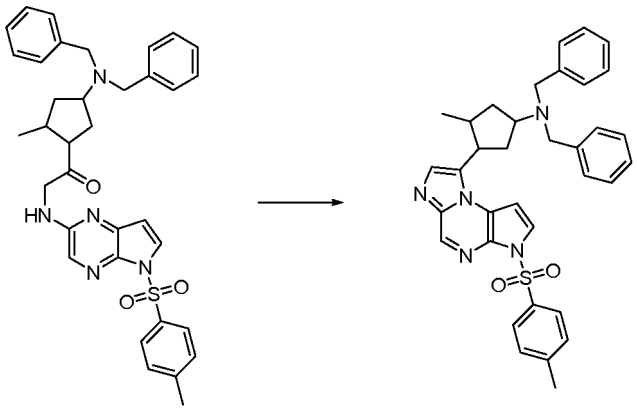
ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－オキソエチル（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）カルバメート（６．１９ｇ、８．７５ｍｍｏｌ）をＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｎ、２５ｍＬ）に溶解した。反応混合物を周囲温度で約２時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和$NaHCO_3$水溶液とＥｔＯＡｃ（それぞれ１００ｍＬ）との間で分配した。有機相をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン（５．２ｇ、９８％）を茶褐色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝３．００分；ＭＳｍ／ｚ６０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９５１】

ステップＮ：Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－メチル－４－（３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン

【１９５２】

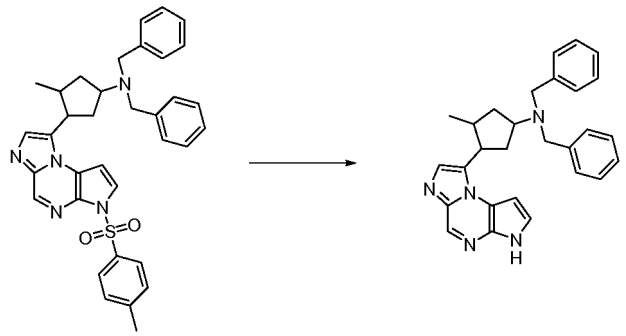
【化６１１】



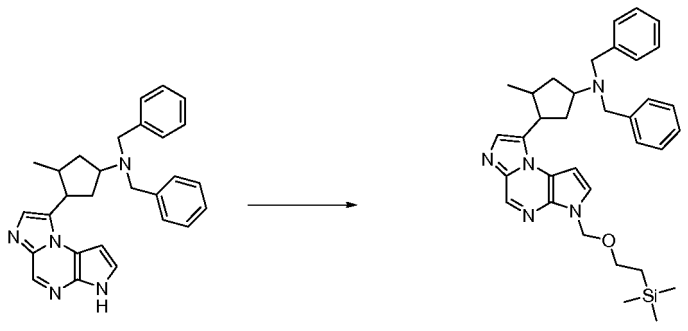
【１９５３】

１－（４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンチル）－２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン（５．３２ｇ、８．７５ｍｍｏｌ）とローソン試薬（１．８８ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）との混合物を約６０℃で約２時間加熱した。更にローソン試薬（１．８８ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約６０℃で約１時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をＤＣＭ中０－８％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－メチル－４－（３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（４．４７ｇ、８７％）を茶褐色非晶性固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．９９分；ＭＳｍ／ｚ５９０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９５４】
ステップＯ：Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタンアミン
【１９５５】
【化６１２】



【１９５６】
Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－メチル－４－（３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタン－アミン（４．４７ｇ、７．５８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）に溶解した。ＮａＯＨ（２Ｎ水溶液、４ｍＬ）を加え、反応混合物を約９０℃で約８０分間加熱した。有機溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和NH_4Cl水溶液（７０ｍＬ）で処理し、ＤＣＭ（２×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（７０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中０－８％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタン－アミン（１．８４ｇ、５６％）を黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．３１分；ＭＳｍ／ｚ４３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【１９５７】
ステップＰ：Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン
【１９５８】
【化６１３】



【１９５９】
水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液、０．３８２ｇ、９．５５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中懸濁液に、約０℃でＮ，Ｎ－ジベンジル－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンタンアミン（３．９６ｇ、９．０９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中溶液を滴下添加した。得られた溶液を周囲温度で約１０分間撹拌した。ＳＥＭクロリド（１．７７４ｍＬ、１０．０ｍｍｏｌ）を滴下添加し、溶液を約１時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を水とＥｔＯＡｃ（それぞれ２００ｍＬ）との間で分配した。有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をＤＣＭ中１０－８０％ＥｔＯ

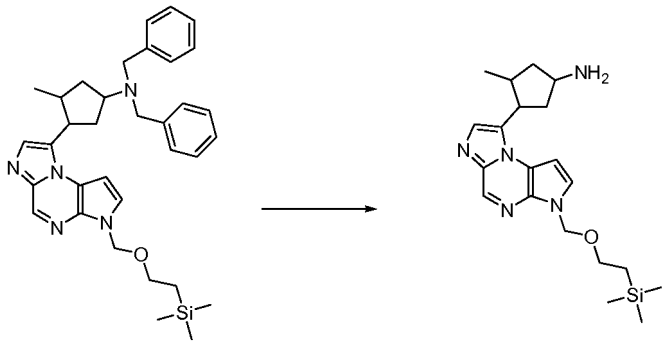
Ａｃで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（３．１ｇ、収率６０％）を灰白色非晶性固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝３．３２分；ＭＳｍ／ｚ５６６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９６０】

ステップＱ：３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン

【１９６１】

【化６１４】



【１９６２】

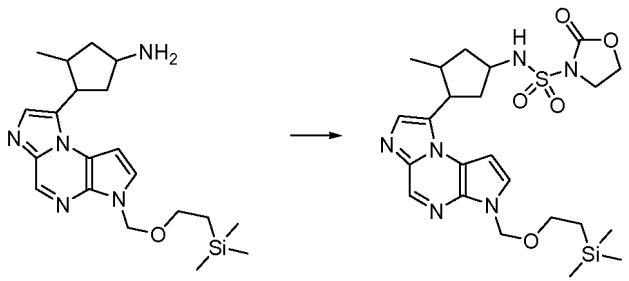
Ｎ，Ｎ－ジベンジル－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（３．０ｇ、５．３０ｍｍｏｌ）のトリフルオロエタノール（２００ｍＬ）中溶液に、２０％加湿炭素担持水酸化パラジウム（０．６ｇ、４．２７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を水素４０ｐｓｉ下約５０℃で約９０分間撹拌した。セライト（登録商標）のパッドを通して触媒を濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（２．０ｇ、収率９８％）を茶褐色非晶性固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８６分；ＭＳｍ／ｚ３８６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９６３】

ステップＲ：Ｎ－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－スルホンアミド

【１９６４】

【化６１５】



【１９６５】

３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンタンアミン（０．５０ｇ、１．３ｍｍｏｌ）および２－クロロエチルクロロスルホニルカルバメート（０．２８８ｇ、１．２９７ｍｍｏｌ、Ｂｉｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ、２０

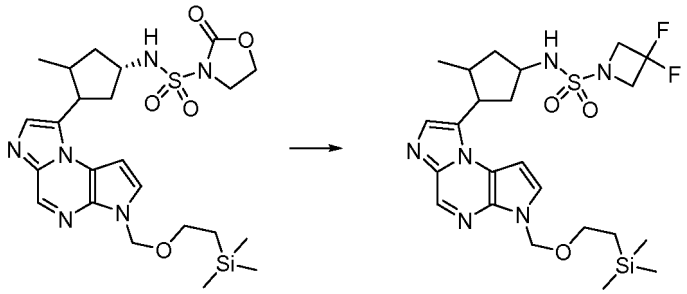
０６年、１６巻、３３６７－３３７０頁に詳述されている通りに調製した）のＤＣＭ（１６ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（０．５４２ｍＬ、３．８９ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を周囲温度で約２時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を水とＥｔＯＡｃ（それぞれ３０ｍＬ）との間で分配した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（５分間０％ＤＣＭ、次いで次に３０分かけてＤＣＭ中６％ＭｅＯＨに）により精製して、Ｎ－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－スルホンアミド（０．２４ｇ、収率３５％）を灰白色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．４２分；ＭＳｍ／ｚ５３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９６６】

ステップＳ：３，３－ジフルオロ－Ｎ－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）アゼチジン－１－スルホンアミド

【１９６７】

【化６１６】



【１９６８】

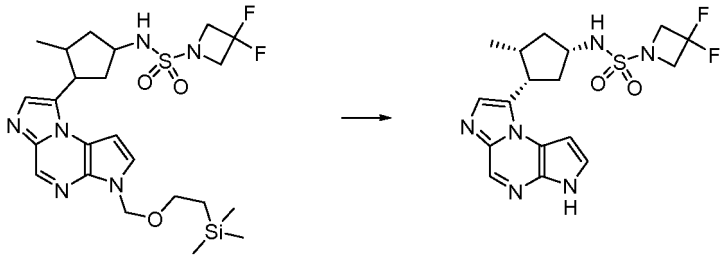
３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－スルホンアミド（０．２４ｇ、０．４４９ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１．５ｍＬ）中溶液に、（３，３－ジフルオロアゼチジン塩酸塩（０．０７ｇ、０．５３９ｍｍｏｌ、Ｍａｔｉｒｘ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）およびＤＩＥＡ（０．１９６ｍＬ、１．１２２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をマイクロ波中約１２０℃で約３０分間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を塩化アンモニウムの飽和水溶液とＥｔＯＡｃ（それぞれ２０ｍＬ）との間で分配した。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、３，３－ジフルオロ－Ｎ－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）アゼチジン－１－スルホンアミド（０．２ｇ、収率８２％）を灰白色非晶性固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．６１分；ＭＳｍ／ｚ５４１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９６９】

ステップＴ：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３－ジフルオロアゼチジン－１－スルホンアミド

【１９７０】

【化６１７】



【１９７１】

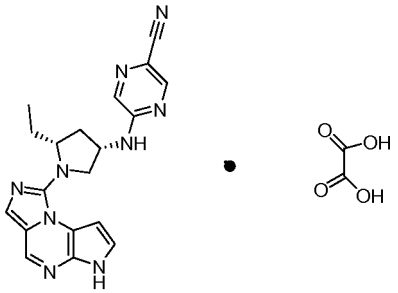
３，３－ジフルオロ－Ｎ－３－メチル－４－（３－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロペンチル）アゼチジン－１－スルホンアミド（０．２０ｇ、０．３７０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．５ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（０．９ｍＬ）を加えた。得られた混合物を周囲温度で約２時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を高真空下で乾燥した。残渣を１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および２８％水酸化アンモニウム水溶液（２．５ｍＬ）に溶解し、混合物を約６０℃で約２時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を一般的手順ＡＡ（表２、方法３２、R_t＝１５．３分、旋光度＝負）を用いることにより精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）－４－メチルシクロペンチル）－３，３－ジフルオロアゼチジン－１－スルホンアミド（０．０７７ｇ、５１％）を黄色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．７５分；ＭＳｍ／ｚ４１１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９７２】

実施例番号２６＊：５－（（３Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリルオキサレート

【１９７３】

【化６１８】



【１９７４】

炭素担持水酸化パラジウム（２０ｍｏｌ％、０．０８２ｇ、０．５８２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５ｍＬ）中スラリー液に、１－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－アジド－２－エチルピロリジン－１－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（０．１１５ｇ、０．３８８ｍｍｏｌ、（２Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－４－アジド－２－エチルピロリジン－１－カルボキシレート（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８８年、３１巻、１５９８－１６１１頁に記載されている通りに合成した）からＨＣｌを用いてのＥ、実施例番号５、ステップＣを用いてのＪ、ＯＯ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）のＥｔＯＨ（２ｍＬ）中溶液を加えた。反応混合物を水素でパージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。約２時間後、反応混合物を濾過し、５－クロロピラジン－２－カルボニトリル（０．０１３ｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、ＡｒｋＰｈａｒｍ）を加えた。反応混合物を約７０℃で加熱した。約７時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、水（５ｍＬ）で希釈した。得られた沈殿物を濾取して、生成物を遊離塩基として得た。固体をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）に溶解し、シュウ酸２水和物（０．０５４ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を加えた

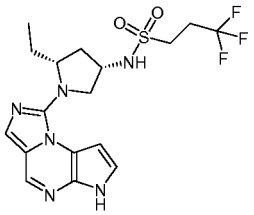
。固体を穏やかに加温しながら簡潔に超音波処理した。周囲温度に冷却した後、固体を濾取し、真空中で乾燥して、５－（（３Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イルアミノ）ピラジン－２－カルボニトリルオキシレート、（０．１００ｇ、５６％）を黄褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８０分；ＭＳｍ／ｚ：３７４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９７５】

実施例番号２７＊：Ｎ－（（３Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド

【１９７６】

【化６１９】



【１９７７】

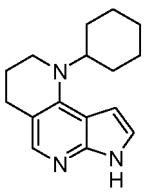
炭素担持水酸化パラジウム（２０ｍｏｌ％、０．０１３ｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５ｍＬ）中スラリー液に、１－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－アジド－２－エチルピロリジン－１－イル）－６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン（０．１１０ｇ、０．３７１ｍｍｏｌ、（２Ｒ，４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル－４－アジド－２－エチルピロリジン－１－カルボキシレート（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８８年、３１巻、１５９８－１６１１頁に記載されている通りに合成した）からＨＣｌを用いてのＥ、実施例番号５、ステップＣを用いてのＪ、ＯＯ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）のＥｔＯＨ（２ｍＬ）中溶液を加えた。反応混合物を水素でパージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。約２時間後、反応混合物を濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（０．０８０ｇ、０．４１ｍｍｏｌ、Ｍａｔｒｉｘ）を加えた。約１５時間後、更に３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホニルクロリド（８０ｍｇ、０．４０８ｍｍｏｌ、Ｍａｔｒｉｘ）を加えた。約２日後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）とブライン（１０ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（３Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－１－（６Ｈ－イミダゾ［１，５－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－１－イル）ピロリジン－３－イル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（０．０２５ｇ，１６％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８１分；ＭＳｍ／ｚ：４３１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９７８】

実施例番号２８：１－シクロヘキシル－２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン

【１９７９】

【化６２０】

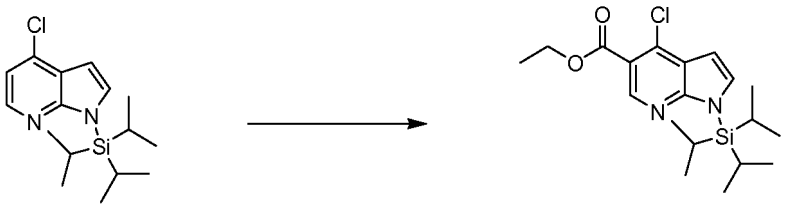


【１９８０】

ステップＡ：エチル４－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート

【１９８１】

【化６２１】



【１９８２】

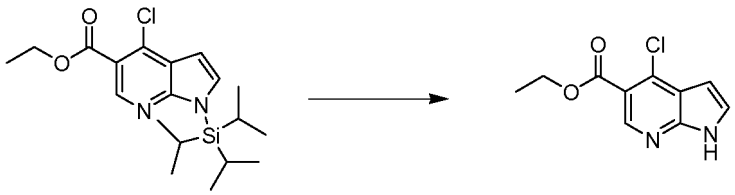
４－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（３．０３ｇ、９．８１ｍｍｏｌ、Ａｄｅｓｉｓ）のＴＨＦ（４９ｍＬ）中溶液に、約－７８℃でｓｅｃ－ＢｕＬｉ（シクロヘキサン中１．４Ｍ、１５．４ｍＬ、２１．６ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応物を約－７８℃で約１時間撹拌した後、クロロギ酸エチル（２．３６ｍＬ、２４．５ｍｍｏｌ）を素早く加えた。反応混合物を周囲温度に加温し、約４０分間撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl水溶液（２５ｍＬ）でクエンチした。ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機物を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、黄色油を得た。油をヘプタン中０－１０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル４－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート（３．７８ｇ、９８％）を黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝３．９８分；ＭＳｍ／ｚ：３８１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９８３】

ステップＢ：エチル４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート

【１９８４】

【化６２２】



【１９８５】

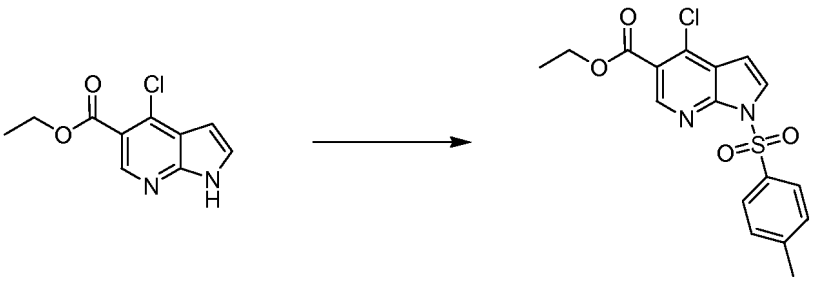
エチル４－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート（４．３０ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５７ｍＬ）中溶液に、約０℃でＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１．０Ｍ、１２．６ｍＬ、１２．６ｍｍｏｌ）を滴下添加し、反応混合物を約０℃で約１時間撹拌した。反応物を室温に加温し、約３０分間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた油をＥｔＯＡｃとブライン（それぞれ１００ｍＬ）との間で分配した。有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭで摩砕し、濾過して、エチル４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート（１．３２ｇ、５２％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．０７分；ＭＳｍ／ｚ：２２５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９８６】

ステップＣ：エチル４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート

【１９８７】

【化６２３】



【１９８８】

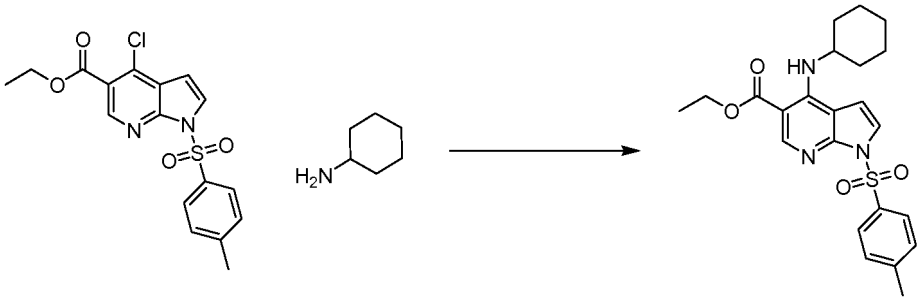
エチル４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート（１．３２ｇ、５．８８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３９ｍＬ）中溶液に、約０℃で水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液、０．４００ｇ、１０．００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をこの温度で約１５分間撹拌した。４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（２．２４ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１７ｍＬ）中溶液を滴下添加し、反応混合物を周囲温度に約２時間加温した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃと水（それぞれ２５ｍＬ）との間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。固体をヘプタンで摩砕し、沈殿物を濾過して、エチル４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート（２．２８ｇ、１０２％、純度９０％）を白色固体として得た：ＬＣＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．６４分；ＭＳｍ／ｚ：３７９$(M+H)^+$。

【１９８９】

ステップＤ：エチル４－（シクロヘキシルアミノ）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート

【１９９０】

【化６２４】



【１９９１】

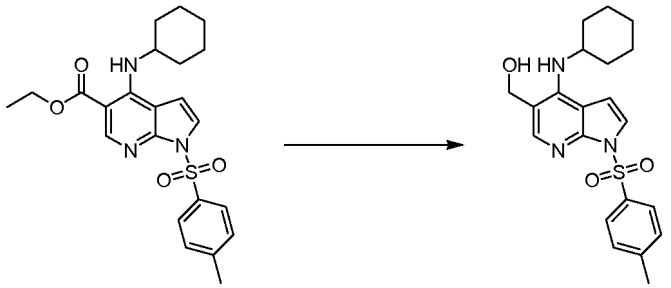
エチル４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート（２．２８ｇ、５．４２ｍｍｏｌ）のｎ－ＢｕＯＨ（２１ｍＬ）中溶液に、シクロヘキサンアミン（１．２４ｍＬ、１０．８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を約１１０℃で約１８時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水およびＤＣＭ（それぞれ５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。残渣をヘプタンで摩砕し、沈殿物を濾過して、エチル４－（シクロヘキシルアミノ）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート（１．７４ｇ、７３％）を薄黄色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝３．１８分；ＭＳｍ／ｚ：４４２$(M+H)^+$。

【１９９２】

ステップＥ：（４－（シクロヘキシルアミノ）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）メタノール

【１９９３】

【化６２５】



【１９９４】

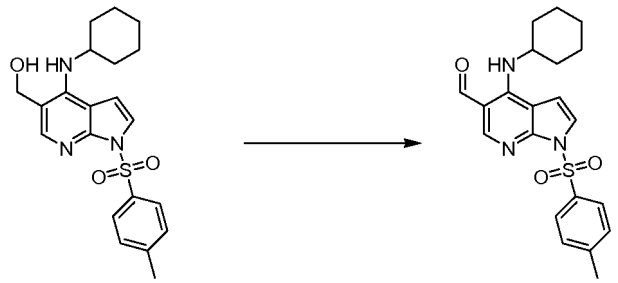
エチル４－（シクロヘキシルアミノ）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボキシレート（１．７１ｇ、３．８８ｍｍｏｌ）のトルエン（４３．１ｍＬ）中溶液に、約－７８℃でＤＩＢＡＬ－Ｈ（ヘキサン中１Ｍ、６．６０ｍＬ、６．６０ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応物を約－７８℃で約１時間撹拌し、反応混合物を周囲温度に加温し、約１時間撹拌した。反応物を飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液（１５ｍＬ）でクエンチし、混合物を約１時間撹拌した。ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）を加え、層を分離した。有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、シリカゲルのパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中０－５０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（４－（シクロヘキシルアミノ）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）メタノール（１．２４ｇ、８０％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５１分；ＭＳｍ／ｚ：４００（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９９５】

ステップＦ：４－（シクロヘキシルアミノ）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド

【１９９６】

【化６２６】



【１９９７】

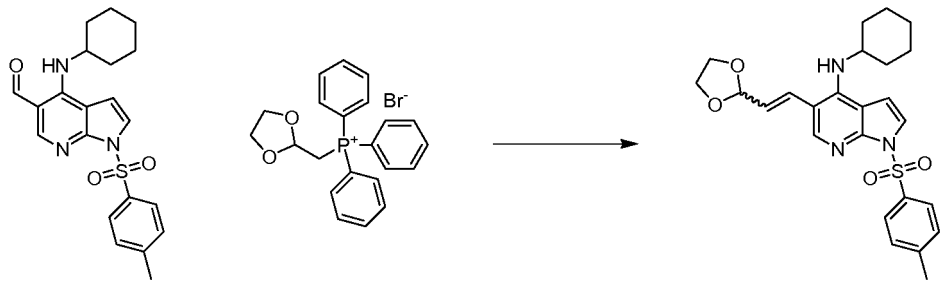
（４－（シクロヘキシルアミノ）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）メタノール（１．１２ｇ、２．８０ｍｍｏｌ）および二酸化マンガン（５．４８ｇ、６３．１ｍｍｏｌ）のクロロホルム（７０ｍＬ）中混合物を周囲温度で約１８時間撹拌した。反応混合物をクロロホルム（１００ｍＬ）で希釈し、反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、クロロホルム（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、４－（シクロヘキシルアミノ）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド（０．９７５ｇ、８７％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．７０分；ＭＳｍ／ｚ：３９８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【１９９８】

ステップＧ：（Ｅ／Ｚ）－５－（２－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ビニル）－Ｎ－シクロヘキシル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン

【１９９９】

【化６２７】



【２０００】

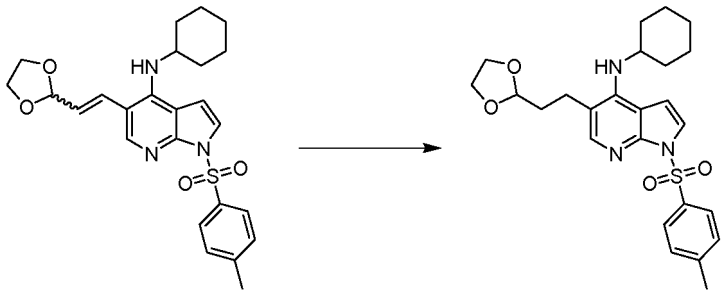
オーブン乾燥したフラスコに、窒素下（（１，３－ジオキソラン－２－イル）メチル）トリフェニルホスホニウム臭化物（２．２３ｇ、５．１９ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（１４ｍＬ）を仕込んだ。フラスコを氷浴中で約０℃に冷却し、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．５９１ｇ、５．００ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を約０℃で約３０分間撹拌し、４－（シクロヘキシルアミノ）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド（０．７５０ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）中溶液を約１０分かけて滴下添加した。反応物を周囲温度に加温し、約１６時間撹拌した。水（１０ｍＬ）を加え、反応混合物をEt_2O（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製の油をＤＣＭ中０－５０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、５－（２－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ビニル）－Ｎ－シクロヘキシル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン（０．５９０ｇ、６７％）をＥおよびＺ異性体の混合物として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．６９分、１．７３分；ＭＳｍ／ｚ：４６８（Ｍ＋Ｈ）$^+$、４６８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２００１】

ステップＨ：５－（２－（１，３－ジオキソラン－２－イル）エチル）－Ｎ－シクロヘキシル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン

【２００２】

【化６２８】



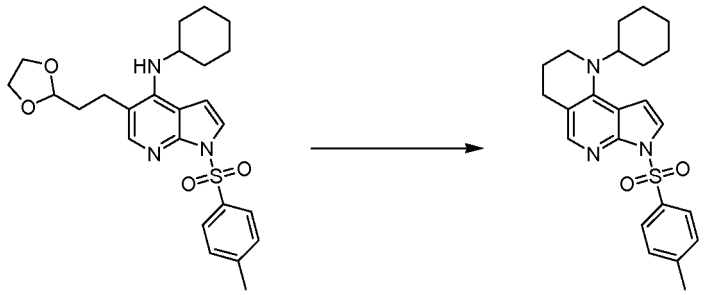
【２００３】

（Ｅ／Ｚ）－５－（２－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ビニル）－Ｎ－シクロヘキシル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン（０．５１２ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（１９ｍＬ）中溶液に、炭素担持パラジウム（１０ｍｏｌ％、０．０９２ｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を水素でパージし、風船を用いて水素雰囲気下に約１．５時間置いた。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮して、５－（２－（１，３－ジオキソラン－２－イル）エチル）－Ｎ－シクロヘキシル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン（０．４９９ｇ、９７％）を灰白色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．８４分；ＭＳｍ／ｚ：４７０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

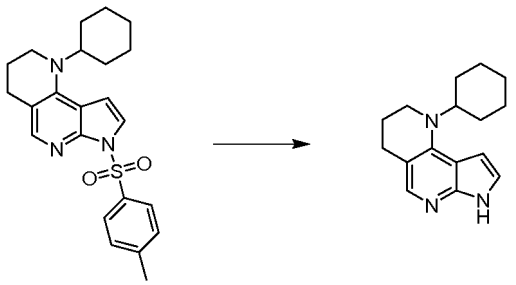
【２００４】

ステップＩ：１－シクロヘキシル－７－トシル－２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ

－ピロロ［２，３－ｈ］－［１，６］ナフチリジン
【２００５】
【化６２９】



【２００６】
５－（２－（１，３－ジオキソラン－２－イル）エチル）－Ｎ－シクロヘキシル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－アミン（０．２０９ｇ、０．４４５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ水溶液（１２Ｎ、０．１８６ｍＬ、２．２３ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を約４０℃で約２時間加熱し、次いで氷浴中で約０℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム（０．１１８ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、混合物を周囲温度に加温した。約２時間後、溶媒を減圧下に除去し、残渣をＥｔＯＡｃと飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（それぞれ１０ｍＬ）との間で分配した。水相をＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を水およびブライン（それぞれ５ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中０－５０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、１－シクロヘキシル－７－トシル－２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］－［１，６］ナフチリジン（０．１３８ｇ、７５％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝３．０１分；ＭＳｍ／ｚ：４１０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【２００７】
ステップＪ：１－シクロヘキシル－２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン
【２００８】
【化６３０】



【２００９】
１－シクロヘキシル－７－トシル－２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン（０．１３２ｇ、０．３２３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．２ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ、０．３２ｍＬ、０．６５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約８０℃で約９６時間加熱した。ＮａＯＨ水溶液（５Ｎ、０．１２９ｍＬ、０．６４６ｍｍｏｌ）を加え、反応を約８０℃で約１８時間続けた。ＮａＯＨ水溶液（５Ｎ、０．０６５ｍＬ、０．３２３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約１００℃で約４時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、ＥｔＯＡｃおよび水（それぞれ５ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を水およびブライン（それぞれ５ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中０－１００％（９５／４．５／０．５）ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＤＥＡの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、１－シク

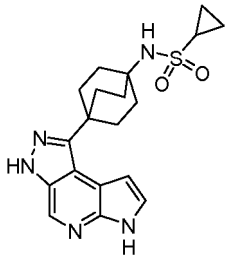
ロヘキシル－２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン（０．０５２ｇ、６４％）を黄褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．８８分；ＭＳｍ／ｚ：２５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０１０】

実施例番号２９：Ｎ－（４－（３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロプロパンスルホンアミド

【２０１１】

【化６３１】

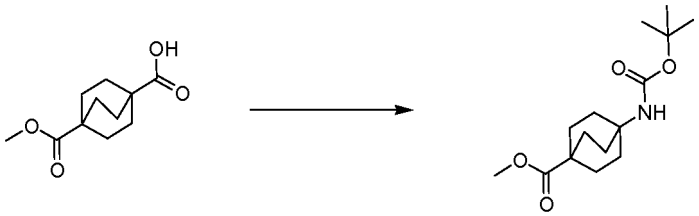


【２０１２】

ステップＡ：メチル４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート

【２０１３】

【化６３２】



【２０１４】

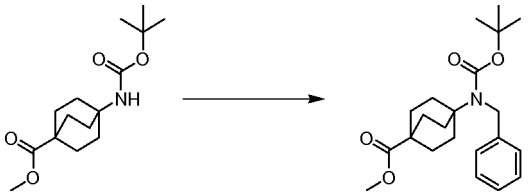
４－（メトキシカルボニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボン酸（７．２５ｇ、３４．２ｍｍｏｌ、Ｐｒｉｍｅ　Ｏｒｇａｎｉｃｓ）のトルエン（１５０ｍＬ）中溶液に、ＤＰＰＡ（７．３７ｍＬ、３４．２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（４．７６ｍＬ、３４．２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を周囲温度で約１時間撹拌した。次いで反応混合物を約１１０℃で約１時間加熱し、ｔｅｒｔ－ブタノール（１６．１ｍＬ、１７１ｍｍｏｌ）を加え、反応物を約１１０℃で約１４時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２×５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機物を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート（４．１８ｇ、４３％）を白色固体として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ４．３２（ｓ，１Ｈ）、３．６３（ｓ，３Ｈ）、１．９５－１．７６（ｍ，１２Ｈ）、１．４２（ｓ，９Ｈ）。

【２０１５】

ステップＢ：メチル４－（ベンジル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート

【２０１６】

【化６３３】



【２０１７】

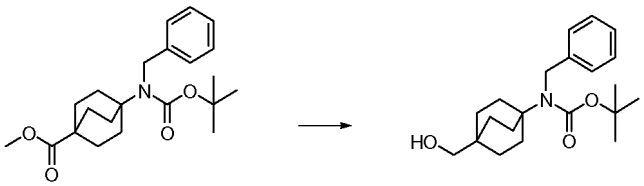
メチル４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート（２．５０ｇ、８．８２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４２ｍＬ）中溶液に、約０℃で水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液、０．７０６ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約０℃で約３０分間撹拌し、ＴＢＡＩ（０．６５２ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）およびベンジルブロミド（２．１０ｍＬ、１７．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度に加温し、約５時間撹拌を続けた。溶媒を減圧下に除去し、残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）に溶解した。層を分離し、有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた油をヘプタン中０－３０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル４－（ベンジル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート（２．７１ｇ、８２％）を透明無色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝３．０９分；ＭＳｍ／ｚ：３７４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０１８】

ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（ヒドロキシメチル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート

【２０１９】

【化６３４】



【２０２０】

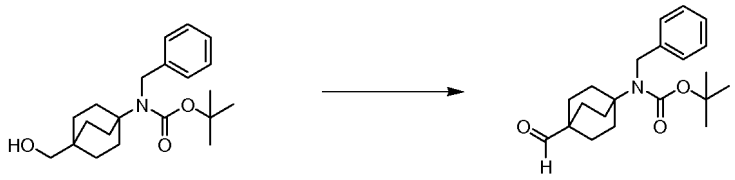
メチル４－（ベンジル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－カルボキシレート（２．７０ｇ、７．２３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２４ｍＬ）中溶液に、約０℃で水素化ホウ素リチウム（０．３５０ｇ、１４．４６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度に加温し、約１６時間撹拌した。反応物を約０℃に冷却し、水（１５ｍＬ）を注意深く加えた。反応混合物を周囲温度に加温し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、有機層をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（ヒドロキシメチル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート（２．３１ｇ、９２％）を灰白色粘稠性発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．６７分；ＭＳｍ／ｚ：３４６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０２１】

ステップＤ：ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－ホルミルビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート

【２０２２】

【化６３５】



【２０２３】

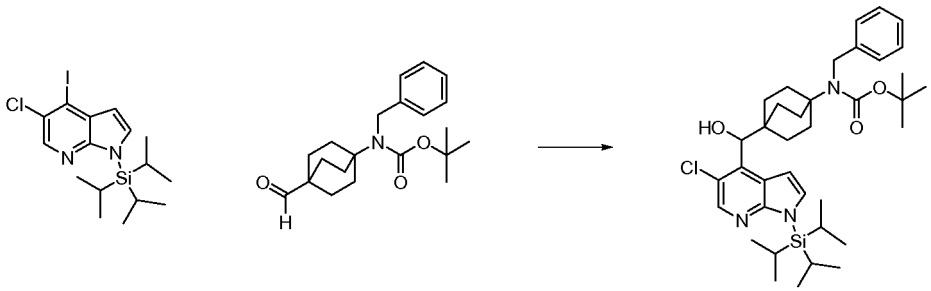
ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（ヒドロキシメチル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート（２．３０ｇ、６．６６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１７ｍＬ）中溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（４．２４ｇ、９．９９ｍｍｏｌ）を加えた。約４時間後、反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２×３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた油をヘプタン中０－４０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－ホルミルビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート（１．１０ｇ、４８％）を透明無色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．９７分；ＭＳｍ／ｚ：３４４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０２４】

ステップＥ：ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（（５－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）（ヒドロキシ）メチル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート

【２０２５】

【化６３６】



【２０２６】

５－クロロ－４－ヨード－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１．３３ｇ、３．０６ｍｍｏｌ、Ａｄｅｓｉｓ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）中溶液に、内温が約－７０℃を越えない程度の速度で、約－７８℃でｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中１．６Ｍ溶液、２．００ｍＬ、３．２０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約４５分間撹拌し、ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－ホルミルビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート（１．０５ｇ、３．０６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）中溶液を滴下添加した。反応混合物を約－７８℃で約１時間撹拌し、周囲温度にゆっくり加温し、約１時間撹拌した。飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液およびＥｔＯＡｃ（それぞれ１０ｍＬ）を加え、層を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残った油をヘプタン中０－４０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（（５－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）（ヒドロキシ）メチル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート（１．２７ｇ、６４％）を透明無色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｏ）Ｒ$_t$＝３．７８分；ＭＳｍ／ｚ：６５２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

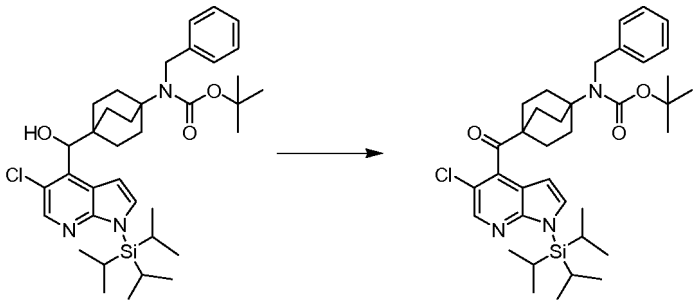
【２０２７】

ステップＦ：ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（５－クロロ－１－（トリイソプロピル

シリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－カルボニル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート

【２０２８】

【化６３７】



【２０２９】

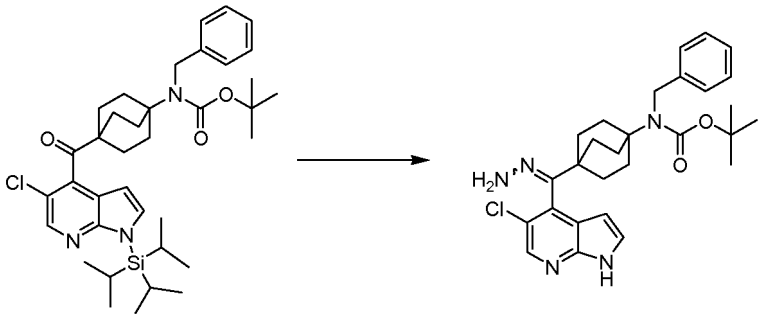
ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（（５－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）（ヒドロキシ）メチル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート（１．２６ｇ、１．９３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．６４ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度で約３時間撹拌し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２×１５ｍＬ）、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた油をヘプタン中０－２５％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（５－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－カルボニル）－ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート（０．９６５ｇ、７７％）を黄色油として得た：^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ８．１５（ｓ，１Ｈ）、７．３２－７．２４（ｍ，３Ｈ）、７．２３－７．０８（ｍ，３Ｈ）、６．２３（ｄ，Ｊ＝３．５，１Ｈ）、４．５３（ｓ，２Ｈ）、２．１３－２．０３（ｍ，６Ｈ）、１．９５－１．８３（ｍ，６Ｈ）、１．８１－１．７４（ｍ，３Ｈ）、１．４１（ｓ，９Ｈ）、１．１２－１．０６（ｍ，１８Ｈ）。

【２０３０】

ステップＧ：ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－（ヒドラゾノ）－メチル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート

【２０３１】

【化６３８】



【２０３２】

ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）（ヒドラゾノ）メチル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート（０．７６５ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（４ｍＬ）中溶液に、ヒドラジン（１．８５ｍＬ、５８．８ｍｍｏｌ）およびＡｃＯＨ（０．３３７ｍＬ、５．８８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を約８０℃で約６日間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。ＥｔＯＡｃおよび水（それぞれ５ｍＬ）を加え、層を分離した

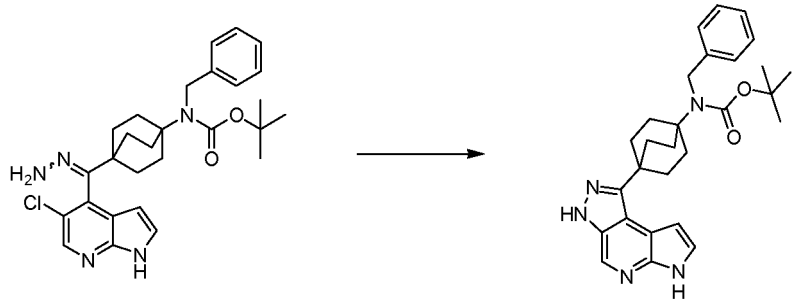
。有機層をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。油をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－）（ヒドラゾノ）メチル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート（０．６３１ｇ、８４％、純度９５％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．７２分、ＭＳｍ／ｚ：５０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０３３】

ステップＨ：ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ビサイクル［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート

【２０３４】

【化６３９】



【２０３５】

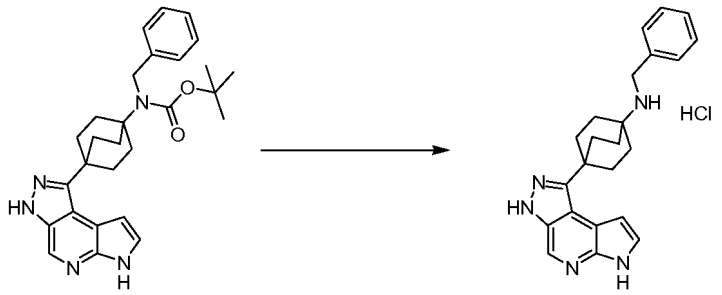
マイクロ波反応バイアルに、ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（（５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－）（ヒドラゾノ）メチル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート（０．７００ｇ、１．３８ｍｍｏｌ）およびＮＭＰ（１１ｍＬ）を仕込んだ。ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．３３１ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（０．０３１ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－１－［（Ｓ）－２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）フェロセニル］エチル－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン（０．０７６ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）をそれぞれ一度に順次溶液に加えた。反応混合物をＢｉｏｔａｇｅマイクロ波中約１５０℃で約２時間（最大圧２５０ｐｓｉ、１分の傾斜、最大ワット１５０）加熱した。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮した。残った物質をマイクロ波バイアルに移し、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．３３１ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（０．０３１ｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－１－［（Ｓ）－２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）フェロセニル］－エチル－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン（０．０７６ｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をＢｉｏｔａｇｅマイクロ波中約１６０℃で約２時間（最大圧２５０ｐｓｉ、１分の傾斜、最大ワット１５０）加熱した。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で洗浄した。水（１５ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（３×１０ｍＬ）およびブライン（５×１５ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残渣をヘプタン中１０－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ビサイクル［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート（０．２８１ｇ、４０％）を薄茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．５７分；ＭＳｍ／ｚ：４７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０３６】

ステップＩ：Ｎ－ベンジル－４－（３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロール［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－アミン塩酸塩

【２０３７】

【化６４０】



【２０３８】

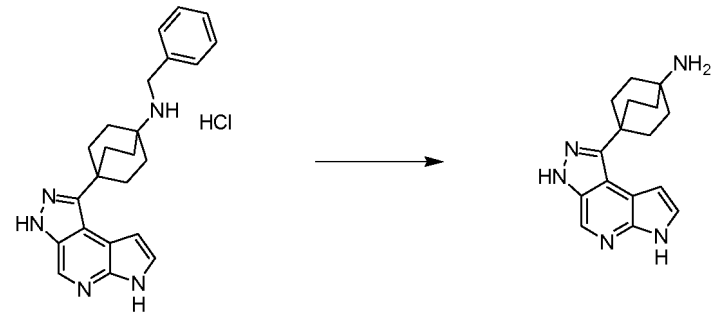
ｔｅｒｔ－ブチルベンジル（４－（３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カルバメート（０．２８０ｇ、０．５４３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ水溶液（１，４－ジオキサン中４Ｍ、０．５８ｍＬ、２．３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約６０℃で約２時間撹拌した。反応物を周囲温度に冷却し、沈殿物を濾過し、最少量のＥｔ$_2$Ｏで洗浄した。固体を真空下に乾燥して、Ｎ－ベンジル－４－（３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロール［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－アミン塩酸塩（０．２１６ｇ、９８％）を黄褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝１．４６分；ＭＳｍ／ｚ：３７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０３９】

ステップＪ：４－（３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－アミン

【２０４０】

【化６４１】



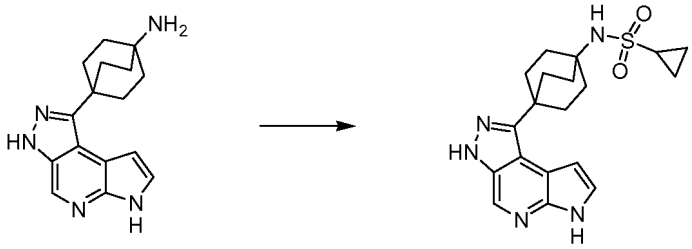
【２０４１】

Ｎ－ベンジル－４－（３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－アミン塩酸塩（０．１５０ｇ、０．３６８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（６ｍＬ）中溶液に、ギ酸アンモニウム（０．１１６ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）および炭素担持２０％ＰｄＯＨ$_2$（０．０３９ｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約６５℃で約２時間加熱した。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（約１０ｍＬ）で洗浄し、溶媒を減圧下に除去した。水およびＥｔＯＡｃ（それぞれ１０ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（５×５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、４－（３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－アミン（０．０７３ｇ、７１％）を灰白色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝１．０８分；ＭＳｍ／ｚ：２８２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

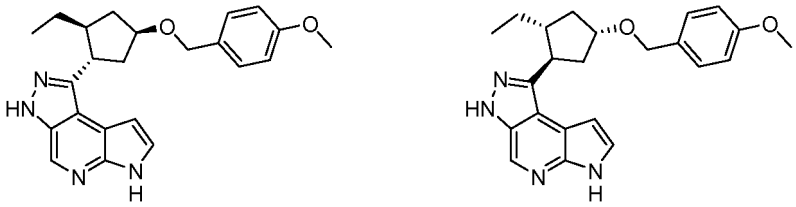
【２０４２】

ステップＫ：Ｎ－（４－（３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロプロパン

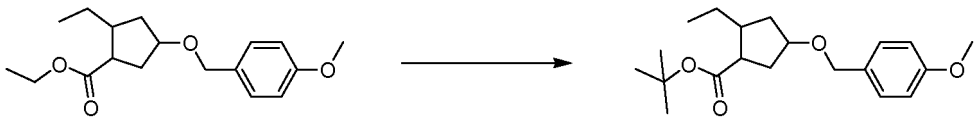
スルホンアミド
【２０４３】
【化６４２】



【２０４４】
４－（３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－アミン（０．０７５ｇ、０．２６７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．５ｍＬ）中混合物に、ＴＥＡ（０．０６ｍＬ、０．４０ｍｍｏｌ）および塩化シクロプロパンスルホニル（０．０２７ｍＬ、０．２７ｍｍｏｌ、Ｍａｔｒｉｘ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約１６時間撹拌した。塩化シクロプロパンスルホニル（０．０１４ｍＬ、０．１３３ｍｍｏｌ、Ｍａｔｒｉｘ）を反応混合物に加え、反応物を周囲温度で約４時間撹拌し続けた。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（４－（３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）シクロプロパンスルホンアミド（０．０１５ｇ、１５％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．７２分；ＭＳｍ／ｚ：３８６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【２０４５】
実施例番号３０および３１：１－（（１Ｓ，２Ｓ，４Ｒ）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンおよび１－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン
【２０４６】
【化６４３】



【２０４７】
ステップＡ：ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンタンカルボキシレート
【２０４８】
【化６４４】



【２０４９】
エチル２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンタンカルボキシレ

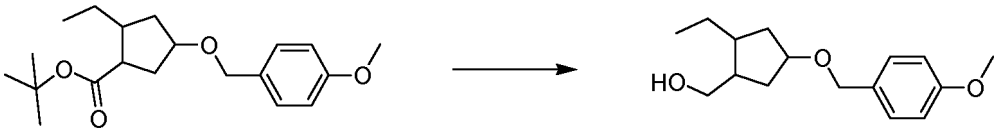
ート（３９．８ｇ、１３０ｍｍｏｌ、調製番号ＥＥ．１大部分は１Ｓ、２Ｒ、４Ｓおよび１Ｒ、２Ｓ、４Ｒ）のＥｔＯＨ（２８６ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ、５７２ｍＬ、１１４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約５０℃で約１６時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、有機溶媒を減圧下に除去した。水層をEt_2O（２×３００ｍＬ）で洗浄し、氷浴中で約０℃に冷却し、ＨＣｌ水溶液（５Ｎ）で約ｐＨ１に酸性化した。水性懸濁液をＥｔＯＡｃ（２×４００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、粗製の固体３４．５ｇを得た。粗製のカルボン酸（１５．０ｇ、５３．９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２１６ｍＬ）中溶液に、ヨードメタン（６．７１ｍＬ、１０８ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１４．９ｇ、１０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約４８時間撹拌した。水およびＥｔＯＡｃ（それぞれ２５ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（２×２５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を水（２５０ｍＬ）、ブライン（３×２５０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。油をヘプタン中０－５０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチルエステル（１４．１ｇ、４８．１ｍｍｏｌ）を黄色油として得た。メチルエステル（１４．１ｇ、４８．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１６０ｍＬ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１６．２ｇ、１４４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を周囲温度で約１８時間撹拌した。飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍＬ）を加え、反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈した。層を分離し、有機物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残った油をヘプタン中０－４０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンタンカルボキシレート（１１．７ｇ、７３％、大部分は１Ｒ、２Ｒ、４Ｓおよび１Ｓ、２Ｓ、４Ｒ）を透明無色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．９５分；ＭＳｍ／ｚ：３３５$(M+H)^+$。

【２０５０】

ステップＢ：２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）メタノール

【２０５１】

【化６４５】



【２０５２】

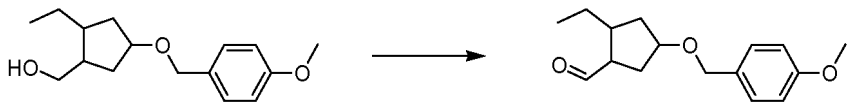
ｔｅｒｔ－ブチル２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンタンカルボキシレート（１１．７ｇ、３５．０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１７５ｍＬ）中溶液に、約０℃でＬＡＨ（ＴＨＦ中２Ｍ、１７．５ｍＬ、３５．０ｍｍｏｌ）を滴下添加し、反応混合物を周囲温度にゆっくり加温し、約１．５時間撹拌した。反応物を氷浴中で約０℃に冷却し、水（１５０ｍＬ滴下）、ＮａＯＨ水溶液（１Ｎ、１５０ｍＬ）および水（１００ｍＬ）を順次加えることによりクエンチした。得られた混合物を周囲温度に加温し、約３０分間撹拌した。混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、Et_2O（５００ｍＬ）で洗浄した。濾液層を分離した。有機層をブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）メタノール（８．６２ｇ、９３％）を黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．２９分；ＭＳｍ／ｚ：２６５$(M+H)^+$。

【２０５３】

ステップＣ：２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンタンカルバルデヒド

【２０５４】

【化６４６】



【２０５５】

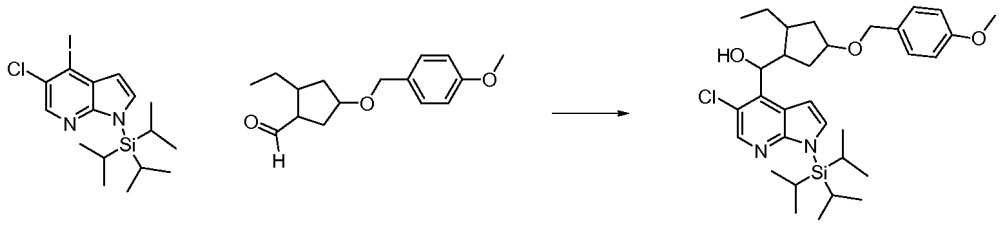
２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）メタノール（８．６０ｇ、３２．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１６３ｍＬ）中溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（２０．７ｇ、４８．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約２．５時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２×１５０ｍＬ）およびブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた油をヘプタン中０－５０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンタンカルバルデヒド（６．９３ｇ、８１％）を黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５９分；ＭＳｍ／ｚ：２６３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０５６】

ステップＤ：（５－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）メタノール

【２０５７】

【化６４７】



【２０５８】

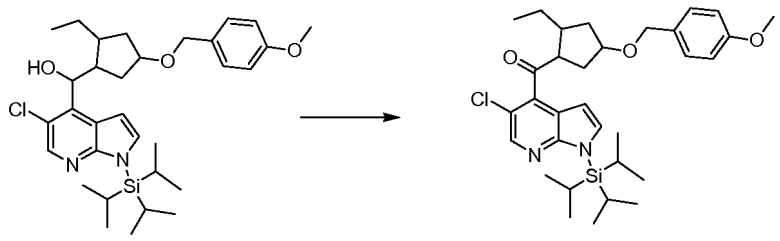
５－クロロ－４－ヨード－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（４．９９ｇ、１１．５ｍｍｏｌ、Ａｄｅｓｉｓ）のＴＨＦ（９０ｍＬ）中溶液に、内温が約－７０℃を越えない程度の速度で、約－７８℃でｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中１．６Ｍ溶液、１０．７ｍＬ、１７．２ｍｍｏｌ）を加えた。約－７８℃で約４５分間撹拌した後、２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンタンカルバルデヒド（３．００ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２２ｍＬ）中溶液を滴下添加し、反応混合物を約－７８℃で約１時間撹拌した。反応物を周囲温度にゆっくり加温し、約０．５時間撹拌した。反応混合物を約－７８℃に冷却し、飽和NH_4Cl水溶液（４０ｍＬ）を加え、混合物を室温に加温した。水（１０ｍＬ）を加え、層を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製の油をヘプタン中０－４０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（５－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）メタノール（４．４７ｇ、６８％、純度９２％）を黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｏ）R_t＝２．６４分；ＭＳｍ／ｚ：５７１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０５９】

ステップＥ：（５－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）メタノン

【２０６０】

【化６４８】



【２０６１】

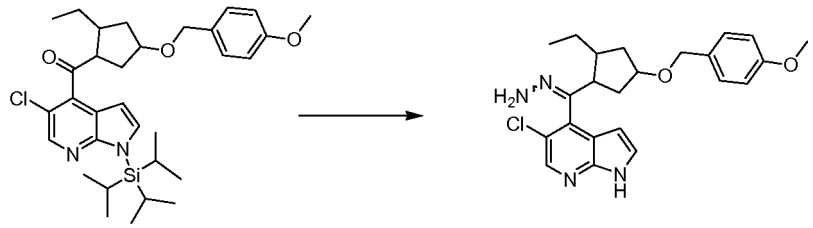
（５－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）メタノン（４．４７ｇ、７．２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０ｍＬ）中溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（４．５８ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約９０分間撹拌した。反応物をＤＣＭ（４０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２×６０ｍＬ）、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をヘプタン中０－４０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（５－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）－シクロペンチル）メタノン（３．３２ｇ、８１％）を黄色油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｏ）Ｒ$_t$＝３．０４分；ＭＳｍ／ｚ：５６９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０６２】

ステップＦ：５－クロロ－４－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－（ヒドラゾノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【２０６３】

【化６４９】



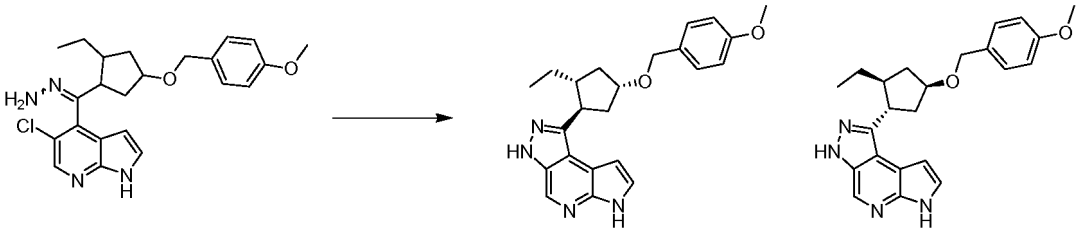
【２０６４】

（５－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）メタノン（１．０１ｇ、１．７７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５．５ｍＬ）中溶液に、ヒドラジン（２．７８ｍＬ、８９．０ｍｍｏｌ）およびＡｃＯＨ（０．５０８ｍＬ、８．８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約８０℃で約１８時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。水（２０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）を加え、層を分離した。有機層を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液およびブライン（それぞれ１５ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製の油をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、５－クロロ－４－（（２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－（ヒドラゾノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．３５４ｇ、４７％）を黄色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．４０分、ＭＳｍ／ｚ：４２７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

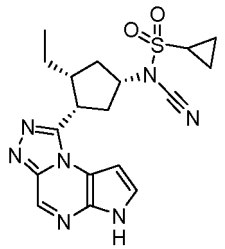
【２０６５】

ステップＧ：１－（（１Ｓ，２Ｓ，４Ｒ）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンおよび１－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，

３－ｂ］ピリジン
【２０６６】
【化６５０】



【２０６７】
マイクロ波反応バイアルに、５－クロロ－４－（（２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）（ヒドラゾノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．９００ｇ、２．１１ｍｍｏｌ）およびＮＭＰ（１４．１ｍＬ）を仕込んだ。ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．５０６ｇ、５．２７ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０４７ｇ、０．２１１ｍｍｏｌ）および（（Ｒ）－１－［（Ｓ）－２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）フェロセニル］エチル－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン（０．１１７ｇ、０．２１１ｍｍｏｌ）を順次加え、混合物をマイクロ波中約１５０℃で約１時間（最大圧２５０ｐｓｉ、１分の傾斜、最大ワット１５０）加熱した。ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を加え、混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で洗浄した。水（１５ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を水（３×１０ｍＬ）、ブライン（５×１０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中４０－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、続いて一般的手順ＡＡを用いて精製して、１－（（１Ｓ，２Ｓ，４Ｒ）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンまたは１－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．０６５ｇ、８％、表２、方法３５、R_t＝２０．０分、旋光度＝正）および１－（（１Ｓ，２Ｓ，４Ｒ）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンまたは１－（（１Ｒ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－（４－メトキシベンジルオキシ）シクロペンチル）－３，６－ジヒドロピラゾロ［４，３－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．０５８ｇ、７％、表２、方法３５、R_t＝２３．４分、旋光度＝負）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．２６分；ＭＳｍ／ｚ：３９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【２０６８】
実施例番号３２：Ｎ－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド
【２０６９】
【化６５１】



【２０７０】

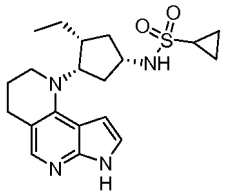
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．０５ｇ、０．１３４ｍｍｏｌ、ＷＯ２００９１５２１３３）のＤＭＦ（４ｍＬ）中溶液に、ＫＯＨ（０．０２２ｇ、０．４０１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で約５分間撹拌した。シアン化トシル（０．０２４ｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）を加え、約２時間撹拌を続けた。溶媒を減圧下に除去し、残渣を分取ＨＰＬＣ（表１、方法ｑ）により精製して、Ｎ－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．０００２５ｇ、５％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８４分；ＭＳｍ／ｚ：４００（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０７１】

実施例番号３３*：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【２０７２】

【化６５２】

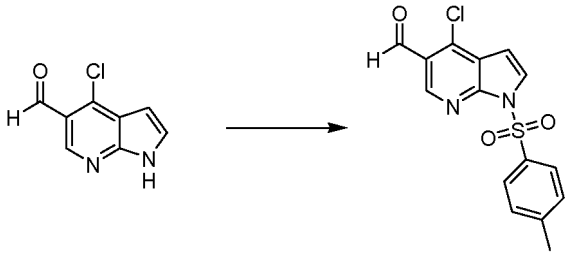


【２０７３】

ステップＡ：４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド

【２０７４】

【化６５３】



【２０７５】

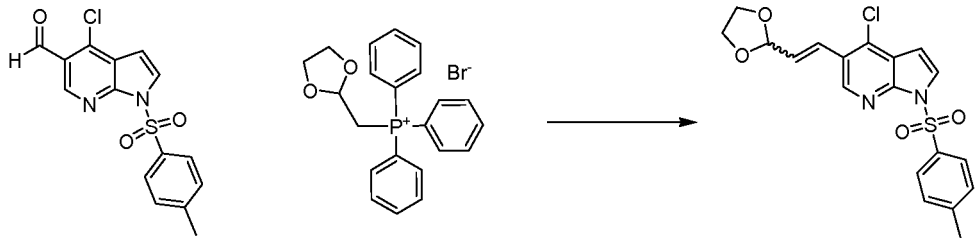
４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド（２．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ、Ａｄｅｓｉｓ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）中懸濁液に、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．５００ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）を加えて黄色溶液を得た。反応混合物を周囲温度で約３０分間撹拌し、次いで４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（２．４０ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約３０分間撹拌し、氷水（約５０ｍＬ）中に注ぎ入れた。固体を真空濾過により集め、水（約１５ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥器中で乾燥して、４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド（３．２２ｇ、８７％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５６分；ＭＳｍ／ｚ：３３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０７６】

ステップＢ：（Ｅ／Ｚ）－５－（２－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ビニル）－４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【２０７７】

【化６５４】



【２０７８】

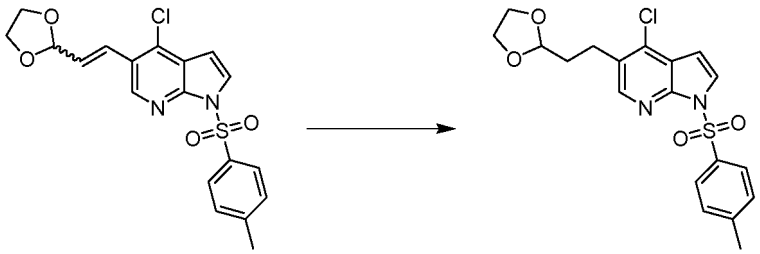
丸底フラスコに、（（１，３－ジオキソラン－２－イル）メチル）トリフェニルホスホニウム臭化物（５．２９ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（２９．０ｍＬ）を仕込んだ。フラスコを氷浴中で約０℃に冷却し、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．３８ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を約０℃で約３０分間撹拌し、４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド（１．５０ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８．３０ｍＬ）中懸濁液を滴下添加した。反応物を周囲温度に加温し、約１６時間撹拌した。水酸化ナトリウム水溶液（２Ｍ、４．５０ｍＬ、９．００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約５５℃に約１時間加熱した。水およびエーテル（それぞれ１０ｍＬ）を加え、層を分離した。水相をエーテル（３×１０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機物を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。約５０％の溶媒を減圧下に除去し、残った有機物をシリカゲルを通して濾過し、エーテル（約１５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中０－５０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色固体を得た。固体をＤＭＦ（１２ｍＬ）に溶解し、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．１７９ｇ、４．４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約３０分間撹拌し、次いで４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（０．６８４ｇ、３．５９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度で約３０分間撹拌し、氷水（約３０ｍＬ）中に注ぎ入れた。ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）を加え、層を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で更に抽出し、合わせた有機物をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた油をヘプタン中０－５０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（Ｅ／Ｚ）－５－（２－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ビニル）－４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．９０ｇ、５０％）を灰白色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．６５分；ＭＳｍ／ｚ：４０５（Ｍ＋Ｈ）$^+$およびR_t＝２．７０分；ＭＳｍ／ｚ：４０５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０７９】

ステップＣ：５－（２－（１，３－ジオキソラン－２－イル）エチル）－４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【２０８０】

【化６５５】



【２０８１】

（Ｅ／Ｚ）－５－（２－（１，３－ジオキソラン－２－イル）ビニル）－４－クロロ－１－トシル－１－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．９００ｇ、２．２２ｍｍｏｌ）と１０重量％Ｐｄ／Ｃ（０．１１８ｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）との混合物をN_2でパージし、真空下に排気した（３回）。３回排気した後、ＥｔＯＡｃ（２３ｍＬ）を加えた。フラ

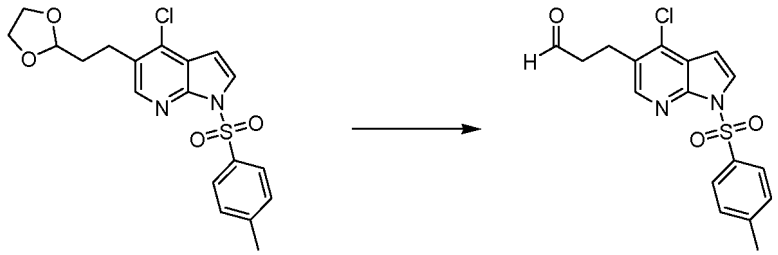
スコをN_2でパージし、真空下に排気した（３回）。３回排気した後、フラスコを水素雰囲気下約１時間置いた。水素雰囲気をN_2で置き換え、反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（約１０ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮して、５－（２－（１，３－ジオキソラン－２－イル）エチル）－４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．５３０ｇ、５９％）を濃厚油として得、これを静置すると固化した：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．７１分；ＭＳｍ／ｚ：４０７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０８２】

ステップＤ：３－（４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）プロパナール

【２０８３】

【化６５６】



【２０８４】

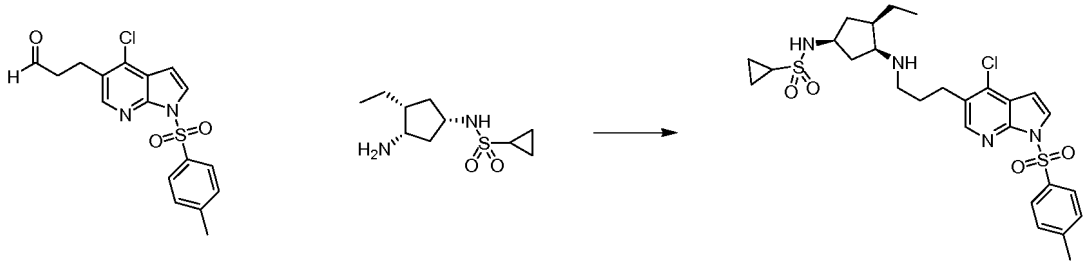
５－（２－（１，３－ジオキソラン－２－イル）エチル）－４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．５２０ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４．２ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ水溶液（６Ｍ、０．６３９ｍＬ、３．８３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約２時間撹拌し、約５０℃に約１時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、水（０．６４ｍＬ）を加え、反応物を約１６時間撹拌した。ｐＨを飽和$NaHCO_3$水溶液で約７に調節し、ＥｔＯＡｃ（約１０ｍＬ）を加えた。層を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。アセトン（１２ｍＬ）およびピリジニウムｐ－トルエンスルホネート（０．０９６ｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約２時間加熱還流した。反応物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中０－５０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、３－（４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）プロパナール（０．４４ｇ、８４％、純度９０％）を灰白色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５０分；ＭＳｍ／ｚ：３６３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０８５】

ステップＥ：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３－（４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）プロピルアミノ）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【２０８６】

【化６５７】



【２０８７】

３－（４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）プ

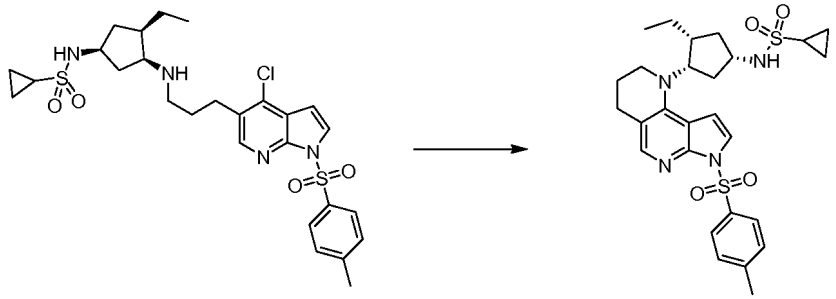
ロパナール（０．４２０ｇ、１．０４ｍｍｏｌ）およびＮ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－アミノ－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．２９０ｇ、１．２５ｍｍｏｌ、実施例番号２３ステップＥからＮａＯＨを用いてのＯＯＯを用いて調製した）のＤＣＥ（４．００ｍＬ）中混合物に、氷酢酸（０．０８９ｍＬ、１．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約１５分間周囲温度で撹拌し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．３３１ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度で約７２時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液（約５ｍＬ）を、続いてＤＣＭ（５ｍＬ）をゆっくり加えた。層を分離し、水相をＤＣＭ（２×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残った黄色油をヘプタン中０－５０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３－（４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）プロピルアミノ）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．３３０ｇ、５５％）を白色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．１０分；ＭＳｍ／ｚ：５７９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０８８】

ステップＦ：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（７－トシル－２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【２０８９】

【化６５８】



【２０９０】

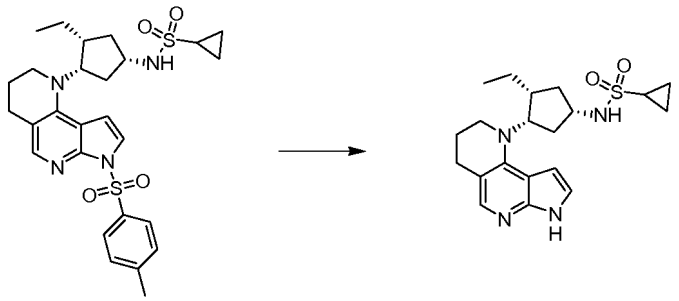
マイクロ波バイアルに、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（３－（４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）プロピルアミノ）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．２００ｇ、０．３４５ｍｍｏｌ）の１－プロパノール（１．７０ｍＬ）中溶液を仕込んだ。ＤＩＥＡ（０．１８０ｍＬ、１．０４ｍｍｏｌ）およびヨウ化カリウム（０．０５７ｇ、０．３４５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をＢｉｏｔａｇｅ（登録商標）マイクロ波中約１５０℃で約３０分間加熱した。反応物をマイクロ波加熱に約１８０℃で約１時間再度供した。反応物をマイクロ波加熱に約１８０℃で約１０時間再度供した。反応混合物を丸底フラスコに移し、シリカゲル（約１ｇ）を加えた。溶媒を減圧下に除去し、得られたシリカゲル混合物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（７－トシル－２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．０５０ｇ、２７％）を黄色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５２分；ＭＳｍ／ｚ：５４３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０９１】

ステップＧ：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【２０９２】

【化６５９】



【２０９３】

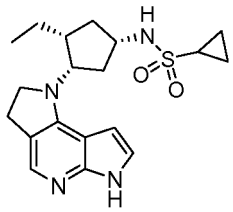
Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（７－トシル－２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．０４１ｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン中溶液に、ＮａＯＨ水溶液（５Ｎ、０．１０６ｍＬ、０．５２９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約８０℃に約１６時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水（５ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を加えた。層を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（２，３，４，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｈ］［１，６］ナフチリジン－１－イル）シクロペンチル）シクロプロパン－スルホンアミド（０．０２ｇ、７２％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．４８分；ＭＳｍ／ｚ：３８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０９４】

実施例番号３４＊：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（２，３－ジヒドロジピロロ［２，３－ｂ：２’，３’－ｄ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【２０９５】

【化６６０】

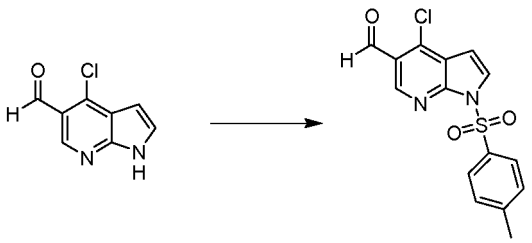


【２０９６】

ステップＡ：４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド

【２０９７】

【化６６１】



【２０９８】

４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド（２．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ、Ａｄｅｓｉｓ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）中懸濁液に、ＮａＨ（鉱油中

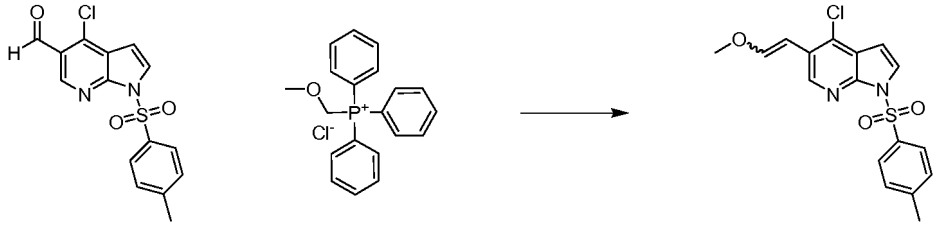
６０％分散液、０．５００ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）を加えて黄色溶液を得た。反応混合物を周囲温度で約３０分間撹拌し、次いで４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロリド（２．４０ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約３０分間撹拌し、氷水（約５０ｍＬ）中に注ぎ入れた。固体を真空濾過により集め、水（約１５ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥器中で乾燥して、４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド（３．２２ｇ、８７％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５６分；ＭＳｍ／ｚ：３３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２０９９】

ステップＢ：（Ｅ／Ｚ）－４－クロロ－５－（２－メトキシビニル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【２１００】

【化６６２】



【２１０１】

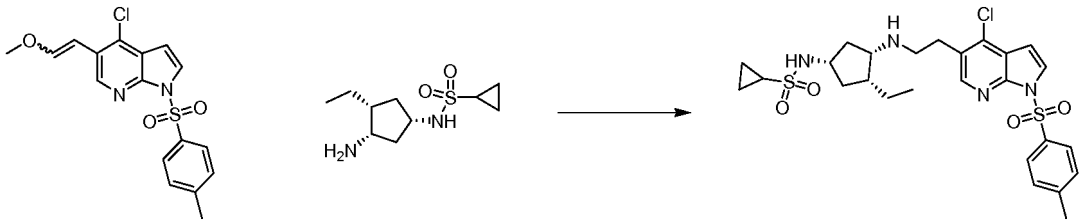
（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウム塩化物（１．２８ｇ、３．７３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１４．８ｍＬ）中懸濁液に、約０℃でカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ＴＨＦ中１Ｍ溶液、３．７０ｍＬ、３．７０ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を約０℃で約３０分間撹拌し、４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルバルデヒド（１．００ｇ、２．９９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．８０ｍＬ）中懸濁液を加えた。反応混合物を周囲温度に加温し、約４時間撹拌した。反応物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で中和し、次いでＥｔＯＡｃおよび水（それぞれ１０ｍＬ）を加えた。層を分離し、水相をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残った固体をヘプタン中０－５０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、（Ｅ／Ｚ）－４－クロロ－５－（２－メトキシビニル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．９６ｇ、８９％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．８３分；ＭＳｍ／ｚ：３６３（Ｍ＋Ｈ）$^+$およびR_t＝２．８６分；ＭＳｍ／ｚ：３６３（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【２１０２】

ステップＣ：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（２－（４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）エチルアミノ）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【２１０３】

【化６６３】



【２１０４】

（Ｅ／Ｚ）－４－クロロ－５－（２－メトキシビニル）－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．９５ｇ、２．６２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２６ｍＬ）中混合物に、ＨＣｌ水溶液（１Ｍ、６．５５ｍＬ、６．５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約

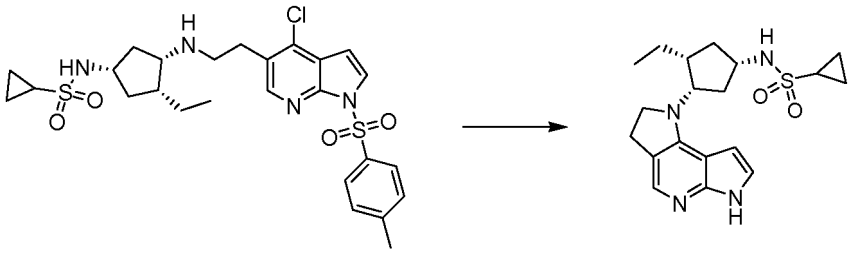
１６時間加熱還流した。反応物を周囲温度に冷却し、ｐＨを飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で約７に調節した。ＤＣＭ（約３０ｍＬ）を加え、層を分離した。水相をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＥ（１３ｍＬ）に溶解し、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－アミノ－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．６０８ｇ、２．６２ｍｍｏｌ，実施例番号２３ステップＥからＮａＯＨを用いてのＯＯＯを用いて調製した）および氷酢酸（０．１５０ｍＬ、２．６２ｍｍｏｌ）を加えた。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム（０．８３２ｇ、３．９３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度で約１６時間撹拌した。反応物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２０ｍＬ）を加えた。層を分離し、水相をＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中２５－１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（２－（４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）エチルアミノ）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．４５ｇ、３０％）を灰白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝１．８７分；ＭＳｍ／ｚ：５６５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２１０５】

ステップＤ：Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（２，３－ジヒドロジピロロ［２，３－ｂ：２’，３’－ｄ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【２１０６】

【化６６４】



【２１０７】

マイクロ波バイアルに、Ｎ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（２－（４－クロロ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）エチルアミノ）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．３５０ｇ、０．６１９ｍｍｏｌ）の１－プロパノール（３．２ｍＬ）中溶液を仕込んだ。ＤＩＰＥＡ（０．３２４ｍＬ、１．８６ｍｍｏｌ）およびヨウ化カリウム（０．１５４ｇ、０．９２９ｍｍｏｌ）を加え、反応物をＢｉｏｔａｇｅ（登録商標）マイクロ波中約１８０℃で約１０時間加熱した。ＥｔＯＡｃおよび水（それぞれ１０ｍＬ）を反応混合物に加え、層を分離した。水相をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中０－１００％ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／Ｅｔ２ＮＨ（９５０／４５／５）の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、溶媒を減圧下に除去した。固体を分取ＨＰＬＣ（表１、方法ｗ）により更に精製して、賦形剤として３０ｍｏｌ％酢酸アンモニウムを含むＮ－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（２，３－ジヒドロジピロロ［２，３－ｂ：２’，３’－ｄ］ピリジン－１（６Ｈ）－イル）－４－エチルシクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（０．０９９ｇ、３８％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝１．７０分；ＭＳｍ／ｚ：３７５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

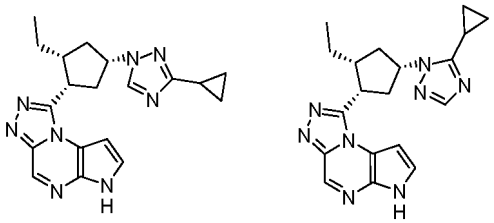
【２１０８】

実施例番号３５および番号３５．１：１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（３－シクロプロピル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンおよび

１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（５－シクロプロピル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【２１０９】

【化６６５】

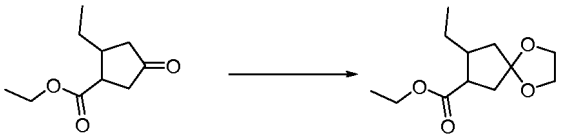


【２１１０】

ステップＡ：エチル８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボキシレート

【２１１１】

【化６６６】



【２１１２】

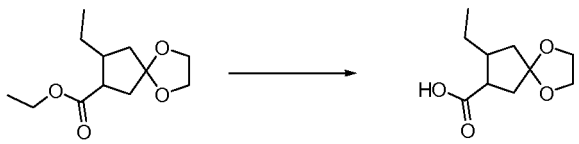
丸底フラスコに、ＤＣＭ（２２ｍＬ）中のエチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（１．５ｇ、８．１ｍｍｏｌ、実施例番号２２、ステップＢ）を仕込んだ。フラスコに、エチレングリコール（０．９１ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）、トリエチルオルトホルメート（２．０ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸１水和物（０．３１ｇ、１．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で約２４時間撹拌した。溶液を減圧下に濃縮して茶褐色油を得、これをＥｔＯＡｃに溶解し、ヘプタン中０－５０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮乾固して、エチル８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボキシレートを薄黄色油として得た（１．６ｇ、８３％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）ＭＳｍ／ｚ２２９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ）δ４．１４（ｑ，２Ｈ）、３．９０（ｍ，４Ｈ）、２．９９（ｑ，１Ｈ）、２．３２－２．２７（ｍ，１Ｈ）、２．２６－２．１１（ｍ，１Ｈ）、２．０５－１．９９（ｍ，１Ｈ）、１．９６－１．９１（ｍ，１Ｈ）、１．８３－１．７８（ｍ，１Ｈ）、１．４６－１．３９（ｍ，１Ｈ）、１．３１－１．２４（ｍ，１Ｈ）、１．２６（ｔ，３Ｈ）、０．９０（ｔ，３Ｈ）。

【２１１３】

ステップＢ：８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸

【２１１４】

【化６６７】



【２１１５】

丸底フラスコに、エチル８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボキシレート（０．３２ｇ、１．４ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム（１Ｎ水溶液、１４．０ｍＬ、１４．０ｍｍｏｌ）を仕込んだ。溶液を室温で終夜撹拌した。溶液にＤＣＭ（３０ｍＬ）を加え、続いて２０％クエン酸水溶液（約２０ｍＬ）を加えてｐＨを約２にした。層を分離し、水溶液をＤＣＭ（２×３０ｍＬ）およびＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ（１

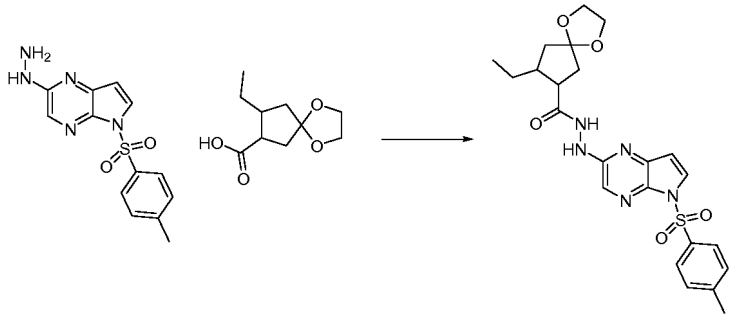
：１、３０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸を透明無色油として得た（０．２７ｇ、９６％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）Ｒ$_t$＝１．２０分；ＭＳｍ／ｚ：２０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２１１６】

ステップＣ：８－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボヒドラジド

【２１１７】

【化６６８】



【２１１８】

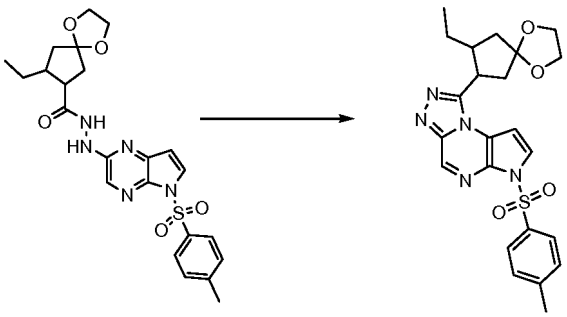
５０ｍＬ丸底フラスコに、２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（０．３５０ｇ、１．１６ｍｍｏｌ、実施例番号１、ステップＤ）、８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸（０．２５０ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）およびＤＣＭ（６．０ｍＬ）を仕込んだ。反応混合物にＨＡＴＵ（０．４８３ｇ、１．２７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．６４ｍＬ、４．６ｍｍｏｌ）を加え、得られた黄色懸濁液を室温で約３時間撹拌した。反応溶液にＤＣＭ（２５ｍＬ）を加え、溶液を水およびブライン（それぞれ２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、茶褐色油を得た。粗生成物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを減圧下に濃縮して、８－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボヒドラジドを発泡体として得た（０．５０ｇ、８９％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）Ｒ$_t$＝１．４９分；ＭＳｍ／ｚ：４８６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２１１９】

ステップＤ：１－（８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【２１２０】

【化６６９】



【２１２１】

丸底フラスコに、８－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボヒドラジド（

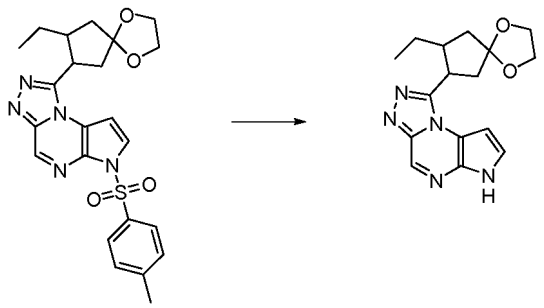
４．９０ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）を仕込んだ。フラスコにＤＩＥＡ（８．８１ｍＬ、５０．５ｍｍｏｌ）を加え、続いて塩化チオニル（０．７７０ｍＬ、１０．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を約７５℃に約９０分間加熱した。更に塩化チオニル（０．０７４ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）を加え、約１時間加熱を続けた。反応物を室温に冷却し、終夜撹拌した。溶液をＤＣＭ（７５ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）で洗浄した。層を分離し、有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油を得た。粗生成物をヘプタン中０－６０％アセトンの勾配で溶離するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して物質を得、これをヘプタン中０－６０％アセトンの勾配で溶離する第二カラム上にロードした。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、１－（８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンを黄褐色粉体として得た（３．０ｇ、６４％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．４４分；ＭＳｍ／ｚ：４６８$(M+H)^+$。

【２１２２】

ステップＥ：１－（８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－イル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【２１２３】

【化６７０】



【２１２４】

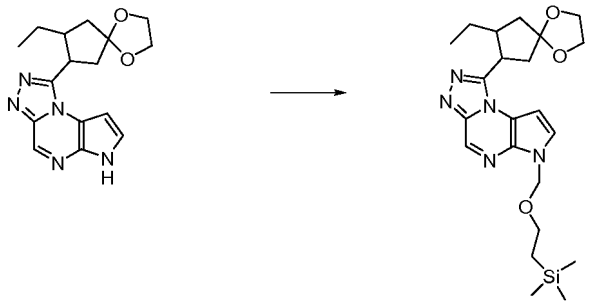
１－（８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（３．７６ｇ、８．０４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５５ｍＬ）中溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（２Ｎ、１２ｍＬ）を加え、反応混合物を約６０℃で約９０分間加熱した。溶媒を除去し、残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液とＥｔＯＡｃ（それぞれ７５ｍＬ）との間で分配した。水相を更にＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で洗浄し；合わせた有機抽出物をブライン（６５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して茶褐色固体を得た。固体をエーテル（２０ｍＬ）中で摩砕し、沈殿物を濾取し、乾燥して、１－（８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－イル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（２．２２ｇ、８８％）をベージュ色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．７１分；ＭＳｍ／ｚ：３１４$(M+H)^+$。

【２１２５】

ステップＦ：１－（８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－イル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【２１２６】

【化６７１】



【２１２７】

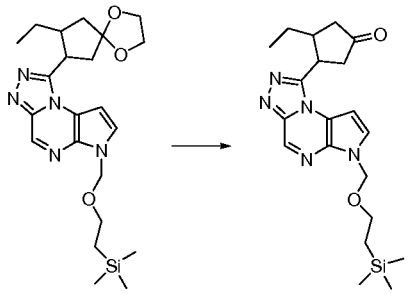
水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液、０．３５５ｇ、８．８７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４５ｍＬ）中懸濁液に、１－（８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－イル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（２．７８ｇ、８．８７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４５ｍＬ）中溶液を約０℃で滴下添加し、得られた溶液をこの温度で約２０分間撹拌した。ＳＥＭＣｌ（１．７５ｍＬ、８．８７ｍｍｏｌ）を滴下添加し、得られた混合物を終夜撹拌し、その間徐々に加温した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をＥｔＯＡｃと水（それぞれ１２０ｍＬ）との間で分配した。水相を更にＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄し；合わせた有機抽出物をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、１－（８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－イル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）－メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（３．８７ｇ、９８％）を茶褐色非晶性固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．４９分；ＭＳｍ／ｚ：４４４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２１２８】

ステップＧ：３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノン

【２１２９】

【化６７２】



【２１３０】

１－（８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－イル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（３．８７ｇ、８．７２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中溶液に、約０℃でＨＣｌ水溶液（１Ｎ、２６．２ｍＬ）を加えた。氷浴を除去し、反応物を周囲温度で約６時間撹拌した。ＴＨＦを減圧下に除去した。飽和$NaHCO_3$水溶液を加えることにより水相を中和し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をＤＣＭ中２０から８０％ＥｔＯＡｃを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノン（２．８４ｇ、８１％）を黄色非晶性固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．４４分；ＭＳｍ／ｚ：４００（Ｍ＋Ｈ）$^+$

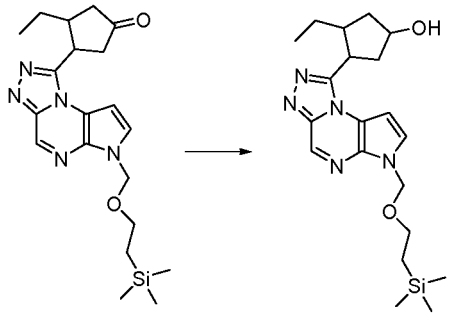
。

【２１３１】

ステップＨ：３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノン

【２１３２】

【化６７３】



【２１３３】

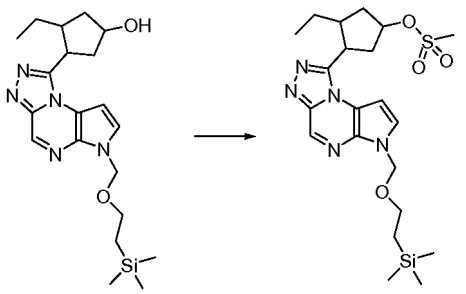
３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノン（０．２９６ｇ、０．７４１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．９６ｍＬ）中溶液を約０℃に冷却し、これにＤＩＢＡＬ－Ｈ（シクロヘキサン中１Ｍ、１．４８２ｍＬ、１．４８２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約４５分間撹拌した。反応物をＭｅＯＨ（３ｍＬ）でクエンチした。反応混合物に飽和NH_4Cl水溶液（１０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を加えた。有機層を集め、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗製物を得た。粗製物を０－５％ＭｅＯＨ／CH_2Cl_2を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノールを高めたスケールミック混合物（１４８ｍｇ、０．３６９ｍｍｏｌ、５０％）および（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノールを高めたスケールミック混合物（６０ｍｇ、０．１４９ｍｍｏｌ、２０％）を共に非晶性固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．３７分；ＭＳｍ／ｚ：４０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$およびR_t＝２．１６分；ＭＳｍ／ｚ：４０２（Ｍ＋Ｈ）$^+$それぞれ。

【２１３４】

ステップＩ：３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルメタンスルホネート

【２１３５】

【化６７４】



【２１３６】

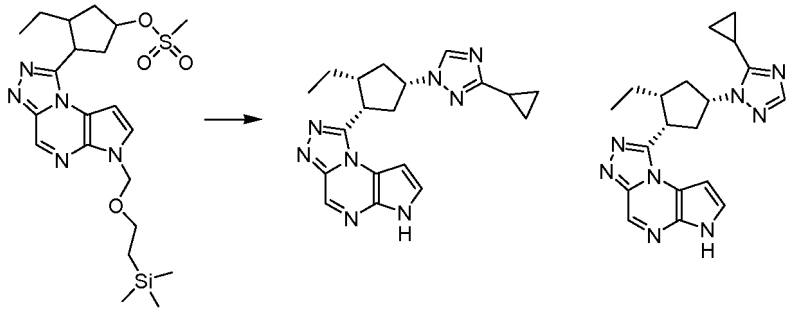
（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール（０．５ｇ、１．２４５ｍｍｏｌ）を高めたスケールミック混合物およびＴＥＡ（０．３４７ｍＬ、２．４９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１３ｍＬ）中溶液に、ＭｓＣｌ（０．１０７ｍＬ、１．３７ｍｍｏｌ）を滴下添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をＤＣＭ中１０から７０％ＥｔＯＡｃを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルメタンスルホネート（０．４８ｇ、８０％）を白色非晶性固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．５４分；ＭＳｍ／ｚ：４８０（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【２１３７】

ステップＪ：１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（３－シクロプロピル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンおよび１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（５－シクロプロピル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］

【２１３８】

【化６７５】



【２１３９】

３－シクロプロピル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール（０．０５４ｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、約０℃で水素化ナトリウム（０．０１９ｇ、０．４８６ｍｍｏｌ、鉱油中６０％分散液）を加え、反応混合物を約１０分間撹拌した。温度を約５０℃に上げ、３－エチル－４－（６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルメタンスルホネート（０．０７９ｇ、０．１６５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約７５℃で終夜撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を水とＥｔＯＡｃ（それぞれ１０ｍＬ）との間で分配した。水相を更にＥｔＯＡｃ（７ｍＬ）で洗浄し；合わせた抽出物をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、１－（４－（３－シクロプロピル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－エチルシクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンと１－（４－（５－シクロプロピル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－エチルシクロペンチル）－６－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンとの混合物を得た。この混合物をＤＣＭ（３ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸２ｍＬを加えた。得られた混合物を周囲温度で約２時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。残渣を１，４－ジオキサン（３ｍＬ）に溶解し、濃NH_4OH（４ｍＬ）水溶液２ｍＬを加えた。混合物を約６０℃で約２時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をＨＰＬＣ（表２、方法３２）により精製して、１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（３－シクロプロピル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ

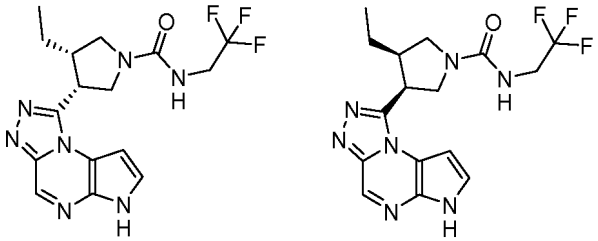
－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．０２８ｇ、収率２５％）［実施例番号３５］および１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（５－シクロプロピル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－エチルシクロペンチル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．０１３ｇ、収率１２％）［実施例番号３５．１］を共に白色固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．７４分；ＭＳｍ／ｚ：３６３（Ｍ＋Ｈ）$^+$およびＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．７３分；ＭＳｍ／ｚ：３６３（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【２１４０】

実施例番号３６および番号３７：（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミドおよび（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミド

【２１４１】

【化６７６】

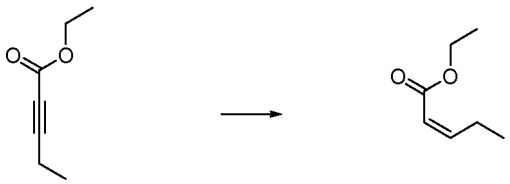


【２１４２】

ステップＡ：（Ｚ）－エチルペンタ－２－エノエート

【２１４３】

【化６７７】



【２１４４】

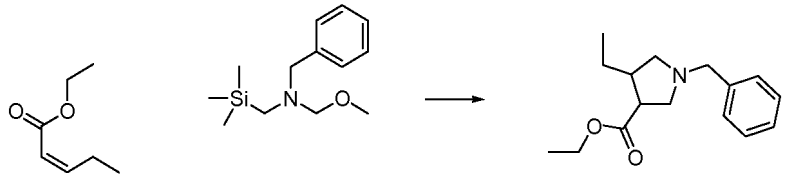
リンドラー触媒（０．８４４ｇ、０．３９６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）およびピリジン（１０．００ｍＬ）中スラリー液に、エチルペンタ－２－イノエート（５．２２ｍＬ、３９．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を水素で約１０分間パージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。約１５時間後、反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、Et_2O（３０ｍＬ）で希釈し、飽和$CuSO_4$水溶液（４０ｍＬ）で、続いて水（４０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、粗製の（Ｚ）－エチルペンタ－２－エノエート（５ｇ、９８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１．０５（ｔ，３Ｈ）、１．２８（ｔ，３Ｈ）、２．６５（ｍ，２Ｈ）、４．１８（ｑ，２Ｈ）、５．７２（ｍ，１Ｈ）、６．２１（ｍ，１Ｈ）。

【２１４５】

ステップＢ：（ｃｉｓ）－エチル１－ベンジル－４－エチルピロリジン－３－カルボキシレート

【２１４６】

【化６７８】



【２１４７】

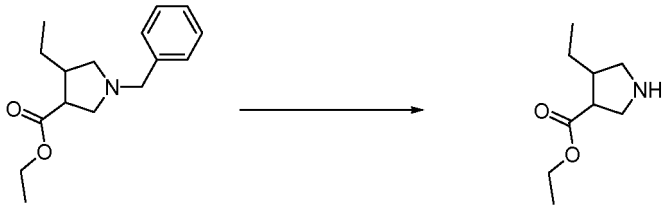
Ｎ－ベンジル－１－メトキシ－Ｎ－（（トリメチルシリル）メチル）メタンアミン（９．９８ｍＬ、３９．０ｍｍｏｌ）および（Ｚ）－エチルペンタ－２－エノエート（５ｇ、３９．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中溶液に、室温でＴＦＡ（０．０３０ｍＬ、０．３９０ｍｍｏｌ）を加えた。約２日後、反応混合物を真空中で濃縮して、粗製の（ｃｉｓ）－エチル１－ベンジル－４－エチルピロリジン－３－カルボキシレート（９．８ｇ、９６％）を油として得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．６２分；ＭＳｍ／ｚ：２６２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２１４８】

ステップＣ：（ｃｉｓ）－エチル４－エチルピロリジン－３－カルボキシレート

【２１４９】

【化６７９】



【２１５０】

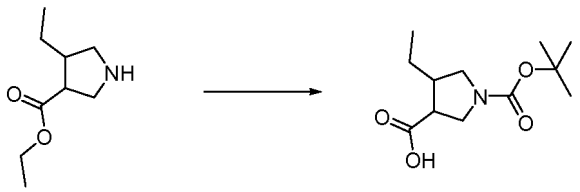
Ｐａｒｒ振盪器に、炭素担持$PdOH_2$（２．２４３ｇ、３．１９ｍｍｏｌ）および（ｃｉｓ）－エチル１－ベンジル－４－エチルピロリジン－３－カルボキシレート（１６．７ｇ、６３．９ｍｍｏｌ）を、続いてＥｔＯＨ（１００ｍＬ）を仕込んだ。反応混合物を脱気し、水素ガスでパージし、Ｐａｒｒ振盪器上６０ｐｓｉで約４日間周囲温度にて振盪した。反応混合物を脱気し、窒素でパージした。懸濁液をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、ＥｔＯＨ（９００ｍＬまで）で洗浄した。溶媒を減圧下に除去して、（ｃｉｓ）－エチル４－エチルピロリジン－３－カルボキシレート（８．６９ｇ、７９％）を油として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．１１分；ＭＳｍ／ｚ：１７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２１５１】

ステップＤ：（ｃｉｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－エチルピロリジン－３－カルボン酸

【２１５２】

【化６８０】



【２１５３】

（ｃｉｓ）－エチル４－エチルピロリジン－３－カルボキシレート（８．６９ｇ、５０．７ｍｍｏｌ）を仕込んだフラスコに、ＨＣｌ水溶液（６Ｎ、１３０ｍＬ、７８２ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を約７５℃で約１２時間加熱した。ＨＣｌ水溶液（６Ｎ、１００ｍＬ、５９９ｍｍｏｌ）を加え、約８０℃で約２０時間撹拌した。ＨＣｌ水溶液（６Ｎ、１００ｍＬ、５９９ｍｍｏｌ）を加え、約８０℃で約２０時間撹拌を続けた。反応混合物を周

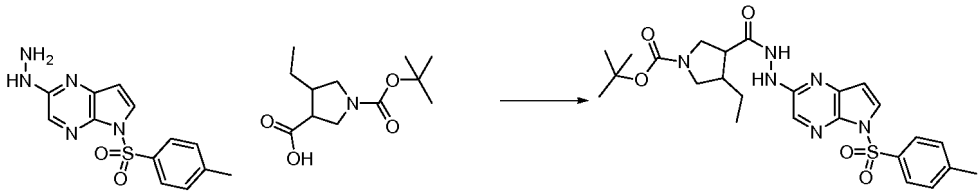
囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。１，４－ジオキサン（２７５ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加え、続いてNa_2CO_3（１３．５ｇ、１２７ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（１３．３ｇ、６０．９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を周囲温度で約１６時間撹拌した。固体を濾過し、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）で洗浄した。水層をＨＣｌ水溶液（１Ｎ）で約ｐＨ３－４に酸性化した。層を分配し、水層をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下に除去した。有機層をほぼ完全に濃縮（約１０ｍＬが残る）すると、固体が沈殿した。ヘプタン（３０ｍＬ）を加え、固体を濾過し、ヘプタンで洗浄して、（ｃｉｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－エチルピロリジン－３－カルボン酸（３．９ｇ、３２％）を灰白色固体として生成物として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝０．５７分；ＭＳｍ／ｚ：２４２（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２１５４】

ステップＥ：（ｃｉｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－エチル－４－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボニル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【２１５５】

【化６８１】



【２１５６】

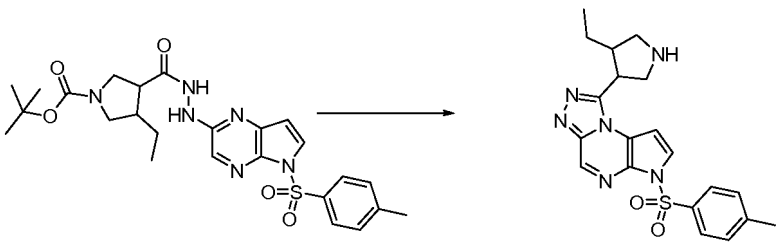
２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（５．００ｇ、１６．４８ｍｍｏｌ、実施例１、ステップＤ）および（ｃｉｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－エチルピロリジン－３－カルボン酸（４．０１ｇ、１６．４８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（７０ｍＬ）中懸濁液に、ＴＥＡ（５．７５ｍＬ、４１．２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（６．９０ｇ、１８．１５ｍｍｏｌ、Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ）を加えた。得られた懸濁液を約２５℃で約２時間撹拌した。反応混合物を分液漏斗に移し、飽和$NAHCO_3$水溶液（４×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、茶褐色発泡体を得た。粗製物をカラム上に化合物をドライロードし、ＤＣＭ中５０－１００％ＥｔＯＡｃ／石油エーテル（１：１）で溶離することにより、シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーで精製して、賦形剤としてＥｔＯＡｃを含む（ｃｉｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－エチル－４－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボニル）ピロリジン－１－カルボキシレート（９．４１ｇ、１００％）を黄褐色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．４５分；ＭＳｍ／ｚ：５２９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２１５７】

ステップＦ：１－（（ｃｉｓ）－４－エチルピロリジン－３－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【２１５８】

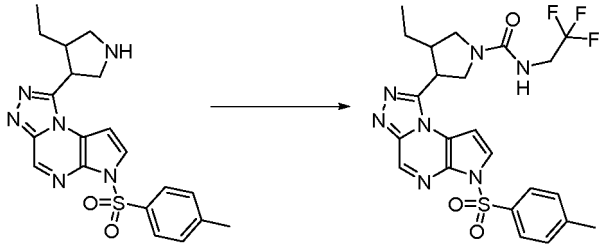
【化６８２】



【２１５９】
（ｃｉｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－エチル－４－（２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボニル）ピロリジン－１－カルボキシレート（９．４ｇ、１６．４１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（７．００ｍＬ、５０．２ｍｍｏｌ）および塩化チオニル（１．８０ｍＬ、２４．６ｍｍｏｌ）をそれぞれ順次一度に溶液に加えた。反応物を約７０℃で約１８時間加熱した。溶媒を減圧下に除去した。ＨＣｌの溶液（１，４－ジオキサン中４Ｍ、４１．０ｍＬ、１６４ｍｍｏｌ）を一度に加え、反応物を約３時間撹拌した。Et_2O（１００ｍＬ）を加え、固体を濾過した。固体を母液と合わせ、溶媒を減圧下に除去した。固体をＥｔＯＡｃ（６５０ｍＬ）に部分的に溶解し、飽和$NaHCO_3$水溶液（１５０ｍＬ）で洗浄した。エマルジョンが生成し、セライト（登録商標）を通して濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。セライト（登録商標）層の上面の固体は生成物であった。固体をセライト（登録商標）から擦り取り、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ溶液（１５０ｍＬ）に溶解した。有機層を水（２×３０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（４×１５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、１－（（ｃｉｓ）－４－エチルピロリジン－３－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（５．８８ｇ、８０％）を茶褐色発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．５５分；ＭＳｍ／ｚ：４１１$(M+H)^+$。

【２１６０】
ステップＧ：（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミド

【２１６１】
【化６８３】



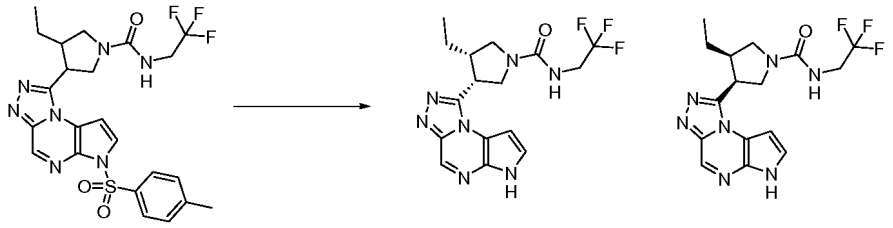
【２１６２】
２，２，２－トリフルオロエタンアミン（０．０８０ｇ、０．８０４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、ＣＤＩ（０．１５０ｇ、０．９２６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を約６５℃で約２時間撹拌した。１－（（ｃｉｓ）－４－エチルピロリジン－３－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．２５０ｇ、０．６０９ｍｍｏｌ）を加え、反応物を約６５℃で約２時間撹拌し続けた。反応物を約周囲温度に冷却した。溶媒を減圧下に除去した。粗製物を０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミド（０．３０６ｇ、９４％）を茶褐色残渣として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．１９分；ＭＳｍ／ｚ：５３６$(M+H)^+$。

【２１６３】
ステップＨ：（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミドおよび（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－

イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミド

【２１６４】

【化６８４】



【２１６５】

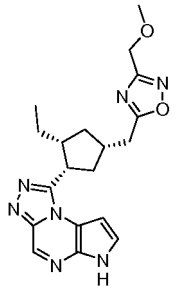
（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミド（０．３０６ｇ、０．５７１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中溶液に、ＮａＯＨ水溶液（１Ｎ、１．５０ｍＬ、１．５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約５０℃で約１時間加熱した。層をＤＣＭ（２５ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で分配した。水層を２０％クエン酸水溶液で約ｐＨ４に酸性化し、ＤＣＭ（４×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、茶褐色残渣を得た。粗製物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物のラセミ混合物を茶褐色残渣として得た。化合物をキラル分取ＨＰＬＣ（表２、方法５５）を用いて更に精製して、（３Ｓ，４Ｒ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミド（R_t＝１４．５分、旋光度＝負）（０．０３１ｇ、１４％）［実施例番号３６］：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．６２分；ＭＳｍ／ｚ：３８２（Ｍ＋Ｈ）$^+$および（３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピロリジン－１－カルボキサミド（R_t＝１７．３分、旋光度＝正）（０．０３３ｇ、１５％）［実施例番号３７］を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．６２分；ＭＳｍ／ｚ：３８２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２１６６】

実施例番号３８：５－（（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）－３－（メトキシメチル）－１，２，４－オキサジアゾール

【２１６７】

【化６８５】

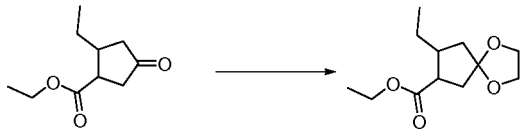


【２１６８】

ステップＡ：エチル８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボキシレート

【２１６９】

【化６８６】



【２１７０】

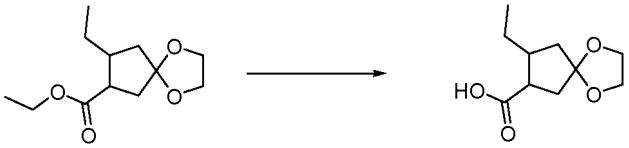
丸底フラスコに、ＤＣＭ（２２ｍＬ）中のエチル２－エチル－４－オキソシクロペンタンカルボキシレート（１．５ｇ、８．１ｍｍｏｌ、実施例番号２２、ステップＢ）を仕込んだ。フラスコに、エチレングリコール（０．９１ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）、トリエチルオルトホルメート（２．０ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸１水和物（０．３１ｇ、１．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で約２４時間撹拌した。溶液を減圧下に濃縮して茶褐色油を得、これをＥｔＯＡｃに溶解し、ヘプタン中０－５０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮乾固して、エチル８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボキシレートを薄黄色油として得た（１．６ｇ、８３％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）ＭＳｍ／ｚ２２９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ）δ４．１４（ｑ，２Ｈ）、３．９０（ｍ，４Ｈ）、２．９９（ｑ，１Ｈ）、２．３２－２．２７（ｍ，１Ｈ）、２．２６－２．１１（ｍ，１Ｈ）、２．０５－１．９９（ｍ，１Ｈ）、１．９６－１．９１（ｍ，１Ｈ）、１．８３－１．７８（ｍ，１Ｈ）、１．４６－１．３９（ｍ，１Ｈ）、１．３１－１．２４（ｍ，１Ｈ）、１．２６（ｔ，３Ｈ）、０．９０（ｔ，３Ｈ）。

【２１７１】

ステップＢ：８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸

【２１７２】

【化６８７】



【２１７３】

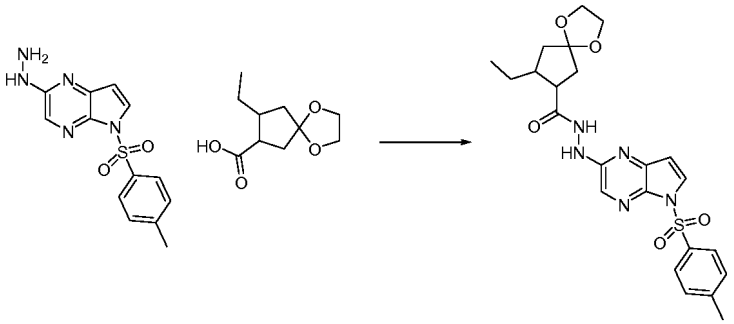
丸底フラスコに、エチル８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボキシレート（０．３２ｇ、１．４ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ、１４．０ｍＬ、１４．０ｍｍｏｌ）を仕込んだ。溶液を室温で終夜撹拌した。溶液にＤＣＭ（３０ｍＬ）を加え、続いて２０％クエン酸水溶液（約２０ｍＬ）を加えてｐＨを約２にした。層を分離し、水溶液をＤＣＭ（２×３０ｍＬ）およびＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ（１：１、３０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸を透明無色油として得た（０．２７ｇ、９６％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．２０分；ＭＳｍ／ｚ：２０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【２１７４】

ステップＣ：８－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボヒドラジド

【２１７５】

【化６８８】



【２１７６】

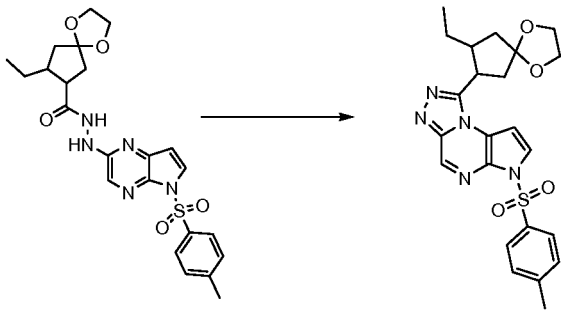
５０ｍＬ丸底フラスコに、２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（０．３５０ｇ、１．１６ｍｍｏｌ、実施例番号１、ステップＤ）、８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸（０．２５０ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）およびＤＣＭ（６．０ｍＬ）を仕込んだ。反応混合物に、ＨＡＴＵ（０．４８３ｇ、１．２７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．６４ｍＬ、４．６ｍｍｏｌ）を加え、得られた黄色懸濁液を室温で約３時間撹拌した。反応溶液にＤＣＭ（２５ｍＬ）を加え、溶液を水およびブライン（それぞれ２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、茶褐色油を得た。粗生成物を２５分かけてＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、８－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボヒドラジドを発泡体として得た（０．５０ｇ、８９％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．４９分；ＭＳｍ／ｚ：４８６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２１７７】

ステップＤ：１－（８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【２１７８】

【化６８９】



【２１７９】

丸底フラスコに、８－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－カルボヒドラジド（４．９０ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）を仕込んだ。フラスコにＤＩＥＡ（８．８１ｍＬ、５０．５ｍｍｏｌ）を加え、続いて塩化チオニル（０．７７０ｍＬ、１０．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を約７５℃に約９０分間加熱した。更に塩化チオニル（０．０７４ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）を加え、約１時間加熱を続けた。反応物を室温に冷却し、終夜撹拌した。溶液をＤＣＭ（７５ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）で洗浄した。層を分離し、有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油を得た。粗生成物をヘプタン中０－６０％アセトンの勾配で溶離するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを合

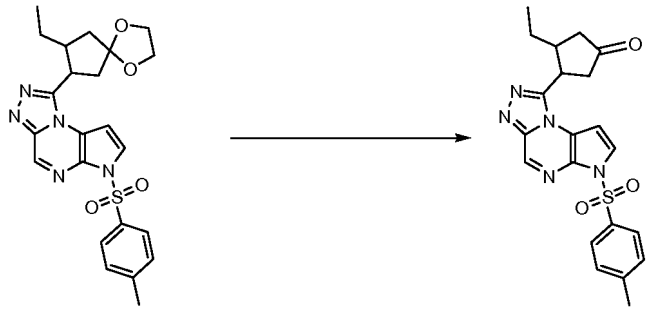
わせ、濃縮して物質を得、これをヘプタン中０－６０％アセトンの勾配で溶離する第二のカラム上に仕込んだ。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、１－（８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンを黄褐色粉体として得た（３．０ｇ、６４％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．４４分；ＭＳｍ／ｚ：４６８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２１８０】

ステップＥ：３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノン

【２１８１】

【化６９０】



【２１８２】

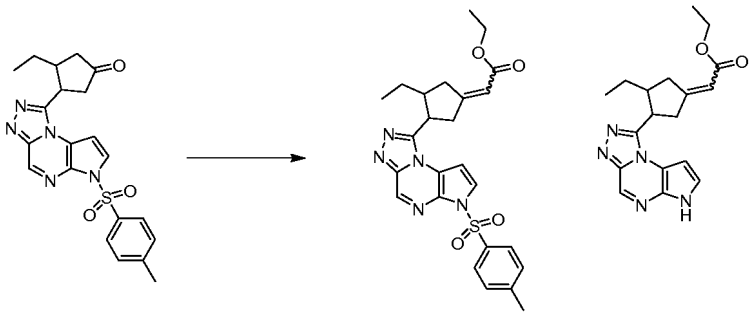
丸底フラスコに、１－（（７Ｓ，８Ｒ）－８－エチル－１，４－ジオキサスピロ［４．４］ノナン－７－イル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（３．５６ｇ、７．６１ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（２０ｍＬ）を仕込んだ。溶液にＨＣｌ水溶液（６Ｎ、３．８１ｍＬ、２２．８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で約２時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、ＤＣＭ（７５ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加えた。層を分離し、有機溶液を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノンを茶褐色発泡体として得た（２．９９ｇ、９３％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．４０分；ＭＳｍ／ｚ：４２４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２１８３】

ステップＦ：エチル２－（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチリデン）アセテート

【２１８４】

【化６９１】



【２１８５】

水素化ナトリウム（０．２２７ｇ、５．６７ｍｍｏｌ、油中６０％分散液）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中スラリー液に、エチル２－（ジエトキシホスホリル）アセテート（１．１８ｍＬ、５．９０ｍｍｏｌ）を加えた。約３０分後、（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６－

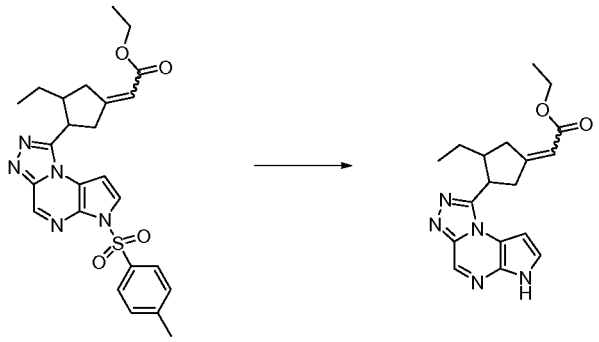
トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノン（２．００ｇ、４．７２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．０ｍＬ）中溶液を加えた。約４時間後、ＥｔＯＡｃおよび飽和ＮａＨＣＯ$_3$を加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、ＤＣＭ中２０－１００％ＥｔＯＡｃ溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、エチル２－（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチリデン）アセテート（２．０８ｇ，、８９％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）Ｒ$_t$＝２．５２－２．５６分；ＭＳｍ／ｚ：４９４（Ｍ＋Ｈ）$^+$をジアステレオマーの混合物として、およびエチル２－（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチリデン）アセテート（０．１５０ｇ、９％）、をジアステレオマーの混合物として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝１．８５－１．８９；ＭＳｍ／ｚ：３４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２１８６】

ステップＧ：エチル２－（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチリデン）アセテート

【２１８７】

【化６９２】



【２１８８】

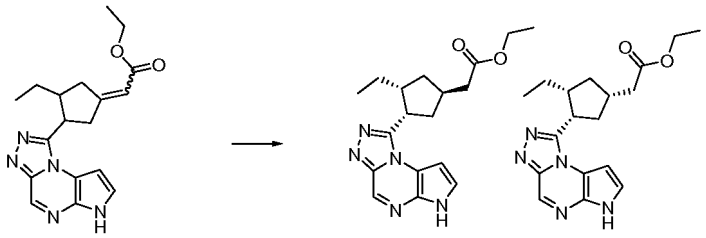
エチル２－（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチリデン）アセテート（１．９ｇ、３．８５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中溶液に、０℃でＴＢＡＦの溶液（１１．５５ｍＬ、１１．５５ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を加えた。約１０分後、ＴＢＡＦ（７．７０ｍＬ、７．７０ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を加えた。約１時間後、ＥｔＯＡｃおよびブラインを反応混合物に加えた。約１時間後、有機層を分離し、真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、エチル２－（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチリデン）アセテート（１．３ｇ、１００％）をジアステレオマーの混合物として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）Ｒ$_t$＝１．８６－１．９０分；ＭＳｍ／ｚ：３４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２１８９】

ステップＨ：エチル２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテートおよび２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート

【２１９０】

【化６９３】



【２１９１】

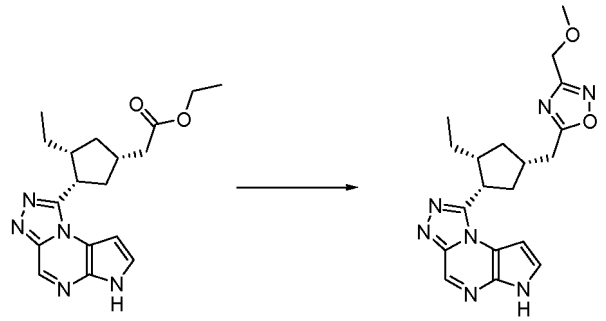
炭素担持$PdOH_2$（０．１３４ｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中スラリー液に、エチル２－（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチリデン）アセテート（１．３ｇ、３．８３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を加えた。反応混合物を水素でパージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。約３日後、反応混合物をセライト（登録商標）を通して濾過し、真空中で濃縮し、ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、エチル２－（（ｃｉｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（１．３ｇ、収率９９％）を暗茶褐色／黒色固体として得た。化合物をキラル分取ＨＰＬＣ（表２、方法４７）により更に精製して、エチル２－（（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（R_t＝１２．０分、旋光度＝負）（０．４００ｇ、３１％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８５分；ＭＳｍ／ｚ：３４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$およびエチル２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（R_t＝１３．７分、旋光度＝負）（０．４２０ｇ、３２％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８４分；ＭＳｍ／ｚ：３４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２１９２】

ステップＩ：５－（（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）－３－（メトキシメチル）－１，２，４－オキサジアゾール

【２１９３】

【化６９４】



【２１９４】

エチル２－（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）アセテート（０．１００ｇ、０．２９３ｍｍｏｌ）のトルエン（０．２０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．２０ｍＬ）中溶液に、（Ｚ）－Ｎ’－ヒドロキシ－２－メトキシアセトイミドアミド（０．３００ｇ、２．８９ｍｍｏｌ、Ｔｙｇｅｒ）およびK_2CO_3（０．１００ｇ、０．７２６ｍｍｏｌ）を加えた。溶液をＣＥＭマイクロ波中約１３０℃で約１時間（最大圧２５０ｐｓｉ、１分の傾斜、最大ワット３００）加熱した。溶媒を減圧下に除去した。

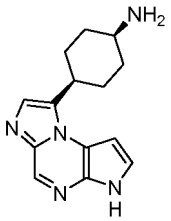
残渣をＤＣＭ（３ｍＬ）および少量のＭｅＯＨで希釈した。粗製物をＤＣＭ中０－１０％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、ヘプタンを加えた。溶媒を濃縮した。固体を加熱した真空乾燥器（約７０℃）中で約２０時間乾燥して、５－（（（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル）メチル）－３－（メトキシメチル）－１，２，４－オキサジアゾール（０．０６２ｇ、５６％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．７９分；ＭＳｍ／ｚ：３８２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２１９５】

実施例番号３９：ｃｉｓ－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロヘキサンアミン

【２１９６】

【化６９５】

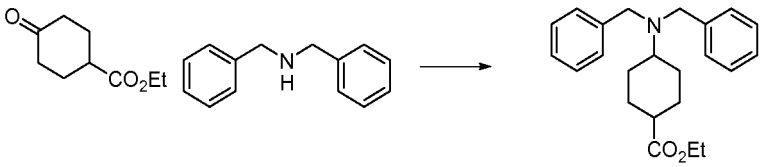


【２１９７】

ステップＡ：エチル４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサンカルボキシレート

【２１９８】

【化６９６】



【２１９９】

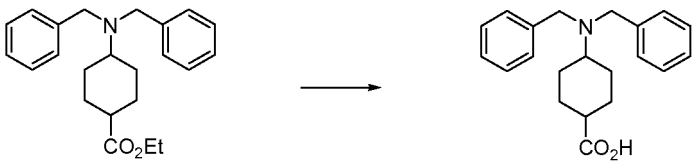
２５０ｍＬフラスコに、エチル４－オキソシクロヘキサンカルボキシレート（５ｇ、２８．５ｍｍｏｌ、Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ）およびＴＨＦ（７５ｍＬ）を仕込んだ。溶液を約０℃に冷却し、ＡｃＯＨ（２．２８ｍＬ、３９．９ｍｍｏｌ）およびジベンジルアミン（６．１８ｇ、３１．３ｍｍｏｌ）（ＴＣＩ）を滴下添加すると、濃厚懸濁液が形成した。$Na(OAc)_3BH$（１４．３ｇ、６４．１ｍｍｏｌ）を少しずつ加え、反応混合物を周囲温度で約７２時間撹拌した。反応混合物を約１０℃に冷却した。水（２５ｍＬ）を加え、反応混合物を約１５分間撹拌した。ヘプタン（５０ｍＬ）を加えた。層を分離し、有機層を１０％ＡｃＯＨ水溶液（２５ｍＬ）、次いで水（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を４％ＨＣｌ溶液で２回（４０ｍＬおよび２０ｍＬ）抽出した。合わせた水層をヘプタン（２０ｍＬ）で洗浄した。水層に３０％K_2CO_3水溶液（３０ｇ）をゆっくり加えて、ｐＨを１０に調節した。水溶液をヘプタンで２回（７５ｍＬおよび１５ｍＬ）抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、エチル４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサンカルボキシレート（７．２ｇ、７２％）を油として得、これを静置すると固化した：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝３．１８および３．２３分；ＭＳｍ／ｚ：３５２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２００】

ステップＢ：４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸

【２２０１】

【化６９７】



【２２０２】

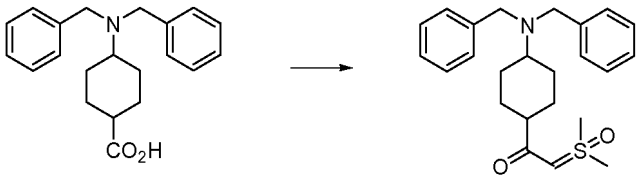
２５０ｍＬフラスコに、エチル４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサンカルボキシレート（７．２ｇ、２０．５ｍｍｏｌ）および濃H_2SO_4（７．６４ｍＬ、１４３ｍｍｏｌ）の水（８０ｍＬ）中溶液を加えた。反応混合物を約９０℃で約１８時間撹拌し、約５℃に冷却し、５０％ＮａＯＨ水溶液を加えてｐＨを約７に調節した。水溶液をエーテル（３００ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、エーテルで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸（５．６ｇ、８５％）を固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．６５分；ＭＳｍ／ｚ：３２４$(M+H)^+$。

【２２０３】

ステップＣ：スルホキソニウム、ジメチル－、２－（４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）－２－オキソエチリド

【２２０４】

【化６９８】



【２２０５】

２５０ｍＬフラスコに、ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸（５．６ｇ、１７．３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６．７５ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（８．４５ｍＬ、６０．６ｍｍｏｌ）を加えて、白色懸濁液を得た。反応混合物を周囲温度で約１時間撹拌した。５００ｍＬフラスコに、ＴＨＦ（６０ｍＬ）中のトリメチルスルホキソニウムクロリド（６．８２ｇ、５１．９ｍｍｏｌ）およびカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６．４４ｇ、５４．５ｍｍｏｌ）を加えて、白色懸濁液を得た。反応混合物を約６５℃で約３時間撹拌した。反応混合物を約５℃に冷却した。上記活性化エステル溶液を約５０分かけて滴下添加した。反応混合物を約０－５℃で約９０分間撹拌した。水（１２０ｍＬ）を約０－５℃で約２５分かけて滴下添加することにより反応混合物をクエンチした。クエンチした反応混合物を約０－５℃で約３０分間、次いで周囲温度で約１８時間撹拌した。ＴＨＦを減圧下に除去して白色懸濁液を得た。懸濁液をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）と水（２００ｍＬ）との間で分配した。水層をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）およびブライン（３×４０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣を熱ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）に溶解し、減圧下に濃縮した。油を熱ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）に溶解し、減圧下に濃縮して、白色固体を得た。固体を約５５℃でＭｅＯＨ（３６ｇ）および水（１２ｇ）に溶解した。溶液を周囲温度に、次いで約５℃に冷却した。更に３：１ＭｅＯＨ／水（４０ｍＬ）を懸濁液に加えた。懸濁液を濾過し、１：１ＭｅＯＨ／水（２０ｍＬ）およびヘプタン（２０ｍＬ）で洗浄した。集めた湿潤ケーキを約６０℃で真空乾燥器中約７２時間乾燥して、スルホキソニウム、ジメチル－、２－（４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）－２－オキソエチリド（５．４４ｇ、７９％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．４２、１．４５分；ＭＳｍ／ｚ３９８$(M+H)^+$。

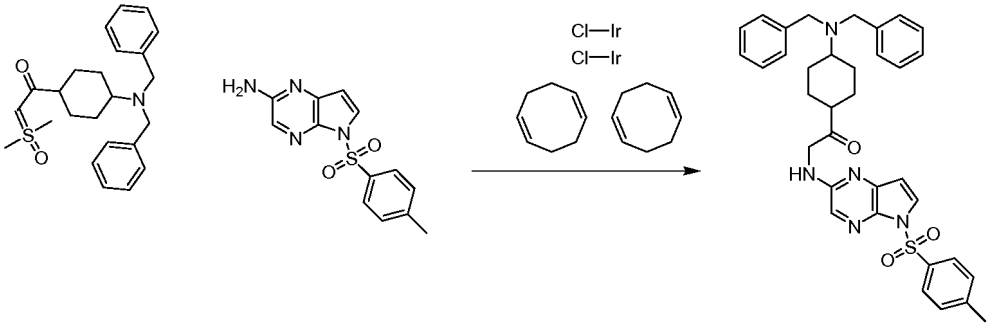
【２２０６】

ステップＤ：１－（４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）－２－（５－トシル－

５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン

【２２０７】

【化６９９】



【２２０８】

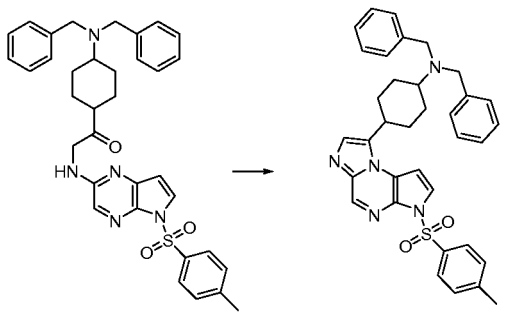
１００ｍＬの２ツ口丸底フラスコに、スルホキソニウム、ジメチル－、２－（４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）－２－オキソエチリド（５．４ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）、５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－アミン（４．７ｇ、１６．３ｍｍｏｌ、調製番号Ｅ．１．１）および［Ｉｒ（ＣＯＤ）Ｃｌ］$_2$（０．３６５ｇ、０．５４３ｍｍｏｌ．Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ）を加えた。反応容器を$Ｎ_2$で約１０分間パージした。反応容器に、予め脱気したＤＣＥ（２５ｍＬ）を注射器により加えた。反応混合物を$Ｎ_2$で約１０分間パージし、$Ｎ_2$下約７０℃で約３時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。５－７０％ＥｔＯＡｃ：ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製して、１－（４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）－２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン（５．８ｇ、６５％）をガラス状固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）$Ｒ_t$＝３．２４および３．２６分；ＭＳｍ／ｚ６０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２０９】

ステップＥ：Ｎ，Ｎ－ジベンジル－４－（３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロヘキサンアミン

【２２１０】

【化７００】



【２２１１】

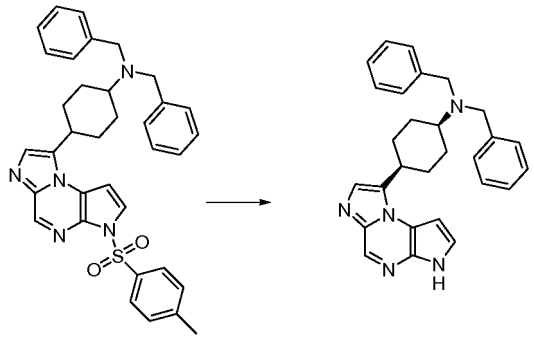
１－（４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）－２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イルアミノ）エタノン（５．８ｇ、９．５４ｍｍｏｌ）およびＰＦＰＡＡ（２３．７ｇ、７６ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（７０ｍＬ）中混合物を約５０℃で約１７時間加熱した。ＰＦＰＡＡ（４．７３ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約６０℃で約７時間、および周囲温度で約７２時間加熱した。溶媒を減圧下に除去して、Ｎ，Ｎ－ジベンジル－４－（３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロヘキサンアミン（１１．３ｇの粗製物だが、５．６ｇと推定される、１００％）を発泡体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）$Ｒ_t$＝３．０３および３．０９分；ＭＳｍ／ｚ５９０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２１２】

ステップＦ：（ｃｉｓ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロヘキサンアミン

【２２１３】

【化７０１】



【２２１４】

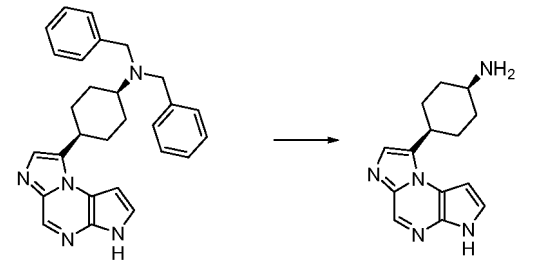
Ｎ，Ｎ－ジベンジル－４－（３－トシル－３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロヘキサンアミン（５．６ｇ、９．５ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）に溶解した。ＮａＯＨ水溶液（２Ｎ、４７．５ｍＬ、９５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約６０℃で約１２０分間加熱した。有機溶媒を減圧下に除去し、残渣を２－メチルテトラヒドロフラン（３００ｍＬ）で抽出した。水層を２－メチルテトラヒドロフラン（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣にＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）を加えた。固体を濾過により除去し、濾液を無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下に濃縮した。ＥｔＯＡｃ中１－８％ＭｅＯＨの勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、（ｃｉｓ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロヘキサンアミン（１．０ｇ、２４％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝２．４８分；ＭＳｍ／ｚ４３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２１５】

ステップＧ：（ｃｉｓ）－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロヘキサンアミン

【２２１６】

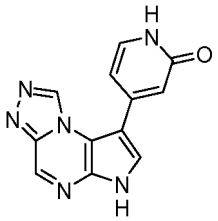
【化７０２】



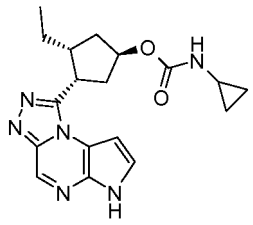
【２２１７】

（ｃｉｓ）－Ｎ，Ｎ－ジベンジル－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロヘキサンアミン（１．０ｇ、２．３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中混合物に、炭素担持$Pd(OH)_2$（０．６４ｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を約３０ｐｓｉの水素圧下Ｐａｒｒ振盪器上約５０℃で約７時間振盪した。セライト（登録商標）のパッドを用いて触媒を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。物質をキラルクロマトグラフィー（表２、方法３４）により精製した。集めたフラクションを合わせ、減圧下に濃縮し、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）でチェイスした。得られた固体を加熱した真空乾燥器中約６０℃で乾燥して、（ｃｉｓ）－４－（３Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピロロ［２，３－ｅ］ピラジン－８－イル）シクロヘキサンアミン（０．３５３ｇ、６０％）を白色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝０．８５分

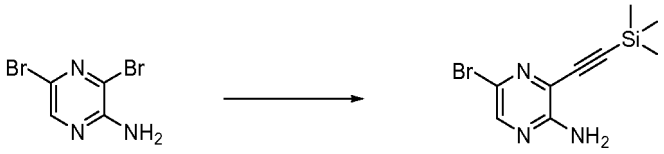
；ＭＳｍ／ｚ２５６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【２２１８】
実施例番号４０：４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン
【２２１９】
【化７０３】



【２２２０】
塩酸（１，４－ジオキサン中４Ｍ、０．３００ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）を、８－（２－メトキシピリジン－４－イル）－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（０．０１６ｇ、０．０６０ｍｍｏｌ、（調製番号ＢＢＢＢＢ．１およびＮａＯＨからＤ、ＮＢＳを用いてのＧＧＧ．１、ＴｓＣｌおよびＮａＨを用いてのＫ．１、２－メトキシ－４－（トリブチルスタンニル）ピリジン［Ｓｙｎｔｈｏｎｉｘ］、テトラキス（トリフェニルホスフィンパラジウム（０）、ＬｉＣｌ、ＣｓＦおよびＣｕＩを用いてのＣＣＣＣＣ、ＮａＯＨを用いてのＤを用いて調製した）のＥｔＯＨ（０．５００ｍＬ）および水（０．０５０ｍＬ）中スラリー液に加えた。反応容器を密封し、混合物を約８０℃に加温した。約１５時間後、混合物を約９０℃に加温した。約６５時間後、溶液を周囲温度に冷却した。揮発物を減圧下に除去して、４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン（０．０１５３ｇ、９４％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝０．７３分；ＭＳｍ／ｚ２５３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【２２２１】
実施例番号４１：（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルシクロプロピルカルバメート
【２２２２】
【化７０４】



【２２２３】
ステップＡ：５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン
【２２２４】
【化７０５】



【２２２５】
３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１２５ｇ、４９４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２０７．０ｍＬ、１４８３ｍｍｏｌ）およびヨウ化（Ｉ）銅（０．９４１ｇ、４．９４ｍｍｏ

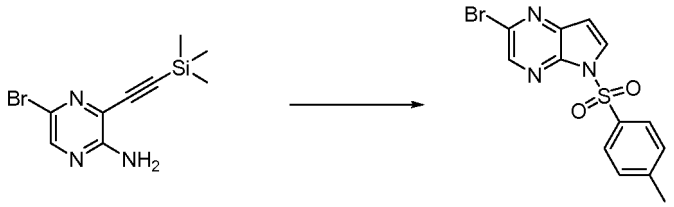
ｌ）のＴＨＦ（１２５５ｍＬ）中溶液に、ＰｄＣｌ$_2$（ＰＰｈ$_3$）$_2$（３．４７ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約－５－０℃に冷却し、（トリメチルシリル）アセチレン（６５．０ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５７ｍＬ）中溶液を約１５分かけて滴下添加した。反応混合物を約－５－０℃で約１．５時間撹拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでＴＨＦで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色－オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃、４００ｍＬ）で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃；２×６０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（１２４ｇ、９３％、純度９３％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．５１分；ＭＳｍ／ｚ：２７０、２７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２２６】

ステップＢ：２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【２２２７】

【化７０６】



【２２２８】

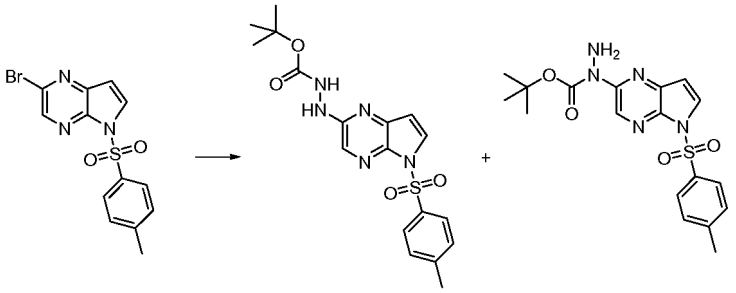
５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（３．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．５７７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を約０℃で３回に分けて加えた。約１５分後、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（２．７５ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約１６時間後、反応混合物を氷冷水（１２０ｍＬ）上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．１６ｇ、５２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）Ｒ$_t$＝１．５８分；ＭＳｍ／ｚ：３５２、３５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２２９】

ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート

【２２３０】

【化７０７】



【２２３１】

フラスコに、Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（３．９０ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－（２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスファン（３．６２ｇ、８．５２ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（４５３ｍＬ）を加えた。触媒－リガンド混合物を真空／窒素パージ（３回）により脱気し、約８０℃で約１０分間加熱

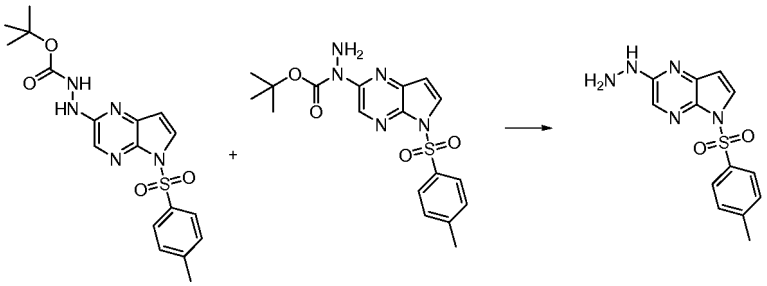
した。次いで２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３０．０ｇ、８５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルヒドラジンカルボキシレート（１６．９ｇ、１２８ｍｍｏｌ）およびＮａＯｔ－Ｂｕ（１２．２８ｇ、１２８ｍｍｏｌ）を加えた。更に真空／窒素パージを行った後、反応物を約８０℃で加熱した。約５０分後、反応混合物を周囲温度に冷却し、シリカゲルのパッド（高さ６ｃｍ×直径６ｃｍ）を通して濾過し、セライト（登録商標）（高さ１ｃｍ×直径６ｃｍ）を上に乗せ、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で洗浄した。水（３００ｍＬ）を濾液に加え、有機層を分離した。水層を更にＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NH_4Cl水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液およびブライン（それぞれ４００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油（４５ｇ）を得た。茶褐色油をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に溶解し、シリカゲル（２００ｇ）を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、ヘプタン中２５－６５％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート［主要な位置異性体］とｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート［少量の位置異性体］との混合物（１８．８ｇ、５０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．４７分；ＭＳｍ／ｚ：４０４$(M+H)^+$。

【２２３２】

ステップＤ：２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【２２３３】

【化７０８】



【２２３４】

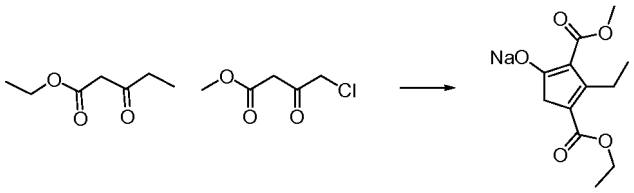
ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート（４９．２ｇ、１２２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２９０ｍＬ）中混合物に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ、２２６ｍＬ、９０２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約６０℃で約２．５時間加熱し、次いで約１５－２０℃に冷却した。固体を真空濾過により集め、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で洗浄し、次いでEt_2O（６０ｍＬ）で摩砕し、真空濾過により集め、真空下に一定重量になるまで乾燥して、固体３５．６ｇを得た。固体を、飽和$NaHCO_3$水溶液とＥｔＯＡｃとの混合物（１：１、４００ｍＬ）と共に撹拌した。約１時間後、固体を真空濾過により集め、氷冷水（３×３０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥器中で一定重量になるまで乾燥して、２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジンを黄褐色固体として得た（２１．２ｇ、５７％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８８分；ＭＳｍ／ｚ：３０４$(M+H)^+$。

【２２３５】

ステップＥ：ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート

【２２３６】

【化７０９】



【２２３７】

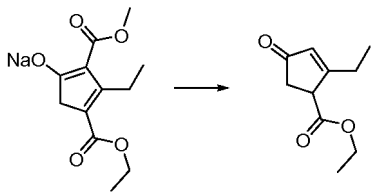
丸底フラスコにＴＨＦ（１．５Ｌ）を仕込み、続いてＮａＨ（鉱油中６０％分散液、７０．０ｇ、１．７５ｍｏｌ）を少しずつ加えた。更にＴＨＦ（５００ｍＬ）を加え、得られた混合物を約－１０℃に冷却し、内温を約１０℃未満に維持するために、エチルプロピオニルアセテート（２５０ｍＬ、１．８０ｍｏｌ）を約１時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約０．５時間撹拌して、透明黄色溶液を得、メチル４－クロロアセトアセテート（１００ｍＬ、０．８８ｍｏｌ）を約５分かけて滴下添加した。得られた混合物を約５０℃で約１９時間加熱して、赤味がかったオレンジ色懸濁液を得た。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮し、得られた液をビーカーに移し、水（３５０ｍＬ）で希釈した。混合物を氷浴中約２時間撹拌した。固体を真空濾過により集め、濾過ケーキを水（１５０ｍＬ）で濯ぎ、真空下に約１時間乾燥した。固体をEt_2O（１．５Ｌ）に懸濁し、濾過し、Et_2O（１．５Ｌ）で洗浄し、真空下に乾燥した。得られた固体をトルエン（１Ｌ）で共沸して固体を得、これをEt_2O（１Ｌ）に再度懸濁し、真空濾過により集めた。濾過ケーキをEt_2O（５００ｍＬ）で洗浄し、真空下に乾燥して、ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート（２０４．２ｇ、８９％）をベージュ色固体として得た。：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ３．９４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．４６（ｓ，３Ｈ）、３．０４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．６６（ｓ，２Ｈ）、１．１３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）、０．９９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ、３Ｈ）。

【２２３８】

ステップＦ：エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート

【２２３９】

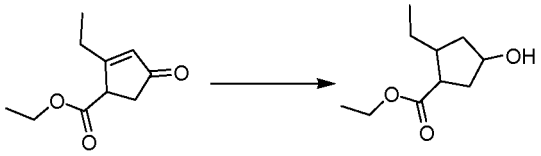
【化７１０】



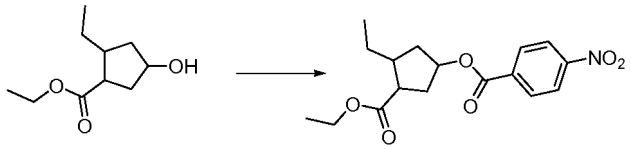
【２２４０】

５Ｌ丸底フラスコに、ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート（３１６ｇ、１２０５ｍｍｏｌ）、ＫＣｌ（１２６ｇ、１６８７ｍｍｏｌ、ＪＴ－Ｂａｋｅｒ）、ＡｃＯＨ（２４１ｍＬ、４２１８ｍｍｏｌ、ＪＴ－Ｂａｋｅｒ）、トルエン（１８５０ｍＬ）および水（１３０ｍＬ）を仕込んだ。反応物を約６時間加熱還流し、次いで周囲温度に冷却し、$NaHCO_3$（８％水溶液、３．５Ｌ）を滴下添加した。得られた２相混合物をＭＴＢＥ（２×１．５Ｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１Ｌ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、粗製物１９１ｇを得、これを真空蒸留（９７－９９℃、０．６００ｍｍＨｇ）により精製して、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（１６０ｇ、６９％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ６．０４（ｍ，１Ｈ）、４．２６－４．１５（ｍ，２Ｈ）、３．７６－３．６９（ｍ，１Ｈ）、２．７５－２．５７（ｍ，２Ｈ）、２．５６－２．４４（ｍ，２Ｈ）、１．３２－１．２６（ｍ，３Ｈ）、１．２３－１．１８（ｍ，３Ｈ）。

【２２４１】
ステップＧ：エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート
【２２４２】
【化７１１】



【２２４３】
塩化銅（Ｉ）（０．１３６ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－（－）－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（０．８５４ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）およびＮａＯｔ－Ｂｕ（０．１３２ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）のトルエン（５０ｍＬ）中混合物を周囲温度で約１５分間撹拌し、次いで約５℃に冷却し、ポリメチルヒドロシロキサン（１２ｍＬ、５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約５℃で約４０分間撹拌し、次いで約－１２℃に冷却した。エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（５．００ｇ、２７．４ｍｍｏｌ）およびｔ－ＢｕＯＨ（１４ｍＬ、１４８ｍｍｏｌ）のトルエン（５０ｍＬ）中溶液を一度に加え、反応混合物を約－１２℃で約１６時間撹拌した。ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）を加えることにより反応混合物をクエンチした。溶媒を減圧下に除去した。残渣をＭｅＯＨ（３５ｍＬ）に溶解し、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過する。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で摩砕し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をヘプタン中０－１０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー（２８０ｇ）を用いて精製して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートを高めたスケールミック混合物（１．１１ｇ、２２％）を得た：^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．３０（ｍ，１Ｈ）、４．２４－４．０８（ｍ，２Ｈ）、２．８８（ｔｄ，Ｊ＝２．１，７．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．４０（ｄｔ，Ｊ＝７．８，１４．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．０８－１．９１（ｍ，３Ｈ）、１．５２－１．３１（ｍ，３Ｈ）、１．２９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）、０．９４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ、３Ｈ）。
【２２４４】
ステップＨ：３－（エトキシカルボニル）－４－エチルシクロペンチル４－ニトロベンゾエート
【２２４５】
【化７１２】



【２２４６】
ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中のトリフェニルホスフィン（３４．９ｇ、１３３ｍｍｏｌ）に、約０℃でＤＩＡＤ（２６．２ｍＬ、１３３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中溶液を滴下漏斗を通して加えた。約３０分後、４－ニトロ安息香酸（２２．２６ｇ、１３３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）中溶液を、続いて（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートを高めたスケールミック混合物（１６．５４ｇ、８９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）およびトリエチルアミン（５５．７ｍＬ、４００ｍｍｏｌ）中溶液を加えた。約１時間後、氷水浴を除去し、反応混合物を周囲温度で約１６時間撹拌した。反応混合物をヘプタン（８００ｍＬ）で希釈し、水（２００ｍＬ）、飽和ＮＡＨＣＯ$_{3}$水溶液（１５０ｍＬ）およびブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_{4}$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。溶媒約３００ｍＬを除去した後、

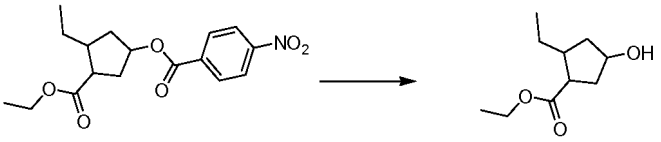
固体を濾別し、ヘプタン（２５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をヘプタン中１０－４０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（エトキシカルボニル）－４－エチルシクロペンチル４－ニトロベンゾエートを高めたスケールミック混合物（２６．７７ｇ、９０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．８４分；ＭＳｍ／ｚ：３９４（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２２４７】

ステップＩ：エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートｅ

【２２４８】

【化７１３】



【２２４９】

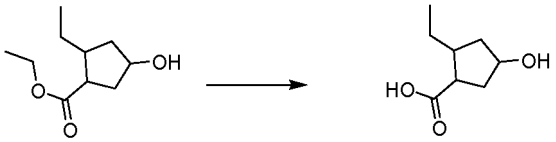
２Ｌフラスコに、粉砕したての水酸化ナトリウム（９．５５ｇ、２３９ｍｍｏｌ）を仕込んだ。エタノール（５００ｍＬ）を加え、全ての固体が溶液中になるまで、混合物を撹拌した。（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（エトキシカルボニル）－４－エチルシクロペンチル４－ニトロベンゾエートを高めたスケールミック混合物（１６．０２ｇ、４７．８ｍｍｏｌ）のエタノール（１２０ｍＬ）中溶液を、滴下漏斗を通して加えた。反応混合物を周囲温度で終夜撹拌した。固体を濾別し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で洗浄した。飽和$NaHCO_3$水溶液（８００ｍＬ）を濾液に加え、混合物を約３０分間撹拌した。生成した固体を濾別し、ＤＣＭ（５００ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和$NaHCO_3$水溶液（２×２００ｍＬ）およびブライン（３００ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中０－６０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートを高めたスケールミック混合物（５．４９ｇ、６２％）を無色油として得た：^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ４．５３（ｍ，１Ｈ）、４．１１（ｍ，２Ｈ）、３．０９（ｍ　１Ｈ）、２．４０（ｍ，１Ｈ）、２．２８（ｍ，１Ｈ）、１．８０（ｍ，１Ｈ）、１．６８（ｍ，１Ｈ）、１．４４（ｍ，２Ｈ）、１．２６（ｔ，３Ｈ）、１．１８（ｍ，１Ｈ）、０．９２（ｔ，３Ｈ）。

【２２５０】

ステップＪ：２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸

【２２５１】

【化７１４】



【２２５２】

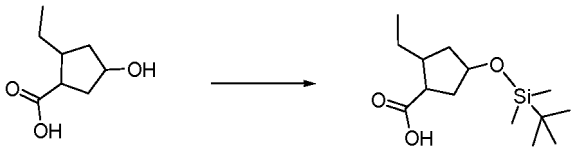
水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ、３２．４ｍＬ、３２．４ｍｍｏｌ）を、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートを高めたスケールミック混合物（３．０２ｇ、１６．２１ｍｍｏｌ）に加え、反応混合物を周囲温度で終夜撹拌した。エーテル（１５ｍＬ）を加え、層を分離した。水層を約０℃に冷却した。ＨＣｌ水溶液（５Ｎ）をゆっくり加えてｐＨを約１にした。水性懸濁液を$EtOAc$（４×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸を高めたスケールミック混合物（２．５６ｇ、１００％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．３６分；ＭＳｍ／ｚ：１５７（Ｍ－Ｈ）$^-$。

【２２５３】

ステップＫ：４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチルシクロペンタンカルボン酸

【２２５４】

【化７１５】



【２２５５】

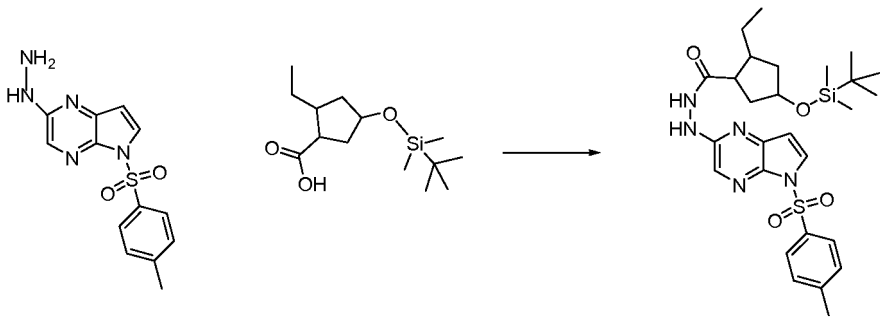
ＤＭＦ（１０．８１ｍＬ）中の（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸を高めたスケールミック混合物（２．５６ｇ、１６．２１ｍｍｏｌ）に、ＴＢＤＭＳＣｌ（２．９３ｇ、１９．４５ｍｍｏｌ）およびイミダゾール（２．７６ｇ、４０．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約２日間撹拌し、次いでペンタン（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせたペンタン層を水（２５ｍＬ）およびブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中２０－１００％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチルシクロペンタンカルボン酸を高めたスケールミック混合物（１．１３ｇ、２６％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝３．０３分；ＭＳｍ／ｚ：２７３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２５６】

ステップＬ：４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジド

【２２５７】

【化７１６】



【２２５８】

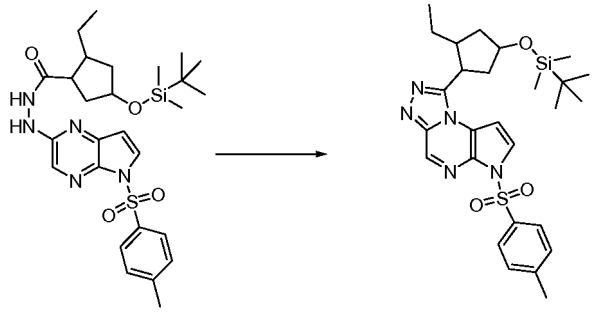
ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチルシクロペンタンカルボン酸を高めたスケールミック混合物（１．６２ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）に、２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（実施例番号１、ステップＤ、１．８６ｇ、６．１３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２．３８ｇ、６．２６ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３．３２ｍＬ、２３．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中０－３０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジドを高めたスケールミック混合物（２．６４ｇ、７９％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝３．２０分；ＭＳｍ／ｚ：５５８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２５９】

ステップM：４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【２２６０】

【化７１７】



【２２６１】

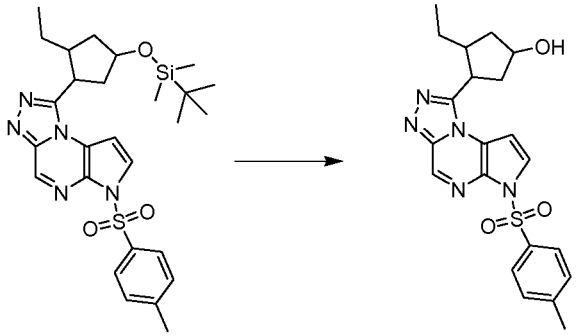
１，４－ジオキサン（４６．６ｍＬ）中の（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジドを高めたスケールミック混合物（２．６ｇ、４．６６ｍｍｏｌ）に、ジイソプロピルエチルアミン（３．２６ｍＬ、１８．６５ｍｍｏｌ）を加え、続いて塩化チオニル（０．６８０ｍＬ、９．３２ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を周囲温度で約１時間撹拌し、次いで約７０℃で約１時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）を加えた。混合物を水（８０ｍＬ）およびブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中０－５０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンを高めたスケールミック混合物（１．５６ｇ、６２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝３．３６分；ＭＳｍ／ｚ：５４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２６２】

ステップN：３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール

【２２６３】

【化７１８】



【２２６４】

１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｒ）－４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンを高めたスケールミック混合物（１．５５ｇ、２．８７ｍｍｏｌ）をエタノール（３０ｍＬ）に懸濁した。濃ＨＣｌ（０．３ｍＬ、３．６５ｍｍｏｌ）を滴下添加した。約１時間後、全ての固体が溶液中になるまで、懸濁液を超音波処理した。ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）を加え、有機物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２×３０ｍ

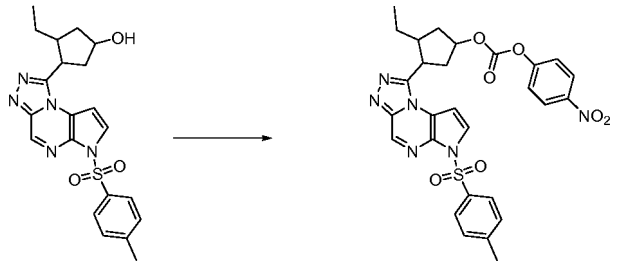
Ｌ）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中３０－８０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノールを高めたスケールミック混合物（１．０９ｇ、９０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝１．９９分；ＭＳｍ／ｚ：４２６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２６５】

ステップＯ：３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル４－ニトロフェニルカルボネート

【２２６６】

【化７１９】



【２２６７】

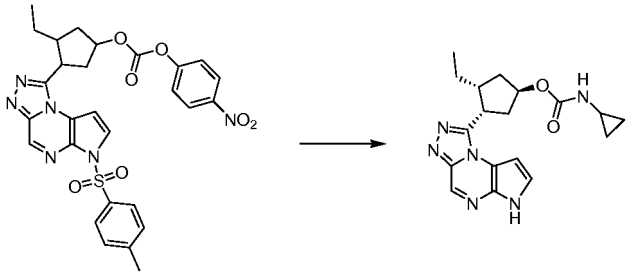
ピリジン（１０ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノールを高めたスケールミック混合物（１．２０ｇ、２．８２ｍｍｏｌ）に、ＤＭＡＰ（０．１０３ｇ、０．８４６ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（０．８５３ｇ、４．２３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を周囲温度で約１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ中０－３０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル４－ニトロフェニルカルボネートを高めたスケールミック混合物（０．７２ｇ．４３％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_t$＝２．６４分；ＭＳｍ／ｚ：５９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２６８】

ステップＰ：（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルシクロプロピルカルバメート

【２２６９】

【化７２０】



【２２７０】

１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）中の（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル４－ニトロフェニルカルボネートを高めたスケールミック

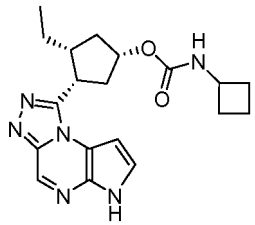
混合物（０．２１１ｇ、０．３５７ｍｍｏｌ）に、シクロプロパンアミン（０．１０２ｇ、１．７８６ｍｍｏｌ）を加えた。約１時間後、ＮａＯＨ水溶液（１Ｎ、１．５ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約６０℃で約３０分間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。反応混合物をＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機溶媒を減圧下に濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ中０－１００％ＥｔＯＡｃ：ＭｅＯＨ（９：１）で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、（１Ｒ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルシクロプロピルカルバメート（０．０８４７ｇ、６７％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝１．７３分；ＭＳｍ／ｚ：３５５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２７１】

実施例番号４２：（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルシクロブチルカルバメート

【２２７２】

【化７２１】

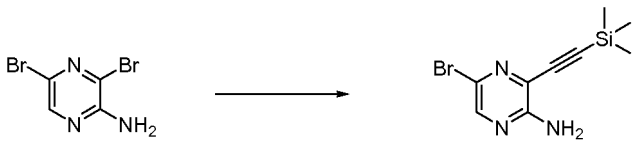


【２２７３】

ステップＡ：５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン

【２２７４】

【化７２２】



【２２７５】

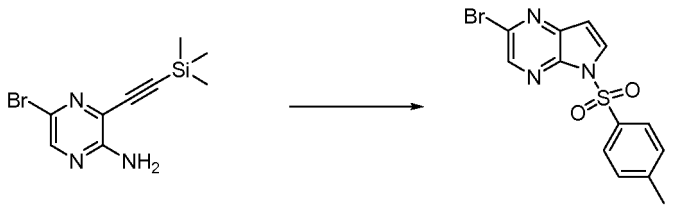
３，５－ジブロモピラジン－２－アミン（１２５ｇ、４９４ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２０７．０ｍＬ、１４８３ｍｍｏｌ）およびヨウ化（Ｉ）銅（０．９４１ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２５５ｍＬ）中溶液に、$PdCl_2(PPh_3)_2$（３．４７ｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約－５－０℃に冷却し、（トリメチルシリル）アセチレン（６５．０ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５７ｍＬ）中溶液を約１５分かけて滴下添加した。反応混合物を約－５－０℃で約１．５時間撹拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでＴＨＦで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色－オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃、４００ｍＬ）で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル（ｂ．ｐ．３０－６０℃；２×６０ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（１２４ｇ、９３％、純度９３％）を茶褐色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．５１分；ＭＳｍ／ｚ：２７０、２７２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２７６】

ステップＢ：２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【２２７７】

【化７２３】



【２２７８】

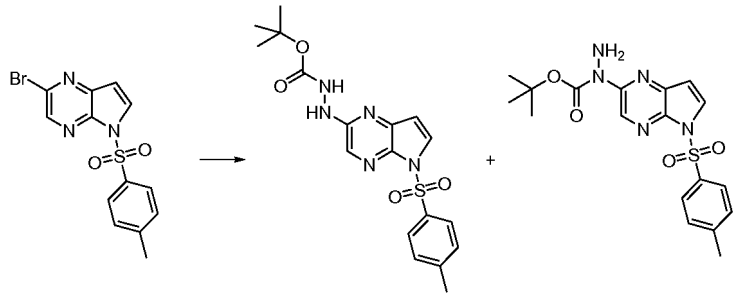
５－ブロモ－３－（（トリメチルシリル）エチニル）ピラジン－２－アミン（３．００ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％分散液、０．５７７ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を約０℃で３回に分けて加えた。約１５分後、ｐ－トルエンスルホニルクロリド（２．７５ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約１６時間後、反応混合物を氷冷水（１２０ｍＬ）上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（２．１６ｇ、５２％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．５８分；ＭＳｍ／ｚ：３５２、３５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２７９】

ステップＣ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート

【２２８０】

【化７２４】



【２２８１】

フラスコに、$Pd_2(dba)_3$（３．９０ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－（２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル－２－イル）ホスファン（３．６２ｇ、８．５２ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（４５３ｍＬ）を加えた。触媒－リガンド混合物を真空／窒素パージ（３回）により脱気し、約８０℃で約１０分間加熱した。次いで２－ブロモ－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（３０．０ｇ、８５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルヒドラジンカルボキシレート（１６．９ｇ、１２８ｍｍｏｌ）およびＮａＯｔ－Ｂｕ（１２．２８ｇ、１２８ｍｍｏｌ）を加えた。更に真空／窒素パージを行った後、反応物を約８０℃で加熱した。約５０分後、反応混合物を周囲温度に冷却し、シリカゲルのパッド（高さ６ｃｍ×直径６ｃｍ）を通して濾過し、セライト（登録商標）（高さ１ｃｍ×直径６ｃｍ）を上に乗せ、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で洗浄した。水（３００ｍＬ）を濾液に加え、有機層を分離した。水層を更にＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NH_4Cl水溶液、飽和$NaHCO_3$水溶液およびブライン（それぞれ４００ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油（４５ｇ）を得た。茶褐色油をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に溶解し、シリカゲル（２００ｇ）を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、ヘプタン中２５－６５％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート［主要な位置異性体］

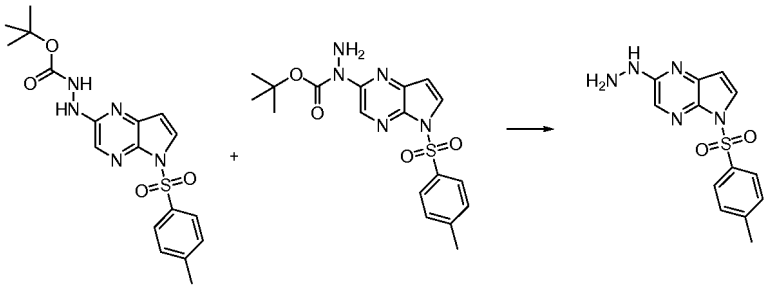
とｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート［少量の位置異性体］との混合物（１８．８ｇ、５０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．４７分；ＭＳｍ／ｚ：４０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２８２】

ステップＤ：２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン

【２２８３】

【化７２５】



【２２８４】

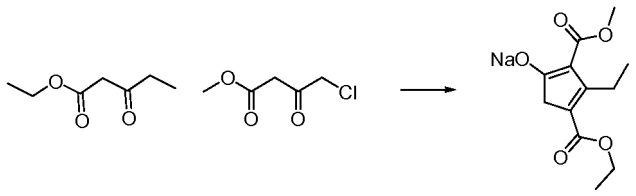
ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレートおよびｔｅｒｔ－ブチル１－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボキシレート（４９．２ｇ、１２２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２９０ｍＬ）中混合物に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ、２２６ｍＬ、９０２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を約６０℃で約２．５時間加熱し、次いで約１５－２０℃に冷却した。固体を真空濾過により集め、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で洗浄し、次いでEt_2O（６０ｍＬ）で摩砕し、真空濾過により集め、真空下に一定重量になるまで乾燥して、固体３５．６ｇを得た。固体を、飽和$NaHCO_3$水溶液とＥｔＯＡｃとの混合物（１：１、４００ｍＬ）と共に撹拌した。約１時間後、固体を真空濾過により集め、氷冷水（３×３０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥器中で一定重量になるまで乾燥して、２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジンを黄褐色固体として得た（２１．２ｇ、５７％）：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ａ）R_t＝１．８８分；ＭＳｍ／ｚ：３０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２２８５】

ステップＥ：ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート

【２２８６】

【化７２６】



【２２８７】

丸底フラスコにＴＨＦ（１．５Ｌ）を仕込み、続いてＮａＨ（鉱油中６０％分散液、７０．０ｇ、１．７５ｍｏｌ）を少しずつ加えた。更にＴＨＦ（５００ｍＬ）を加え、得られた混合物を約－１０℃に冷却し、内温を約１０℃未満に維持するために、エチルプロピオニルアセテート（２５０ｍＬ、１．８０ｍｏｌ）を約１時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約０．５時間撹拌して、透明黄色溶液を得、メチル４－クロロアセトアセテート（１００ｍＬ、０．８８ｍｏｌ）を約５分かけて滴下添加した。得られた混合物を約５０℃で約１９時間加熱して、赤味がかったオレンジ色懸濁液を得た。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮し、得られた液をビーカーに移し、水（３５０ｍ

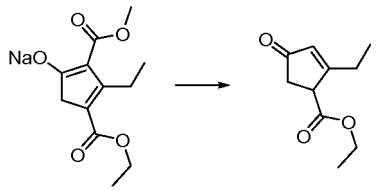
Ｌ）で希釈した。混合物を氷浴中約２時間撹拌した。固体を真空濾過により集め、濾過ケーキを水（１５０ｍＬ）で濯ぎ、真空下に約１時間乾燥した。固体をEt_2O（１．５Ｌ）に懸濁し、濾過し、Et_2O（１．５Ｌ）で洗浄し、真空下に乾燥した。得られた固体をトルエン（１Ｌ）で共沸して固体を得、これをEt_2O（１Ｌ）に再度懸濁し、真空濾過により集めた。濾過ケーキをEt_2O（５００ｍＬ）で洗浄し、真空下に乾燥して、ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート（２０４．２ｇ、８９％）をベージュ色固体として得た：^1H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ３．９４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．４６（ｓ，３Ｈ）、３．０４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．６６（ｓ，２Ｈ）、１．１３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）、０．９９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ、３Ｈ）。

【２２８８】

ステップＦ：エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート

【２２８９】

【化７２７】



【２２９０】

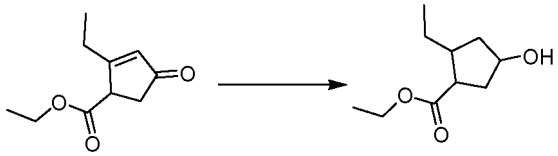
５Ｌ丸底フラスコに、ナトリウム４－（エトキシカルボニル）－３－エチル－２－（メトキシカルボニル）シクロペンター１，３－ジエノレート（３１６ｇ、１２０５ｍｍｏｌ）、ＫＣｌ（１２６ｇ、１６８７ｍｍｏｌ、ＪＴ－Ｂａｋｅｒ）、ＡｃＯＨ（２４１ｍＬ、４２１８ｍｍｏｌ、ＪＴ－Ｂａｋｅｒ）、トルエン（１８５０ｍＬ）および水（１３０ｍＬ）を仕込んだ。反応物を約６時間加熱還流し、次いで周囲温度に冷却し、$NaHCO_3$（８％水溶液、３．５Ｌ）を滴下添加した。得られた２相混合物をＭＴＢＥ（２×１．５Ｌ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１Ｌ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、減圧下に濃縮して、粗製物１９１ｇを得、これを真空蒸留（９７－９９℃、０．６００ｍｍＨｇ）により精製して、エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（１６０ｇ、６９％）を得た：^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ６．０４（ｍ，１Ｈ）、４．２６－４．１５（ｍ，２Ｈ）、３．７６－３．６９（ｍ，１Ｈ）、２．７５－２．５７（ｍ，２Ｈ）、２．５６－２．４４（ｍ，２Ｈ）、１．３２－１．２６（ｍ，３Ｈ）、１．２３－１．１８（ｍ，３Ｈ）。

【２２９１】

ステップＧ：エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートｅ

【２２９２】

【化７２８】



【２２９３】

塩化銅（Ｉ）（０．１３６ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－（－）－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル（０．８５４ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）および$NaOt$－Ｂｕ（０．１３２ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）のトルエン（５０ｍＬ）中混合物を周囲温度で約１５分間撹拌し、次いで約５℃に冷却し、ポリメチルヒドロシロキサン（１２ｍＬ、５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約５℃で約４０分間撹拌し、次いで約－１２℃に冷却した。エチル２－エチル－４－オキソシクロペンター２－エンカルボキシレート（５．００ｇ、２７．４ｍｍｏｌ）およびt－ＢｕＯＨ（１４ｍＬ、１４８ｍ

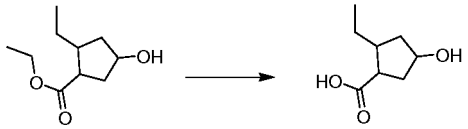
ｍｏｌ）のトルエン（５０ｍＬ）中溶液を一度に加え、反応混合物を約－１２℃で約１６時間撹拌した。ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）を加えることにより反応混合物をクエンチした。溶媒を減圧下に除去した。残渣をＭｅＯＨ（３５ｍＬ）に溶解し、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過する。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で摩砕し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をヘプタン中０－１０％ＥｔＯＡｃの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートを高めたスケールミック混合物（１．１１ｇ、２２％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．３０（ｍ，１Ｈ）、４．２４－４．０８（ｍ，２Ｈ）、２．８８（ｔｄ，Ｊ＝２．１，７．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．４０（ｄｔ，Ｊ＝７．８，１４．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．０８－１．９１（ｍ，３Ｈ）、１．５２－１．３１（ｍ，３Ｈ）、１．２９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）、０．９４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ、３Ｈ）。

【２２９４】

ステップＨ：２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸

【２２９５】

【化７２９】



【２２９６】

ＮａＯＨ水溶液（１Ｎ、１２ｍＬ、１２ｍｍｏｌ）を、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－エチル２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートを高めたスケールミック混合物（１．１１ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を周囲温度で約３日間撹拌し、次いでＥｔ$_{2}$Ｏ（３×２５ｍＬ）で抽出した。Ｅｔ$_{2}$Ｏ抽出物を廃棄し、水溶液部分を約０℃に冷却した。ＨＣｌ水溶液（５Ｎ）をゆっくり加えてｐＨを約２にした。得られた水性懸濁液をＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×８０ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_{4}$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸を高めたスケールミック混合物（０．９４３ｇ、１００％）を透明油として得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．３６（ｔｄｄ，Ｊ＝２．６，４．９，７．４，１Ｈ）、２．９５（ｔｄ，Ｊ＝２．４，７．３，１Ｈ）、２．４１（ｄｔ，Ｊ＝７．７，１４．１，１Ｈ）、２．１６－１．９４（ｍ，３Ｈ）、１．６５－１．４９（ｍ，１Ｈ）、１．４９－１．３２（ｍ，２Ｈ）、０．９６（ｑ，Ｊ＝７．４，３Ｈ）。

【２２９７】

ステップＩ：５－エチル－２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－オン

【２２９８】

【化７３０】



【２２９９】

ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸を高めたスケールミック混合物（０．９４３ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）に、ＴＥＡ（２．５ｍＬ、１８ｍｍｏｌ）およびＢＯＰ－Ｃｌ（１．８２１ｇ、７．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約２時間撹拌し、次いでＥｔ$_{2}$Ｏ（３５０ｍＬ）中に注ぎ入れた。固体を濾別し、Ｅｔ$_{2}$Ｏ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して黄色油を得、これをＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、Ｅｔ$_{2}$Ｏを加えて固体を得た。上澄み液をデカント処理し、固体を更にＥｔ$_{2}$Ｏで洗浄した。合わせた有機抽出物を減圧

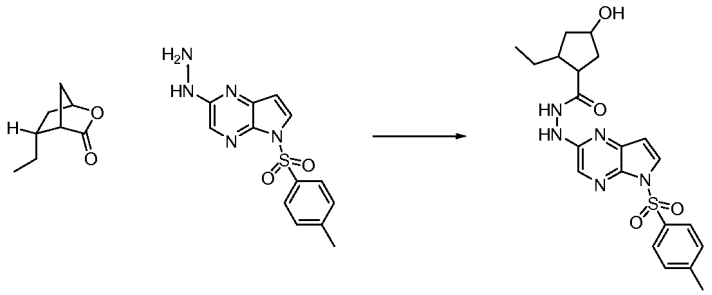
下に濃縮して、約１５ｍｏｌ％ＴＥＡを含む粗製の（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－オンを高めたスケールミック混合物（０．９１２ｇ、９９％）を得た：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．８５（ｓ，１Ｈ）、２．８８（ｓ，１Ｈ）、２．１９（ｍ，２Ｈ）、２．０８（ｍ，１Ｈ）、１．６９（ｍ，１Ｈ）、１．４１（ｍ，３Ｈ）、０．９７（ｔ，Ｊ＝５．４，３Ｈ）。

【２３００】

ステップＪ：２－エチル－４－ヒドロキシ－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジド

【２３０１】

【化７３１】



【２３０２】

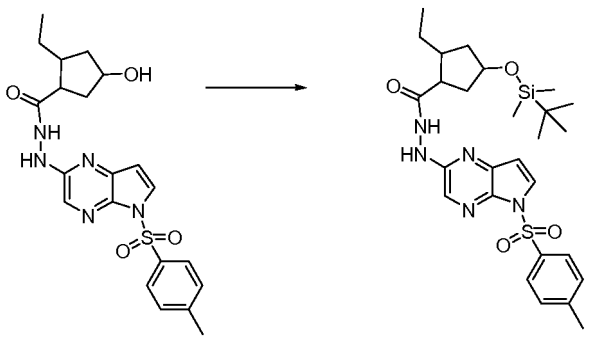
１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）中の（１Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－エチル－２－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－オンを高めたスケールミック混合物（０．８３５ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）に、２－ヒドラジニル－５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン（ステップＤ、１．８１０ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を約８０℃で約１６時間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）およびトリメチルアルミニウム（トルエン中２Ｎ、９ｍＬ、１８ｍｍｏｌ）を順次加えた。反応混合物を周囲温度で約３０分間撹拌し、次いでＨＣｌ水溶液（１Ｎ、５０ｍＬ）を滴下添加し、反応混合物を約３０分間撹拌した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（１０ｍＬ）で洗浄し、飽和ＮＡＨＣＯ$_{3}$水溶液（１５ｍＬ）、ブライン（１５ｍＬ）および無水ＭｇＳＯ$_{4}$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を１００％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－ヒドロキシ－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボ－ヒドラジドを高めたスケールミック混合物（１．８８７ｇ、７１％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）Ｒ$_{t}$＝２．０５分；ＭＳｍ／ｚ：４４４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【２３０３】

ステップＫ：４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジド

【２３０４】

【化７３２】



【２３０５】

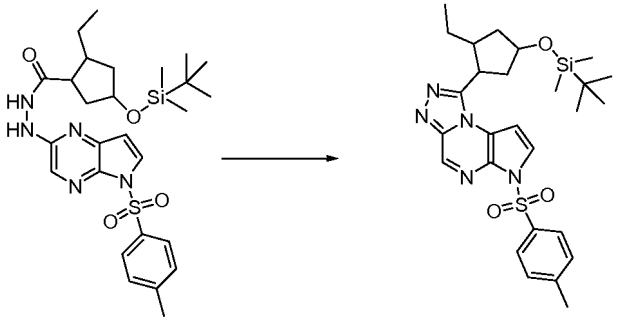
ＤＭＦ（４０．９ｍＬ）中の（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－２－エチル－４－ヒドロキシ－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボ－ヒドラジドを高めたスケールミック混合物（９．０６ｇ、２０．４３ｍｍｏｌ）に、ＴＢＤＭＳＣｌ（３．６９ｇ、２４．５１ｍｍｏｌ）およびイミダゾール（３．４８ｇ、５１．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約４時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。残渣をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、濾過し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中０－５０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジドを高めたスケールミック混合物（１１．３７ｇ、１００％）をオレンジ色固体として得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝３．１４分；ＭＳｍ／ｚ：５５８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２３０６】

ステップＬ：４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

【２３０７】

【化７３３】



【２３０８】

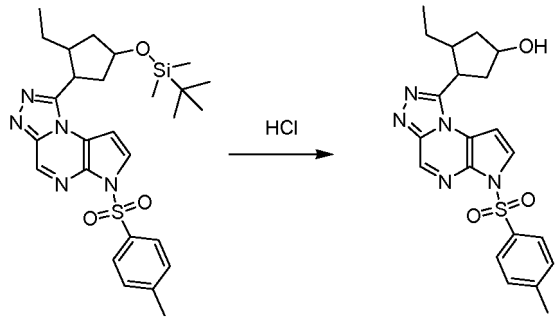
１，４－ジオキサン（２０４ｍＬ）中の（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチル－Ｎ’－（５－トシル－５Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン－２－イル）シクロペンタンカルボヒドラジドを高めたスケールミック混合物（１１．３７ｇ、２０．３８ｍｍｏｌ）に、ＤＩＥＡ（１４．２４ｍＬ、８２ｍｍｏｌ）を加え、続いて塩化チオニル（２．９８ｍＬ、４０．８ｍｍｏｌ）を約２５分かけて滴下添加した。反応混合物を周囲温度で約１時間撹拌し、約７０℃で約１時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、ＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ）を加えた。有機混合物を水（８０ｍＬ）およびブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中０－５０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンを高めたスケールミック混合物（９．５８ｇ、８７％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝３．２４分；ＭＳｍ／ｚ：５４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【２３０９】

ステップＭ：３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノール

【２３１０】

【化７３４】



【２３１１】

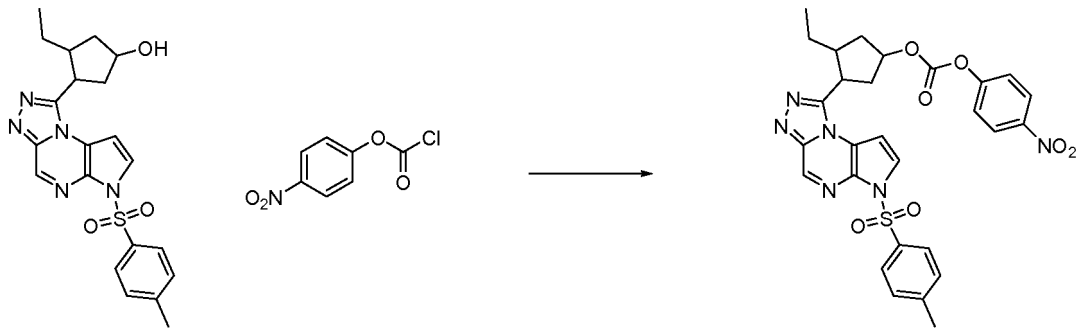
１－（（１Ｓ，２Ｒ，４Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－エチルシクロペンチル）－６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジンを高めたスケールミック混合物（９．５８ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）をエタノール（１７７ｍＬ）に溶解した。濃ＨＣｌ（１．７５ｍＬ、２１．３ｍｍｏｌ）を滴下添加した。約１時間後、ＥｔＯＡｃ（７００ｍＬ）を加えた。有機混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（２×１２０ｍＬ）、ブライン（１２０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をＤＣＭ中３０－１００％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノールを高めたスケールミック混合物（６．７３ｇ、８９％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．１１分；ＭＳｍ／ｚ：４２６$(M+H)^+$。

【２３１２】

ステップＮ：３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル４－ニトロフェニルカルボネート

【２３１３】

【化７３５】



【２３１４】

ピリジン（１００ｍＬ）中の（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンタノールを高めたスケールミック混合物（６．１１ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）に、ＤＭＡＰ（１．９３ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェニルカルボノクロリデート（４．３４ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を周囲温度で約３．５時間撹拌し、約３３℃で約１時間加熱した。固体を濾別し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中０－３０％ＥｔＯＡｃで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル４－ニトロフェニルカルボネートを高めたスケールミック混合物（６．６３、７８％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｂ）R_t＝２．６

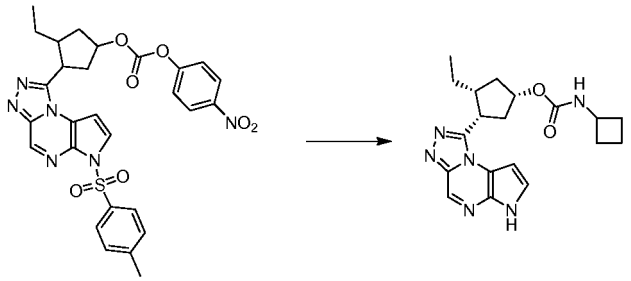
５分；ＭＳｍ／ｚ：５９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【２３１５】

ステップＯ：（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルシクロブチルカルバメート

【２３１６】

【化７３６】



【２３１７】

（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６－トシル－６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチル４－ニトロフェニルカルボネートを高めたスケールミック混合物（０．１５０ｇ、０．２５４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中溶液を、シクロブタンアミン（０．０９０ｇ、１．２７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．２ｍＬ）中溶液に加えた。約１時間後、ＮａＯＨ水溶液（１Ｎ、１．５ｍＬ、１．５０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を約６０℃で約２時間加熱した後、室温に冷却した。有機溶媒を減圧下に除去した。得られた水層混合物をＡｃＯＨでｐＨ約５に酸性化し、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（表１方法ｄ）により精製して、（１Ｓ，３Ｒ，４Ｓ）－３－エチル－４－（６Ｈ－ピロロ［２，３－ｅ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－１－イル）シクロペンチルシクロブチルカルバメート（０．０４６８ｇ、５０％）を得た：ＬＣ／ＭＳ（表１、方法ｃ）R_t＝１．１７分；ＭＳｍ／ｚ：３６９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【２３１８】

【表５５】

表４．選択された化合物に関してのＪａｋ３酵素データ

実施例番号	JAK3 酵素 IC_{50}
A.1.105	B
A.1.65	B
A.1.78	A
AA.1.10	B
AA.1.100	C
AA.1.101	A
AA.1.102	C
AA.1.103	A
AA.1.104	A
AA.1.106	C
AA.1.107	A
AA.1.11	A
AA.1.12	A
AA.1.16	B
AA.1.18	A
AA.1.22	A
AA.1.25	A
AA.1.29	C
AA.1.3	B
AA.1.32	B
AA.1.33	B
AA.1.37	B
AA.1.42	C
AA.1.43	A
AA.1.44	B
AA.1.49	A
AA.1.5	B
AA.1.54	B
AA.1.6	A
AA.1.60	B
AA.1.61	B
AA.1.62	B
AA.1.63	C
AA.1.64	C
AA.1.66	C
AA.1.67	C
AA.1.76	C
AA.1.77	A
AA.1.79	A
AA.1.8	A
AA.1.80	C
AA.1.81	A
AA.1.9	B
AA.1.90	B
AA.1.91	B
AA.1.92	A
AA.1.93	C
AA.1.94	B
AA.1.95	C
AA.1.96	C
AA.1.97	C
AA.1.98	A
AA.1.99	B
D.1.10	B
D.1.11	B
D.1.12	B
D.1.13	B
D.1.21	B
D.1.22	B
D.1.24	B
D.1.25	A
D.1.29	B
D.1.30	B
D.1.31	A
D.1.33	C
D.1.35	A
D.1.38	B
D.1.39	B
D.1.45	A
D.1.46	A
D.1.47	B
D.1.49	B
D.1.50	C
D.1.51	C
D.1.52	B
D.1.54	C
D.1.56	B
D.1.58	B
D.1.59	B
D.1.60	C
D.1.61	C
D.1.62	C
D.1.63	C
D.1.64	C
D.1.65	C
D.1.66	C
D.1.67	B
D.1.69	C
D.1.70	B
D.1.71	C
D.1.72	B

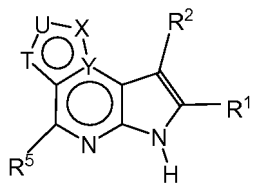
実施例番号	JAK3 酵素 IC_{50}
D.1.73	C
D.1.76	B
D.1.77	B
D.1.78	A
D.1.79	A
D.1.80	A
D.1.81	A
D.1.82	B
D.1.83	A
D.1.84	B
D.2.10	C
D.2.11	B
D.2.13	A
D.2.15	B
D.2.19	B
D.2.21	B
D.2.22	B
D.2.23	C
D.2.24	A
D.2.5	B
D.2.6	C
DD.1.1	A
実施例番号 29	A
実施例番号 30	B
実施例番号 31	B
実施例番号 14	A
実施例番号 17	A
実施例番号 18	B
実施例番号 21	B
実施例番号 22	C
実施例番号 23	A
実施例番号 24	A
実施例番号 25	A
実施例番号 26	B
実施例番号 27	C
実施例番号 28	C
実施例番号 3	A
実施例番号 32	B
実施例番号 4	A
実施例番号 5	B
実施例番号 6	B
実施例番号 8	B
実施例番号 9	B
H.1.1	A
H.1.10	A
H.1.2	A
H.1.21	A
H.1.25	A
H.1.29	A
H.1.6	A
H.3.14	B
H.4.1	B
I.1.1	A
I.1.2	A
I.2.1	A
I.2.2	A
I.3.1	B
J.1.1	A
J.2.1	A
J.2.10	A
J.2.11	A
J.2.12	A
J.2.13	A
J.2.14	A
J.2.15	A
J.2.2	A
J.2.3	A
J.2.5	A
J.2.6	A
J.2.7	A
J.2.8	A
J.2.9	A

実施例番号	JAK3 酵素 IC_{50}
J.3.1	A
J.3.10	A
J.3.11	A
J.3.2	A
J.3.4	A
J.3.6	B
J.3.7	B
J.3.8	B
K.3.1	B
K.4.1	A
K.5.1	A
L.1.2	A
L.1.4	A
LL.1.1	B
LL.1.2	C
LL.1.3	C
LL.1.4	C
調製番号	
GGG.1	B
QQ.1.4	A
UUU.1.1	A
UUU.1.1	A
YY.1.1	C
YY.1.2	C

キー：
A <0.1 μM
B 0.1-1 μM
C >1 μM

【配列表】
2017002068000001.app

【手続補正書】
【提出日】平成28年8月31日(2016.8.31)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



式 (I)

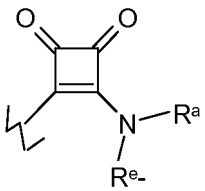
の化合物、該化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、生物活性代謝産物、立体異

性体および異性体（式中、
ＴはＮであり、ＵはＮであり、ＸはＣＲ^{3}でありならびにＹはＮであり；または
ＴはＣＲ^{6}であり、ＵはＮであり、ＸはＣＲ^{3}でありならびにＹはＮであり；または
ＴはＮであり、ＵはＣＲ^{4}であり、ＸはＣＲ^{3}でありならびにＹはＮであり；または
ＴはＣＲ^{6}であり、ＵはＣＲ^{4}であり、ＸはＣＲ^{3}でありならびにＹはＮであり；または
ＴはＣＲ^{6}であり、ＵはＮであり、ＸはＮＲ^{3}でありならびにＹはＣであり；または
ＴはＯであり、ＵはＮであり、ＸはＣＲ^{3}でありならびにＹはＣであり；または
ＴはＮＲ^{6}であり、ＵはＮであり、ＸはＣＲ^{3}でありならびにＹはＣであり；または
ＴはＣＲ^{6}であり、ＵはＣＲ^{4}であり、ＸはＮＲ^{3}でありならびにＹはＣであり；または
ＴはＳであり、ＵはＮであり、ＸはＣＲ^{3}でありならびにＹはＣであり；または
ＴはＮであり、ＵはＣＲ^{4}であり、ＸはＮＲ^{3}でありならびにＹはＣであり；または
ＴはＮであり、ＵはＮであり、ＸはＮＲ^{3}でありならびにＹはＣであり；
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、およびＲ^{5}は、それぞれ独立して、水素、重水素、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、ハロゲン、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）（Ｒ^{b}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（ＯＨ）Ｒ^{a}Ｒ^{b}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{b}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリル、もしく場合によって置換された（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリールであり；
ここで、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）を有する部分において、窒素、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）が、窒素によって連結された場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルまたは場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；
Ｒ^{3}は、水素、場合によって置換された架橋（Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、場合によって置換された架橋（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリル、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$）アルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$）シクロアルケニル、場合によって置換された（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリール、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルであり；または
Ｒ^{3}は、－Ａ－Ｄ－Ｅ－Ｇであり、ここで、
Ａは、結合、－Ｃ（Ｏ）－、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニレン、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニレン、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$）シクロアルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロシクリレン、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{e}－、－Ｏ－Ｒ^{e}－、－Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－、－Ｓ－Ｒ^{e}－、Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{e}－、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{e}－、－Ｃ（Ｏ－Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）－Ｒ^{e}－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{e}－もしくは－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）－Ｒ^{e}－であり；
Ｄは、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$）アルキレン、場合によって置換された架橋（Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{12}$）シクロアルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキレン、場合によって置換された架橋（Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルケニレン、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルケニレン、場合によって置換された（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリーレン、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリーレン、場合によって置換された架橋（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリレンもしくは場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリレンであり；

Ｅは、結合、－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｃ（＝ＮＣＮ）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｏ－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｓ（Ｏ）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｓ－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－、＝Ｎ－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{e}－、－Ｒ^{e}－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{e}、－Ｒ^{e}－ＯＣ（Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{e}、－Ｒ^{e}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{e}－、－Ｒ^{e}－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－もしくは－Ｒ^{e}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－であり；または

Ｅは、

【化２】



であり；

ここで、すべての場合に、Ｅは、Ｄにおける炭素または窒素原子に連結されており；

Ｇは、水素、重水素、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、ハロゲン、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{b}、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{b}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ－Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b}、場合によって置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキル、場合によって置換された－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニル、場合によって置換された－（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニル、場合によって置換された－（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリル、場合によって置換された－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリールであり；

ここで、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）を有する部分において、窒素、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、－Ｎ（Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）が、窒素によって連結された場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルもしくは場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

Ｒ^{4}およびＲ^{6}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、重水素、ＣＦ$_{3}$、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＨ$_{2}$Ｆ、ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$、ＣＮ、場合によって置換された架橋（Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{12}$）シクロアルキル基、場合によって置換された架橋（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリル基、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$）アルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$）シクロアルケニル、場合によって置換された（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリール、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルもしくは－Ｊ－Ｌ－Ｍ－Ｑであり；

ここで：

Ｊは、結合、－Ｃ（Ｏ）－、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルケニレン、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）アルキニレン、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$）シクロアルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$）ヘテロシクリレン、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{e}－、－Ｏ－Ｒ^{e}－、－Ｎ（Ｒ^{a}）－Ｒ^{e}－、－Ｓ－Ｒ^{e}－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｒ^{e}－、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{e}－、－Ｃ（Ｏ－Ｒ^{a}）（Ｒ^{b}）－Ｒ^{e}－、－Ｓ（Ｏ）

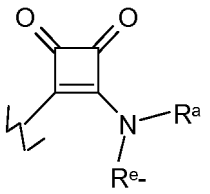
$_2$Ｎ（Ｒ^a）－Ｒ^e－、－Ｎ（Ｒ^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^e－もしくは－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^b）－Ｒ^e－であり；

Ｌは、結合、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキレン、場合によって置換された架橋（Ｃ$_5$－Ｃ$_{12}$）シクロアルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキレン、場合によって置換された架橋（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）シクロアルケニレン、場合によって置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルケニレン、場合によって置換された（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリーレン、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリーレン、場合によって置換された架橋（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリレンもしくは場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリレンであり；

Ｍは、結合、－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^e－、－Ｒ^e－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^e、－Ｒ^e－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｎ（Ｒ^a）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｏ－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｓ（Ｏ）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｓ－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｎ（Ｒ^a）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）Ｒ^e－、－Ｒ^e－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^e－、－Ｒ^e－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^b）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｎ（Ｒ^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^e－もしくは－Ｒ^e－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^a）－Ｒ^e－であり；または

Ｍは、

【化３】



であり；

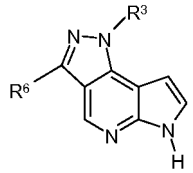
ここで、すべての場合に、Ｍは、Ｌにおける炭素もしくは窒素原子に連結されており；

Ｑは、水素、重水素、－Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、ハロゲン、－ＯＲ^a、－ＳＲ^a、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^a、－ＮＯ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｒ^b、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^b、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^b）$_2$、－Ｃ（Ｏ－Ｒ^a）（Ｒ^b）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－Ｎ（Ｒ^a）Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^b、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｒ^b、場合によって置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、場合によって置換された－（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル、場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル、場合によって置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリル、場合によって置換された（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールであり；

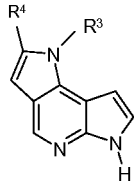
ここで、－Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）を有する部分において、窒素、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、－Ｎ（Ｒ^a）（Ｒ^b）が、窒素によって連結された場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルまたは場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、それぞれ独立して、水素、重水素、ＣＮ、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルキル、場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$）アルケニル、場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$）アルキニル、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルキル－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）アルキル、場合によって置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリル、場合によって置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、場合によって置換された－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン－（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）ヘ

テロアリール、もしくは場合によって置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$）アルキレン－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルであり；ならびに
それぞれの出現についてＲ^{e}は、独立して、結合、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）アルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）アルケニレン、場合によって置換された（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$）アルキニレン、場合によって置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）アルキレン－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）アルキレン基、場合によって置換された（Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$）アリーレン、場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリーレン、もしくは場合によって置換された（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリレンであり；
但し、ＴがＮであり、ＮがＣＲ^{4}であり、ＸがＮＲ^{3}でありならびにＹがＣである場合、Ｒ^{4}はＯＨではなく；
但し、ＴがＮであり、ＵがＣＲ^{4}であり、ＸがＮＲ^{3}でありならびにＹがＣである場合、Ｒ^{1}はＨであり；
但し、前記化合物が、
【化４】

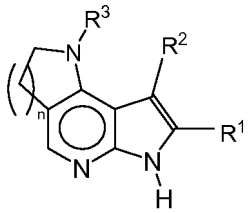


である場合、Ｒ^{3}は、上記のとおりに定義されておりならびにＲ^{6}は、窒素原子または酸素原子によってピラゾール環に連結されておらず、ならびに
但し、前記化合物が、
【化５】



である場合、Ｒ^{3}が、Ｈ、ＣＨ$_{3}$、または－Ｃ（Ｏ）ＯＨである場合、Ｒ^{4}は、Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－場合によって置換されたフェニル、－ＮＨＣ（Ｏ）－場合によって置換されたフェニルまたは－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－フェニルでない。）。
【手続補正書】
【提出日】平成28年10月17日(2016.10.17)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（ＩＩ）の化合物であって、化合物は

【化１】



式 (II)

該化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、生物学的に活性な代謝産物、立体異性体および異性体であり、式中、

R^1、およびR^2は、独立して、水素、重水素、－Ｎ（R^a）（R^b）、ハロゲン、－ＯＲ^a、－ＳＲ^a、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^a、－ＮＯ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）（R^b）、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）（R^b）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（ＯＨ）Ｒ^{a}Ｒ^b、－Ｎ（R^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^b、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^a）（R^b）、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニル、場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニル、場合によって置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリル、もしくは場合によって置換された（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリールであり；

ここで、－Ｎ（R^a）（R^b）を有する部分において、窒素、R^aおよびR^bは、－Ｎ（R^a）（R^b）が、窒素によって連結された場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルまたは場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

R^3は、水素、場合によって置換された架橋（Ｃ$_5$－Ｃ$_{12}$）シクロアルキル、場合によって置換された架橋（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリル、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキル、場合によって置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキル、場合によって置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_8$）シクロアルケニル、場合によって置換された（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリール、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリール、場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリルであり；または

R^3は、－Ａ－Ｄ－Ｅ－Ｇであり、ここで、

Ａは、結合、－Ｃ（Ｏ）－、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルケニレン、場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）アルキニレン、場合によって置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_{12}$）シクロアルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$）ヘテロシクリレン、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）－Ｒ^e－、－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^e－、－Ｏ－Ｒ^e－、－Ｎ（R^a）－Ｒ^e－、－Ｓ－Ｒ^e－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^e－、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^e－、－Ｃ（Ｏ－Ｒ^a）（R^b）－Ｒ^e－、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R^a）－Ｒ^e－、－Ｎ（R^a）Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^e－もしくは－Ｎ（R^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^b）－Ｒ^e－であり；

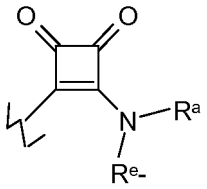
Ｄは、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$）アルキレン、場合によって置換された架橋（Ｃ$_5$－Ｃ$_{12}$）シクロアルキレン、場合によって置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルキレン、場合によって置換された架橋（Ｃ$_5$－Ｃ$_{10}$）シクロアルケニレン、場合によって置換された（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$）シクロアルケニレン、場合によって置換された（Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$）アリーレン、場合によって置換された（Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$）ヘテロアリーレン、場合によって置換された架橋（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリレンもしくは場合によって置換された（Ｃ$_2$－Ｃ$_{10}$）ヘテロシクリレンであり；

Ｅは、結合、－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｃ（＝ＮＣＮ）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^a）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｎ（R^a）－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｏ－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｓ（Ｏ）$_2$－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｓ（Ｏ）－Ｒ^e－、－Ｒ^e－Ｓ－

R^e-、$-R^e-N(R^a)-R^e-$、$=N-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$、$-R^eC(O)N(R^a)R^e-$、$-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$、$-R^e-OC(O)-R^e-$、$-R^e-OC(O)-O-R^e-$、$-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$、$-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$、$-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$，または$-R^e-N(R^a)S(O)_2N(R^a)-R^e-$であり；または

Eは、

【化２】



であり；

ここで、すべての場合に、Eは、Dにおける炭素または窒素原子に連結されており；

Gは、水素、重水素、$-N(R^a)(R^b)$、ハロゲン、$-OR^a$、$-SR^a$、$-S(O)R^a$、$-S(O)_2R^a$、$-NO_2$、$-C(O)OR^a$、$-CN$、$-C(O)N(R^a)(R^b)$、$-N(R^a)C(O)R^b$、$-N(R^a)C(O)OR^b$、$-OC(O)N(R^a)$、$-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$、$-C(O-R^a)(R^b)_2$、$-C(O)R^a$、$-CF_3$、$-OCF_3$、$-N(R^a)S(O)_2R^b$、$-S(O)_2N(R^a)(R^b)$、$-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$、場合によって置換された$-(C_1-C_6)$アルキル、場合によって置換された$-(C_2-C_6)$アルケニル、場合によって置換された$-(C_2-C_6)$アルキニル、場合によって置換された$-(C_3-C_{10})$シクロアルキル、場合によって置換された$-(C_1-C_{10})$ヘテロアリール、場合によって置換された$-(C_1-C_{10})$ヘテロシクリル、場合によって置換された$-(C_6-C_{10})$アリールであり；

ここで、$-N(R^a)(R^b)$を有する部分において、窒素、R^aおよびR^bは、$-N(R^a)(R^b)$が、窒素によって連結された場合によって置換された(C_2-C_{10})ヘテロシクリルまたは場合によって置換された(C_1-C_{10})ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

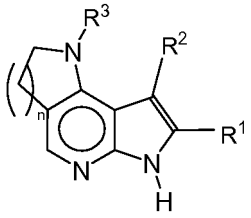
R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、水素、重水素、CN、場合によって置換された(C_1-C_{10})アルキル、場合によって置換された(C_2-C_{10})アルケニル、場合によって置換された(C_2-C_{10})アルキニル、場合によって置換された(C_1-C_{10})アルキル$-O-(C_1-C_{10})$アルキル、場合によって置換された(C_3-C_{10})シクロアルキル、場合によって置換された(C_6-C_{10})アリール、場合によって置換された(C_1-C_{10})ヘテロアリール、場合によって置換された(C_1-C_{10})ヘテロシクリル、場合によって置換された$-(C_1-C_6)$アルキレン$-(C_3-C_{10})$シクロアルキル、場合によって置換された$-(C_1-C_6)$アルキレン$-(C_6-C_{10})$アリール、場合によって置換された$-(C_1-C_6)$アルキレン$-(C_1-C_{10})$ヘテロアリール、もしくは場合によって置換された$-(C_1-C_6)$アルキレン$-(C_1-C_{10})$ヘテロシクリルであり；ならびに

それぞれの出現についてR^eは、独立して、結合、場合によって置換された(C_1-C_{10})アルキレン、場合によって置換された(C_2-C_{10})アルケニレン、場合によって置換された(C_2-C_{10})アルキニレン、場合によって置換された$-(C_1-C_{10})$アルキレン$-O-(C_1-C_{10})$アルキレン基、場合によって置換された(C_3-C_{10})シクロアルキレン、場合によって置換された(C_6-C_{10})アリーレン、場合によって置換された(C_1-C_{10})ヘテロアリーレン、もしくは場合によって置換された(C_1-C_{10})ヘテロシクリレンである

式（ＩＩ）の化合物。

【請求項２】

医薬組成物であって、請求項１に定義される式（ＩＩ）の化合物、
【化３】



式 (II)

薬学的に許容される担体および賦形剤、ならびにサイトカイン抑制性抗炎症薬、他のヒトサイトカインまたは増殖因子に対する抗体またはそれらの拮抗薬、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－１２、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－２１、ＩＬ－２３、インターフェロン、ＥＭＡＰ－ＩＩ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＦＧＦ、ＰＤＧＦ、ＣＴＬＡまたはこれらのリガンド（ＣＤ１５４を含む）、ＨＵＭＩＲＡ（商標）、ＲＥＭＩＣＡＤＥ（商標）、ＳＩＭＰＯＮＩ（商標）（ゴリムマブ）、ＣＩＭＺＩＡ（商標）、ＡＣＴＥＭＲＡ（商標）、ＣＤＰ５７１、可溶性ｐ５５またはｐ７５ＴＮＦ受容体、ＥＮＢＲＥＬ（商標）、Ｌｅｎｅｒｃｅｐｔ、ＴＮＦα変換酵素阻害剤、ＩＬ－１阻害剤、インターロイキン１１、ＩＬ－１８拮抗薬、ＩＬ－１２拮抗薬、ＩＬ－１２抗体、可溶性ＩＬ－１２受容体、ＩＬ－１２結合タンパク質、非欠失抗ＣＤ４阻害剤ＦＫ５０６、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、ＮＳＡＩＤ、イブプロフェン、コルチコステロイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作動薬、ＩＬ－１β変換酵素阻害剤、Ｔ細胞シグナル伝達阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、６－メルカプトプリン、誘導体ｐ７５ＴＮＦＲＩｇＧ、ｓＩＬ－１ＲＩ、ｓＩＬ－１ＲＩＩ、ｓＩＬ－６Ｒ、セレコキシブ、硫酸ヒドロキシクロロキン、ロフェコキシブ、インフリキシマブ、ナプロキセン、バルデコキシブ、スルファサラジン、メロキシカム、酢酸塩、チオリンゴ酸金ナトリウム、アスピリン、トリアムシノロンアセトニド、プロポキシフェンナプシレート／ａｐａｐ、葉酸塩、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナクナトリウム、オキサプロジン、オキシコドンＨＣｌ、酒石酸水素ヒドロコドン／ａｐａｐ、ジクロフェナクナトリウム／ミソプロストール、フェンタニル、アナキンラ、トラマドールＨＣｌ、サルサラート、スリンダク、シアノコバラミン／ｆａ／ピリドキシン、アセトアミノフェン、アレンドロン酸ナトリウム、硫酸モルヒネ、塩酸リドカイン、インドメタシン、硫酸グルコサミン／コンドロイチン、アミトリプチリンＨＣｌ、スルファジアジン、オキシコドンＨＣｌ／アセトアミノフェン、オロパタジンＨＣｌ　ミソプロストール、ナプロキセンナトリウム、オメプラゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ、ＩＬ－１ＴＲＡＰ、ＭＲＡ、ＣＴＬＡ４－ＩＧ、ＩＬ－１８ＢＰ、抗－ＩＬ－１２、抗－ＩＬ１５、ＶＸ－７４０、ロフルミラスト、ＩＣ－４８５、ＣＤＣ－８０１、Ｓ１Ｐ１作動薬、ＦＴＹ７２０、ＰＫＣファミリー阻害剤、ルボキシスタウリン、ＡＥＢ－０７１、メソプラム、メトトレキサート、レフルノミド、コルチコステロイド、ブデソニド、デキサメタゾン、スルファサァジン、５－アミノサリチル酸、オルサラジン、ＩＬ－１β変換酵素阻害剤、ＩＬ－１ｒａ、Ｔ細胞シグナル伝達阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、６－メルカプトプリン、ＩＬ－１１、メサラミン、プレドニゾン、アザチオプリン、メルカプトプリン、インフリキシマブ、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、ジフェノキシレート／アトロプ硫酸塩、ロペラミド塩酸塩、オメプラゾール、葉酸塩、シプロフロキサシン／デキストロース－水、ヒドロコドン酒石酸水素／ａｐａｐ、テトラサイクリン塩酸塩、フルオシノニド、メトロニダゾール、チメロサール／ホウ酸、コレスチラミン／ショ糖、シプロフロキサシン塩酸塩、ヒオスシアミン硫酸塩、メペリジン塩酸塩、ミダゾラム塩酸塩、オキシコドンＨＣｌ／アセトアミノフェン、プロメタジン塩酸塩、リン酸ナトリウム、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、ポリカルボフィル、ナプシ

ル酸プロポキシフェン、ヒドロコルチゾン、総合ビタミン剤、バルサラジド二ナトリウム、リン酸コデイン／ａｐａｐ、コレセベラムＨＣｌ、シアノコバラミン、葉酸、レボフロキサシン、ナタリズマブ、インターフェロン－ガンマ、メチルプレドニゾロン、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、メトトレキサート、４－アミノピリジン、チザニジン、インターフェロン－β１ａ、ＡＶＯＮＥＸ（登録商標）、インターフェロンβ１ｂ、ＢＥＴＡＳＥＲＯＮ（登録商標）、インターフェロンα－ｎ３、インターフェロン－α、インターフェロンβ１Ａ－ＩＦ、Ｐｅｇインターフェロンα２ｂ、コポリマー１、ＣＯＰＡＸＯＮＥ（登録商標）、高圧酸素、静脈免疫グロブリン、クラブリビン、シクロスポリン、ＦＫ５０６、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、ＮＳＡＩＤ、コルチコステロイド、プレドニゾロン、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作動薬、抗炎症サイトカイン、インターフェロン－β、ＩＦＮβＩａ、ＩＦＮβＩｂ、コパクソン、コルチコステロイド、カスパーゼ阻害剤、カスパーゼ－１の阻害剤、ＣＤ４０リガンドおよびＣＤ８０に対する抗体、アレムツズマブ、ドロナビノール、ダクリツマブ、ミトキサントロン、キサリプロデン塩酸塩、ファムプリジン、酢酸グラチラマー、ナタリツマブ、シンナビドール、α－イムノカインＮＮＳ０３、ＡＢＲ－２１５０６２、アレルギＸ．ＭＳ、ケモカイン受容体拮抗薬、ＢＢＲ－２７７８、カラグアリン、ＣＰＩ－１１８９、リポソーム封入ミトキサントロン、ＴＨＣ．ＣＢＤ、カンナビノイド作動薬、ＭＢＰ－８２９８、メソプラム、ＭＮＡ－７１５、抗－ＩＬ－６受容体抗体、ニューロバクス、ピルフェニドンアロトラップ１２５８（ＲＤＰ－１２５８）、ｓＴＮＦ－Ｒ１、タラミパネル、テリフルノミド、ＴＧＦ－ベータ２、チプリモチド、ＶＬＡ－４拮抗薬、インターフェロンガンマ拮抗薬、ＩＬ－４作動薬、ジクロフェナク、ミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、メトトレキセート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、エタネルセプト、ロフェコキシブ、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メチルプレドニゾロン、インドメタシン、硫酸ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、スリンダク、ベタメタゾン二プロピオン酸塩増量、インフリキシマブ、メトトレキセート、葉酸塩、トリアムシノロンアセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾロン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシポトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナクナトリウム／ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、チオリンゴ酸金ナトリウム、酒石酸水素ヒドロコドン／ａｐａｐ、リセドロン酸ナトリウム、スルファジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、およびエファリズマブ、ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、インドメタシン、ＣＯＸ２阻害剤、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ヒドロキシクロロキン、ステロイド、プレドニゾン、ブデソニド、デキサメタゾン、細胞傷害剤、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、ＰＤＥ４の阻害剤、プリン合成阻害剤、スルファサラジン、５－アミノサリチル酸、オルサラジン、Ｉｍｕｒａｎ（登録商標）、ＣＴＬＡ－４－ＩｇＧ、抗－Ｂ７ファミリー抗体、抗－ＰＤ－１ファミリー抗体、抗－サイトカイン抗体、フォノトリズマブ、抗－ＩＦＮｇ抗体、抗－受容体受容体抗体、抗ＩＬ－６受容体抗体、Ｂ細胞表面分子に対する抗体、ＬＪＰ３９４、リツキシマブ、抗ＣＤ２０抗体、ならびにリンフォスタット－Ｂからなる群から選択される第２の治療薬を含む、医薬組成物。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61K 31/506	*(2006.01)*	A61K	31/506	４Ｃ０８６
A61K 31/517	*(2006.01)*	A61K	31/517	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
A61K 31/541	*(2006.01)*	A61K	31/541	
A61K 31/551	*(2006.01)*	A61K	31/551	
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61K	45/00	
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	1/16	
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61P 5/02	*(2006.01)*	A61P	5/02	
A61P 5/06	*(2006.01)*	A61P	5/06	
A61P 5/10	*(2006.01)*	A61P	5/10	
A61P 5/14	*(2006.01)*	A61P	5/14	
A61P 5/38	*(2006.01)*	A61P	5/38	
A61P 7/00	*(2006.01)*	A61P	7/00	
A61P 7/02	*(2006.01)*	A61P	7/02	
A61P 7/04	*(2006.01)*	A61P	7/04	
A61P 7/06	*(2006.01)*	A61P	7/06	
A61P 7/08	*(2006.01)*	A61P	7/08	
A61P 7/10	*(2006.01)*	A61P	7/10	
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P 9/04	*(2006.01)*	A61P	9/04	
A61P 9/08	*(2006.01)*	A61P	9/08	
A61P 9/10	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P 9/12	*(2006.01)*	A61P	9/10	１０１
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	9/10	１０３
A61P 11/06	*(2006.01)*	A61P	9/12	
A61P 11/16	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P 13/02	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P	11/16	
A61P 15/08	*(2006.01)*	A61P	13/02	
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61P 17/02	*(2006.01)*	A61P	15/08	
A61P 17/06	*(2006.01)*	A61P	17/00	
A61P 17/14	*(2006.01)*	A61P	17/02	
A61P 19/02	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P 21/04	*(2006.01)*	A61P	17/14	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P 25/14	*(2006.01)*	A61P	21/04	
A61P 25/16	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P 25/22	*(2006.01)*	A61P	25/14	
A61P 25/28	*(2006.01)*	A61P	25/16	
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	25/22	
A61P 27/06	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	27/02	
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P	27/06	
A61P 31/10	*(2006.01)*	A61P	29/00	

Ａ６１Ｐ	*31/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１
Ａ６１Ｐ	*31/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｐ	*31/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/10	
Ａ６１Ｐ	*31/18*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12	
Ａ６１Ｐ	*31/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14	
Ａ６１Ｐ	*33/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/16	
Ａ６１Ｐ	*33/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/18	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/20	
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	33/02	
Ａ６１Ｐ	*35/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	33/14	
Ａ６１Ｐ	*37/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*37/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02	
Ａ６１Ｐ	*37/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04	
Ａ６１Ｐ	*39/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02	
Ａ６１Ｐ	*39/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08	
Ｃ１２Ｑ	*1/48*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	39/00	
			Ａ６１Ｐ	39/04	
			Ａ６１Ｐ	43/00	１０５
			Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
			Ａ６１Ｐ	43/00	１２１
			Ｃ１２Ｑ	1/48	Ｚ

(72)発明者　デイビツド・ジエイ・カルダーウツド
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０１７０２、フラミンガム、マツカーシー・サークル・４
(72)発明者　アンナ・エム・エリクソン
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０１５４５、シユルーズベリー、ビーナス・ドライブ・１６
(72)発明者　ブライアン・エイ・フイアメンゴ
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０１６０２、ウースター、プレザント・ストリート・１０２９、アパートメント
(72)発明者　クリステイン・イー・フランク
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０１６０９、ウースター、パインウツド・レイン・８
(72)発明者　マイケル・フリードマン
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０２４６４、ニユートン、メカニツク・ストリート・２７
(72)発明者　ドーン・エム・ジヨージ
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０１５０７、チヤールトン、ポンド・レイン・９
(72)発明者　エリツク・アール・ゴウドケン
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０１６０６、ウースター、ヒルクロフト・アベニユー・１０５
(72)発明者　ネイサン・エス・ジヨセフソン
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０２１１８、ボストン、ウエスト・スプリングフイールド・２１７、ナンバー・４
(72)発明者　ビーチン・シー・リー
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０１７２２、サウスボロー、ジヨスリン・レイン・１４
(72)発明者　マイケル・ジエイ・モアイトコ
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０１７０１、フラミンガム、ウースター・ロード・１２９６、ナンバー・２５１０
(72)発明者　ケント・デイー・スチユワート
アメリカ合衆国、イリノイ・６００３１、ガーニー、キングス・ウエイ・ノース・４７１５
(72)発明者　ジエフリー・ダブリユ・ボース

アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０１５２０、ホールデン、シユルーズベリー・ストリート・２５７
(72)発明者 グリアー・エイ・ウオーレス
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０１５６４、スターリング、チエース・ヒル・ロード・２０４
(72)発明者 ルー・ワン
アメリカ合衆国、マサチユーセツツ・０１５３２、ノースボロー、ストラツトン・ウエイ・１４
(72)発明者 ケビン・アール・ウオーラー
アメリカ合衆国、イリノイ・６０００２、アニトツク、ジヨイ・コート・１０７２

Ｆターム(参考) 4B063 QA18 QQ27 QQ79 QR07 QR48 QS02 QX01
4C050 AA01 BB04 BB05 BB06 CC04 DD02 EE03 EE04 EE05 FF02
FF04 FF10 GG01 GG02 GG04 HH01 HH02 HH04
4C065 AA04 AA05 BB03 BB06 CC03 DD04 DD05 EE03 HH01 JJ01
KK09 LL01 PP04 PP13 QQ02
4C072 MM01 UU01
4C084 AA19 NA05 NA14 ZA011 ZA021 ZA051 ZA161 ZA331 ZA361 ZA371
ZA391 ZA401 ZA421 ZA451 ZA511 ZA531 ZA541 ZA591 ZA621 ZA681
ZA751 ZA811 ZA891 ZA921 ZA941 ZA961 ZB071 ZB081 ZB111 ZB112
ZB131 ZB151 ZB211 ZB261 ZB271 ZB331 ZB351 ZB371 ZB391 ZC031
ZC041 ZC061 ZC081 ZC201 ZC202 ZC351 ZC371 ZC412 ZC551 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA01 ZA02
ZA05 ZA08 ZA16 ZA33 ZA36 ZA37 ZA39 ZA40 ZA42 ZA45
ZA51 ZA53 ZA54 ZA59 ZA60 ZA62 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89
ZA92 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26
ZB27 ZB33 ZB35 ZB37 ZB39 ZC03 ZC04 ZC06 ZC08 ZC20
ZC35 ZC37 ZC55 ZC75