

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4504021号
(P4504021)

(45) 発行日 平成22年7月14日(2010.7.14)

(24) 登録日 平成22年4月30日(2010.4.30)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 241/22	(2006.01)	C07D 241/22	C S P
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04	
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/12	
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14	
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 403/04	

請求項の数 23 (全 155 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-559997 (P2003-559997)
(86) (22) 出願日	平成15年1月14日 (2003.1.14)
(65) 公表番号	特表2005-521650 (P2005-521650A)
(43) 公表日	平成17年7月21日 (2005.7.21)
(86) 國際出願番号	PCT/SE2003/000041
(87) 國際公開番号	W02003/059893
(87) 國際公開日	平成15年7月24日 (2003.7.24)
審査請求日	平成18年1月11日 (2006.1.11)
(31) 優先権主張番号	0200119-6
(32) 優先日	平成14年1月16日 (2002.1.16)
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)
(31) 優先権主張番号	0201857-0
(32) 優先日	平成14年6月17日 (2002.6.17)
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)

(73) 特許権者	391008951
	アストラゼネカ・アクチエボラーグ
	A S T R A Z E N E C A A K T I E B O
	LAG
	スウェーデン国エスエー-151 85セ
	ーデルティエ
(74) 代理人	100062144
	弁理士 青山 葵
(74) 代理人	100067035
	弁理士 岩崎 光隆
(74) 代理人	100064610
	弁理士 中嶋 正二
(74) 代理人	100072730
	弁理士 小島 一晃

最終頁に続く

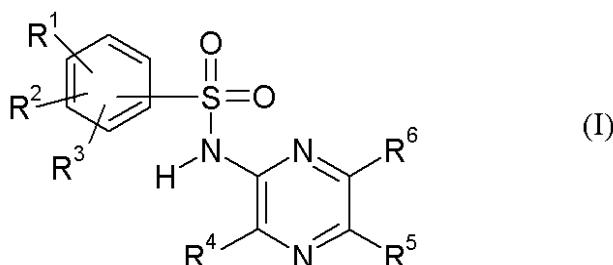
(54) 【発明の名称】N-ピラジニルフェニルスルホニアミド、およびケモカイン介在疾患の処置におけるそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I) :

【化 1】



10

[式中、

R¹、R²、およびR³は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、CF₃、OCF₃、OC₁-₆アルキル、またはC₁-₆アルキルであり；R⁴は、ハロゲン、CO₂R¹⁻²、C₁-₆アルコキシ {ここで、該アルキル基は、3員環から6員環の飽和環を形成し得るか、または1~3個のフッ素原子もしくはシアノで置換され得る}、C₃-₆アルケニルオキシもしくはC₃-₆アルキニルオキシ {ここで、それぞれは、ヒドロキシまたはNR¹⁻⁴R¹⁻⁵で所望により置換され得る}、

20

$O C_{1-6}$ アルキル - $X - C_{1-6}$ アルキル { ここで、該アルキル基は、3員環から6員環の飽和環を形成し得る } 、

$O C_{1-6}$ アルキル - R^{1-1} または $O C_{2-6}$ アルキル - $X - R^{1-1}$ { ここで、該アルキル基は、3員環から6員環の飽和環を形成し得、かつヒドロキシ、ハロゲン、 $N R^{1-4} R^{1-5}$ 、 $S R^{1-3}$ 、 $S(O)_2 R^{1-3}$ 、 $S(O)R^{1-3}$ 、または $C O R^{1-3}$ から選択される1~3個の基で、所望により置換されている } 、

$O C_{1-6}$ アルキル - R^{1-6} であり；

R^5 と R^6 は、独立して、水素、シアノ、ハロゲン、 $C O_2 R^{1-2}$ 、 $C O N R^{1-4} R^{1-5}$ 、

C_{1-6} アルキル { ヒドロキシ、 $N R^{1-4} R^{1-5}$ 、または1~3個のフッ素によって、所望により置換されている } 、 10

C_{1-6} アルキル - R^{1-1} または $X C H(R^{1-1})C_{1-6}$ アルキルまたは $X C H(R^{1-6})C_{1-6}$ アルキル { ここで、該アルキル基は、ヒドロキシおよび $N R^{1-4} R^{1-5}$ から選択される1~3個の基で、所望により置換されている } 、

$N R^{1-4} R^{1-5}$ 、 $N(R^{1-1})R^{1-1}$ 、 $X - (C H_2)_q N R^{1-4} R^{1-5}$ 、 $(C H_2)_n N R^{1-4} R^{1-5}$ 、所望により1個以上のヒドロキシによって置換されている $N H C(O)C_{1-6}$ アルキル、

C_{3-6} アルキニルまたは C_{3-6} アルケニル { 所望により分枝であって、そしてヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、および=Oから選択される1~3個の基で、所望により置換されている } 、 20

R^{1-1} 、 $X - R^{1-1}$ 、 $X - R^{1-2}$ 、 $X - C_{1-6}$ アルキル - R^{1-6} 、 $X - R^{1-6}$ 、 $X - (C H_2)_n C O_2 R^{1-2}$ 、 $X - (C H_2)_n C O N R^{1-4} R^{1-5}$ 、

$X - (C H_2)_n R^{1-1}$ 、 $X - (C H_2)_n C N$ 、 $X - (C H_2)_q O R^{1-2}$ 、 $(C H_2)_n O R^{1-2}$ 、

$(C H_2)_n - X - R^{1-1}$ 、 $X - (C H_2)_q N H C(O)N H R^{1-2}$ 、 $X - (C H_2)_q N H C(O)R^{1-2}$ 、

$X - (C H_2)_q N H S(O)_2 R^{1-2}$ 、 $X - (C H_2)_q N H S(O)_2 R^{1-1}$ 、 $X - C_{3-6}$ アルケニル、 $X - C_{3-6}$ アルキニルであり；

n は、1、2、3、4、または5であり；

q は、2、3、4、5、または6であり； 30

X は、 $N R^{1-3}$ 、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ であり；

R^{1-1} は、アリール、または窒素、酸素、または硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子を含む5員環から7員環のヘテロ芳香環であって、それぞれが、ハロゲン、 $C(O)N R^{1-4} R^{1-5}$ 、 $C(O)O R^{1-2}$ 、ヒドロキシ、=O、=S、CN、 $N O_2$ 、 $C O R^{1-3}$ 、 $N R^{1-4} R^{1-5}$ 、 $X(C H_2)_q N R^{1-4} R^{1-5}$ 、 $(C H_2)_n N R^{1-4} R^{1-5}$ 、 $(C H_2)_n O H$ 、 $S R^{1-3}$ 、 $S(O)R^{1-3}$ 、 $S(O)_2 R^{1-3}$ 、

C_{1-6} アルキル - $X - C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシ { ここで、該アルキル基は、3員環から6員環を形成するか、またはヒドロキシ、ハロゲン、 $N R^{1-4} R^{1-5}$ 、 $S R^{1-3}$ 、 $S(O)R^{1-3}$ 、 $S(O)_2 R^{1-3}$ から選択される1~3個の基で、所望により置換されている } 40

から選択される1~3個の基によって、所望により置換されており；

R^{1-2} と R^{1-3} は、独立して、水素、または

C_{1-6} アルキル { ここで、該アルキル基は、1~3個のフッ素原子で置換され得るか、または3員環から6員環の飽和環を形成し得る } であり；

R^{1-4} と R^{1-5} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(C H_2)_q O H$ であるか、または

R^{1-4} と R^{1-5} は、それらが結合している窒素原子と共に、窒素、酸素、および硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を含み、かつ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル - OH、またはヒドロキシによって、所望により置換されている4員環から8員環の飽和環を形成し； 50

$R^1 \sim R^6$ は、4員環から8員環の飽和環{窒素、酸素、または硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、および=Oから選択される1～3個の基で、所望により置換されている}であり；

ただし

・ R^4 がハロゲンまたは $C_{1 \sim 4}$ アルコキシであり、かつ R^5 が水素、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 2}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 2}$ アルキルチオ、トリフルオロメチル、またはエチニルである場合であって、かつ R^1 、 R^2 、または R^3 の1つが $C_{1 \sim 6}$ アルキルまたは $C_{1 \sim 6}$ アルコキシであって、スルホンアミド基に対してメタ位である場合、スルホンアミド基と、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル基もしくは $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ基の両方のオルト位の基が水素ではなく；

10

・ R^4 がハロゲンまたは $C_{1 \sim 4}$ アルコキシであり、かつ R^5 が水素、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 2}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 2}$ アルキルチオ、トリフルオロメチル、またはエチニルである場合であって、かつ R^1 、 R^2 、または R^3 の1つが $C_{1 \sim 6}$ アルキルまたは $C_{1 \sim 6}$ アルコキシであって、スルホンアミド基に対してオルト位である場合、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル基もしくは $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ基に対してオルト位の基、およびスルホンアミド基に対してメタ位の基が水素ではなく；

・ R^1 、 R^2 、 R^3 の2つが水素であり、残りがスルホンアミド基に対してパラ位のメチル基であり、かつ R^4 がメトキシである場合、 R^5 が水素またはプロモではなく；

・ R^5 がメチルであり、かつ R^6 がメトキシであり、かつ R^1 、 R^2 または R^3 の1つがプロモまたはヨードであって、残りの2つが共に水素である場合、プロモ基もしくはヨード基は、スルホンアミド基に対してオルト位ではなく；そして

20

・ R^5 がメチルであり、かつ R^4 がメトキシであり、かつ R^1 、 R^2 または R^3 の1つがプロモまたはヨードであって、残りの2つが共に水素である場合、プロモ基もしくはヨード基は、スルホンアミド基に対してオルト位ではない]の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

R^1 、 R^2 、および R^3 の1つが水素であり、残りがクロロ、プロモ、またはメチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 と R^2 がフェニル環の2位および3位でクロロであり、かつ R^3 が水素であるか、または R^1 と R^3 がフェニル環の2位および4位でクロロであり、かつ R^2 が水素であるか、または R^1 がフェニル環の2位でクロロであり、かつ R^2 がフェニル環の3位でメチルであり、かつ R^3 が水素である、請求項1または2に記載の化合物。

30

【請求項4】

R^4 が $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、例えばメトキシ、2-フラニルメトキシ、プロモ、クロロ、2-メトキシエトキシ、(5-メチル-3-イソオキサゾリル)メトキシ、ピリジルメトキシ、3-ピリダジニルメトキシ、2-(1-イミダゾリル)エトキシ、(2-メチル-4-オキサゾリル)メトキシ、および4-メトキシフェニルメトキシである、請求項1から3のいずれかに記載の化合物。

【請求項5】

R^4 がメトキシである、請求項1から4のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項6】

R^5 が、水素、ハロゲン(例えばプロモおよびクロロ)、フェニル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル(例えばメチル)、 CH_2OH 、シアノ、および2-アミノエタンチオールである、請求項1から5の何れか1項に記載の化合物。

【請求項7】

R^6 が、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 CH_2OH 、およびハロゲンである、請求項1から6の何れか1項に記載の化合物。

【請求項8】

2,3-ジクロロ-N-(3-メトキシ-5-メチル-2-ピラジニル)-ベンゼンスルホ

50

ンアミド；
N - (6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2, 3, 4 - トリフルオロベンゼンスルホンアミド；
3 - クロロ - N - (6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド；
2, 3 - ジクロロ - N - (6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
2, 3 - ジクロロ - N - (5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
N - (5 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2, 5 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
N - (5 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 3, 5 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
N - (5 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2, 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
N - (5 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2, 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
N - (5 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 3, 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
N - (5 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 4 - クロロベンゼンスルホンアミド；
；
N - (5 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 3 - クロロベンゼンスルホンアミド；
；
N - (3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド；
N - (3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
N - (3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド；
2 - [[(3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル)アミノ]スルホニル]ベンゾニトリル；
；
N - (5 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
N - (5 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2 - ヨードベンゼンスルホンアミド；
；
2, 3 - ジクロロ - N - [3 - (2 - フラニルメトキシ) - 5 - メチル - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
2, 3 - ジクロロ - N - [5 - メチル - 3 - (5 - メチル - 3 - イソオキサゾリルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
2, 3 - ジクロロ - N - [5 - メチル - 3 - (2 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
2, 3 - ジクロロ - N - [5 - メチル - 3 - (6 - メチル - 2 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
2, 3 - ジクロロ - N - [5 - メチル - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
2, 3 - ジクロロ - N - [5 - メチル - 3 - (4 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
2, 3 - ジクロロ - N - [5 - メチル - 3 - (3 - メチル - 2 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
2, 3 - ジクロロ - N - [5 - メチル - 3 - (3 - ピリダジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
2, 3 - ジクロロ - N - [3 - (2 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；

ホンアミド；
 2 , 3 - ジクロロ - N - [3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 2 , 3 - ジクロロ - N - (3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 N - [5 - ブロモ - 3 - (2 - ピラジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 N - [5 - ブロモ - 3 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - 3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 N - [5 - ブロモ - 3 - (3 - ピリダジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 N - [5 - ブロモ - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 N - [5 - ブロモ - 3 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 N - [5 - クロロ - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 N - [5 - クロロ - 3 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 2 - クロロ - N - (6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 4 - クロロ - N - (6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 N - (6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 N - (6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 3 - クロロ - N - (3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド；
 2 - クロロ - N - (3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 3 - クロロ - N - (3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 4 - クロロ - N - (3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 2 , 4 - ジクロロ - N - (3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 3 , 4 - ジクロロ - N - (3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 N - (5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド；
 3 - クロロ - N - (5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド；
 2 - クロロ - N - (5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 3 - クロロ - N - (5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 4 - クロロ - N - (5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 N - (5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

40

50

2,3-ジクロロ-N-[3-メトキシ-5-(4-モルホリニル)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-[3,5-ジメトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-[3-メトキシ-5-(1-ピロリニル)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 3-クロロ-N-(5,6-ジクロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-(5,6-ジクロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 2-クロロ-N-(5,6-ジクロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 3-クロロ-N-(5,6-ジクロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 4-クロロ-N-(5,6-ジクロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 2,4-ジクロロ-N-(5,6-ジクロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 3,4-ジクロロ-N-(5,6-ジクロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-(3-メトキシ-5,6-ジメチル-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-(6-クロロ-3,5-ジメトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-3-メトキシ-5-(4-モルホリニル)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-5-ジメチルアミノ-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-3-メトキシ-5-(2-メトキシエトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-[6-メトキシ-5-([2,2']ビピラジニル)]ベンゼンスルホンアミド；
 4-[5-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-6-メトキシ-2-ピラジニルオキシ]安息香酸；
 2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-{6-クロロ-3-メトキシ-5-([2-メトキシエチル]アミノ)-2-ピラジニル}ベンゼンスルホンアミド；
 N-{2-[3-クロロ-5-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-6-メトキシ-2-ピラジニルアミノ]エチル}アセトアミド；
 2,3-ジクロロ-N-[5-(4-ヒドロキシメチル-1-ピペリジニル)-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-[5-シアノ-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-(6-クロロ-3-メトキシ-5-メチルアミノ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-(3-メトキシ-5-メチルスルファニル-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；

2,3-ジクロロ-N-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
[5-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-6-メトキシ-2-ピラジニルスルファニル]酢酸メチル エステル；
[5-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-6-メトキシ-2-ピラジニルスルファニル]酢酸；
2,3-ジクロロ-N-[5-(2-クロロベンジルスルファニル)-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-1-アゼチジニル)-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
2,3-ジクロロ-N-[5-メチル-3-(1-オキシ-3-ピラジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(4-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(1-オキシ-4-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(2-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(2-メチルスルファニルエトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
N-(3-ブトキシ-5-クロロ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド；
2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(2-メチル-3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(6-メチル-2-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(1-オキシ-2-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
3-クロロ-N-[5-クロロ-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]-2-メチルベンゼンスルホンアミド；
3-クロロ-N-[5-クロロ-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]-2-フルオロベンゼンスルホンアミド；
2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(4-メトキシフェニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
N-[5-プロモ-6-クロロ-2-ピラジニル]-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド；
2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-3-(2-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
N-[5-(2-アミノエチルスルファニル)-3-(2-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド；
2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(6-メトキシ-3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
N-[3-(3-プロモフェニルメトキシ)-5-クロロ-2-ピラジニル]-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド；
3-[6-クロロ-3-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-2-ピラジニルオキシメチル]安息香酸メチル エステル；
3-[6-クロロ-3-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-2-ピラジニルオキシメチル]安息香酸；

10

20

30

40

50

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(3-ヒドロキシメチルフェニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド;
 2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(3-メチルアミノメチルフェニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド;
 2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-{3-([2-ヒドロキシエチルアミノ]メチル)フェニルメトキシ}-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド;
 2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-{4-([2-ヒドロキシエチルアミノ]メチル)フェニルメトキシ}-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド;
 2,3-ジクロロ-N-[3-(4-ヒドロキシメチルフェニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド;
 2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(2-ヒドロキシメチルフェニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド;
 5-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-6-メトキシピラジン-2-カルボン酸メチル エステル;
 2,3-ジクロロ-N-[5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド;
 N-[5-(2-アミノエトキシ)-3-メトキシ-2-ピラジニル]-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド;
 N-{5-[(2-アミノエチル)チオ]-6-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル}-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド;
 3-[(5-{(2,3-ジクロロフェニル)スルホニル}アミノ)-6-メトキシ-2-ピラジニル]プロパン酸メチル エステル;
 2,3-ジクロロ-N-[5-ブロモ-3-メトキシ-6-メチル-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド;
 5-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-6-メトキシ-3-メチルピラジン-2-カルボン酸メチル エステル;
 2,3-ジクロロ-N-[5-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-6-メチル-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド;
 2,3-ジクロロ-N-[5,6-ジクロロ-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド;
 3-クロロ-N-(5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド;
 3-クロロ-2-フルオロ-N-[3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド;
 3-{[(2,3-ジクロロフェニル)スルホニル}アミノ}ピラジン-2-カルボン酸メチル エステル;
 N-(5-ブロモ-6-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド;
 3-クロロ-5-{[(2,3-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-6-メトキシピラジン-2-カルボン酸メチル エステル;
 2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシピラジン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド;
 2,3-ジクロロ-N-{3-[(6-メトキシ-3-ピリジニル)メトキシ]-2-ピラジニル}ベンゼンスルホンアミド;
 2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-3-メトキシ-5-(メトキシメチル)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド;
 2-クロロ-N-(5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

2 - クロロ - 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 2 - クロロ - 3 - メトキシ - N - (3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 N - [5 - ブロモ - 3 - [(2S) - 2 - ピロリジニルメトキシ] - 2 - ピラジニル] - 2 , 3
 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 5 - (2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 6 - (3 - ピリジニルメトキシ)ピラジン - 2 - カルボン酸メチル エステル；
 5 - {[(2 , 3 - ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ} - 6 - (3 - ピリジニルメトキシ)
) - 2 - ピラジンカルボキサミド；
 2 , 3 - ジクロロ - N - [5 - (4 - ピリジニル) - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 2 , 3 - ジクロロ - N - [5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 2 , 3 - ジクロロ - N - [5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ) - 2 - ピラジニル]ベン
 ゼンスルホンアミド；
 N - (5 - アリルオキシ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2 , 3 - ジクロロベンゼンス
 ルホンアミド；
 2 , 3 - ジクロロ - N - [5 - (3 - ヒドロキシ - 1 - プロピニル) - 3 - メトキシ - 2 - ピ
 ラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 N - {3 - [(5 - ブロモ - 3 - ピリジニル)メトキシ] - 5 - クロロ - 2 - ピラジニル} -
 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 2 , 3 - ジクロロ - N - [5 - クロロ - 3 - {[6 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ピリジニル]
 メトキシ} - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 2 , 3 - ジクロロ - N - {5 - クロロ - 3 - [(2 - メチル - 4 - オキサゾリル)メトキシ]
 - 2 - ピラジニル}ベンゼンスルホンアミド；
 2 , 3 - ジクロロ - N - {3 - [(2 - メチル - 4 - オキサゾリル)メトキシ] - 2 - ピラジ
 ニル}ベンゼンスルホンアミド；
 N - [5 - ブロモ - 3 - (フェニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼ
 んスルホンアミド；
 N - [5 - ブロモ - 3 - (2 - シクロプロビルエトキシ)ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベ
 センスルホンアミド；
 N - [5 - ブロモ - 3 - (3 - チエニルメトキシ)ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼン
 スルホンアミド；
 N - {5 - ブロモ - 3 - [(2 - メチル - 3 - フラニル)メトキシ] - 2 - ピラジニル} - 2
 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 N - {5 - ブロモ - 3 - [(3 - フラニル)メトキシ] - 2 - ピラジニル} - 2 , 3 - ジクロ
 ロベンゼンスルホンアミド；
 N - {5 - ブロモ - 3 - [(4 - フルオロフェニル)メトキシ] - 2 - ピラジニル} - 2 , 3
 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 N - {5 - ブロモ - 3 - [(3 - フルオロフェニル)メトキシ] - 2 - ピラジニル} - 2 , 3
 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 N - {5 - ブロモ - 3 - [3 - (2 - ピリジニル)プロポキシ] - 2 - ピラジニル} - 2 , 3
 - ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 N - [5 - ブロモ - 3 - (ペンチルオキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼン
 スルホンアミド；
 N - [5 - ブロモ - 3 - (プロピルオキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼン
 スルホンアミド；
 N - [5 - ブロモ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベ
 センスルホンアミド；

10

20

30

40

50

N - [5 - プロモ - 3 - (2 - エトキシエトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ;
 N - [5 - プロモ - 3 - (2 - フルオロエトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ;
 N - { 5 - プロモ - 3 - [2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)エトキシ] - 2 - ピラジニル } - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ;
 N - { 5 - プロモ - 3 - [3 - (3 - ピリジニル)プロポキシ] - 2 - ピラジニル } - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ;
 N - [5 - プロモ - 3 - [2 - (メチルアミノ)エトキシ] - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ;
 N - { 5 - プロモ - 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル)プロポキシ] - 2 - ピラジニル } - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ;
 N - [5 - プロモ - 3 - (2 - フェノキシエトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ;
 N - [5 - プロモ - 3 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ;
 2 , 3 - ジクロロ - N - (5 - エトキシ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド ;
 2 , 3 - ジクロロ - N - [3 - メトキシ - 5 - ([1 , 2 , 4] - 1 - トリアゾリル) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド ;
 2 - [5 - (2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 6 - メトキシ - 2 - ピラジニルスルファニル] - N - メチルアセトアミド ;
 2 - [5 - (2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 6 - メトキシ - 2 - ピラジニルスルファニル] アセトアミド ;
 2 , 3 - ジクロロ - N - [5 - (4 - フルオロベンジルスルファニル) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド ;
 2 , 3 - ジクロロ - N - [5 - シアノメチルスルファニル - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド ;
 2 , 3 - ジクロロ - N - [3 - メトキシ - 5 - ([1 , 2 , 4] - 3 - オキサジアゾリルメチルスルファニル) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド ;
 N - [5 - (2 - アミノエチルスルファニル) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド ;
 2 , 3 - ジクロロ - N - [3 - メトキシ - 5 - (5 - メチル - 3 - イソオキサゾリルメチキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド ;
 2 , 3 - ジクロロ - N - [5 - (5 - ジメチルアミノメチル - 2 - フラニルメトキシ) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド ;
 N - [5 - プロモ - 3 - (5 - ジメチルアミノメチル - 2 - フラニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロ - ベンゼンスルホンアミド ;
 2 , 3 - ジクロロ - N - [5 - (2 - ヒドロキシエチルスルファニル) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド ;
 2 , 3 - ジクロロ - N - { 5 - [2 - (エチルウレイド)エチルスルファニル] - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル } ベンゼンスルホンアミド ;
 2 , 3 - ジクロロ - N - [3 - (5 - ジメチルアミノメチル - 2 - フラニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド ;
 2 , 3 - ジクロロ - N - [6 - クロロ - 3 - (5 - ジメチルアミノメチル - 2 - フラニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド ;
 2 , 3 - ジクロロ - N - [6 - クロロ - 3 - (5 - メチルアミノメチル - 2 - フラニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド ;

10

20

30

40

50

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(5-ジメチルアミノメチル-2-フラニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-[3-(5-メチルアミノメチル-2-フラニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 N-(5-プロモ-3-メトキシピラジニル)-2-シアノベンゼンスルホンアミド；
 N-(5-プロモ-3-メトキシピラジニル)-2,3-ジクロロ-4-フルオロベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-[3-メトキシ-5-(4-モルホリニルメチル)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 N-(3-アリルオキシ-5-クロロ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(2-プロピニルオキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-[3-(2-プロピニルオキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-(5-シアノ-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-{3-メトキシ-5-[(2S)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-2-ピラジニル}ベンゼンスルホンアミド塩酸塩；
 2,3-ジクロロ-N-{6-クロロ-3-メトキシ-5-[(2R)-2-ピロリジニルメトキシ]-2-ピラジニル}ベンゼンスルホンアミド塩酸塩；
 2,3-ジクロロ-N-[3-メトキシ-5-(2-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド塩酸塩；
 2,3-ジクロロ-N-(3-メトキシ-6-メチル-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-[3-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 N-(3-(5-アミノメチル-2-フラニルメトキシ)-5-クロロ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 N-(3-(5-アミノメチル-2-フラニルメトキシ)-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-[3-メトキシ-5-(2-プロピン-1-イルオキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 {[5-(2,3-ジクロロフェニルスルホニルアミノ)-6-メトキシ-2-ピラジニル]オキシ}酢酸メチル エステル；
 N-[5-(2,3-ジクロロフェニルスルホニルアミノ)-6-メトキシ-2-ピラジニル]-2-ヒドロキシアセトアミド；
 6-(2,3-ジクロロフェニルスルホニルアミノ)-5-メトキシ-2-ピラジンカルボン酸メチル エステル；
 2,3-ジクロロ-N-[6-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-(5-メタンスルホニル-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 2-[5-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-6-メトキシ-2-ピラジニルオキシ]-N,N-ジエチル-アセトアミド；
 2,3-ジクロロ-N-{5-[2-(ジメチルアミノ)エチルスルファニル]-3-メトキシ-2-ピラジニル}ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-N-(5-ジフルオロメチル-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド；
 2,3-ジクロロ-4-フルオロ-N-(3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホ

10

20

30

40

50

ンアミド；

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-[1-(シクロプロピル)エトキシ]-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(5-ホルミル-2-フラニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド；

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(5-シクロプロピルアミノメチル-2-フラニルメトキシ)-2-ピラジニル]-ベンゼンスルホンアミド；

N-[5,6-ビス-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-2-ピラジニル]-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド；

N-[3-[(2-アミノ-4-オキサゾリル)メトキシ]-5-クロロ-2-ピラジニル]-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド；および

それらの薬学的に許容される塩および溶媒和物である、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

R¹、R²、およびR³が、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、CF₃、OCF₃、またはC₁₋₆アルキルであり；

R⁴が、ハロゲン、C₁₋₆アルコキシ、またはOR⁹であり；

R⁵とR⁶が、独立して、水素、ハロゲン、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキルチオ、シアノ、R⁹、OR⁹、NR⁹R¹⁰、SR⁹、S(CH₂)_nCO₂H、S(CH₂)_nCO₂R¹²、S(CH₂)_nCONR¹²R¹³、S(CH₂)_nR¹¹、または窒素、酸素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を含む5員環から7員環のヘテロ芳香族環もしくは飽和環であり；

nが、1、2、または3であり；

R⁹とR¹⁰が、独立して、水素、所望によりヒドロキシによって置換されているC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、またはNHCO₁₋₆アルキルであるか、またはR⁹とR¹⁰が、所望により置換されているアリール、C₁₋₆アルキル-アリール、またはC₁₋₆アルキル-R¹¹であるか、またはR⁹とR¹⁰が、それらが結合している窒素原子と共に、窒素、酸素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を含む4員環から8員環の飽和環を形成し、該環は、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルキル-OHによって、所望により置換されており；そして

R¹¹が、窒素、酸素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を含む5員環から7員環のヘテロ芳香環であり、所望によりC₁₋₆アルキルによって置換されており；そして

R¹²とR¹³が、独立して、水素またはC₁₋₆アルキルである、

請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項10】

2,3-ジクロロ-N-(3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項11】

2,3-ジクロロ-N-[5-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-6-メチル-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項12】

2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシピラジン-2-イル]ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項13】

2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-3-メトキシ-5-(メトキシメチル)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項14】

10

20

30

40

50

2,3-ジクロロ-N-[5-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ]-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項15】

請求項1に記載の式(I)の化合物の製造方法であって、

式(II)：

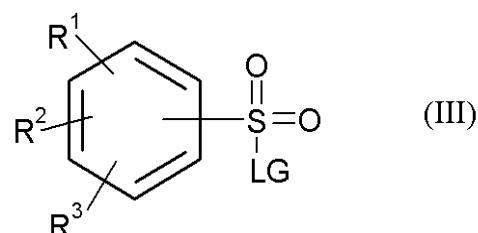
【化2】



10

[式中、R⁴、R⁵、およびR⁶は、式(I)で定義した通りであるか、またはその保護された誘導体である]の化合物を、式(III)：

【化3】



20

[式中、R¹、R²、およびR³は、式(I)で定義した通りであるか、またはその保護された誘導体であり；そして

LGは脱離基である]の化合物と反応させ；そして

所望により、その後、

・保護基を除去すること；

・式(I)の化合物をさらなる式(I)の化合物に変換すること；または

・薬学的に許容される塩を形成すること；

を含む方法。

30

【請求項16】

請求項1に記載の式(I)の化合物の製造方法であって、R⁴が、

C₁~6アルコキシ{ここで該アルキル基は3員環から6員環の飽和環を形成し得るか、または1~3個のフッ素原子またはシアノ基で置換され得る}、

C₃~6アルケニルオキシまたはC₃~6アルキニルオキシ{ここで、それぞれは、ヒドロキシまたはNR^{1~4}R^{1~5}で、所望により置換され得る}、

OC₁~6アルキル-X-C₁~6アルキル{ここで、該アルキル基は、3員環から6員環の飽和環を形成し得る}、

OC₁~6アルキル-R^{1~1}またはOC₂~6アルキル-X-R^{1~1}{ここで、該アルキル基は、3員環から6員環の飽和環を形成し得、かつヒドロキシ、ハロゲン、NR^{1~4}R^{1~5}、SR^{1~3}、S(O)₂R^{1~3}、S(O)R^{1~3}から選択される1~3個の基で、所望により置換されている}、または

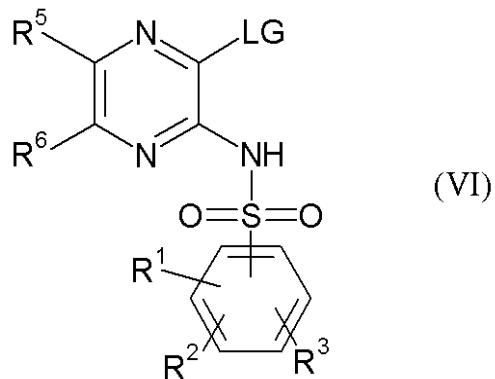
OC₁~6アルキル-R^{1~6}

である、化合物において、

式(VI)：

40

【化 4】



10

[式中、 L G が脱離基である]

の化合物を、適切な塩基の存在下、式(V) $\underline{R^4 - H}$ の化合物で処理し；そして所望により、その後、

- ・保護基を除去すること；
 - ・式(I)の化合物をさらなる式(I)の化合物に変換すること；または
 - ・薬学的に許容される塩を形成すること；

を含む方法。

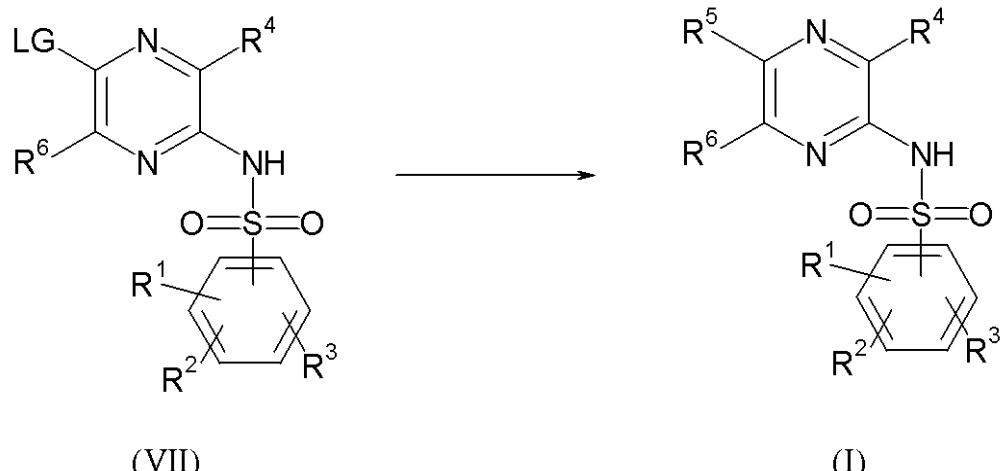
【請求項 17】

20

請求項1に記載の式(I)の化合物の製造方法であって、R⁵が、上記で定義した通りの所望により置換されているアリール環またはヘテロアリール環である、構造(I)の化合物において、

式(VII)の化合物[式中、LGは脱離基である]を、アリールボロン酸またはヘテロアリールボロン酸と、パラジウム触媒と適切な塩基の存在下、昇温で、反応させ；そして

【化 5】



30

所望により、その後、

- ・保護基を除去すること；
 - ・式(I)の化合物をさらなる式(I)の化合物に変換すること；または
 - ・薬学的に許容される塩を形成すること；

を含む方法。

【請求項 18】

薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と組み合わせた、請求項1に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項 19】

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、薬学的

50

に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と混合することを含む、請求項1_8に記載の医薬組成物の製造方法。

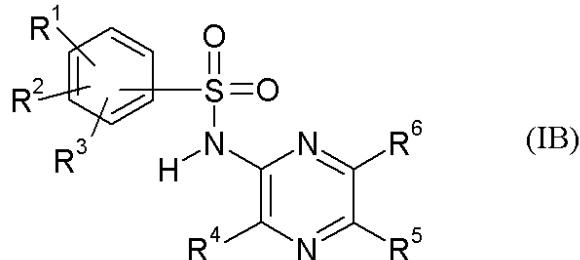
【請求項20】

治療に使用するための、請求項1に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項21】

CCCR4介在疾患を処置するための医薬の製造における、式(1B)：

【化6】



[式中、

R¹、R²、およびR³は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、CF₃、またはC₁-₆アルキルであり；

R⁴は、ハロゲン、CO₂R¹⁻²、

C₁-₆アルコキシ{ここで、該アルキル基は、3員環から6員環の飽和環を形成し得るか、または1~3個のフッ素原子またはシアノで置換され得る}、

C₃-₆アルケニルオキシまたはC₃-₆アルキニルオキシ{ここで、それぞれは、ヒドロキシまたはNR¹⁻⁴R¹⁻⁵で、所望により置換され得る}、

OC₁-₆アルキル-X-C₁-₆アルキル{ここで、該アルキル基は、3員環から6員環の飽和環を形成し得る}、

OC₁-₆アルキル-R¹⁻¹、またはOC₂-₆アルキル-X-R¹⁻¹{ここで、該アルキル基は、3員環から6員環の飽和環を形成し得、そしてヒドロキシ、ハロゲン、NR¹⁻⁴R¹⁻⁵、SR¹⁻³、S(O)₂R¹⁻³、S(O)R¹⁻³から選択される1~3個の基で、所望により置換されている}、

OC₁-₆アルキル-R¹⁻⁶であり；

R⁵とR⁶は、独立して、水素、シアノ、ハロゲン、CO₂R¹⁻²、CONR¹⁻⁴R¹⁻⁵、

、

C₁-₆アルキル{ヒドロキシ、NR¹⁻⁴R¹⁻⁵、または1~3個のフッ素によって、所望により置換されている}、

C₁-₆アルキル-R¹⁻¹またはXCH(R¹⁻¹)C₁-₆アルキルまたはXCH(R¹⁻⁶)C₁-₆アルキル{ここで、該アルキル基は、ヒドロキシおよびNR¹⁻⁴R¹⁻⁵から選択される1~3個の基で、所望により置換され得る}、

NR¹⁻⁴R¹⁻⁵、N(R¹⁻¹)R¹⁻¹、X-(CH₂)_qNR¹⁻⁴R¹⁻⁵、(CH₂)_nNR¹⁻⁴R¹⁻⁵、

C₃-₆アルキニルまたはC₃-₆アルケニル{所望により分枝であり、かつヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、および=Oから選択される1~3個の基で、所望により置換されている}、

R¹⁻¹、X-R¹⁻¹、X-R¹⁻²、X-C₁-₆アルキル-R¹⁻⁶、X-R¹⁻⁶、X-(CH₂)_nCO₂R¹⁻²、X-(CH₂)_nCONR¹⁻⁴R¹⁻⁵、

X-(CH₂)_nR¹⁻¹、X-(CH₂)_nCN、X-(CH₂)_qOR¹⁻²、(CH₂)_nOR¹⁻²；

(CH₂)_n-X-R¹⁻¹、X-(CH₂)_qNHC(O)NHR¹⁻²、X-(CH₂)_qNHC(O)R¹⁻²、

X-(CH₂)_qNHS(O)₂R¹⁻²、X-(CH₂)_qNHS(O)₂R¹⁻¹、X-C₃-₆

50

アルケニル、 $X - C_{3-6}$ アルキニルであり；

n は、1、2、3、4、または5であり；

q は、2、3、4、5、または6であり；

X は、 NR^{1-3} 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ であり；

R^{1-1} は、アリール、または窒素、酸素、または硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員環から7員環のヘテロ芳香環{それぞれは、ハロゲン、 $C(O)NR^{1-4}R^{1-5}$ 、 $C(O)OR^{1-2}$ 、ヒドロキシ、=O、=S、CN、 NO_2 、 $NR^{1-4}R^{1-5}$ 、 $X(CH_2)_qNR^{1-4}R^{1-5}$ 、 $(CH_2)_nNR^{1-4}R^{1-5}$ 、 $(CH_2)_nOH$ 、 SR^{1-3} 、 $S(O)R^{1-3}$ 、 $S(O)_2R^{1-3}$ 、 C_{1-6} アルキル-X-C₁₋₆ アルキルまたは C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシ(ここで該アルキル基は3員環から6員環の環を形成し得るか、またはヒドロキシ、ハロゲン、 $NR^{1-4}R^{1-5}$ 、 SR^{1-3} 、 $S(O)R^{1-3}$ 、 $S(O)_2R^{1-3}$ から選択される1～3個の基で、所望により置換されている)から選択される1～3個の基によって、所望により置換されている}であり；

R^{1-2} と R^{1-3} は、独立して、水素、または C_{1-6} アルキル{ここで、該アルキル基は、1～3個のフッ素原子で置換され得るか、または3員環から6員環の飽和環を形成し得る}であり；

R^{1-4} と R^{1-5} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_qOH$ であるか、または

R^{1-4} と R^{1-5} は、それらが結合している窒素原子と共に、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員環から8員環の飽和環を形成し得、該環は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-OH、またはヒドロキシによって、所望により置換されており；そして

R^{1-6} は、窒素、酸素、または硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員環から8員環の飽和環であり、該環は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、および=Oから選択される1～3個の基で、所望により置換されている]

の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項22】

炎症性疾患に罹患しているまたはそのリスクがある患者において、該疾患を処置するための医薬の製造における、請求項21に定義した通りの式(IB)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項23】

該疾患が喘息である、請求項22に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、スルホンアミド化合物、その製造方法、その製造で用いられる中間体、それらを含む医薬組成物、および治療におけるそれらの使用に関する。

【0002】

特定のスルホンアミド化合物は、当業界で既知である。例えば GB 2295616、米国特許第 2002143024 号、WO 01/44239、EP 749964、および Esche, J; Wojahn, H. Arch. Pharm. (1966), 299(2), 147-153 を参照のこと。

【0003】

ケモカインは、喘息、アレルギー疾患、および自己免疫病状(例えばリウマチ性関節炎、アテローム性硬化症)を含む様々な疾患において、免疫および炎症性応答に重要な役割を果たす。これらの分泌性小分子は、保存された4つのシステインモチーフによって特徴付けられる8～14 kDa のタンパク質の増大しつつあるスーパーファミリーである。現在、ケモカイン・スーパーファミリーは、特徴的な構造モチーフ、 $Cys-X-Cys$ ($C-X-C$) ファミリー、 $Cys-X-Cys$ ($C-C$) ファミリー、および $Cys-X_3-Cys$ ($C-X_3-C$) ファミリーを示す3つのグループを含む。 $C-X-C$ ファミリーと $C-C$ ファミリーは、配列類似性を有し、そして互いに NH に隣接するシステイン残基のペ

10

20

30

40

50

アの間の 1 個のアミノ酸の挿入に基づいて識別される。C - X₃ - C ファミリーは、NH に隣接するシステイン残基のペアの間の 3 個のアミノ酸の挿入に基づいて、他の 2 つのファミリーと識別される。

【0004】

C - X - C ケモカインは、好中球、例えばインターロイキン - 8 (IL - 8)、および好中球活性化ペプチド 2 (NAP - 2) の、幾つかの強力な化学誘引物質 およびアクチベーターを含む。

【0005】

C - C ケモカインは、単球およびリンパ球の、しかし好中球のではない、強力な化学誘引物質を含む。例えば、ヒトの単球の走化性タンパク質 1 - 3 (MCP - 1、MCP - 2 10 および MCP - 3)、RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted)、エオタキシン、およびマクロファージ炎症性タンパク質 1 および 1 (MIP - 1 および MIP - 1)、胸腺、および活性制御ケモカイン (TARC、CCL 17)、およびマクロファージ誘発性ケモカイン (MDC、CCL 22) を含む。

【0006】

C - X₃ - C ケモカイン (フラクタルカインとしても知られる) は、中枢神経系 (CNS) 中の小膠細胞、および 単球、T 細胞、NK 細胞、および肥満細胞の、強力な化学誘引物質 および アクチベーターである。

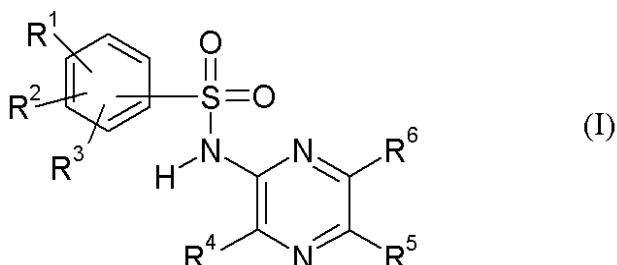
【0007】

研究は、ケモカインの作用が、CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR 20 3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、および CCR11 (C - C ファミリー)；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、および CXCR5 (C - X - C ファミリー)；および CX₃CR1 (C - X₃ - C ファミリー) と名付けられた受容体が含まれる、G - タンパク結合受容体のサブファミリーによって媒介されることを示している。これらの受容体は、これらの受容体を調節する薬剤が、上記のような疾患の処置に有用であることから、薬物の開発において良い標的を与える。

【0008】

本発明は、従って、式 (I) :

【化1】



[式中、

R¹、R²、および R³ は、水素、ハロゲン、シアノ、CF₃、OCF₃、OC₁ - ₆ アルキル、または C₁ - ₆ アルキルであり；

R⁴ は、ハロゲン、CO₂R¹²、

C₁ - ₆ アルコキシ {ここで、該アルキル基は、3員環から 6 員環の飽和環を形成し得るか、または 1 ~ 3 個のフッ素原子もしくはシアノで置換され得る}、

C₃ - ₆ アルケニルオキシ もしくは C₃ - ₆ アルキニルオキシ {ここで、それぞれは、ヒドロキシまたは NR¹⁴R¹⁵ で所望により置換され得る}、

OC₁ - ₆ アルキル - X - C₁ - ₆ アルキル {ここで、該アルキル基は、3員環から 6 員環の飽和環を形成し得る}、

OC₁ - ₆ アルキル - R¹¹ または OC₂ - ₆ アルキル - X - R¹¹ {ここで、該アルキル基は、3員環から 6 員環の飽和環を形成し得、かつ ヒドロキシ、ハロゲン、NR¹

⁴R¹⁵、SR¹³、S(O)₂R¹³、S(O)R¹³、または COR¹³ から選択される}

10

20

30

40

50

1～3個の基で、所望により置換されている}、

$O C_{1-6}$ アルキル - R^{1-6} であり；

R^5 と R^6 は、独立して、水素、シアノ、ハロゲン、 CO_2R^{1-2} 、 $CNR^{1-4}R^{1-5}$

、

C_{1-6} アルキル { ヒドロキシ、 $NR^{1-4}R^{1-5}$ 、または 1～3 個のフッ素によって、所望により置換されている } 、

C_{1-6} アルキル - R^{1-1} または $XCH(R^{1-1})C_{1-6}$ アルキル または $XCH(R^{1-6})C_{1-6}$ アルキル { ここで、該アルキル基は、ヒドロキシ、および $NR^{1-4}R^{1-5}$ から選択される 1～3 個の基で、所望により置換されている } 、

$NR^{1-4}R^{1-5}$ 、 $N(R^{1-1})R^{1-1}$ 、 $X-(CH_2)_qNR^{1-4}R^{1-5}$ 、 $(CH_2)_nNR^{1-4}R^{1-5}$ 、所望により 1 個以上のヒドロキシによって置換されている $NHC(O)C_{1-6}$ 10 アルキル、

C_{3-6} アルキニル または C_{3-6} アルケニル { 所望により分枝であって、そしてヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、および =O から選択される 1～3 個の基で、所望により置換されている } 、

R^{1-1} 、 $X-R^{1-1}$ 、 $X-R^{1-2}$ 、 $X-C_{1-6}$ アルキル - R^{1-6} 、 $X-R^{1-6}$ 、 $X-(CH_2)_nCO_2R^{1-2}$ 、 $X-(CH_2)_nCONR^{1-4}R^{1-5}$ 、

$X-(CH_2)_nR^{1-1}$ 、 $X-(CH_2)_nCN$ 、 $X-(CH_2)_qOR^{1-2}$ 、 $(CH_2)_nOR^{1-2}$ 、

$(CH_2)_n-X-R^{1-1}$ 、 $X-(CH_2)_qNHC(O)NHR^{1-2}$ 、 $X-(CH_2)_qNHC(O)R^{1-2}$ 、 20

$X-(CH_2)_qNHS(O)_2R^{1-2}$ 、 $X-(CH_2)_qNHS(O)_2R^{1-1}$ 、 $X-C_{3-6}$ アルケニル、 $X-C_{3-6}$ アルキニルであり；

n は、1、2、3、4、または 5 であり；

q は、2、3、4、5、または 6 であり；

X は、 NR^{1-3} 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ であり；

R^{1-1} は、アリール、または 窒素、酸素、または硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 5 員環から 7 員環のヘテロ芳香環であって、それぞれが、ハロゲン、 $C(O)NR^{1-4}R^{1-5}$ 、 $C(O)OR^{1-2}$ 、ヒドロキシ、=O、=S、CN、 NO_2 、 COR^{1-3} 、 $NR^{1-4}R^{1-5}$ 、 $X(CH_2)_qNR^{1-4}R^{1-5}$ 、 $(CH_2)_nNR^{1-4}R^{1-5}$ 、 $(CH_2)_nOH$ 、 SR^{1-3} 、 $S(O)R^{1-3}$ 、 $S(O)_2R^{1-3}$ 、 30

C_{1-6} アルキル - X - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシ { ここで、該アルキル基は、3 員環から 6 員環を形成するか、またはヒドロキシ、ハロゲン、 $NR^{1-4}R^{1-5}$ 、 SR^{1-3} 、 $S(O)R^{1-3}$ 、 $S(O)_2R^{1-3}$ から選択される 1～3 個の基で、所望により置換されている }

から選択される 1～3 個の基によって、所望により置換されており；

R^{1-2} と R^{1-3} は、独立して、水素、または

C_{1-6} アルキル { ここで、該アルキル基は、1～3 個のフッ素原子で置換され得るか、または 3 員環から 6 員環の飽和環を形成し得る } であり；

R^{1-4} と R^{1-5} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または $(CH_2)_qOH$ であるか、または 40

R^{1-4} と R^{1-5} は、それらが結合している窒素原子と共に、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含み、かつ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル - OH、またはヒドロキシによって、所望により置換されている 4 員環から 8 員環の飽和環を形成し；

R^{1-6} は、4 員環から 8 員環の飽和環 { 窒素、酸素、または硫黄から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含み、かつ ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、および =O から選択される 1～3 個の基で、所望により置換されている } であり；

ただし

・ R^4 がハロゲンまたは C_{1-4} アルコキシであり、かつ R^5 が水素、ハロゲン、 C_{1-4}

50

C_4 アルキル、 $C_{1\sim2}$ アルコキシ、 $C_{1\sim2}$ アルキルチオ、トリフルオロメチル、またはエチニルである場合であって、かつ R^1 、 R^2 、または R^3 の 1 つが $C_{1\sim6}$ アルキルまたは $C_{1\sim6}$ アルコキシであって、スルホンアミド基に対してメタ位である場合、スルホンアミド基と、 $C_{1\sim6}$ アルキル基もしくは $C_{1\sim6}$ アルコキシ基の両方のオルト位の基が水素ではなく；

- ・ R^4 がハロゲンまたは $C_{1\sim4}$ アルコキシであり、かつ R^5 が水素、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim2}$ アルコキシ、 $C_{1\sim2}$ アルキルチオ、トリフルオロメチル、またはエチニルである場合であって、かつ R^1 、 R^2 、または R^3 の 1 つが $C_{1\sim6}$ アルキルまたは $C_{1\sim6}$ アルコキシであって、スルホンアミド基に対してオルト位である場合、 $C_{1\sim6}$ アルキル基もしくは $C_{1\sim6}$ アルコキシ基に対してオルト位の基、およびスルホンアミド基に対してメタ位の基が水素ではなく；

- ・ R^1 、 R^2 、 R^3 の 2 つが水素であり、残りがスルホンアミド基に対してパラ位のメチル基であり、かつ R^4 がメトキシである場合、 R^5 が水素またはプロモではなく；そして
- ・ R^5 がメチルであり、かつ R^6 がメトキシであり、かつ R^1 、 R^2 または R^3 の 1 つがプロモまたはヨードであって、残りの 2 つが共に水素である場合、プロモ基もしくはヨード基は、スルホンアミド基に対してオルト位ではない]の化合物、およびその薬学的に許容される塩、溶媒和物、または N - オキシドを提供する。

【0009】

アリールという用語は、フェニルおよびナフチルを含む。アルキルという用語は、独立であると、他の基の一部であるとを問わず、直鎖および分枝鎖のアルキルを含む。1から4個のヘテロ原子を含む5員環から7員環のヘテロ芳香環の例は、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ビリジル、ピラジニル、ピリミジル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、およびテトラゾリルを含む。1から3個のヘテロ原子を含む4員環から8員環の飽和環の例は、モルホリン、ペペリジン、およびアゼチジンを含む。何れの環の置換基も、窒素原子での適切な置換基を含む、何れかの適切な環の位置に存在し得る。

【0010】

式(I)の特定の化合物は、立体異性体の形態で存在し得る。本発明は、式(I)の化合物の全ての幾何異性体および光学異性体、およびラセミ体を含むそれらの混合物を含む。互変異性体およびその混合物もまた、本発明の態様を形成する。

【0011】

R^1 、 R^2 、および R^3 における望ましいハロゲンは、クロロ、ブロモ、およびフルオロである。好ましくは、 R^1 、 R^2 、および R^3 の 1 つは水素であり、残りはクロロ、ブロモ、またはメチルである。より好ましくは、 R^1 と R^2 はフェニル環の 2 位および 3 位でクロロであって、かつ R^3 は水素(すなわち 2,3-ジクロロフェニル)であるか、 R^1 と R^3 はフェニル環の 2 位および 4 位でクロロであって、かつ R^2 は水素(すなわち 2,4-ジクロロフェニル)であるか、または R^1 がフェニル環の 2 位でクロロであって、かつ R^2 はフェニル環の 3 位でメチルであって、かつ R^3 は水素(すなわち 2-クロロ-3-メチルフェニル)である。最も好ましくは、 R^1 と R^2 はフェニル環の 2 位および 3 位でクロロであって、かつ R^3 は水素(すなわち 2,3-ジクロロフェニル)である。

【0012】

さらなる態様において、本発明は、上記で定義した通りの式(I)の化合物であって、ただし、

R^1 と R^2 がフェニル環の 2 位および 3 位でクロロであり、かつ R^3 が水素(すなわち 2,3-ジクロロフェニル)である；

R^1 と R^3 がフェニル環の 2 位および 4 位でクロロであり、かつ R^2 が水素(すなわち 2,4-ジクロロフェニル)である；または

R^1 がフェニル環の 2 位でクロロであり、かつ R^2 がフェニル環の 3 位でメチルであり、かつ R^3 が水素(すなわち 2-クロロ-3-メチルフェニル)である、

10

20

30

40

50

上記で定義した通りの式(I)の化合物ではない化合物を提供する。

【0013】

R⁴において、

C₃-C₆アルケニルオキシの例は、OCH₂CH=CH₂を含み、

C₃-C₆アルキニルオキシの例は、OCH₂CCHを含み、

OC₁-C₆アルキル-O-C₁-C₆アルキルの例は、OCH₂CH₂OMEを含み、

OC₁-C₆アルキル-R¹-R¹の例は、OCH₂R¹-R¹を含み、そして

OC₁-C₆アルキル-R¹-R¹の例は、OCH₂ピロリジンを含む。

【0014】

R⁴において望ましい基は、C₁-C₆アルコキシ(例えば、メトキシ)、2-フラニルメトキシ、プロモ、クロロ、2-メトキシエトキシ、(5-メチル-3-イソオキサゾリル)メトキシ、2-、3-、または4-ピリジルメトキシ、3-ピリダジニルメトキシ、メトキシ、2-(1-イミダゾリル)エトキシ、(2-メチル-4-オキサゾリル)メトキシ、および4-メトキシフェニルメトキシを含む。より好ましくは、R⁴はメトキシである。

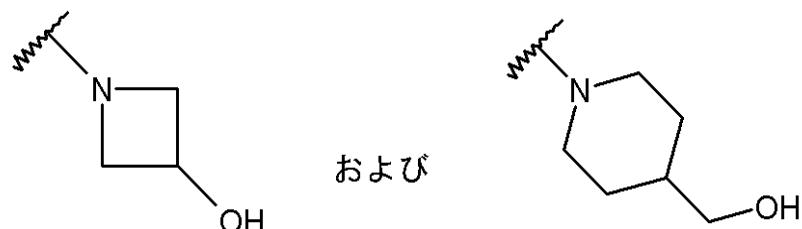
【0015】

R⁵とR⁶において、

NR¹-R¹の例は、モルホリン、ピロリジン、NMe₂、NHCH₂CH₂OME、

NHMe、および以下：

【化2】



20

の基を含み、

X-(CH₂)_qNR¹-R¹の例は、SCH₂CH₂NH₂、およびSCH₂CH₂NMe₂を含み、

(CH₂)_nNR¹-R¹の例は、CH₂モルホリンを含み、

30

X-R¹-R²の例は、SMe、OMe、OEt、OH、SO₂Meを含み、

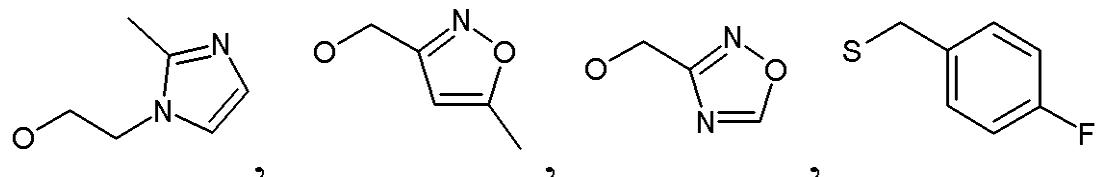
X-C₁-C₆アルキル-R¹-R¹の例は、OCH₂ピロリジンを含み、

X-(CH₂)_nCO₂R¹-R²の例は、SCH₂CO₂H、SCH₂CO₂Me、SCH₂CH₂CO₂Meを含み、

X-(CH₂)_nCONR¹-R¹の例は、SCH₂CONH₂、SCH₂CONHMe、OCH₂CONET₂を含み、

X-(CH₂)_nR¹-R¹の例は、以下：

【化3】



40

の基を含み、

X-(CH₂)_nCNの例は、SCH₂CNを含み、

X-(CH₂)_qOR¹-R²の例は、OCH₂CH₂OMEを含み、

(CH₂)_nOR¹-R²の例は、CH₂OH、CH₂OMEを含み、

X-(CH₂)_qNHC(O)NHR¹-R²の例は、SCH₂CH₂NHC(O)NHEtを含み、そして

X-(CH₂)_qNHC(O)R¹-R²の例は、NHCH₂CH₂NHC(O)Meを含む。

50

1個以上のヒドロキシによって、所望により置換されている NHC(O)C_{1-6} アルキルの例は、 NHCOC_2OH を含む。

【0016】

R^5 において望ましい基は、水素、ハロゲン(例えばプロモおよびクロロ)、フェニル、 C_{1-6} アルキル(例えばメチル)、 CH_2OH 、シアノ、および2-アミノエタンチオールを含む。より好ましくは、 R^5 は、水素、メチル、 CH_2OH 、またはハロゲン(例えばプロモまたはクロロ)である。

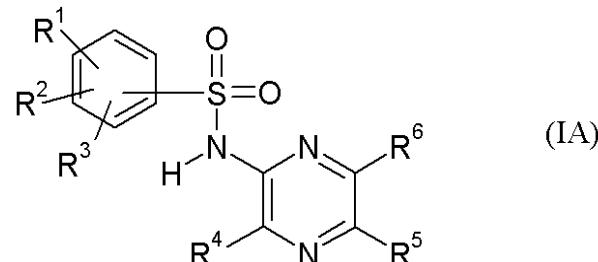
【0017】

R^6 において望ましい基は、水素、 C_{1-6} アルキル、 CH_2OH 、およびハロゲンを含み、より好ましくは、水素、メチル、 CH_2OH 、またはクロロである。

【0018】

さらなる態様において、本発明は、式(IA)：

【化4】



10

20

[式中、

R^1 、 R^2 、および R^3 は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 C_{1-6} アルケニル、または C_{1-6} アルキルであり；

R^4 は、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、または OR^9 であり；

R^5 と R^6 は、独立して、水素、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、シアノ、 R^9 、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $\text{S(CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{S(CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{S(CH}_2)_n\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{S(CH}_2)_n\text{R}^{11}$ 、または窒素、酸素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を含む5員環から7員環のヘテロ芳香族環もしくは飽和環であり；

n は、1、2、または3であり；

R^9 と R^{10} は、独立して、水素、所望によりヒドロキシによって置換されている C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または NHCOC_{1-6} アルキルであるか、または

R^9 と R^{10} は、所望により置換されているアリール、 C_{1-6} アルキル-アリール、または C_{1-6} アルキル- R^{11} であるか、または

R^9 と R^{10} は、それらが結合している窒素原子と共に、窒素、酸素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を含む4員環から8員環の飽和環を形成し、該環は、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルキル-OHによって、所望により置換されている；そして

R^{11} は、窒素、酸素、および硫黄から選択される1から3個のヘテロ原子を含む5員環から7員環のヘテロ芳香環であり、所望により C_{1-6} アルキルによって置換されている；そして

R^{12} と R^{13} は、独立して、水素または C_{1-6} アルキルである]の化合物を提供する。

【0019】

化合物(IA)において、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、 CF_3 、 OCF_3 、 C_{1-6} アルケニル、または C_{1-6} アルキルであり、望ましいハロゲンはクロロである。好ましくは、 R^1 、 R^2 、および R^3 の1つは、メチル、エテニル、シアノ、クロロ、フルオロ、ヨードであるか、またはそのうちの2つがクロロであるか、または3つ全てがフルオロである。 R^1 ～ R^3 が、それらが結合しているフェニル

30

40

50

基と共に、3-クロロ-2-メチルフェニル、または2,3-ジクロロフェニルを形成する化合物が、より望ましい。

【0020】

化合物(IA)において、R⁴について望ましい基は、ハロゲン(例えばブロモおよびクロロ)、C₁-₆アルコキシ(例えばメトキシおよびエトキシ)、C₁-₆アルキル、またはOR⁹{ここで、R⁹は、CH₂R¹の{ここでR¹は1もしくは2個のヘテロ原子を含む5員環もしくは6員環のヘテロ芳香環である}である}を含む。

【0021】

より好ましくは、R⁴は、メトキシ、ハロゲン(例えばクロロ)、またはOR⁹{ここで、R⁹は、CH₂R¹の{ここでR¹は、フラニル、5-メチル-3-イソオキサゾリル、所望によりメチルによって置換されているピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニルである}である}である。

【0022】

化合物(IA)において、好ましくは、R⁵は、水素、メチル、ブロモ、クロロ、メトキシ、モルホリニル、ピロリニル、ジメチルアミノ、ヒドロキシ、2-メトキシエトキシ、ピラジニル、ピリミジニル、O-Ph-CO₂H、2-ヒドロキシエチルアミノ、2-メトキシエチルアミノ、NHCH₂CH₂NHCO₂Me、シアノ、4-ヒドロキシメチル-1-ペリジニル、SMe、NHMe、または2,4-ジフルオロフェニルである。

化合物(IA)において、好ましくは、R⁶は、水素またはクロロである。

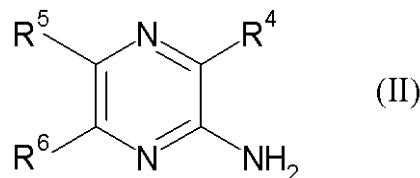
【0023】

式(I)/(IA)の望ましい化合物は、遊離塩基の形態および薬学的に許容される塩としての形態の両方の、本明細書中で例示されている化合物を含む。

【0024】

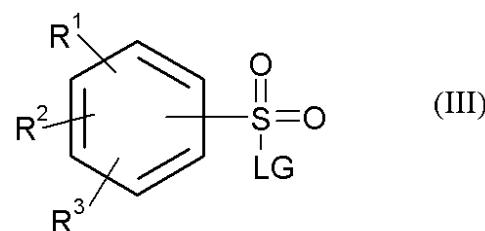
本発明に従って、式(I)の化合物の製造方法であって、式(II)：

【化5】



[式中、R⁴、R⁵、およびR⁶は、式(I)で定義された通りである]の化合物、またはその保護された誘導体を、式(III)：

【化6】



[式中、R¹、R²、およびR³は、式(I)で定義した通りであり；そしてLGは脱離基である]の化合物、またはその保護された誘導体と反応させること；そして、所望により、その後
 • 保護基を除去すること；
 • 薬学的に許容される塩を形成すること；
 を含む方法を提供する。

【0025】

望ましい脱離基LGは、ハロゲンを含み、例えばクロロである。好ましくは、化合物(I)と(III)の反応は、化合物(II)を、塩基、例えば水素化ナトリウムまたはカリウムtert-ブтокシドで、適切な溶媒中、例えば1,2-ジメトキシエタンもしくはテト

10

20

30

40

50

ラヒドロフラン中で、処理することによって行われる。

【0026】

式(II)：

[式中、R⁴が、

C₁~₆アルコキシ{ここで該アルキル基は、3員環から6員環の飽和環を形成し得るか、または1~3個のフッ素原子もしくはシアノで置換され得る}、

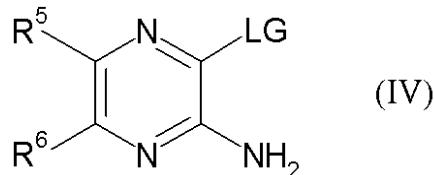
C₃~₆アルケニルオキシまたはC₃~₆アルキニルオキシ{ここで、それぞれは、ヒドロキシまたはNR^{1~4}R^{1~5}で、所望により置換され得る}、

OC₁~₆アルキル-X-C₁~₆アルキル{ここで、該アルキルは、3員環から6員環の飽和環を形成し得る}、

OC₁~₆アルキル-R^{1~1}またはOC₂~₆アルキル-X-R^{1~1}{ここで、該アルキル基は、3員環から6員環の飽和環を形成し得、そしてヒドロキシ、ハロゲン、NR^{1~4}R^{1~5}、SR^{1~3}、S(O)₂R^{1~3}、S(O)R^{1~3}から選択される1~3個の基で、所望により置換されている}、または

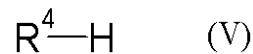
OC₁~₆アルキル-R^{1~6}である]の化合物は、式(IV)：

【化7】



[式中、LGは脱離基(例えば塩素または臭素)である]の化合物を、式(V)：

【化8】



の化合物で、適切な溶媒(例えば1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、またはテトラヒドロフラン)中で、適切な塩基(例えば水素化ナトリウムまたはカリウムtert-ブトキシド)と共に、適切な温度(25から60)で、処理することによって製造され得る。

【0027】

式(I)：

[式中、R⁴は、C₁~₆アルコキシ{ここで、該アルキルは、3員環から6員環の飽和環を形成し得るか、または1~3個のフッ素原子もしくはシアノで置換され得る}、

C₃~₆アルケニルオキシまたはC₃~₆アルキニルオキシ{ここで、それぞれは、ヒドロキシまたはNR^{1~4}R^{1~5}で、所望により置換され得る}、

OC₁~₆アルキル-X-C₁~₆アルキル{ここで、該アルキルは、3員環から6員環の飽和環を形成し得る}、

OC₁~₆アルキル-R^{1~1}またはOC₂~₆アルキル-X-R^{1~1}{ここで、該アルキルは、3員環から6員環の飽和環を形成し得、かつヒドロキシ、ハロゲン、NR^{1~4}R^{1~5}、SR^{1~3}、S(O)₂R^{1~3}、S(O)R^{1~3}から選択される1~3個の基で、所望により置換されている}、または

OC₁~₆アルキル-R^{1~6}である]の化合物を、式(VI)：

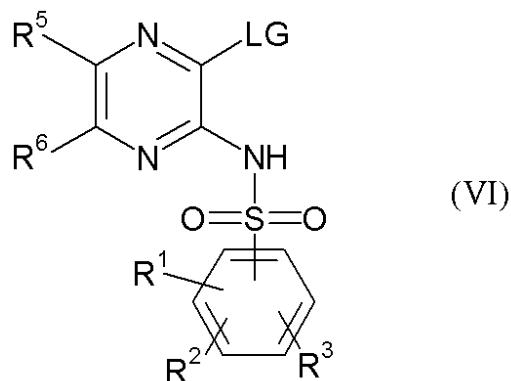
10

20

30

40

【化9】



(VI)

10

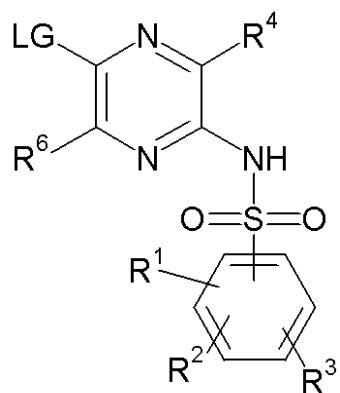
[式中、 L G は脱離基(例えば塩素または臭素)である]の化合物を、式(V)の化合物で、適切な溶媒(例えば1,2-ジメトキシエタン、 N,N -ジメチルホルムアミド、またはテトラヒドロフラン)中、適切な塩基(例えば水素化ナトリウム、またはカリウムtert-ブトキシド)で、適切な温度(例えば25から60)で処理することによって、製造され得る。

【0028】

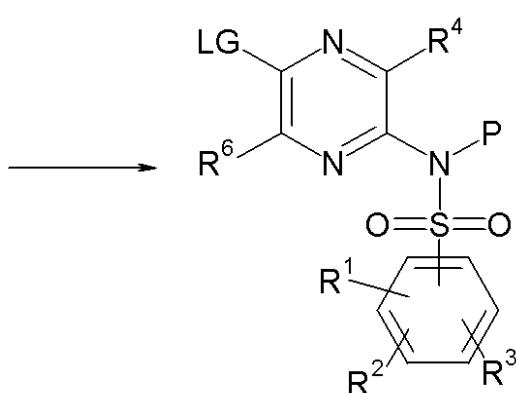
構造(VIII)の化合物は、化合物(VII)[式中、 L G は脱離基(例えば塩素または臭素)である]の化合物を用いて、そのスルホンアミドを、例えばトリメチルシリルエトキシメチルエーテル(SEM)またはメトキシメチルエーテル(MOM)として、標準的な文献に記載の方法によって(例えばSEM塩化物またはMOM塩化物)、適切な溶媒(例えばテトラヒドロフラン)中で、適切な塩基(例えばトリエチルアミン)と共に、適切な温度(例えば0~20)で保護し、式(VIII)の化合物を得る。

20

【化10】



(VII)



(VIII)

30

【0029】

式(VIII)の化合物は、適切な溶媒(例えばテトラヒドロフランまたはアセトニトリル)中、適切な塩基(例えば水素化ナトリウム、炭酸セシウム、またはトリエチルアミン)と共にまたはなしで、25~85の範囲の適切な温度で、式(IX)：

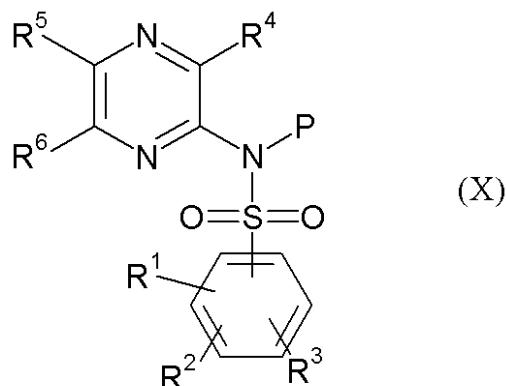
40

【化11】



[ここで、 R^5-H は、上記で定義した通りの、第1級または第2級アミン、チオール、またはアルコールである(すなわち R^5 がXを含む基であり、ここでXは NR^{1-3} 、O、またはSである)]の化合物で処理し、式(X)：

【化12】



の化合物を得る。

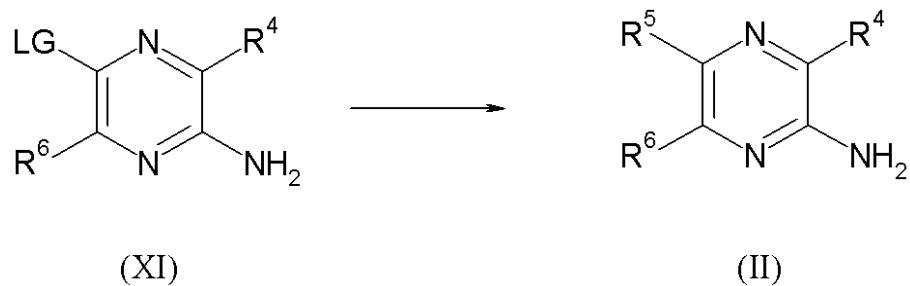
次に、保護基(P)を標準的な方法によって除去し、式(I)の化合物を得る。

【0030】

R^5 が請求項で定義した通りの所望により置換されているアリール環またはヘテロアリール環である構造(II)または(I)の化合物は、LGが適切な脱離基(例えば臭素、塩素、またはヨウ素)である式(XI)または(VII)の化合物を用いて、それをアリールボロン酸またはヘテロアリールボロン酸(例えばフェニルボロン酸)と、パラジウム触媒(例えば塩化[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II))と、適切な塩基(例えばフッ化セシウム、酢酸ナトリウム、または炭酸セシウム)と、適切な溶媒(例えばメタノールまたはエタノール)と共に反応させ、40~80°の間で加熱することによって製造され得る。

【0031】

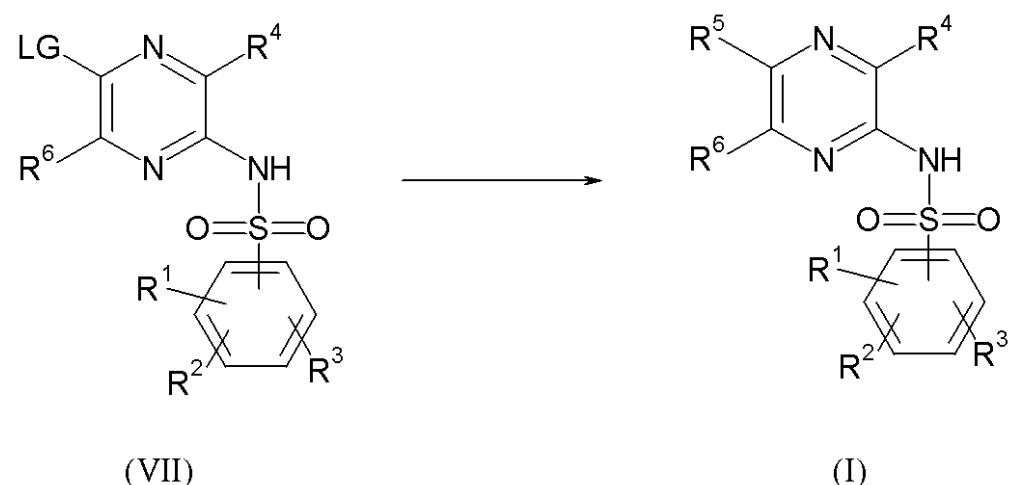
【化13】



(XI)

(II)

【化14】



(VII)

(I)

【0032】

R^5 または R^6 が CO_2R^{1-3} である式(II)および(I)の化合物は、 R^5 または R^6 が臭素またはヨウ素である式(II)または(I)の化合物を、適切な溶媒(例えば $R^{1-3}OH$ ま

10

20

30

40

50

たは R¹~³OH を含むジオキサン) 中、適切な第3級アミン(例えばトリエチルアミン)と、適切なパラジウム触媒(例えば塩化 [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム(II))と、一酸化炭素雰囲気下で、通常 2 ~ 10 bar で、理想的には 4 ~ 6 bar で、70 ~ 120 °C の温度で、反応させることによって製造され得る。

(0 0 3 3)

R⁵またはR⁶がCONR^{1~4}R^{1~5}である式(II)および(I)の化合物は、R⁵またはR⁶が臭素またはヨウ素である式(II)または(I)の化合物を、適切な溶媒(例えばNHR^{1~4}R^{1~5}を含むジオキサン)中、適切な第3級アミン(例えばトリエチルアミン)と、適切なパラジウム触媒(例えば塩化[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II))と、一酸化炭素雰囲気下、通常2~10barで、理想的には4~6barで、70~120°の温度で、反応させることによって製造され得る。

(0 0 3 4)

R^5 または R^6 が CH_2OH である式(I)の化合物は、 R^5 または R^6 が CO_2R^{13} である式(I)の化合物から、適切な還元剤、例えば水素化トリエチルホウ素リチウムを用いて、適切な溶媒(例えばテトラヒドロフラン)中、0~10°の温度で、還元することによって製造され得る。

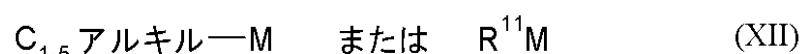
[0 0 3 5]

R⁵ または R⁶ が CHO である式(I)の化合物は、R⁵ または R⁶ が CH₂OH である式(I)の化合物から、適切な酸化剤(例えば二酸化マンガンもしくはクロロクロム酸ピリジニウム(PCC))を用いて、適切な溶媒(例えばテトラヒドロフランもしくはジクロロメタン)中、0～50°の温度で、酸化することによって製造され得る。

[0 0 3 6]

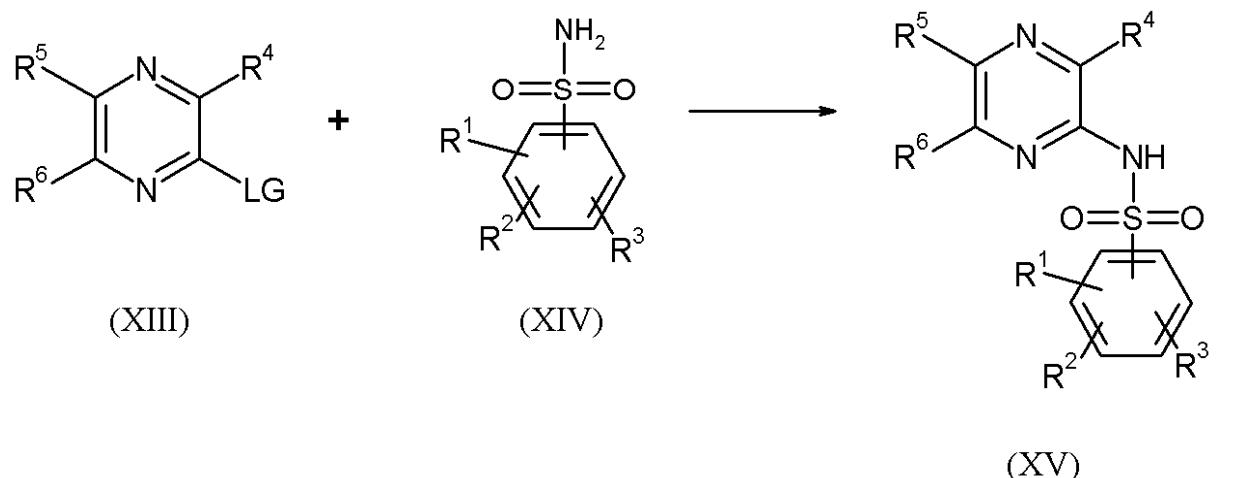
R⁵ または R⁶ が CH(OH)R¹⁻¹ または CH(OH)(C₁₋₅)アルキルである式(I)の化合物は、R⁵ または R⁶ が CHO である式(T)の化合物から、式(III)：

【化 15】



[式中、Mは金属、例えばマグネシウムもしくはリチウムである]の化合物と、適切な溶媒(例えばテトラヒドロフランもしくはジエチルエーテル)中、0～10℃の温度で、反応させることによって製造され得る。

【化 1 6】



[0 0 3 7]

式(XV)の化合物は、R⁴が、好ましくはクロロ、プロモ、またはアルコキシであって、かつLGが適切な脱離基(例えばクロロもしくはプロモ)である、式(XIII)の化合物を、式(XIV)の化合物と、適切な塩基(例えば炭酸カリウムもしくは炭酸セシウム)を用いて、適切な溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド)中、40~90°の温度で反応させることによって合成され得る。

式(II)および式(III)の中間体化合物は、標準的な化学を用いて製造され得るか、または市販されている。

【0038】

本発明の方法において、出発試薬もしくは中間体化合物における特定の官能基、例えばヒドロキシル基もしくはアミノ基は、保護基によって保護される必要があり得ることは当業者に認められるであろう。従って、式(I)の化合物の製造は、適切な段階で、1個以上の保護基の除去を含み得る。官能基の保護および脱保護は、“Protective Groups in Organic Chemistry”, edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), および“Protective Groups in Organic Synthesis”, 2nd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, WileyInterscience (1991) で完全に記載されている。

10

【0039】

上記の式(I)の化合物は、それらの薬学的に許容される塩 もしくは溶媒和物に、好ましくは塩基付加塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、ベンザチン塩、クロロプロカイン塩、コリン塩、ジエタノールアミン塩、エタノールアミン塩、エチルジアミン塩、メグルミン塩、トロメタミン塩、またはプロカイン塩)、または酸付加塩(例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、またはp-トルエンスルホン酸塩)に変換され得る。

特定の式(II)および式(III)の化合物は、新規であると信じられ、かつ本発明のさらなる態様を形成する。

20

【0040】

上記の式(I)の化合物は、それらの薬学的に許容される塩 もしくは溶媒和物に、好ましくは塩基付加塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、ベンザチン塩、クロロプロカイン塩、コリン塩、ジエタノールアミン塩、エタノールアミン塩、エチルジアミン塩、メグルミン塩、トロメタミン塩、またはプロカイン塩)、または酸付加塩(例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、またはp-トルエンスルホン酸塩)に変換され得る。

【0041】

式(I)の化合物は、医薬として、特にケモカイン受容体(特にCCR4)活性のモジュレーターとして活性を有し、ヒトおよびヒト以外の動物における、ケモカインの過剰生成もしくは制御されない生成によって、増悪する もしくは引き起こされる状態 / 疾患の処置(治療もしくは予防)に用いられ得る。

30

【0042】

該状態 / 疾患の例は、

(1) [呼吸管]

慢性閉塞性肺疾患(COPD)を含む閉塞性気道疾患；

喘息、例えば気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、および塵埃喘息、特に慢性または難治性喘息(例えば、遅発性喘息、気道過剰応答)；

気管支炎；

40

急性、アレルギー性、萎縮性鼻炎、および乾酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎、および薬物性鼻炎を含む慢性鼻炎；

クループ性鼻炎、フィブリン性鼻炎、および偽膜性鼻炎を含む膜性鼻炎、腺病性鼻炎；

神経性鼻炎(枯草熱) および 血管運動神経性鼻炎を含む季節性鼻炎；

サルコイドーシス、農夫肺および関連疾患、類纖維肺(fibroid lung)、および

特発性間質性肺炎；

【0043】

(2) [骨および関節]

痛風、リウマチ性関節炎、血清反応陰性脊椎関節症(強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、ライター病を含む)、

50

ペーチェット病、シェーグレン症候群、および全身性硬化症；

(3) [皮膚]

搔痒症(pruritus)、強皮症、耳炎(otitus)、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎およびその他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性天疱瘡、表皮水疱症、尋麻疹、皮膚脈管炎(angiodermas)、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ブドウ膜炎、円形脱毛症、および春季結膜炎、狼瘡；

【0044】

(4) [胃腸管]

セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、

炎症性腸疾患、例えばクローネン病、潰瘍性大腸炎、回腸炎、および腸炎、

10

腸から離れた部位に発現する食物関連アレルギー、例えば偏頭痛、鼻炎、および湿疹；

(5) [中枢および末梢神経系]

神経変性疾患 および 痴呆疾患、例えばアルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症および他の運動神経疾患、クロイツフェルト - ヤコブ病および他のプリオントン疾患、HIV脳症(AIDS性痴呆合併症)、ハンチントン病、前頭側頭骨性痴呆、レビュー小体痴呆、および血管性痴呆；

多発神経障害、例えばギランバレー症候群、慢性炎症性脱髓性多発神経根筋障害、多巣性運動神経障害、神経叢障害；

CNS脱髓、例えば多発性硬化症、急性汎発性 / 出血性脳脊髄炎、および、亜急性硬化性全脳炎；

20

神経筋疾患、例えば重症筋無力症、およびランバート - イートン症候群；

脊髄疾患、例えば熱帯性痙攣不全対麻痺、およびスティッフマン症候群；

新生物随伴症候群、例えば小脳変性、および脳脊髄炎；

CNS外傷；偏頭痛；卒中、およびコレクタム病(correctum diseases)、例えば髄膜炎；

【0045】

(6) [その他の組織および全身性疾患]

肝炎、脈管炎、脊椎関節症(spondyloarthopathy)、腫炎、糸球体腎炎、筋炎、

アテローム硬化症、後天性免疫不全症候群(AIDS)、

エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス、

橋本甲状腺炎、タイプI型糖尿病、ネフローゼ症候群、好酸球性筋膜炎、

30

過剰IgE症候群、らい腫性らい、および特発性血小板減少性紫斑；

手術後癒着、および敗血症；

【0046】

(7) [同種移植片 および 異種移植片 拒絶反応]

例えば、腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚および角膜移植後の急性および慢性の拒絶反応；および

慢性移植片対宿主病；

(8) 癌、

膀胱、胸部、大腸、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、胃、頸部、甲状腺および皮膚の癌および腫瘍転移を含む 癌および腫瘍転移、特に非肺小細胞癌(NSCLC)、悪性黒色腫、前立腺癌、および扁平上皮肉腫；

40

急性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫、およびバーケットリンパ腫、ホジキンリンパ腫、急性リンパ球性白血病を含む、リンパ系造血系腫瘍；

急性および慢性骨髓性白血病、および前骨髓球性白血病を含む、骨髓系造血系腫瘍；

線維肉腫および横紋筋肉腫を含む 間葉起原の腫瘍、および

黒色腫、精上皮腫、奇形癌腫(tetratocarcinoma)、神経芽腫、および神経膠腫を含むその他の腫瘍；

【0047】

(9) 免疫系の全身性不均衡によって起こる全ての疾患、およびアトピー性炎症反応の増強を起こす全ての疾患；

50

- (10) 囊胞性線維症、心臓、脳、末梢肢、および他の器官における再灌流傷害；
- (11) 火傷および慢性皮膚潰瘍；
- (12) 生殖系疾患(例えば排卵、月経、および着床の疾患、早産、子宮内膜症など)；
- (13) 血栓症；
- (14) 感染症、例えばHIV感染やその他のウイルス感染、細菌感染；
を含む。

【0048】

従って、本発明は、治療に使用するための、上記で定義した通りの式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。

好ましくは、本発明の化合物は、ケモカイン受容体がCCRケモカイン受容体サブファミリーに属する疾患を処置するために用いられる。より好ましくは、標的ケモカイン受容体は、CCR4受容体である。

【0049】

本発明の化合物で処置され得る特定の状態は、喘息、鼻炎、炎症性皮膚疾患、およびTARC、MDC、またはCCR4レベルが上昇する疾患である。本発明の化合物は、喘息および鼻炎を、特に喘息を処置するために用いられる。

【0050】

さらなる態様において、本発明は、治療に使用するための医薬の製造における、上記で定義した通りの式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0051】

なおさらなる態様において、本発明は、ケモカイン受容体活性、特にCCR4活性の調節が有益であるヒトの疾患もしくは状態を処置するための医薬の製造における、上記で定義した通りの式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0052】

本明細書の内容において、“治療”という用語はまた、特定のこれに反する指示がない限り、“予防”を含む。“治療の”および“治療的に”という用語も、これに従って解釈すべきである。

【0053】

本発明は、さらに、ケモカインが、ケモカイン(特にCCR4)受容体に結合する、ケモカイン介在疾患を処置する方法であって、治療上効果的な量の、上記で定義した通りの式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法を提供する。

【0054】

本発明はまた、呼吸器疾患に罹患しているもしくはそのリスクがある患者において、呼吸器疾患、例えば喘息および鼻炎、特に喘息を処置する方法であって、該患者に治療上効果的な量の、上記で定義した通りの式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法を提供する。

【0055】

上記の治療上の使用において、投与される用量は、用いられる化合物、投与方法、望ましい処置、および適応される疾患に伴って、当然に変化する。

【0056】

式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩および溶媒和物は、それ自身で用いられ得るが、一般的に、式(I)の化合物／塩／溶媒和物(活性成分)が薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体を伴う医薬組成物の形態で投与される。投与方法に依存して、医薬組成物は、好ましくは0.05から99重量%(重量による百分率)、より好ましくは、0.05から80重量%、さらにより好ましくは、0.10から70重量%、そしてよりいっそう好ましくは、0.10から50重量%の活性成分を含む。全ての重量%は、全組成物に基づく。

10

20

30

40

50

【0057】

本発明はまた、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と組み合わせた、上記で定義した通りの式(I)の化合物 またはその薬学的に許容される塩 もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【0058】

本発明はさらに、上記で定義した通りの式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩 もしくは溶媒和物を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、または担体と混合することを含む、本発明の医薬組成物を製造する方法を提供する。

【0059】

医薬組成物は、溶液、懸濁液、ヘプタフルオロアルカン・エアゾール、および乾燥粉末 製剤の形態で局所に(例えば肺へ、および/または 気道へ、または皮膚へ); または、例えば、錠剤、カプセル、シロップ、粉剤、または顆粒の形態で経口投与によって、または溶液もしくは懸濁液の形態で非経腸の投与によって、または皮下投与によって、または坐剤の形態で直腸投与によって全身に、または経皮で、投与され得る。好ましくは、本発明の化合物を経口で投与する。

【0060】

さらなる態様において、本発明は、喘息および鼻炎を処置するために用いられる薬物(例えば吸入ステロイド、経口ステロイド、吸入 2 - 受容体アゴニスト、および経口ロイコトリエン受容体アンタゴニスト)と組み合わせた、治療に使用するための医薬の製造における、上記で定義した通りの式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

下記の実施例は、本発明を例示している。

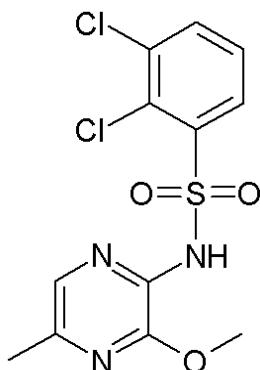
【実施例】

【0061】

実施例 1

2,3 - デクロロ - N - (3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル) - ベンゼンスルホンアミド

【化17】



水素化ナトリウム(0.1 g, 60%)を、1,2 - デメトキシエタン(3 ml)中の3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジンアミン(0.07 g)に、窒素下、室温で加えた。50 で1時間後、塩化 2,3 - デクロロベンゼンスルホニル(0.15 g)を加えた。30分間攪拌した後、5%の水性のクエン酸を加え、生成物を酢酸エチル(x 3)で抽出した。合わせた抽出物を飽和塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を蒸発させた。シリカでのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン / メタノール混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.08 g)。

m/e 346/8/350 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 11.27 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.60-7.55 (1H, br s), 7.58 (1H, t), 3.87 (3H, s), 2.28 (3H, s).

【0062】

実施例 2

10

20

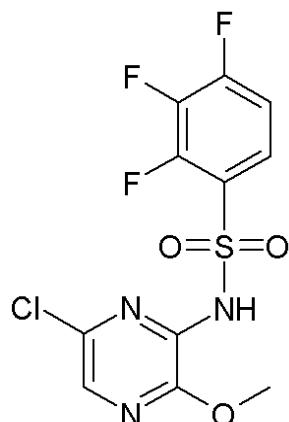
30

40

50

N - (6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2 , 3 , 4 - トリフルオロベンゼンスルホンアミド

【化18】



10

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.16g)と、塩化 2 , 3 , 4 - トリフルオロベンゼンスルホニル(0.25g)を用いて製造した。収量 0.08g。

m/e 352/4 ($M-1^+$, 100%).

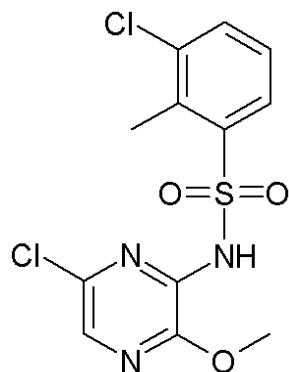
^1H NMR (D6-DMSO) 7.93-7.80 (1H, m), 7.89 (1H, s), 7.60-7.50 (1H, m), 3.91 (3H, s).

【0063】

実施例3

3 - クロロ - N - (6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド

【化19】



30

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.16g)と、塩化 3 - クロロ - 2 - メチルベンゼンスルホニル(0.23g)を用いて製造した。収量 0.15g。

m/e 346/8/50 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) 8.05 (1H, d), 7.85 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.47 (1H, t), 3.92 (3H, s), 2.66 (3H, s).

【0064】

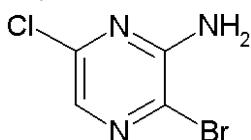
実施例4

2 , 3 - ジクロロ - N - (6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

a) 3 - プロモ - 6 - クロロ - 2 - ピラジンアミン

40

【化20】

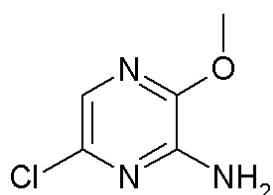


N - プロモスクシンアミド(6.9 g)を、0.5時間に渡って、還流している6 - クロロ - 2 - ピラジンアミン(5.0 g)のクロロホルム(200ml)中の溶液に、攪拌しながら滴下した。添加完了後、反応混合物を冷却し、水で洗浄し、蒸発させ、5 - プロモ - 6 - クロロ - 2 - ピラジンアミンと副題化合物の3 : 1の混合物を得る。これをシリカゲル・クロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタンで溶出することによって分離した。収量2.0 g。直接用いた。

【0065】

b) 6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン、および3 - プロモ - 6 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン

【化21】



20

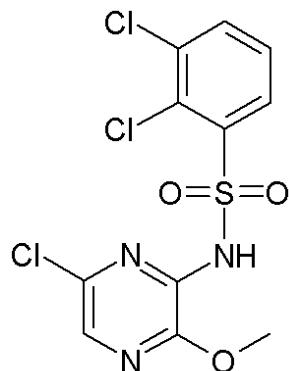
3 - プロモ - 6 - クロロ - 2 - ピラジンアミン(1.0 g)と、ナトリウム メトキシド(3ml, 25%メタノール溶液)と、メタノール(10ml)を、3時間還流した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルと塩水に溶解させた。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を蒸発させ、副題化合物との混合物(比 10 : 1)を得た。シリカゲル・クロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタンで溶出することによって精製した。収量0.5 g。これを直接用いた。

【0066】

c) 2,3 - ジクロロ - N - (6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホニアミド

30

【化22】



40

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.24 g)と、塩化 2,3 - ジクロロベンゼンスルホニル(0.32 g)を用いて製造した。収量0.24 g。

m/e 366/8/370/2 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.14 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.62 (1H, t), 3.91 (3H, s).

【0067】

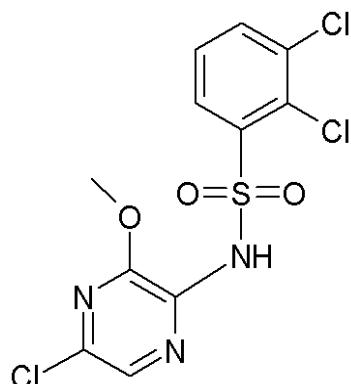
実施例5

2,3 - ジクロロ - N - (5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホン

50

アミド

【化23】



10

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジンアミン(0.1g)と、塩化2,3-ジクロロベンゼンスルホニル(0.15g)を用いて製造した。収量0.05g。

m/e 366/8/370/2 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) 8.15 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.58 (1H, t), 3.93 (3H, s).

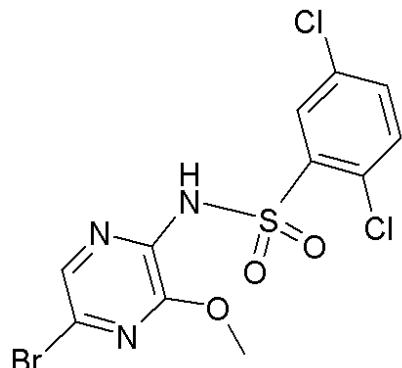
【0068】

20

実施例6

N-(5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化24】



30

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジンアミン(0.2g)と、塩化2,5-ジクロロベンゼンスルホニル(0.24g)を用いて製造した。収量0.14g。

m/e 410/2/4/6 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) 8.04 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.73 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 3.91 (3H, s).

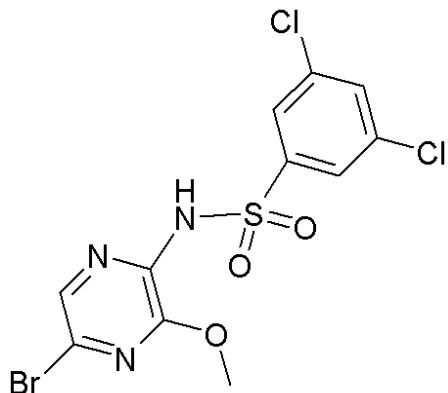
【0069】

40

実施例7

N-(5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-3,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化25】



10

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.2 g)と、塩化 3,5 - ジクロロベンゼンスルホニル(0.24 g)を用いて製造した。収量 0.012 g。

m/e 410/2/4/6 (M-1⁺, 100%).

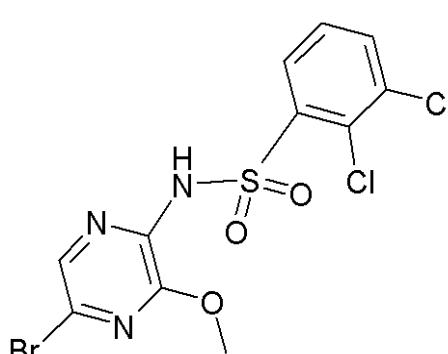
¹H NMR (D6-DMSO) 7.96-7.91 (4H, m), 3.93 (3H, s).

【0070】

実施例8
N - (5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2,3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

20

【化26】



30

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.1 g)と、塩化 2,3 - ジクロロベンゼンスルホニル(0.2 g)を用いて製造した。収量 0.045 g。

m/e 410/2/4/6 (M-1⁺, 100%).

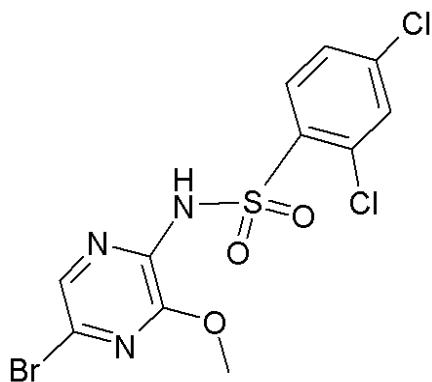
¹H NMR (D6-DMSO) 8.06 (1H, dd), 7.93 (1H, dd), 7.82 (1H, s), 7.57 (1H, t), 3.92 (3H, s).

【0071】

実施例9
N - (5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2,4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

40

【化27】



10

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.2 g)と、塩化 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニル(0.24 g)を用いて製造した。収量 0.059 g。

m/e 410/2/4/6 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.07 (1H, d), 7.85 (2H, d), 7.64 (1H, dd), 3.92 (3H, s).

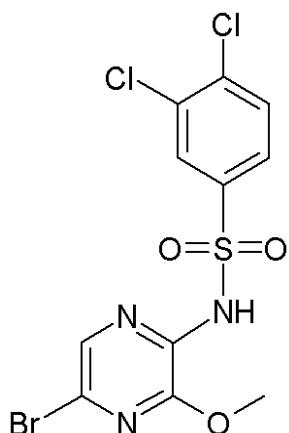
【0072】

実施例10

N - (5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

20

【化28】



30

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.15 g)と、塩化 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニル(0.15 g)を用いて製造した。収量 0.09 g。

m/e 410/2/4/6 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.14 (1H, s), 8.00-7.85 (3H, m), 3.94 (3H, s).

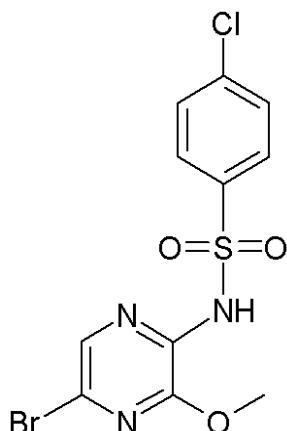
【0073】

実施例11

N - (5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 4 - クロロベンゼンスルホンアミド

40

【化29】



実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.1 g)と、塩化 4 - クロロベンゼンスルホニル(0.13 g)を用いて製造した。収量 0.13 g。

m/e 376/8/380 (M-1⁺, 100%).

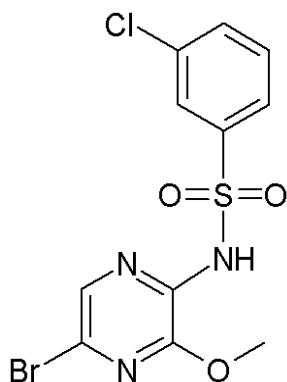
¹H NMR (D6-DMSO) 11.3 (1H, br s), 7.97 (2H, d), 7.91 (1H, s), 7.66 (2H, d), 3.93 (3H, s).

【0074】

実施例12

N - (5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 3 - クロロベンゼンスルホンアミド

【化30】



実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.1 g)と、塩化 3 - クロロベンゼンスルホニル(0.13 g)を用いて製造した。収量 0.14 g。

m/e 376/8/380 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.00-7.90 (3H, m), 7.75 (1H, d), 7.64 (1H, t), 3.94 (3H, s).

【0075】

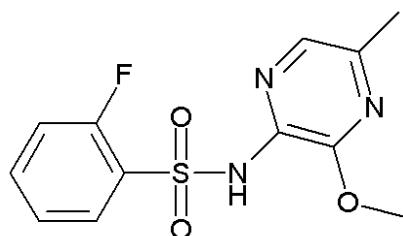
実施例13

N - (3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル) - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド

30

40

【化31】



実施例1の方法によって、3-メトキシ-5-メチル-2-ピラジンアミンと、塩化
2 - フルオロベンゼンスルホニルを用いて製造した。

m/e 298 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) 11.05 (1H, br s), 7.85-7.95 (1H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 3.90 (3H, s), 2.30 (3H, s).

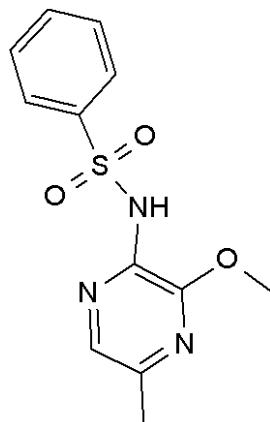
MP 150 ~ 152 .

【0076】

実施例14

N-(3-メトキシ-5-メチル-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化32】



実施例1の方法によって、3-メトキシ-5-メチル-2-ピラジンアミンと、塩化
ベンゼンスルホニルを用いて製造した。

MP 138 ~ 139 .

【0077】

実施例15

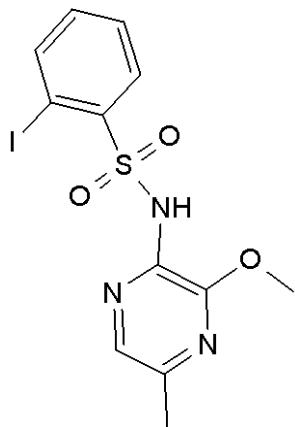
N-(3-メトキシ-5-メチル-2-ピラジニル)-2-ヨードベンゼンスルホンアミド

10

20

30

【化33】



10

実施例1の方法によって、3-メトキシ-5-メチル-2-ピラジンアミンと、塩化2-ヨードベンゼンスルホニルを用いて製造した。

¹H NMR (D6-DMSO) 10.75 (1H, br s), 8.05-8.15 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.30 (1H, dt), 3.90 (3H, s), 2.30 (3H, s).

MP 140 ~ 141 .

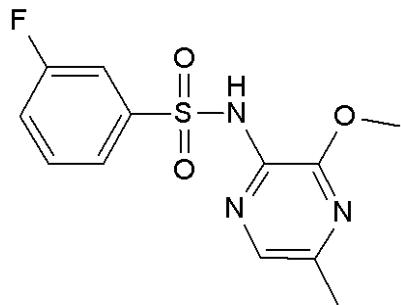
【0078】

20

実施例16

N-(3-メトキシ-5-メチル-2-ピラジニル)-3-フルオロベンゼンスルホニアミド

【化34】



30

実施例1の方法によって、3-メトキシ-5-メチル-2-ピラジンアミンと、塩化3-フルオロベンゼンスルホニルを用いて製造した。

MP 95 ~ 97 .

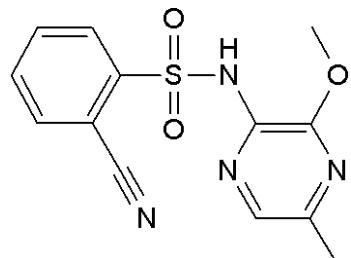
【0079】

実施例17

2-[[[3-メトキシ-5-メチル-2-ピラジニル]アミノ]スルホニル]ベンゾニトリル

40

【化35】



50

実施例 1 の方法によって、3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジンアミンと、塩化 2 - シアノベンゼンスルホニルを用いて製造した。

m/e 305 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) 8.15 (1H, dd), 8.05 (1H, dd), 7.85 (1H, dt), 7.80 (1H, dt), 7.60 (1H, s), 3.85 (3H, s), 2.30 (3H, s).

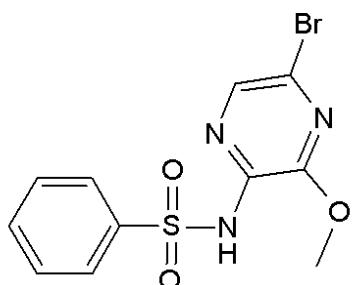
【0080】

実施例 1 8

N - (5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化36】

10



実施例 1 の方法(反応は室温で行った)によって、5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミンと、塩化 ベンゼンスルホニルを用いて製造した。 20

m/e 344 ($M+1^+$, 100%).

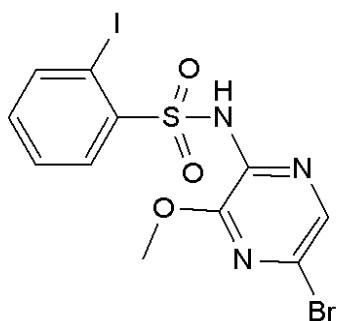
【0081】

実施例 1 9

N - (5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2 - ヨードベンゼンスルホンアミド

【化37】

30



実施例 1 の方法(反応は室温で行った)によって、5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミンと、塩化 2 - ヨードベンゼンスルホニルを用いて製造した。

m/e 470 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) 11.30 (1H, br s), 8.0-8.1 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.60 (1H, dt), 7.30 (1H, dt), 3.95 (3H, s). 40

【0082】

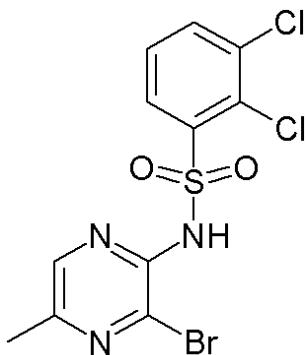
実施例 2 0

2 , 3 - ジクロロ - N - [3 - (2 - フラニルメトキシ) - 5 - メチル - 2 - ピラジニル]ベ

ンゼンスルホンアミド

a) N - (3 - ブロモ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル) - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化38】



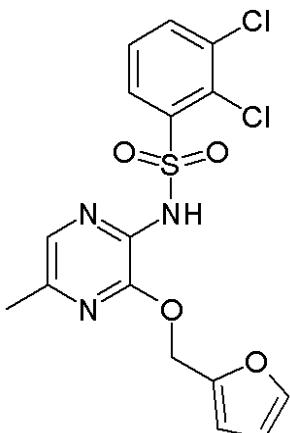
10

実施例1の方法によって、3 - プロモ - 5 - メチル - 2 - ピラジンアミン(0.84 g)と、塩化 2,3 - ジクロロベンゼンスルホニル(1.1 g)を用いて製造した。収量 0.92 g。

【0083】

b) 2,3 - ジクロロ - N - [3 - (2 - フラニルメトキシ) - 5 - メチル - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化39】



20

水素化ナトリウム(0.04 g, 油中 60% 分散)を、1,2 - ジメトキシエタン(1 mL)中のフルフリルアルコール(0.034 g)に加えた。5分後、N - (3 - プロモ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル) - 2,3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド(実施例20a)(0.1 g)を加え、混合物を40°で加熱した。16時間後、5%の水性のクエン酸(10 mL)を加え、混合物を酢酸エチル(2 × 50 mL)で抽出した。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、溶媒を蒸発させた。シリカゲルでクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタンで溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.02 g)。

m/e 412 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 11.33 (1H, br s), 8.01 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.62 (1H, br s), 7.54 (1H, t), 6.61-6.58 (1H, m), 6.50-6.45 (1H, m), 5.33 (2H, s), 2.32 (3H, s).

MP 127 ~ 129°.

【0084】

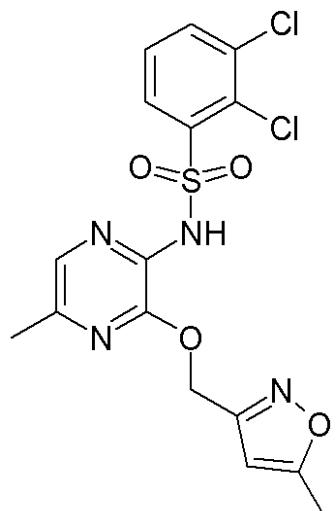
実施例21

2,3 - ジクロロ - N - [5 - メチル - 3 - (5 - メチル - 3 - イソオキサゾリルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

30

40

【化40】



10

実施例20の方法によって、(5 - メチル - 3 - イソオキサゾリル)メタノール(0.05 g)と、N - (3 - ブロモ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル) - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド(0.1 g)を用いて製造した。収量0.05 g。

m/e 429 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 11.39 (1H, br s), 8.03 (1H, d), 7.91 (1H, d), 7.64 (1H, br s), 7.47 (1H, t), 6.33 (1H, s), 5.37 (2H, s), 2.41 (3H, s), 2.29 (3H, s).

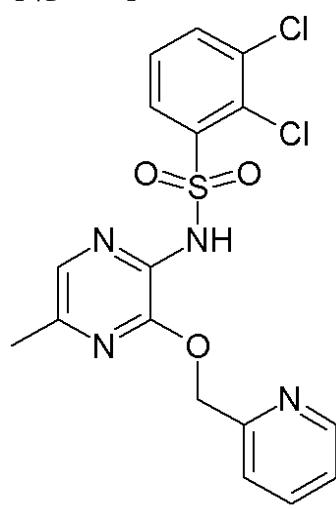
MP 155 ~ 156 .

【0085】

実施例22

2 , 3 - ジクロロ - N - [5 - メチル - 3 - (2 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化41】



30

実施例20の方法によって、ピリジン - 2 - メタノール(0.05 g)と、N - (3 - ブロモ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル) - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド(0.1 g)を用いて製造した。収量0.07 g。

m/e 425 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.57-8.54 (1H, m), 8.05 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.83 (1H, dt), 7.65-7.50 (2H, m), 7.56 (1H, t), 7.35-7.30 (1H, m), 5.44 (2H, s), 2.26 (3H, s).

【0086】

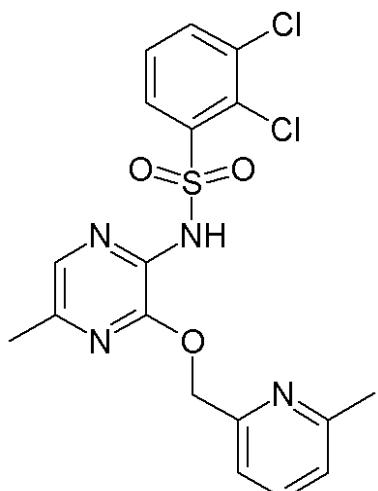
実施例23

2 , 3 - ジクロロ - N - [5 - メチル - 3 - (6 - メチル - 2 - ピリジニルメトキシ) - 2 -

40

50

ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド
【化42】



10

実施例20の方法によって、6-メチルピリジン-2-メタノール(0.05g)と、N-(3-プロモ-5-メチル-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド(0.1g)を用いて製造した。収量0.023g。

m/e 439 (M+1⁺, 100%).

20

¹H NMR (D6-DMSO) 8.05 (1H, dd), 7.89 (1H, dd), 7.70 (1H, t), 7.59 (1H, br s), 7.54 (1H, t), 7.34 (1H, d), 7.19 (1H, d), 5.39 (2H, s), 2.47 (3H, s), 2.26 (3H, s).

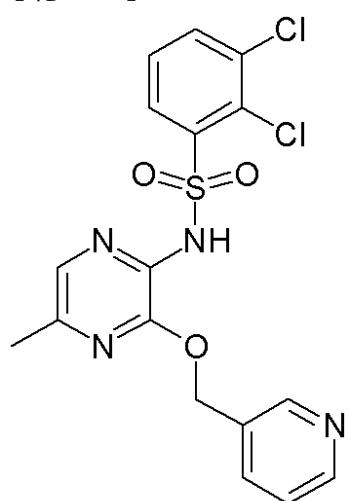
MP 164~165.

【0087】

実施例24

2,3-ジクロロ-N-[5-メチル-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化43】



30

実施例20の方法によって、ピリジン-3-メタノール(0.05g)と、N-(3-プロモ-5-メチル-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド(0.1g)を用いて製造した。収量0.023g。

m/e 425 (M+1⁺, 100%).

40

¹H NMR (D6-DMSO) 8.74 (1H, d), 8.55 (1H, dd), 8.03 (1H, dd), 7.95-7.85 (2H, m), 7.59 (1H, br s), 7.54 (1H, t), 7.42 (1H, dd), 5.41 (2H, s), 2.29 (3H, s).

MP 160~161.

50

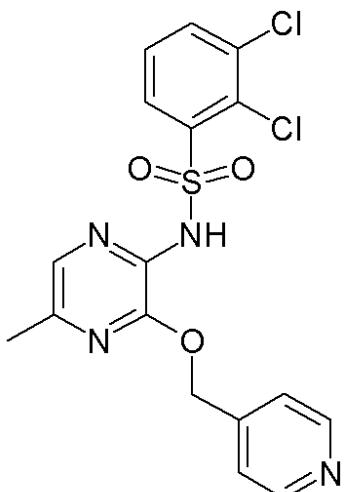
【0088】

実施例25

2,3-ジクロロ-N-[5-メチル-3-(4-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]

ベンゼンスルホンアミド

【化44】



10

実施例20の方法によって、ピリジン-4-メタノール(0.05g)と、N-(3-ブロモ-5-メチル-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド(0.1g)を用いて製造した。収量0.009g。

m/e 425 ($M+1^+$, 100%). $^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) 8.57 (2H, d), 8.05 (1H, dd), 7.89 (1H, dd), 7.60 (1H, s), 7.

55 (1H, t), 7.50 (2H, d), 5.43 (2H, s), 2.26 (3H, s).

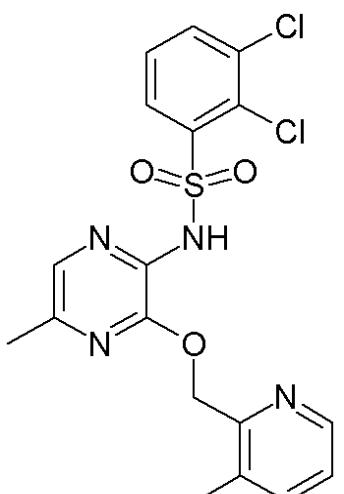
MP 183~184 .

【0089】

実施例26

2,3-ジクロロ-N-[5-メチル-3-(3-メチル-2-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化45】



30

実施例20の方法によって、3-メチルピリジン-2-メタノール(0.05g)と、N-(3-ブロモ-5-メチル-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド(0.1g)を用いて製造した。収量0.021g。

m/e 439 ($M+1^+$, 100%). $^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) 8.36 (1H, d), 8.05 (1H, dd), 7.83 (1H, dd), 7.64 (1H, d), 7

40

50

.60 (1H, br s), 7.49 (1H, t), 7.31 (1H, dd), 5.40 (2H, s), 2.33 (3H, s), 2.29 (3H, s).

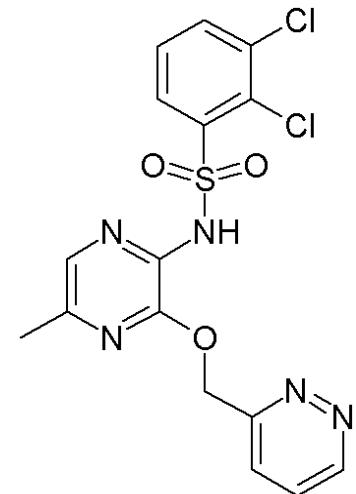
MP 137~138 .

【0090】

実施例27

2,3-ジクロロ-N-[5-メチル-3-(3-ピリダジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化46】



10

20

実施例20の方法によって、ピリダジン-3-メタノール(0.1g)と、N-(3-プロモ-5-メチル-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド(0.15g)を用いて製造した。収量0.038g。

m/e 424 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 11.47 (1H, br s), 9.21 (1H, dd), 8.05 (1H, dd), 8.00-7.95 (1H, m), 7.88 (1H, d), 7.80-7.75 (1H, m), 7.62 (1H, br s), 7.54 (1H, t), 5.65 (2H, s), 2.27 (3H, s).

MP 119~124 .

30

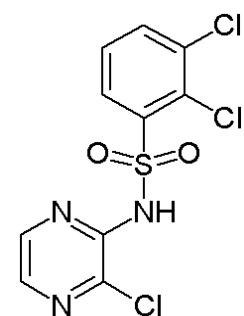
【0091】

実施例28

2,3-ジクロロ-N-[3-(2-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

a) 2,3-ジクロロ-N-(3-クロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化47】



40

N,N-ジメチルホルムアミド(50ml)中の、2,3-ジクロロピラジン(2.6g)と、2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド(4.0g)と、炭酸カリウム(10.0g)を、75で加熱した。16時間後、5%の水性のクエン酸(30ml)を加え、混合物を酢酸エチル(2×100ml)で抽出した。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混

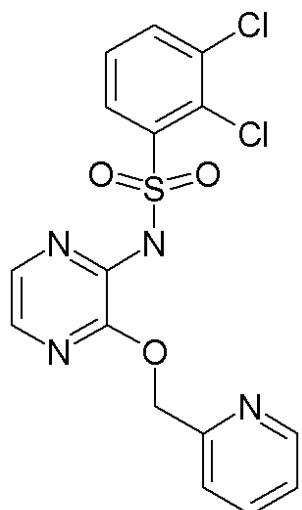
50

合物で溶出し、表題化合物を得た(1.5 g)。

【0092】

b) 2,3-ジクロロ-N-[3-(2-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化48】



10

水素化ナトリウム(0.05 g, 油中60%分散)を、1,2-ジメトキシエタン(3.0 ml)中のピリジン-2-メタノール(0.088 g)に加えた。5分後、2,3-ジクロロ-N-(3-クロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(0.1 g)を加え、混合物を70度で加熱した。4時間後、5%の水性のクエン酸(1.0 ml)を加え、混合物を酢酸エチル(2×5.0 ml)で抽出した。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.06 g)。

m/e 411 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.57 (1H, d), 8.13 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.90-7.75 (2H, m), 7.75-7.65 (1H, m), 7.65-7.55 (2H, m), 7.40-7.30 (1H, m), 5.49 (2H, s).

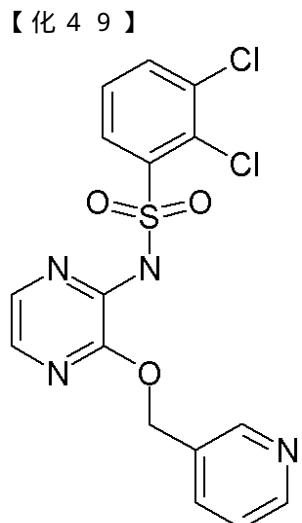
MP 167~168 .

30

【0093】

実施例29
2,3-ジクロロ-N-[3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化49】



40

実施例28の方法によって、ピリジン-3-メタノール(0.09 g)と、2,3-ジクロロ-N-(3-クロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(0.1 g)を用いて製造

50

した。収量 0.042 g。

m/e 409 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.70 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.28 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.70-7.67 (2H, m), 7.61 (1H, d), 7.40-7.35 (2H, m), 5.45 (2H, s).

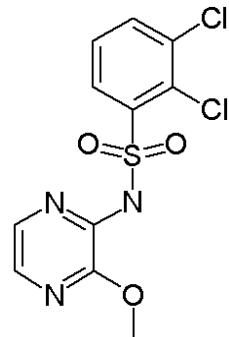
MP 138~139 .

【0094】

実施例 30

2,3-ジクロロ-N-(3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化50】



10

2,3-ジクロロ-N-(3-クロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例 28a)(0.2 g)の、10% ナトリウム メトキシド-メタノール(10 mL)溶液を85で加熱した。4時間後、5% の水性のクエン酸(50 mL)を加え、混合物を酢酸エチル(2×150 mL)で抽出した。合わせた抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.12 g)。

20

m/e 334 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 11.54 (1H, br s), 8.10 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.85-7.75 (1H, m), 7.70-7.55 (1H, m), 7.59 (1H, t), 3.90 (3H, s).

MP 183~184 .

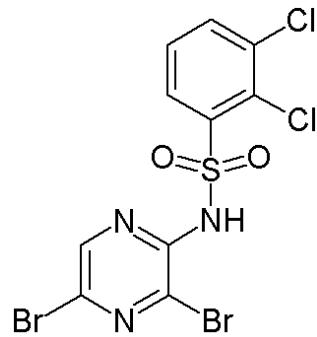
【0095】

実施例 31

30

N-[5-ブロモ-3-(2-ピラジニルメトキシ)-2-ピラジニル]-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド

a) 2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジブロモ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド
【化51】



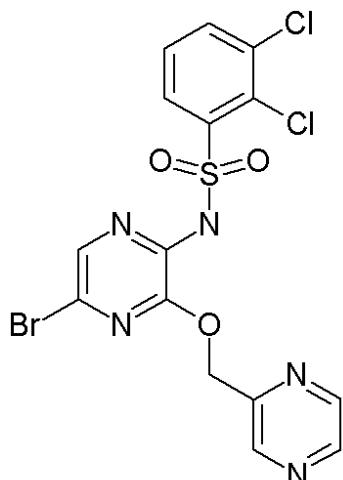
40

実施例 1 の方法(反応は室温で行った)によって、3,5-ジブロモ-2-ピラジンアミン(2.9 g)と、塩化 2,3-ジクロロベンゼンスルホニル(2.8 g)を用いて製造した。収量 4.4 g。

【0096】

b) N-[5-ブロモ-3-(2-ピラジニルメトキシ)-2-ピラジニル]-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化52】



10

水素化ナトリウム(0.05 g, 油中60%分散)を、1,2-ジメトキシエタン(3 ml)中のピラジン-2-メタノール(0.04 g)に加えた。5分後、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジブロモ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(0.12 g)を加えた。0.5時間後、5%の水性のクエン酸(10 ml)を加え、混合物を酢酸エチル(2×30 ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.06 g)。

20

m/e 489 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 9.00 (1H, s), 8.66 (2H, s), 8.08 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.91 (1H, s), 7.56 (1H, t), 5.53 (2H, s).

MP 207~209.

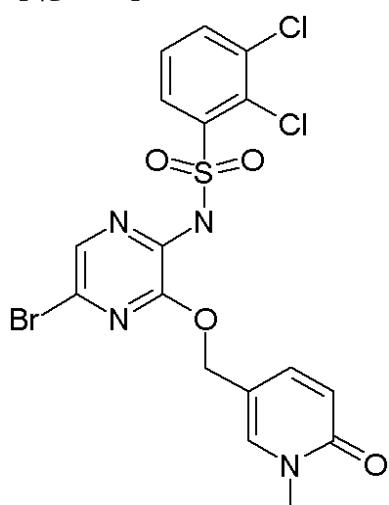
【0097】

実施例32

N-[5-ブロモ-3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化53】

30



40

実施例31の方法によって、5-ヒドロキシメチル-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン(0.1 g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジブロモ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(0.16 g)を用いて製造した。収量0.035 g。

m/e 521 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.04 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.90-7.87 (2H, m), 7.60-7.50 (2H, m), 6.42 (1H, d), 5.10 (2H, s), 3.41 (3H, s).

50

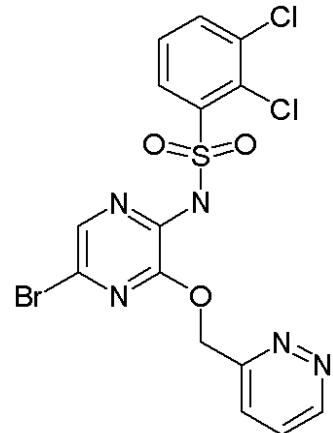
MP 169 ~ 170 .

【0098】

実施例33

N - [5 - ブロモ - 3 - (3 - ピリダジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロ
ロベンゼンスルホンアミド

【化54】



10

実施例31の方法によって、ピリダジン - 3 - メタノール(0.07 g)と、2 , 3 - ジクロ
ロ口口 - N - (3 , 5 - ジブロモ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(0.15 g)を用
いて製造した。収量0.06 g。

20

m/e 489 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 9.23 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.99 (1H, dd), 7.92 (1H, dd),
7.91 (1H, s), 7.80 (1H, dd), 7.56 (1H, t), 5.67 (2H, s).

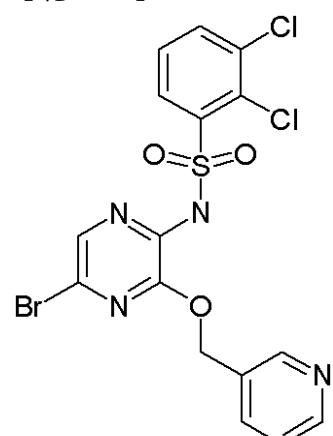
MP 115 ~ 120 .

【0099】

実施例34

N - [5 - ブロモ - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロ
ロベンゼンスルホンアミド

【化55】



30

実施例31の方法によって、ピリジン - 3 - メタノール(0.44 g)と、2 , 3 - ジクロ
ロ - N - (3 , 5 - ジブロモ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(1.0 g)を用いて
製造した。収量0.6 g。

40

m/e 491 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.78 (1H, d), 8.58 (1H, dd), 8.06 (1H, d), 7.99 (1H, dt), 7.
.91 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.55-7.50 (1H, m), 5.44 (2H, s).

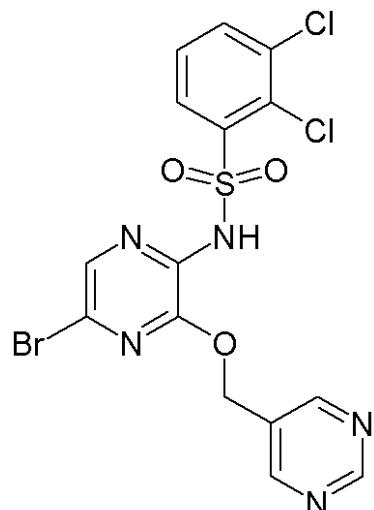
MP 204 ~ 206 .

【0100】

50

実施例 3 5

N - [5 - ブロモ - 3 - (5 - ピリミジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロ
ロベンゼンスルホンアミド
【化 5 6】



10

実施例 3 1 の方法によって、ピリミジン - 5 - メタノール(0.035 g)と、2 , 3 - ジ
クロロ - N - (3 , 5 - ジブロモ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(0.16 g)を
用いて製造した。収量 0.028 g。

m/e 490 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 9.21 (1H, s), 9.02 (2H, s), 8.07 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7
.91 (1H, s), 7.56 (1H, t), 5.45 (2H, s).

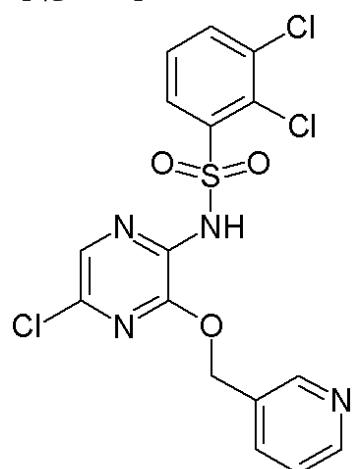
MP 208 ~ 209 .

【0101】

実施例 3 6

N - [5 - クロロ - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロ
ロベンゼンスルホンアミド

【化 5 7】



30

実施例 3 1 の方法によって、ピリジン - 3 - メタノール(0.13 g)と、2 , 3 - ジクロ
ロ - N - (3 , 5 - ジクロロ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例 7 4)(0.
3 g)を用いて製造した。収量 0.19 g。

m/e 447 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.78 (1H, s), 8.59 (1H, dd), 8.06 (1H, dd), 7.96 (1H, dt),
7.91 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.47 (1H, dd), 5.44 (2H, s).

MP 200 ~ 204 .

40

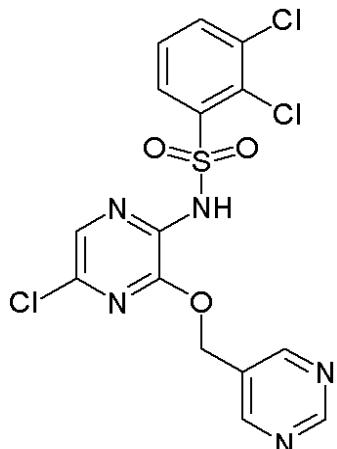
50

【0102】

実施例37

N-[5-クロロ-3-(5-ピリミジニルメトキシ)-2-ピラジニル]-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化58】



10

実施例31の方法によって、ピリミジン-5-メタノール(0.035g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.07g)を用いて製造した。収量0.015g。

20

m/e 448 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 9.21 (1H, s), 9.02 (2H, s), 8.08 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.86 (1H, s), 7.56 (1H, t), 5.46 (2H, s).

MP 205~206.

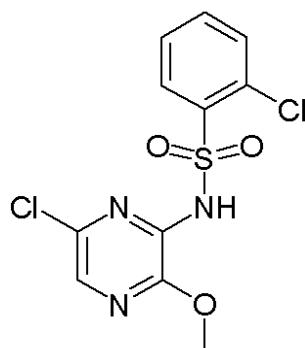
20

【0103】

実施例38

2-クロロ-N-(6-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化59】



30

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、6-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジンアミン(0.1g)と、塩化2-クロロベンゼンスルホニル(0.13g)を用いて製造した。収量0.11g。

40

m/e 332 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.15 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.70-7.50 (3H, m), 3.91 (3H, s).

MP 172~173.

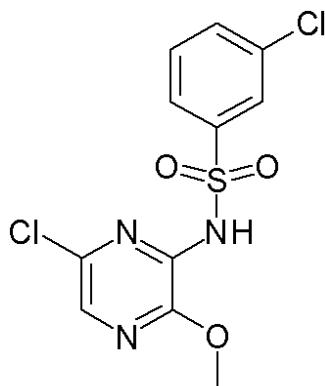
40

【0104】

実施例39

3-クロロ-N-(6-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化60】



10

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、6-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジンアミン(0.1g)と、塩化3-クロロベンゼンスルホニル(0.13g)を用いて製造した。収量0.14g。

m/e 332 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.05 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 7.90 (1H, s), 7.76 (1H, dd), 7.65 (1H, t) 3.92 (3H, s).

MP 126~127.

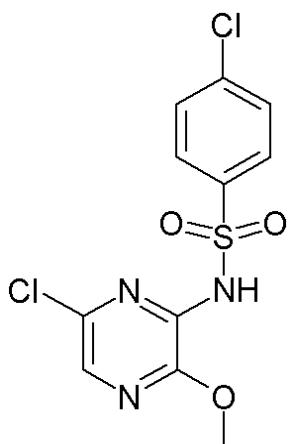
【0105】

20

実施例40

4-クロロ-N-(6-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化61】



30

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、6-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジンアミン(0.1g)と、塩化4-クロロベンゼンスルホニル(0.13g)を用いて製造した。収量0.13g。

m/e 332 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 7.99 (2H, dt), 7.89 (1H, s), 7.70 (2H, dt), 3.92 (3H, s).

40

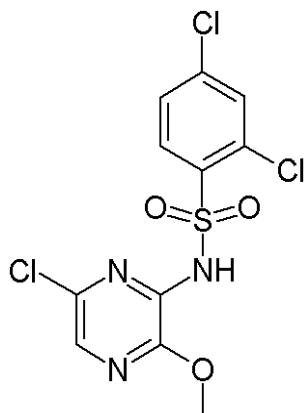
MP 174~175.

【0106】

実施例41

N-(6-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化62】



10

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、6-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジンアミン(0.05g)と、塩化2,4-ジクロロベンゼンスルホニル(0.1g)を用いて製造した。収量0.07g。

m/e 368 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.13 (1H, d), 7.86 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.70 (1H, dd), 3.91 (3H, s).

MP 189~190.

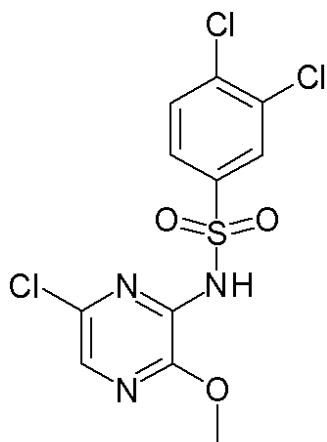
【0107】

20

実施例42

N-(6-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-3,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化63】



30

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、6-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジンアミン(0.05g)と、塩化3,4-ジクロロベンゼンスルホニル(0.09g)を用いて製造した。収量0.08g。

m/e 368 (M-1⁺, 100%).

40

¹H NMR (D6-DMSO) 8.21 (1H, s), 7.93-7.90 (3H, m), 3.92 (3H, s).

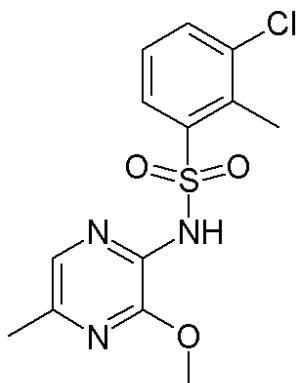
MP 176~177.

【0108】

実施例43

3-クロロ-N-(3-メトキシ-5-メチル-2-ピラジニル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド

【化64】



10

実施例1の方法によって、3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジンアミン(0.1 g)と、塩化 3 - クロロ - 2 - メチルベンゼンスルホニル(0.19 g)を用いて製造した。収量 0.08 g。

m/e 328 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 11.09 (1H, br s), 7.95 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.54 (1H, br s), 7.41 (1H, t), 3.88 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.27 (3H, s).

MP 133 ~ 135 .

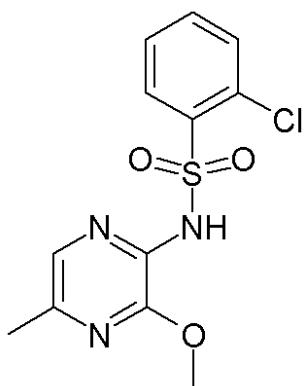
【0109】

20

実施例44

2 - クロロ - N - (3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化65】



30

実施例1の方法によって、3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジンアミン(0.1 g)と、塩化 2 - クロロベンゼンスルホニル(0.15 g)を用いて製造した。

収量 0.06 g。

m/e 314 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 11.07 (1H, br s), 8.06 (1H, d), 7.69-7.46 (4H, m), 3.90 (3H, s), 2.24 (3H, s).

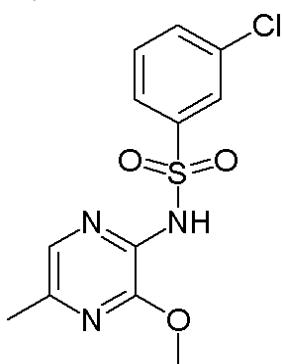
40

【0110】

実施例45

3 - クロロ - N - (3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化66】



10

実施例1の方法によって、3-メトキシ-5-メチル-2-ピラジンアミン(0.1g)と、塩化4-クロロベンゼンスルホニル(0.18g)を用いて製造した。

収量0.042g。

m/e 314 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 10.89 (1H, br s), 7.97 (1H, d), 7.92 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.65-7.58 (2H, m), 3.90 (3H, s), 2.29 (3H, s).

MP 123~125.

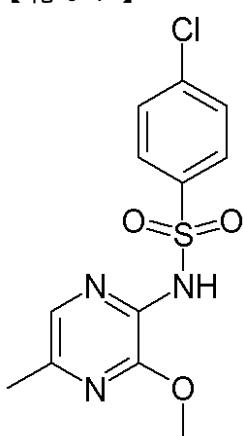
【0111】

実施例46

20

4-クロロ-N-(3-メトキシ-5-メチル-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化67】



30

実施例1の方法によって、3-メトキシ-5-メチル-2-ピラジンアミン(0.1g)と、塩化4-クロロベンゼンスルホニル(0.18g)を用いて製造した。

収量0.06g。

m/e 314 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 10.83 (1H, br s), 7.96 (2H, d), 7.65 (2H, d), 7.60 (1H, s), 3.88 (3H, s), 2.28 (3H, s).

40

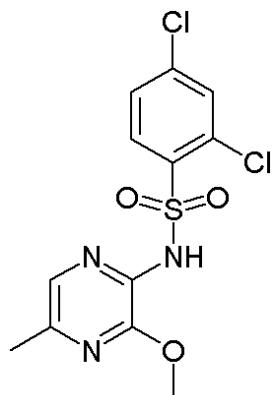
MP 155~156.

【0112】

実施例47

2,4-ジクロロ-N-(3-メトキシ-5-メチル-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化68】



10

実施例1の方法によって、3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジンアミン(0.1 g)と、塩化 2 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニル(0.21 g)を用いて製造した。
収量 0.041 g。

m/e 348 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.05 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.54 (1H, br s), 3.87 (3H, s), 2.27 (3H, s).

MP 135 ~ 136 .

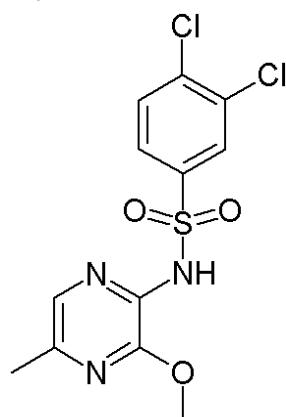
【0113】

20

実施例48

3 , 4 - ジクロロ - N - (3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化69】



30

実施例1の方法によって、3 - メトキシ - 5 - メチル - 2 - ピラジンアミン(0.1 g)と、塩化 3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニル(0.21 g)を用いて製造した。
収量 0.046 g。

m/e 348 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 10.97 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.91 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 7.63 (1H, s), 3.89 (3H, s), 2.27 (3H, s).

MP 148 ~ 149 .

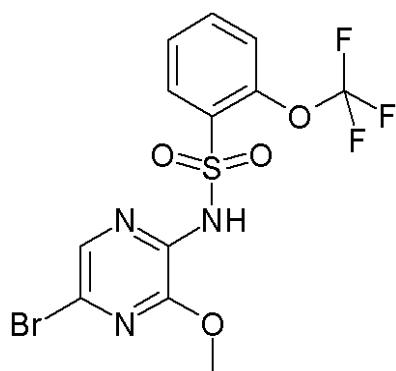
【0114】

40

実施例49

N - (5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2 - トリフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド

【化70】



10

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジンアミン(0.1g)と、塩化2-トリフルオロメトキシンスルホニルホニル(0.13g)を用いて製造した。収量0.097g。

m/e 428 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.03 (1H, dd), 7.87 (1H, s), 7.82-7.74 (1H, m), 7.60-7.52 (2H, m), 3.92 (3H, s).

MP 156~157.

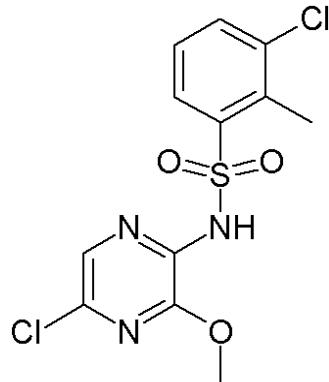
【0115】

実施例50

20

3-クロロ-N-(5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド

【化71】



30

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジンアミン(0.1g)と、塩化3-クロロ-2-メチルベンゼンスルホニルホニル(0.15g)を用いて製造した。収量0.085g。

m/e 346 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.17 (1H, d), 7.69 (1H, br s), 7.64 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.30 (1H, t), 4.04 (3H, s), 2.73 (3H, s).

40

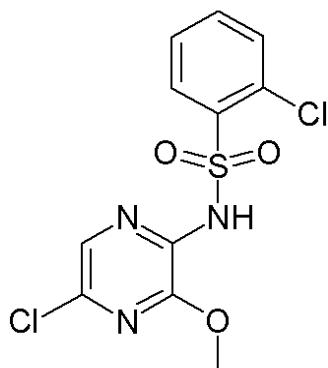
MP 150~152.

【0116】

実施例51

2-クロロ-N-(5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化72】



10

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジンアミン(0.1g)と、塩化2-クロロベンゼンスルホニル(0.13g)を用いて製造した。収量0.082g。

m/e 332 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.33 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.64-7.62 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.50-7.42 (2H, m), 4.04 (3H, s).

MP 190~192.

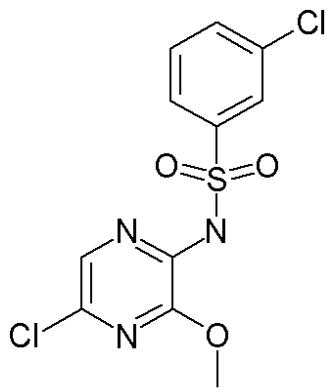
【0117】

実施例52

20

3-クロロ-N-(5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化73】



30

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジンアミン(0.1g)と、塩化3-クロロベンゼンスルホニル(0.13g)を用いて製造した。収量0.095g。

m/e 332 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.14 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.68-7.53 (2H, m), 7.46 (1H, t), 4.02 (3H, s).

MP 129~130.

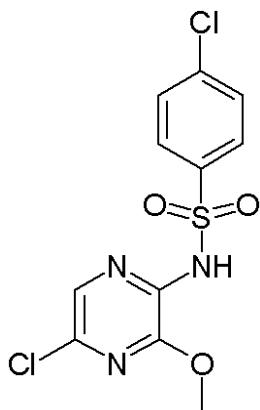
40

【0118】

実施例53

4-クロロ-N-(5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化74】



10

実施例1の方法(反応は室温で製造した)によって、5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジンアミン(0.1g)と、塩化4-クロロベンゼンスルホニル(0.13g)によって製造した。収量0.05g。

m/e 332 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.07 (2H, d), 7.75 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.49 (2H, d), 4.02 (3H, s).

MP 179~180.

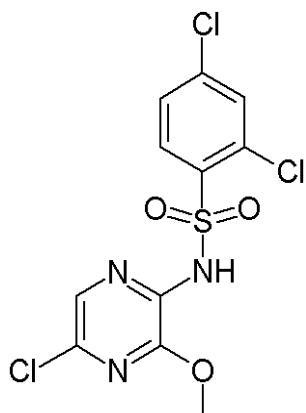
【0119】

20

実施例54

N-(5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化75】



30

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジンアミン(0.1g)と、塩化2,4-ジクロロベンゼンスルホニル(0.13g)によって製造した。収量0.045g。

m/e 368 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.27 (1H, d), 7.78 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.43 (1H, d), 4.05 (3H, s).

MP 170~171.

【0120】

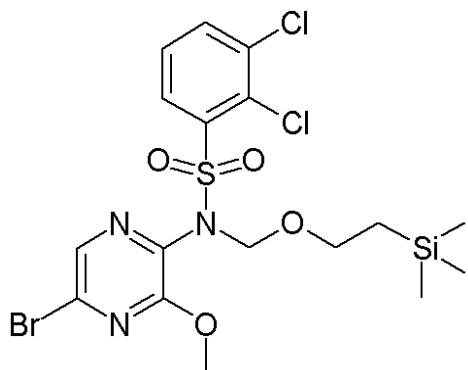
40

実施例55

2,3-ジクロロ-N-[3-メトキシ-5-(4-モルホリニル)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

a) N-(5-プロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロ-N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルベンゼンスルホンアミド

【化76】



10

ジクロロメタン(50ml)中の、N-(5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド(実施例8)(0.40g)と、ジイソプロピルエチルアミン(0.26g)と、[2-(クロロメトキシ)エチル]トリメチルシラン(0.25g)を、室温で攪拌した。2時間後、溶液を水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.40g)。

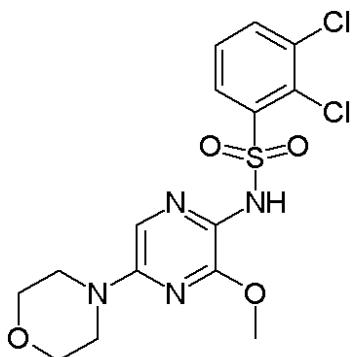
¹H NMR (CDCl₃) 8.09 (1H, s), 7.96 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.29 (1H, t), 5.24 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.77-3.73 (2H, m), 0.86-0.82 (2H, m), 0.00 (9H, s).

【0121】

20

b) 2,3-ジクロロ-N-[3-メトキシ-5-(4-モルホリニル)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化77】



30

アセトニトリル(10ml)中の、N-(5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロ-N-[{2-(トリメチルシラニル)エトキシ}メチル]ベンゼンスルホンアミド(0.30g)と、モルホリン(0.45g)を、50°で加熱した。16時間後、溶液を蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、SEM基が結合した表題化合物を白色の固体として得た。固体をトリフルオロ酢酸(5.0ml)とジクロロメタン(5.0ml)に溶解させた。2時間後、溶液を蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.06g)。

40

m/e 417 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.17 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.41 (1H, s), 7.34 (1H, t), 7.16 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.80-3.75 (4H, m), 3.40-3.35 (4H, m).

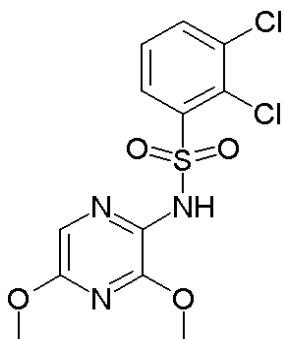
MP 167~168°.

【0122】

実施例56

2,3-ジクロロ-N-[3,5-ジメトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化78】



10

メタノール性 ナトリウム メトキシド(10ml, 0.5M 溶液)中のN-(5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロ-N-[{2-(トリメチルシラニル)エトキシ}メチル]ベンゼンスルホンアミド(0.30g)を室温で搅拌した。16時間後、溶液を蒸発乾固し、ジクロロメタン(10ml)とトリフルオロ酢酸(10ml)を加えた。2時間後、混合物を蒸発乾固し、ジクロロメタンを加え、無機塩を濾過によって除いた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.1g)。

m/e 364 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ 8.21 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.37 (1H, t), 7.26 (1H, s), 3.98 (3H, s), 3.87 (3H, s).

20

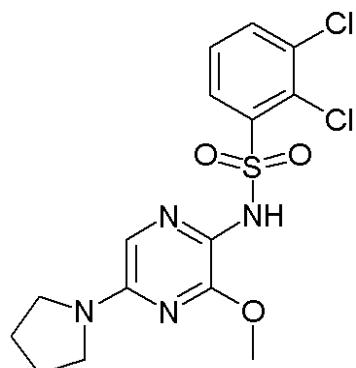
MP 138~139 .

【0123】

実施例57

2,3-ジクロロ-N-[3-メトキシ-5-(1-ピロリニル)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化79】



30

実施例55の方法によって、ピロリジン(0.4g)と、N-(5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロ-N-[{2-(トリメチルシラニル)エトキシ}メチル]ベンゼンスルホンアミド(0.3g)を用いて製造した。

収量0.045g.

40

m/e 403 ($M+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ 8.08 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.21 (1H, s), 6.99 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.40-3.35 (4H, m), 2.00-1.95 (4H, m).

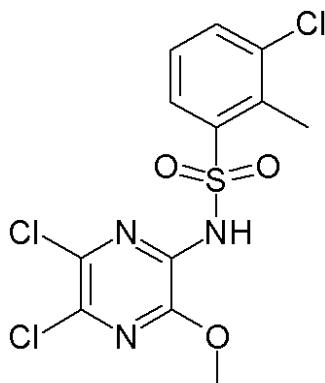
MP 179~180 .

【0124】

実施例58

3-クロロ-N-(5,6-ジクロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド

【化 8 0】



10

実施例 1 の方法(反応は室温で行った)によって、5, 6 - ジクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.1 g)と、塩化 3 - クロロ - 2 - メチルベンゼンスルホニル(0.14 g)を用いて製造した。収量 0.13 g。

m/e 381 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.25 (1H, d), 7.65 (1H, br s), 7.62 (1H, d), 7.35 (1H, t), 4.04 (3H, s), 2.73 (3H, s).

MP 177 ~ 178 .

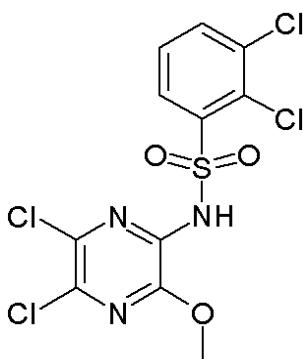
【0 1 2 5】

20

実施例 5 9

2, 3 - ジクロロ - N - (5, 6 - ジクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化 8 1】



30

実施例 1 の方法(反応は室温で行った)によって、5, 6 - ジクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.1 g)と、塩化 2, 3 - ジクロロベンゼンスルホニル(0.15 g)を用いて製造した。収量 0.12 g。

m/e 402 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.31 (1H, d), 7.81 (1H, br s), 7.72 (1H, d), 7.45 (1H, t), 4.05 (3H, s).

MP 172 ~ 173 .

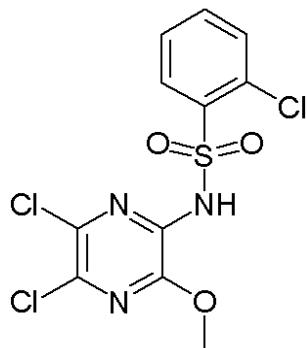
40

【0 1 2 6】

実施例 6 0

2 - クロロ - N - (5, 6 - ジクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化 8 2】



10

実施例 1 の方法(反応は室温で行った)によって、5,6 - ジクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.1 g)と、塩化 2 - クロロベンゼンスルホニル(0.13 g)を用いて製造した。収量 0.096 g。

m/e 367 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.39 (1H, d), 7.79 (1H, br s), 7.58-7.45 (3H, m), 4.04 (3H, s).

MP 217 ~ 218 .

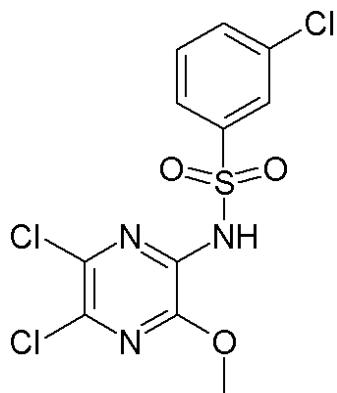
【0127】

実施例 6 1

3 - クロロ - N - (5,6 - ジクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホン
アミド

20

【化 8 3】



30

実施例 1 の方法(反応は室温で行った)によって、5,6 - ジクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.1 g)と、塩化 3 - クロロベンゼンスルホニル(0.13 g)を用いて製造した。収量 0.047 g。

m/e 367 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.19 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.59 (1H, br s), 7.50 (1H, t), 4.02 (3H, s).

MP 171 ~ 172 .

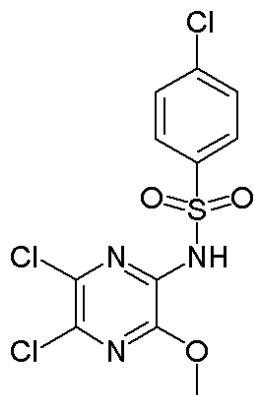
40

【0128】

実施例 6 2

4 - クロロ - N - (5,6 - ジクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホン
アミド

【化 8 4】



10

実施例 1 の方法(反応は室温で行った)によって、5, 6 - デクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.1 g)と、塩化 4 - クロロベンゼンスルホニル(0.13 g)を用いて製造した。収量 0.09 g。

m/e 367 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.11 (2H, d), 7.57 (1H, br s), 7.50 (2H, d), 4.02 (3H, s).

MP 186 ~ 187 .

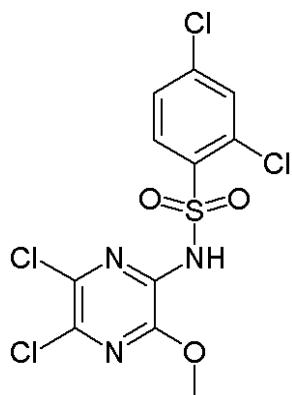
【0129】

実施例 6 3

20

2, 4 - デクロロ - N - (5, 6 - デクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホニアミド

【化 8 5】



30

実施例 1 の方法(反応は室温で行った)によって、5, 6 - デクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.1 g)と、塩化 2, 4 - デクロロベンゼンスルホニル(0.15 g)を用いて製造した。収量 0.076 g。

m/e 402 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.30 (1H, d), 7.76 (1H, br s), 7.50 (1H, s), 7.48 (1H, d), 4.05 (3H, s).

40

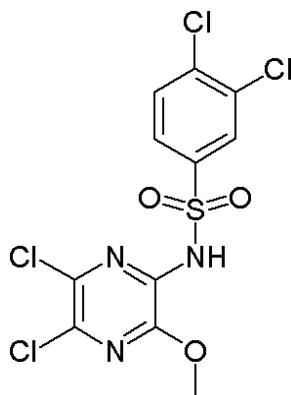
MP 171 ~ 172 .

【0130】

実施例 6 4

3, 4 - デクロロ - N - (5, 6 - デクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホニアミド

【化 8 6】



10

実施例 1 の方法(反応は室温で行った)によって、5, 6 - ジクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.1 g)と、塩化 3, 4 - ジクロロベンゼンスルホニル(0.15 g)を用いて製造した。収量 0.11 g。

m/e 402 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.30 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.58 (1H, br s), 4.03 (3H, s).

MP 189 ~ 191 .

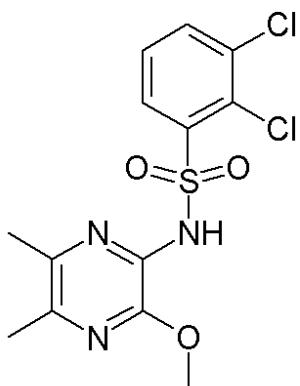
【0 1 3 1】

20

実施例 6 5

2, 3 - ジクロロ - N - (3 - メトキシ - 5, 6 - ジメチル - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化 8 7】



30

実施例 1 の方法によって、3 - メトキシ - 5, 6 - ジメチル - 2 - ピラジンアミン(0.07 g)と、塩化 2, 3 - ジクロロベンゼンスルホニル(0.12 g)を用いて製造した。収量 0.04 g。

m/e 360 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.32 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.39 (1H, t), 3.95 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.14 (3H, s).

MP 165 ~ 166 .

【0 1 3 2】

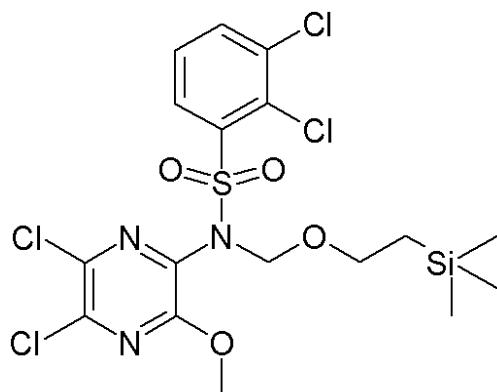
40

実施例 6 6

2, 3 - ジクロロ - N - (6 - クロロ - 3, 5 - ジメトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

a) 2, 3 - ジクロロ - N - (5, 6 - ジクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - N - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル } ベンゼンスルホンアミド

【化 8 8】



10

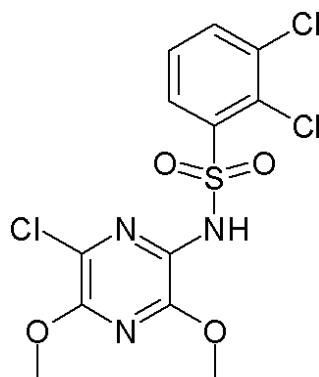
ジクロロメタン(20ml)中の2,3-ジクロロ-N-(5,6-ジクロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(0.68g)の溶液に、攪拌しながら、トリエチルアミン(0.491ml)を加え、次に塩化2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(0.328g)を加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(3×20ml)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、副題化合物を白色の固体として得た(0.74g)。

¹H NMR (CDCl₃) 8.02 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.34 (1H, t), 5.22 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.73 (2H, dd), 0.91-0.79 (2H, m), -0.03 (9H, s). 20

【0133】

b) 2,3-ジクロロ-N-(6-クロロ-3,5-ジメトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化 8 9】



30

2,3-ジクロロ-N-(5,6-ジクロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル)ベンゼンスルホンアミド(0.10g)を、メタノール(1.0ml)に溶解し、メタノール中のナトリウムメトキシド(0.1ml, 25%メタノール溶液)を加えた。反応物を室温で30分間攪拌し、濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸(2.0ml)に溶解し、室温で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.028g)。

m/e 397 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.26 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.41 (1H, t), 7.41 (1H, br s), 4.02 (3H, s), 3.91 (3H, s).

MP 163~165.

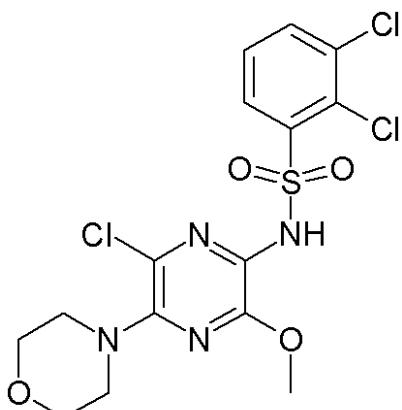
【0134】

実施例 67

2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-3-メトキシ-5-(4-モルホリニル)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

50

【化90】



10

2,3-ジクロロ-N-[5,6-ジクロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル]-N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ベンゼンスルホンアミド(実施例66a)(0.10g)をTHF(1.0ml)に溶解し、THF(0.1ml)中のモルホリン(0.05g)の溶液を加えた。反応物を室温で30分間攪拌し、濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸(2.0ml)とジクロロメタン(2.0ml)に溶解し、室温で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.042g)。

m/e 452 (M-1⁺, 100%).

20

¹H NMR (CDCl₃) 8.28 (1H, dd), 7.69 (1H, dd), 7.49 (1H, br s), 7.43 (1H, t), 3.96 (3H, s), 3.79 (4H, dd), 3.28 (4H, dd).

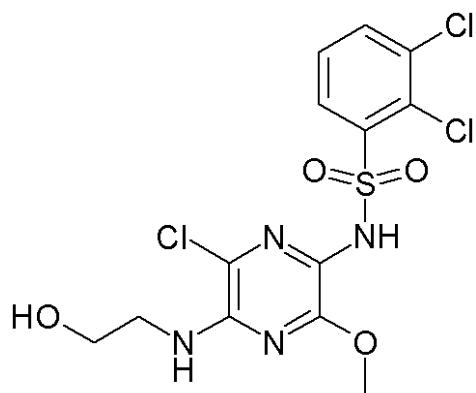
MP 150~151.

【0135】

実施例68

2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化91】



30

実施例67の方法によって、2-アミノエタノール(0.05g)と、2,3-ジクロロ-N-(5,6-ジクロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ベンゼンスルホンアミド(0.1g)を用いて製造した。

収量0.015g。

m/e 426 (M-1⁺, 100%).

40

¹H NMR (D6-DMSO) 10.31 (1H, s), 7.91 (2H, dd), 7.52 (1H, t), 6.89 (1H, br s), 4.71 (1H, t), 3.63 (3H, s), 3.53 (2H, dd), 3.40 (2H, dd).

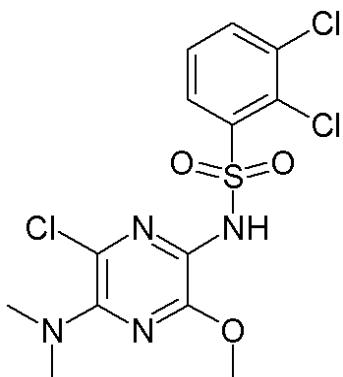
【0136】

実施例69

2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-5-ジメチルアミノ-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

50

【化92】



10

実施例67の方法によって、ジメチルアミン(5ml, 2M テトラヒドロフラン溶液)と、2,3-ジクロロ-N-[5,6-ジクロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル]-N-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ベンゼンスルホンアミド(0.1g)を用いて製造した。収量0.015g。

m/e 410 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 7.99-7.93 (2H, m), 7.56 (1H, t), 3.74 (3H, s), 2.99 (6H, s).

MP 145~146 .

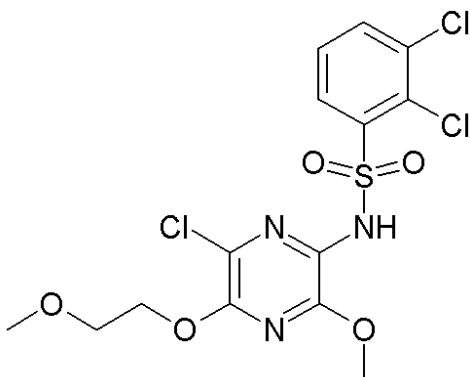
【0137】

実施例70

20

2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-3-メトキシ-5-(2-メトキシエトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化93】



30

水素化ナトリウム(0.019g, 油中60%分散)を、2-メトキシエタノール(3.0ml)中の2,3-ジクロロ-N-[5,6-ジクロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル]-N-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ベンゼンスルホンアミド(0.25g)の溶液に、室温で加えた。16時間後、溶媒を蒸発させ、トリフルオロ酢酸(2.0ml)を加えた。1時間後、反応混合物を濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.08g)。

m/e 442 (M+1⁺, 100%).

40

¹H NMR (CDCl₃) 8.24 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.41 (1H, t), 4.50-4.40 (2H, m), 3.96 (3H, s), 3.80-3.70 (2H, m), 3.42 (3H, s).

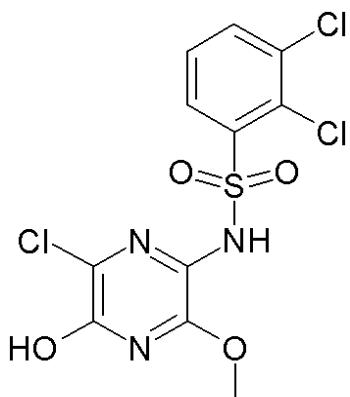
MP 193~194 .

【0138】

実施例71

2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-5-ヒドロキシ-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化94】



10

水酸化 テトラブチルアンモニウム(0.28 g, 40%水溶液)を、1,2-ジメトキシエタン(3.0 ml)中の2,3-ジクロロ-N-(5,6-ジクロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-N-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ベンゼンスルホンアミド(0.25 g)の溶液に、室温で加えた。16時間後、溶液を酢酸エチル(2.0 ml)で希釈した。有機溶液を水性のクエン酸(1.0 ml)で、そして塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、SEM基を含む表題化合物を白色の固体として得た(0.08 g)。固体をトリフルオロ酢酸(2.0 ml)とジクロロメタン(2.0 ml)に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.027 g)。

20

m/e 384 (M+1⁺, 100%).

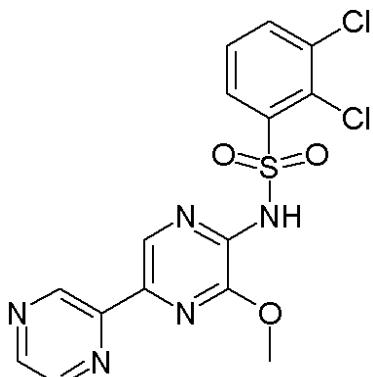
¹H NMR (CDCl₃) 12.56 (1H, s), 10.87 (1H, s), 7.96 (2H, t), 7.56 (1H, t), 3.74 (3H, s).

【0139】

実施例72

2,3-ジクロロ-N-[6-メトキシ-5-([2,2']ビピラジニル)]ベンゼンスルホンアミド

【化95】



30

トルエン(2.0 ml)中の、N-(5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロ-N-[{2-(トリメチルシリル)エトキシ}メチル]ベンゼンスルホンアミド(実施例55 a)(0.70 g)と、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.1 g)と、2-(トリブチルスタンナニル)ピラジン(0.50 g)を、窒素下、100℃で加熱した。16時間後、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、SEM基で保護された表題化合物を白色の固体として得た。固体をトリフルオロ酢酸(2.0 ml)とジクロロメタン(2.0 ml)に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンを加え、蒸発させた。表題化合物をアセトニトリルから結晶化し、白色の固体を得た(0.38 g)。

40

50

m/e 410 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 9.35 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.67 (1H, d), 8.40 (1H, br s), 8.14 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.61 (1H, t), 4.07 (3H, s).

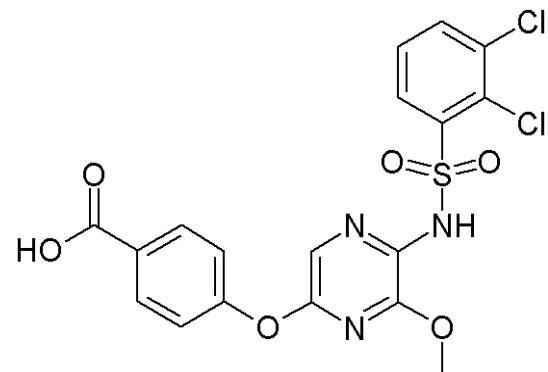
MP 199 ~ 200 .

【0140】

実施例 7 3

4 - [5 - (2, 3 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 6 - メトキシ - 2 - ピラジニルオキシ]安息香酸

【化96】



10

アセトニトリル(10ml)中の、4 - ヒドロキシ安息香酸 t e r t - プチル エステル(0.13g)と、N - (5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2,3 - ジクロロ - N - [{ 2 - (トリメチルシラニル)エトキシ } メチル] ベンゼンスルホンアミド(実施例55a)(0.35g)と、炭酸セシウム(0.42g)を、50°で加熱した。12時間後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル / イソヘキサン混合物で溶出し、SEM基と t e r t - プチル基で保護された表題化合物を油状物として得た。油状物をトリフルオロ酢酸(2.0ml)に溶解し、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンを加え、蒸発させ、表題化合物を白色の固体として得た(0.19g)。

20

m/e 468 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.28 (1H, d), 8.11 (2H, d), 7.80 (1H, br s), 7.71 (1H, d), 7.45 (2H, m), 7.12 (2H, d), 3.89 (3H, s).

30

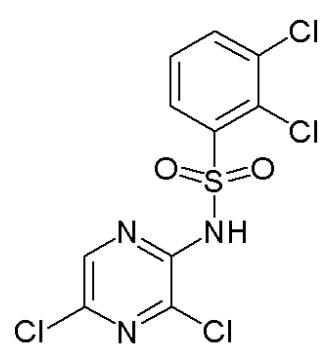
MP 186 ~ 187 .

【0141】

実施例 7 4

2,3 - ジクロロ - N - (3,5 - ジクロロ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化97】



40

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、3,5 - ジクロロ - 2 - ピラジンアミン(2.0g)と、塩化 2,3 - ジクロロベンゼンスルホニル(2.94g)を用いて製造した。収量 3.0 g。

m/e 372 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6 DMSO) 8.29 (1H, s), 8.06 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.57 (1H, t).

50

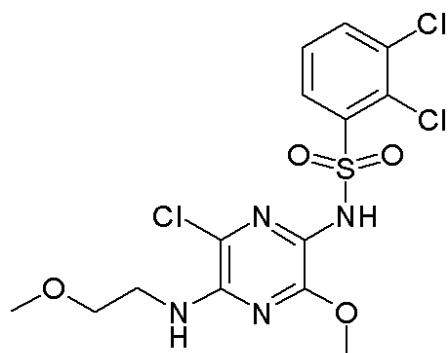
MP 181 ~ 182 .

【0142】

実施例 75

2,3 - ジクロロ - N - { 6 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 - ([2 - メトキシエチル)アミノ] - 2 - ピラジニル } ベンゼンスルホンアミド

【化98】



10

実施例 67 の方法によって、2 - メトキシエチルアミン(3ml)と、2,3 - ジクロロ - N - (5,6 - ジクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - N - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} ベンゼンスルホンアミド(0.24g)を用いて製造した。収量 0.08 g.

20

m/e 439 ($M+1^+$, 100%).

1H NMR (D6-DMSO) 10.33 (1H, s), 7.92 (2H, dd), 7.52 (1H, t), 7.00 (1H, s), 3.64 (3H, s), 3.47 (4H, s), 3.24 (2H, dd).

MP 177 ~ 178 .

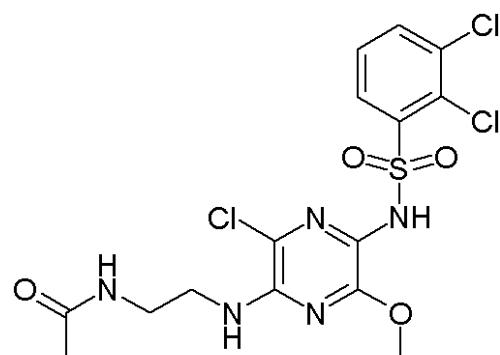
20

【0143】

実施例 76

N - { 2 - [3 - クロロ - 5 - (2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 6 - メトキシ - 2 - ピラジニルアミノ]エチル } アセトアミド

【化99】



30

2,3 - ジクロロ - N - (5,6 - ジクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - N - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル} ベンゼンスルホンアミド(実施例 66a)(0.26g)を、アセトニトリル(1.0ml)と N - アセチルエチレンジアミン(0.055ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.19ml)を加えた。48時間後、反応混合物を濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチルで溶出し、SEM基で保護された表題化合物を油状物として得た(0.13g)。油状物をジクロロメタン(2.0ml)に溶解し、三フッ化ホウ素・エーテル錯体(0.14ml)を加えた。2時間後、酢酸エチル(20ml)を加え、混合物を 5 % クエン酸水溶液(5ml)で洗浄し、乾燥し($MgSO_4$)、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチルで溶出し、表題化合物を固体として得た(0.031g)。

40

m/e 470 ($M+1^+$, 100%).

50

¹H NMR (D6-DMSO) 10.32 (1H, s), 7.93-7.88 (2H, m), 7.52 (1H, t), 7.10 (1H, s), 3.65 (3H, s), 3.40-3.10 (4H, m), 1.75 (3H, s).

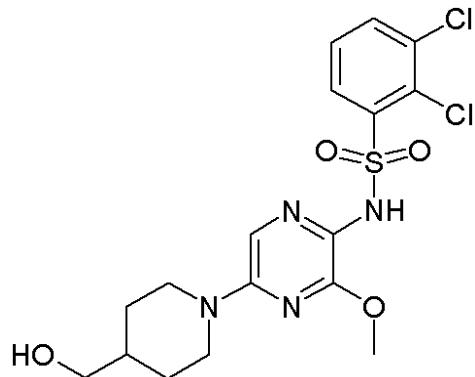
MP 150 ~ 152 .

【0144】

実施例 7 7

2, 3 - ジクロロ - N - [5 - (4 - ヒドロキシメチル - 1 - ピペリジニル) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化100】



10

実施例 5 5 の方法によって、4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン(0.4 g)と、N - (5 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2, 3 - ジクロロ - N - [{ 2 - (トリメチルシラニル)エトキシ } メチル]ベンゼンスルホンアミド(0.3 g)を用いて製造した。

収量 0.012 g.

m/e 447 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.14 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.33 (1H, t), 7.20 (1H, s), 4.20 - 4.10 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.60-3.50 (2H, m), 2.90-2.70 (2H, m), 1.90-1.70 (3H, m), 1.40-1.20 (3H, m).

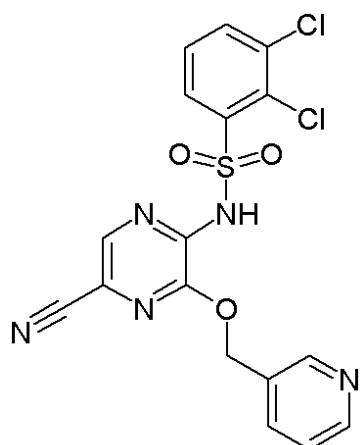
【0145】

実施例 7 8

2, 3 - ジクロロ - N - [5 - シアノ - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

20

【化101】



40

N, N - ジメチルホルムアミド(5.0 ml)中の、N - [5 - プロモ - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2, 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド(実施例 3 4)(0.15 g)と、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.04 g)と、シアノ化亜鉛(0.03 g)を、70 °C で加熱した。5 時間後、混合物を酢酸エチル(30 ml)で希釈し、5 % クエン酸水溶液(5 ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、1 % 酢酸を含む酢酸エチル / イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.058 g)。

50

m/e 436 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) 8.70-7.65 (2H, m), 8.29 (1H, dd), 7.99 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.46 (1H, t), 7.40-7.35 (1H, m), 5.45 (2H, s).

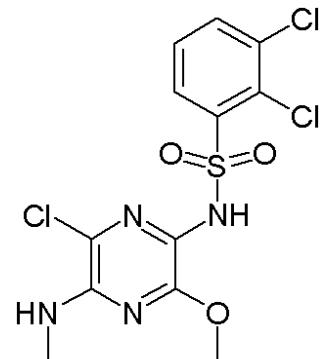
MP 222 ~ 224 .

【 0 1 4 6 】

実施例 7 9

2,3 - ジクロロ - N - (6 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 - メチルアミノ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化 1 0 2 】



10

3 - ジクロロ - N - (5,6 - ジクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - N - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル } ベンゼンスルホンアミド(実施例 6 6 a)(0.25 g)をメタノール(1.0ml)に溶解し、メチルアミン(2.0ml, 40% 水溶液)を加えた。16時間後、溶液を水と酢酸エチルの層間に分配した。有機層を乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。残渣をジクロロメタン(2.0ml)に溶解し、三フッ化ホウ素・エーテル錯体(0.25ml)を加えた。1時間後、酢酸エチル(2.0ml)を加え、溶液を5% クエン酸水溶液(5ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル / イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.05g)。

20

m/e 395 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) 10.27 (1H, s), 7.95-7.87 (2H, m), 7.51 (1H, dd), 7.10-7.00 (1H, m), 3.64 (3H, s), 2.84 (3H, s).

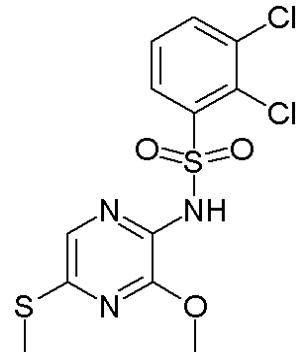
MP 185 ~ 186 .

【 0 1 4 7 】

実施例 8 0

2,3 - ジクロロ - N - (3 - メトキシ - 5 - メチルスルファニル - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化 1 0 3 】



40

アセトニトリル(1.0ml)中の、N - (5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2,3 - ジクロロ - N - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル } ベンゼンスルホンアミド(0.30g)と、ナトリウム チオメトキシド(0.05g)を、室温で攪拌した。

50

時間後、溶液を蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル／イソヘキサン混合物で溶出し、SEM基が結合した表題化合物を得た。該化合物をトリフルオロ酢酸(5mL)に溶解した。2時間後、トルエン(20mL)を加え、溶液を蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル／イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.16g)。

m/e 380 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (CDCl_3) 8.25 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.39 (1H, t), 4.03 (3H, s), 2.48 (3H, s).

MP 141 ~ 142 .

【0148】

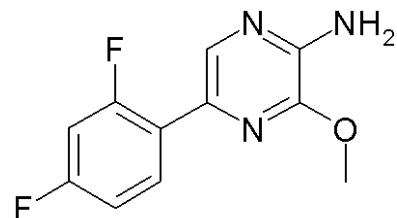
10

実施例 8-1

2,3-ジクロロ-N-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

a) 5-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシ-2-ピラジンアミン

【化104】



20

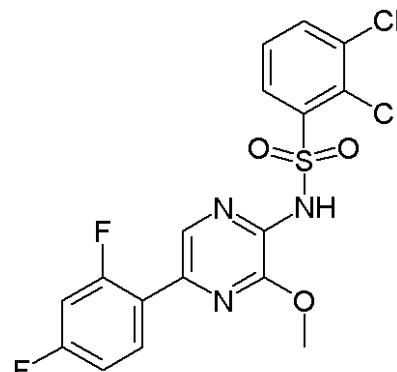
メタノール(20mL)中の、5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジンアミン(0.3g)と、フッ化セシウム(0.8g)と、2,4-ジフルオロベンゼンボロン酸(0.4g)と、塩化[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(0.04g)を、70で加熱した。6時間後、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカのクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル／イソヘキサン混合物で溶出し、副題化合物を得た(0.2g)。

【0149】

b) 2,3-ジクロロ-N-[5-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化105】

30



40

実施例1の方法によって、5-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシ-2-ピラジンアミン(0.2g)と、塩化2,3-ジクロロベンゼンスルホニル(0.2g)を用いて製造した。収量0.06g。

m/e 444 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) 8.15 (1H, d), 8.05-7.95 (2H, m), 7.93 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.45-7.35 (1H, m), 7.30-7.20 (1H, m), 4.03 (3H, s).

MP 169 ~ 170 .

【0150】

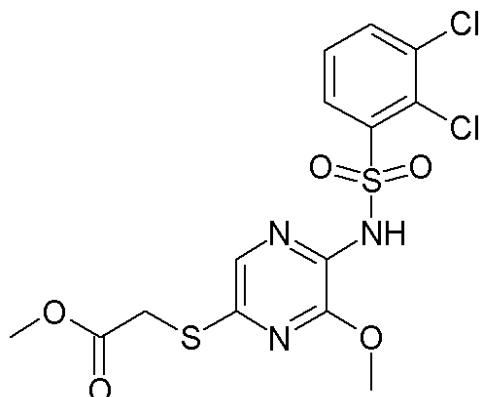
実施例 8-2

[5-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-6-メトキシ-2-ピラジニルスル

50

ファニル]酢酸メチル エステル

【化106】



10

アセトニトリル(10ml)中の、N-(5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロ-N-[{2-(トリメチルシリラニル)エトキシ}メチル]ベンゼンスルホニアミド(0.40g)と、メルカプト酢酸メチル エステル(0.1g)と、炭酸セシウム(0.6g)を、室温で攪拌した。16時間後、溶液をジクロロメタンで希釈し、濾過し、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、SEM基が結合した表題化合物を得た。該化合物をトリフルオロ酢酸(5ml)に溶解した。2時間後、トルエン(20ml)を加え、溶液を蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.15g)。

m/e 438 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.26 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7.68 (1H, dd), 7.59 (1H, s), 7.41 (1H, t), 3.99 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.71 (3H, s).

MP 152~153.

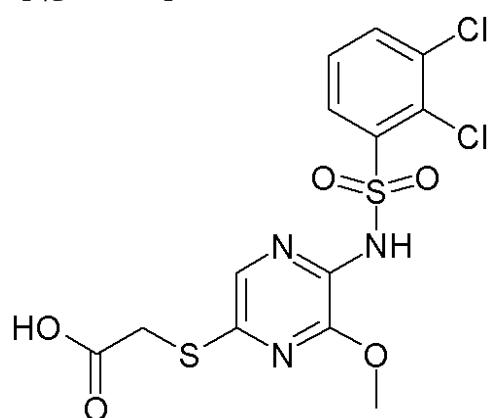
【0151】

実施例83

[5-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-6-メトキシ-2-ピラジニルスルファニル]酢酸

20

【化107】



30

メタノール(5ml)と水(1ml)中の、[5-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-6-メトキシ-2-ピラジニルスルファニル]酢酸メチル エステル(実施例82)(0.1g)と、水酸化リチウム(0.04g)を、室温で攪拌した。2時間後、混合物を蒸発させ、飽和クエン酸水溶液(5ml)を加えた。白色の固体を集め、水で洗浄し、乾燥した。収量0.07g。

m/e 424 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.27 (1H, dd), 7.90 (1H, br s), 7.70 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 7.40 (1H, t), 3.98 (3H, s), 3.80 (2H, s).

40

50

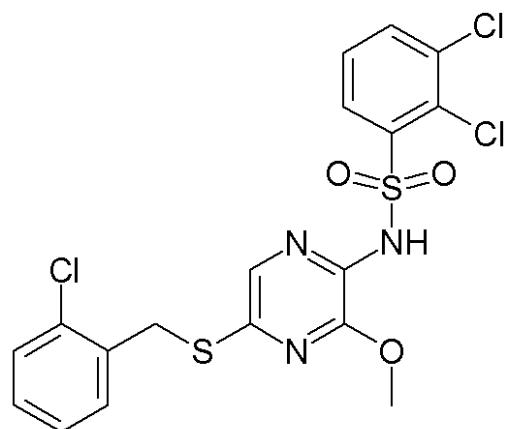
MP 138 ~ 140 .

【0152】

実施例 8 4

2,3 - ジクロロ - N - [5 - (2 - クロロベンジルスルファニル) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化108】



10

実施例 8 2 の方法によって、2 - クロロベンジルメルカプタン(0.15 g)と、N - (5 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2,3 - ジクロロ - N - {[2 - (トリメチルシラニル)エトキシ}メチル]ベンゼンスルホンアミド(0.4 g)を用いて製造した。収量
0.18 g。

20

m/e 492 (M+1⁺, 100%).¹H NMR (CDCl₃) 8.26 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7.69 (1H, dd), 7.53 (1H, s), 7.40 - 7.30 (3H, m), 7.20-7.10 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.02 (3H, s).

MP 119 ~ 120 .

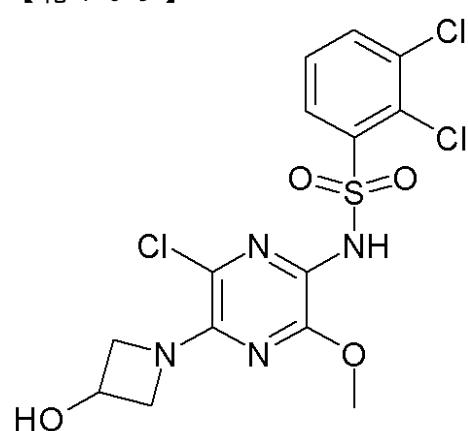
【0153】

実施例 8 5

2,3 - ジクロロ - N - [6 - クロロ - 5 - (3 - ヒドロキシ - 1 - アゼチジニル) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

30

【化109】



40

アセトニトリル(3ml)と水(0.5ml)中の、2,3 - ジクロロ - N - (5,6 - ジクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - N - {[2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ベンゼンスルホンアミド(実施例 6 6 a)(0.20 g)と、アゼチジン - 3 - オール塩酸塩(0.082 g)と、トリエチルアミン(0.25 ml)を、室温で攪拌した。2 時間後、混合物を蒸発させ、ジエチルエーテルでトリチュレートした。エーテル性の溶液を蒸発させ、残渣を THF 中の 1 M フッ化 テトラブチルアンモニウム溶液(6ml)に溶解した。16 時間後、反応混合物を濃縮し、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル / イソヘキ

50

サン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.024 g)。

m/e 442 (M+1⁺, 100%) .

¹H NMR (D6-DMSO) 10.58 (1H, s), 7.92 (2H, d), 7.54 (1H, t), 5.66 (1H, s), 4.49 (1H, s), 4.36 (2H, t), 3.88 (2H, m), 3.67 (3H, s) .

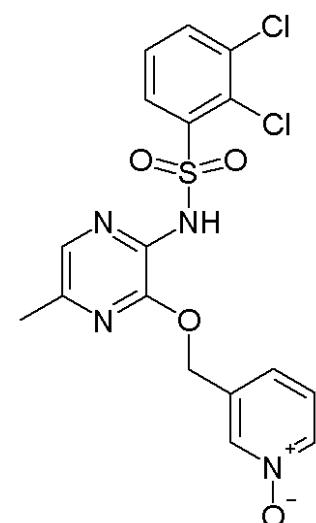
MP 93 ~ 95 .

【0154】

実施例 8 6

2,3 - ジクロロ - N - [5 - メチル - 3 - (1 - オキシ - 3 - ピラジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化110】



ジクロロメタン(4ml)中の、2,3 - ジクロロ - N - [5 - メチル - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド(実施例24)(0.2g)と、3 - クロロ過安息香酸(0.35g)を、室温で攪拌した。0.5時間後、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、1% 酢酸を含む酢酸エチル中5%メタノールで溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.16g)。

m/e 441 (M+1⁺, 100%) .

¹H NMR (D6-DMSO) 11.56 (1H, br s), 8.60 (1H, br s), 8.18 (1H, dt), 8.06 (1H, dd), 7.90 (1H, dd), 7.61 (1H, br s), 7.56 (1H, t), 7.50-7.40 (2H, m), 5.36 (2H, s), 2.28 (3H, s) .

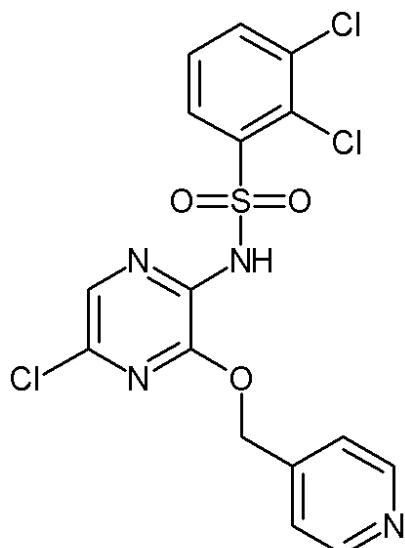
MP 223 ~ 228 .

【0155】

実施例 8 7

2,3 - ジクロロ - N - [5 - クロロ - 3 - (4 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化111】



10

実施例31bの方法によって、ピリジン-4-メタノール(0.4g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.4g)を用いて製造した。収量0.47g。

m/e 445 (M+1⁺, 100%).

20

¹H NMR (D6-DMSO) 8.63 (2H, d), 8.08 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.55 (1H, t), 5.47 (2H, s).

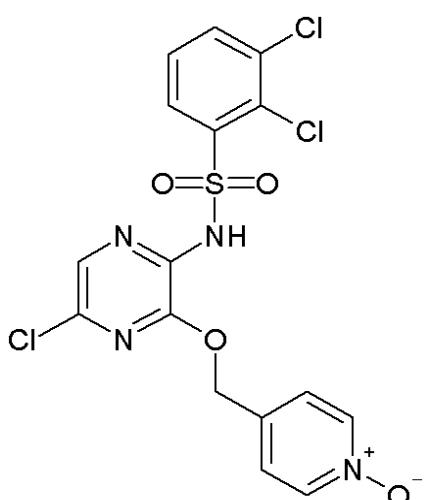
MP 226~229 分解。

【0156】

実施例88

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(1-オキシ-4-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化112】



30

実施例86の方法によって、2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(4-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド(実施例87)(0.1g)を用いて製造した。収量0.4g。

m/e 462 (M+1⁺, 100%).

40

¹H NMR (D6-DMSO) 8.27 (2H, dt), 8.07 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.57 (1H, t), 5.38 (2H, s).

MP 208~211 分解。

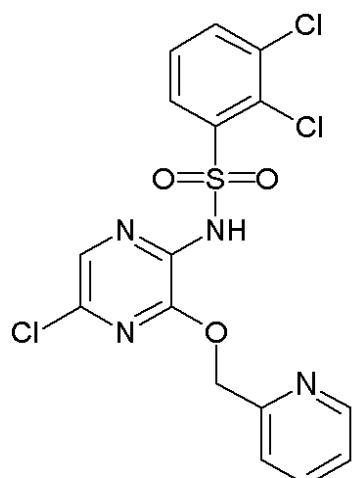
【0157】

50

実施例 8 9

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(2-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]

【化113】



10

実施例31bの方法によって、ピリジン-2-メタノール(0.2g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.2g)を用いて製造した。収量0.1g。

m/e 445 (M+1⁺, 100%).

20

¹H NMR (D6-DMSO) 8.58 (1H, dt), 8.08 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.80-7.90 (2H, m), 7.64 (1H, d), 7.56 (1H, t), 7.18-7.20 (1H, m), 5.47 (2H, s).

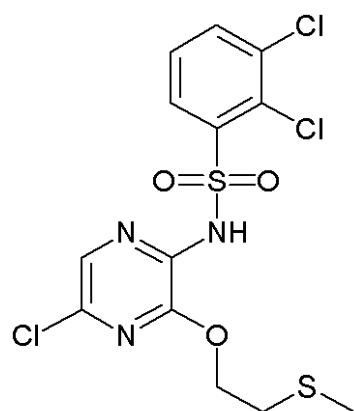
MP 147~148.

【0158】

実施例 9 0

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(2-メチルスルファニルエトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化114】



30

実施例31の方法によって、2-メチルスルファニルエタノール(0.05g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.1g)を用いて製造した。収量0.06g。

m/e 427 (M-1⁺, 100%).

40

¹H NMR (D6-DMSO) 11.50-12.00 (1H, br s), 8.09 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.81 (1H, s), 7.60 (1H, t), 4.47 (2H, t), 2.86 (2H, t), 2.14 (3H, s).

MP 140~141.

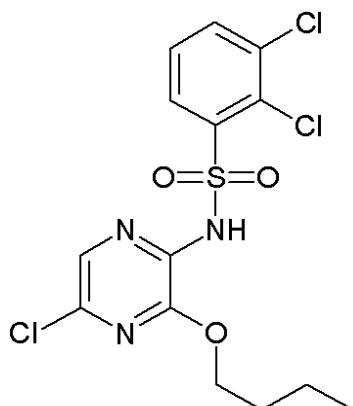
【0159】

実施例 9 1

N-(3-ブトキシ-5-クロロ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド

50

【化115】



10

実施例31の方法によって、1-ブタノール(0.05g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.1g)を用いて製造した。収量0.037g。

m/e 410 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.08 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.79 (1H, s), 7.57 (1H, t), 4.29 (2H, t), 1.60-1.75 (2H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 0.95 (3H, t).

MP 133~134.

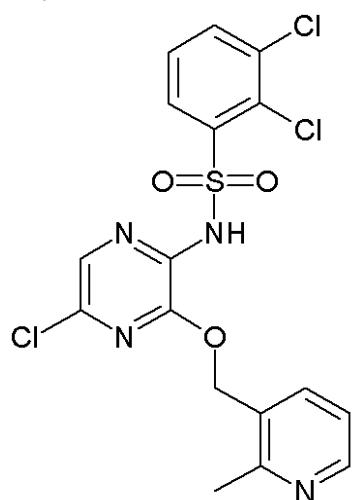
【0160】

20

実施例92

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(2-メチル-3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化116】



30

実施例31の方法によって、(2-メチル-3-ピリジニル)メタノール(0.15g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.15g)を用いて製造した。収量0.06g。

m/e 458 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.45 (1H, dd), 8.05 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.88 (1H, dd), 7.80 (1H, s), 7.53 (1H, t), 7.32 (1H, dd), 5.40 (2H, s), 2.56 (3H, s).

MP 214~216 分解。

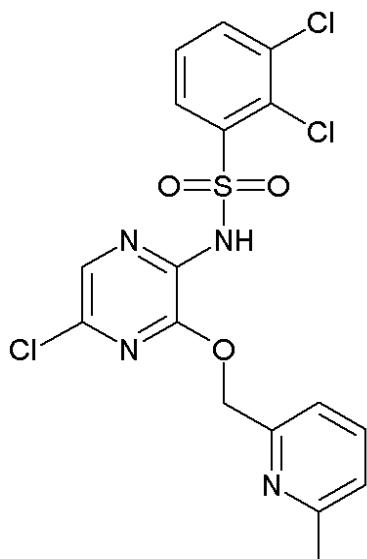
【0161】

40

実施例93

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(6-メチル-2-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化117】



10

実施例31の方法によって、(6-メチル-2-ピリジニル)メタノール(0.15g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.15g)を用いて製造した。収量0.06g。

m/e 461 (M+1⁺, 100%).

20

¹H NMR (D6-DMSO) 8.08 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.75 (1H, t), 7.55 (1H, t), 7.42 (1H, d), 7.24 (1H, d), 5.42 (2H, s), 2.52 (3H, s).

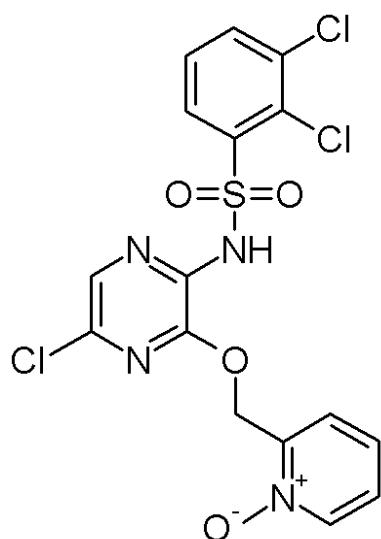
MP 158~159 .

【0162】

実施例94

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(1-オキシ-2-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化118】



30

実施例86の方法によって、2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(2-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド(実施例89)(0.2g)を用いて製造した。収量0.1g。

m/e 462 (M+1⁺, 100%).

40

¹H NMR (D6-DMSO) 8.35-8.40 (1H, m), 8.09 (1H, dd), 7.80-7.90 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.58 (1H, t), 7.40-7.50 (2H, m), 5.51 (2H, s).

MP 222~224 分解。

50

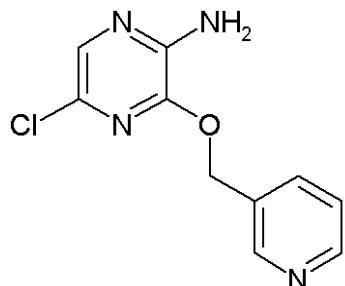
【0163】

実施例95

3 - クロロ - N - [5 - クロロ - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド

a) 5 - クロロ - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジンアミン

【化119】



10

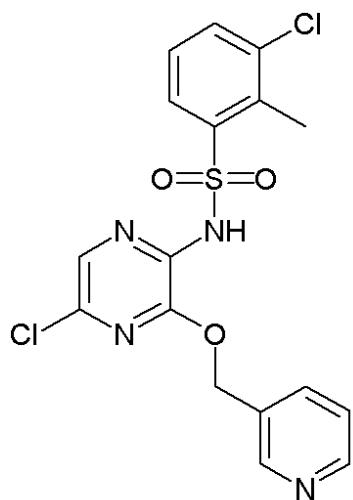
3, 5 - ジクロロ - 2 - ピラジンアミン(1.0 g)を、ピリジン - 3 - メタノール(1.3 g)と、1, 2 - ジメトキシエタン(10 ml)中の水素化ナトリウム(0.70 g, 油中60%分散)の懸濁液に、攪拌しながら加えた。0.5時間後、5%の水性のクエン酸を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル / イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.2 g)。これを直接用いた。

20

【0164】

b) 3 - クロロ - N - [5 - クロロ - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 - メチルベンゼンスルホンアミド

【化120】



30

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、5 - クロロ - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジンアミン(実施例95a)(0.1 g)と、塩化 3 - クロロ - 2 - メチルベンゼンスルホニル(0.09 g)を用いて製造した。収量 0.012 g。

40

m/e 425 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.78 (1H, d), 8.58 (1H, dd), 7.96 (2H, dt), 7.83 (1H, s), 7.72 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 7.40 (1H, t), 5.44 (2H, s), 2.63 (3H, s).

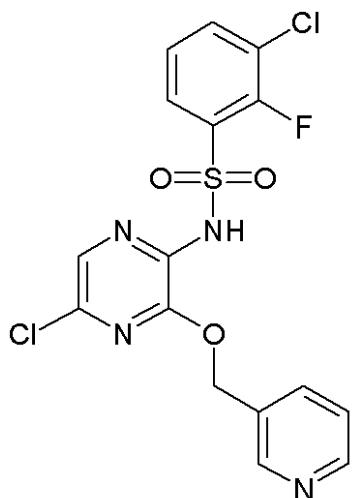
MP 192 ~ 193 .

【0165】

実施例96

3 - クロロ - N - [5 - クロロ - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド

【化121】



10

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、5-クロロ-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジンアミン(実施例95a)(0.1g)と、塩化3-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホニル(0.1g)を用いて製造した。収量0.034g。

m/e 429 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.78 (1H, d), 8.60 (1H, dd), 7.99 (1H, dt), 7.80-7.90 (3H, m), 7.48 (1H, dd), 7.40 (1H, t), 5.43 (2H, s). 20

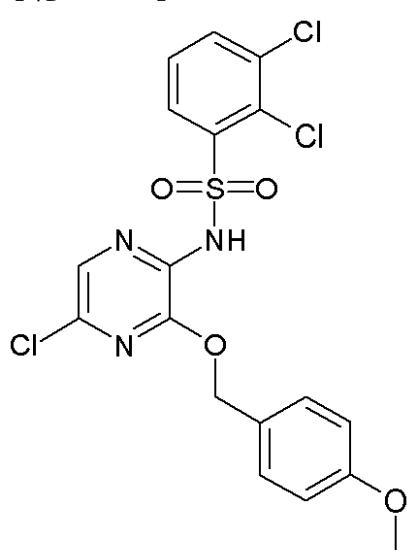
MP 177~178.

【0166】

実施例97

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(4-メトキシフェニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化122】



30

40

実施例31の方法によって、4-メトキシベンジルアルコール(0.3g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.5g)を用いて製造した。収量0.4g。

m/e 475 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.05 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.81 (1H, s), 7.58 (1H, t), 7.42 (2H, d), 6.94 (2H, d), 5.32 (2H, s), 3.77 (3H, s).

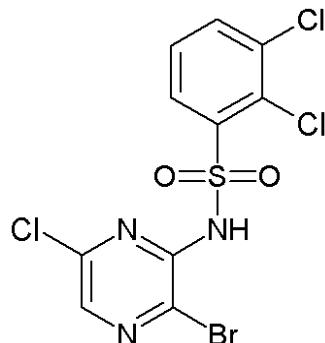
MP 163~164.

【0167】

50

実施例 9 8

N - [5 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホニアミド
【化 1 2 3】



10

実施例 1 の方法(反応は室温で行った)によって、3 - ブロモ - 5 - クロロ - 2 - ピラジンアミン(実施例 4 a)(1.2 g)と、塩化 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホニル(1.4 g)を用いて製造した。収量 1.5 g。

m/e 418 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) 8.07 (1H, dd), 7.90-7.80 (2H, m), 7.53 (1H, t).
MP 123 ~ 124 .

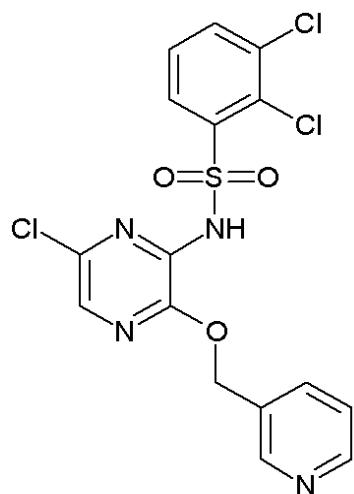
20

【0 1 6 8】

実施例 9 9

2 , 3 - ジクロロ - N - [6 - クロロ - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] ベンゼンスルホニアミド

【化 1 2 4】



30

実施例 3 1 の方法によって、ピリジン - 3 - メタノール(0.22 g)と、N - (3 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 - ピラジニル) - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホニアミド(実施例 9 8)(0.2 g)を用いて製造した。収量 0.04 g。

m/e 445 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) 8.77 (1H, br s), 8.59 (1H, dd), 8.12 (1H, dd), 8.00 (1H, dt), 7.92 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.58 (1H, t), 7.55-7.50 (1H, m), 5.44 (2H, s).
MP 203 ~ 204 .

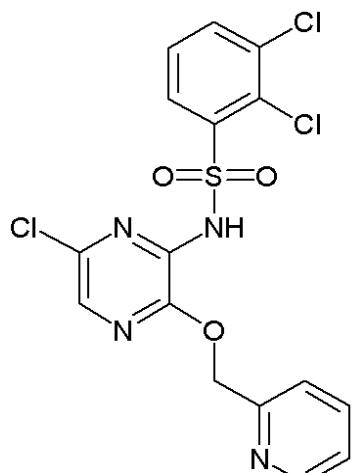
40

【0 1 6 9】

実施例 1 0 0

2 , 3 - ジクロロ - N - [6 - クロロ - 3 - (2 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] ベンゼンスルホニアミド

【化125】



10

実施例31の方法によって、ピリジン-2-メタノール(0.22g)と、N-(3-ブロモ-6-クロロ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド(実施例98)(0.2g)を用いて製造した。収量0.13g。

m/e 445 ($\text{M}+1^+$, 100%).

$^1\text{H NMR}$ (D6-DMSO) 8.56 (1H, dd), 8.15 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.90-7.80 (2H, m), 7.65-7.60 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.40-7.35 (1H, m), 5.48 (2H, s).

20

MP 201~203.

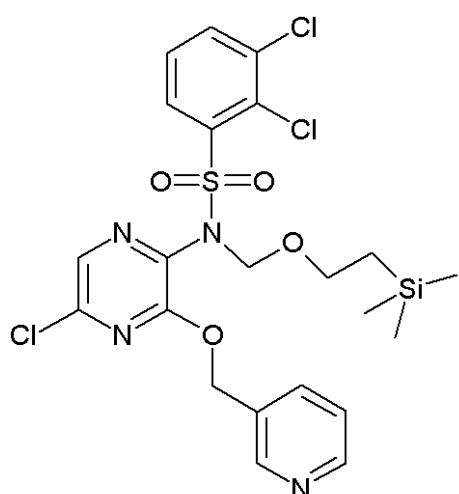
【0170】

実施例101

N-[5-(2-アミノエチルスルファニル)-3-(2-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド

a) 2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]-N-[2-トリメチルシリラニルエトキシメチル]ベンゼンスルホンアミド

【化126】



30

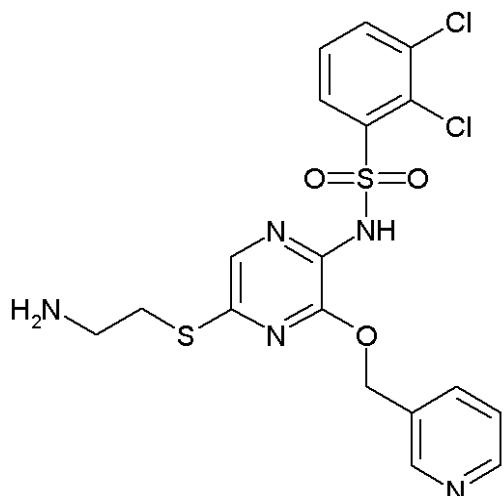
実施例66aの方法によって、2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド(実施例36)(0.5g)を用いて製造した。収量0.68g。これを直接用いた。

【0171】

b) N-[5-(2-アミノエチルスルファニル)-3-(2-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド

40

【化127】



10

アセトニトリル(5mI)中の、2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]-N-[2-トリメチルシリラニルエトキシメチル]ベンゼンスルホンアミド(実施例101a)(0.68g)と、炭酸セシウム(1.9g)と、2-アミノエタンチオール塩酸塩(0.2g)の混合物を、室温で5時間攪拌した。酢酸エチルを加え、混合物を水で、そして塩水で洗浄した。有機層を乾燥し($MgSO_4$)、蒸発させた。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解した。1時間後、トルエンを加え、混合物を蒸発乾固した。
H C 1(ジオキサン中 1M)を加え、固体を濾過によって集めた(0.2g)。

m/e 484 ($M-1^+$, 100%).

1H NMR (D6-DMSO) 8.65 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.20-7.60 (2H, br s), 7.96 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.42-7.38 (1H, m), 7.35 (1H, t), 7.30 (1H, s), 5.24 (2H, s), 3.05-3.00 (2H, m), 2.85-2.80 (2H, m).

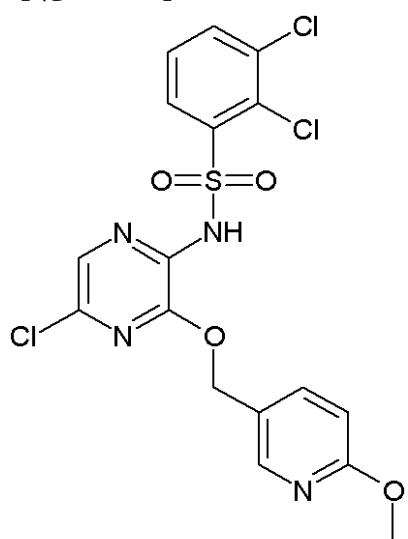
【0172】

実施例102

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(6-メトキシ-3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

30

【化128】



40

実施例31の方法によって、(6-メトキシ-3-ピリジニル)メタノール(0.3g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.3g)を用いて製造した。収量0.15g。

m/e 474 ($M-1^+$, 100%).

50

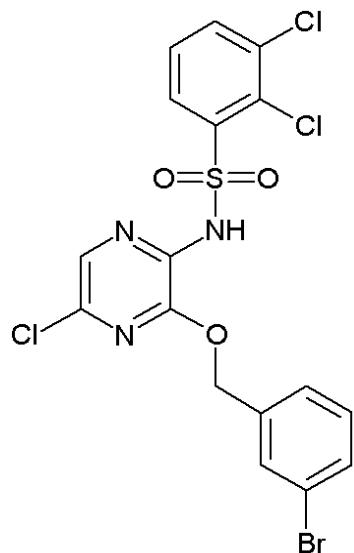
¹H NMR (D6-DMSO) 8.32 (1H, d), 8.04 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.85-7.80 (2H, m), 7.86 (1H, d), 7.55 (1H, t), 6.86 (1H, dd), 5.33 (2H, s), 3.87 (3H, s).

【0173】

実施例103

N - [3 - (3 - ブロモフェニルメトキシ) - 5 - クロロ - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化129】



10

20

実施例31bの方法によって、3 - ブロモベンジルアルコール(1.3g)と、2,3 - ジクロロ - N - (3,5 - ディクロロ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(1.1g)を用いて製造した。収量1.1g。

m/e 522 (M+1⁺, 100%).

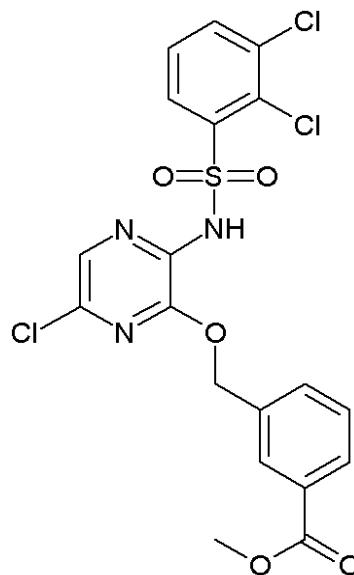
¹H NMR (D6-DMSO) 8.07 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.60-7.50 (3H, m), 7.37 (1H, t), 5.40 (2H, s).

【0174】

実施例104

3 - [6 - クロロ - 3 - (2,3 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 2 - ピラジニルオキシメチル]安息香酸メチルエステル

【化130】



30

40

メタノール(15ml)とトリエチルアミン(7ml)中の、N - [3 - (3 - ブロモフェニルメトキシ) - 5 - クロロ - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド(実施

50

例 103)(1.0 g)と、二塩化 ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.4 g)を、100で、一酸化炭素雰囲気下で(6 bar)、加熱した。20時間後、混合物を濾過し、蒸発させた。残渣を酢酸エチルに溶解した。有機溶液を、塩水で、そしてクエン酸水溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.65 g)。

m/e 503 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.11 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.80 (1H, d), 7.60-7.50 (2H, m), 5.46 (2H, s), 3.88 (3H, s).

MP 175~176.

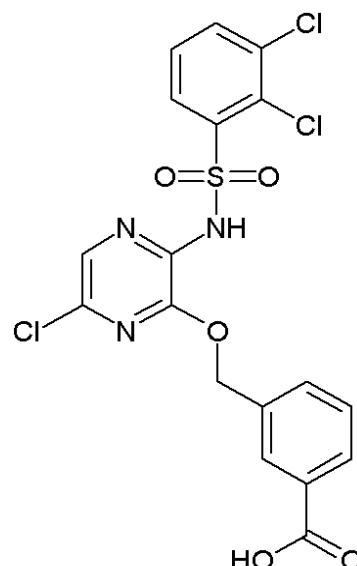
10

【0175】

実施例 105

3-[6-クロロ-3-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-2-ピラジニルオキシメチル]安息香酸

【化131】



20

水(5ml)とメタノール(5ml)中の、3-[6-クロロ-3-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-2-ピラジニルオキシメチル]安息香酸メチル エステル(実施例104)(0.3 g)と、水酸化リチウム水和物(0.2 g)の混合物を、室温で攪拌した。3時間後、塩酸(2M)を加え、混合物を酸性にし、固体生成物を濾過によって集め、乾燥した(0.25 g)。

m/e 489 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 13.10-13.00 (1H, br s), 12.00-11.80 (1H, br s), 8.10 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.85-7.95 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.54 (2H, t), 5.46 (2H, s).

MP 218~224 分解。

30

40

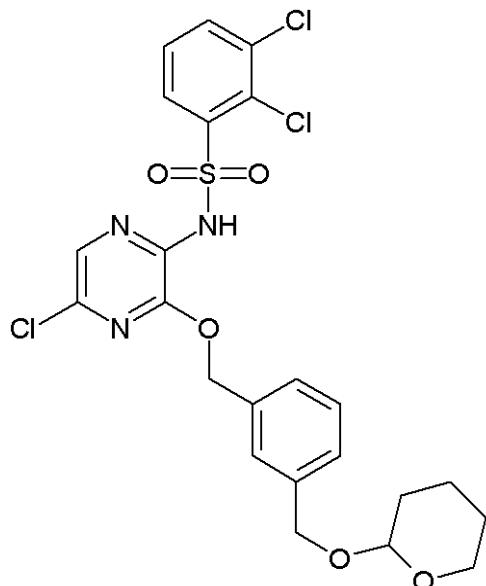
【0176】

実施例 106

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(3-ヒドロキシメチルフェニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

a) 2,3-ジクロロ-N-{5-クロロ-3-[3-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシメチル)フェニルメトキシ]-2-ピラジニル}ベンゼンスルホンアミド

【化132】



10

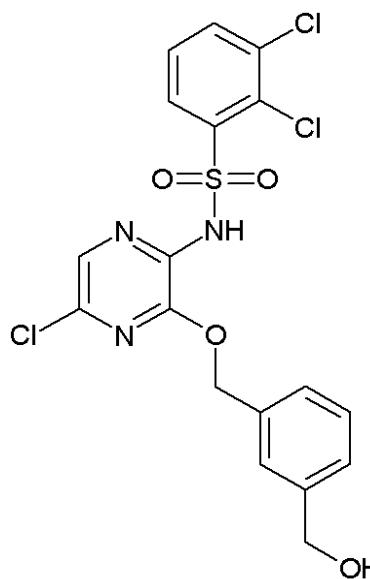
実施例31の方法によって、[3-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシメチル)フェニル]メタノール(1.99g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(1.0g)を用いて製造した。収量1.0g。これを直接用いた。

20

【0177】

b) 2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(3-ヒドロキシメチルフェニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化133】



30

酢酸(40ml)と水(10ml)とテトラヒドロフラン(20ml)中の、2,3-ジクロロ-N-{5-クロロ-3-[3-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシメチル)フェニルメトキシ]-2-ピラジニル}ベンゼンスルホンアミド(実施例106a)(1.0g)を、45で16時間加熱し、溶液を蒸発乾固した。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.6g)。

40

m/e 475 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.05 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.82 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.43 (1H, s), 7.40-7.25 (3H, m), 5.39 (2H, s), 4.52 (2H, s).

MP 162~163.

【0178】

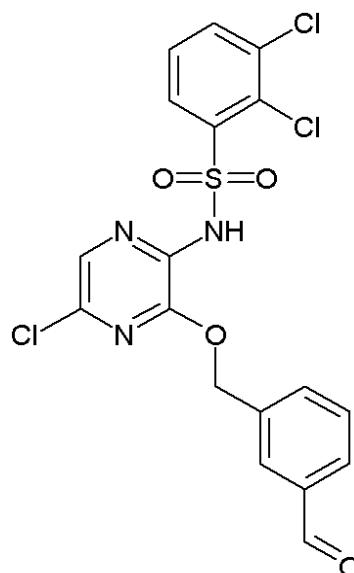
50

実施例 107

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(3-メチルアミノメチルフェニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

a) 2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(3-ホルミルフェニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化134】



10

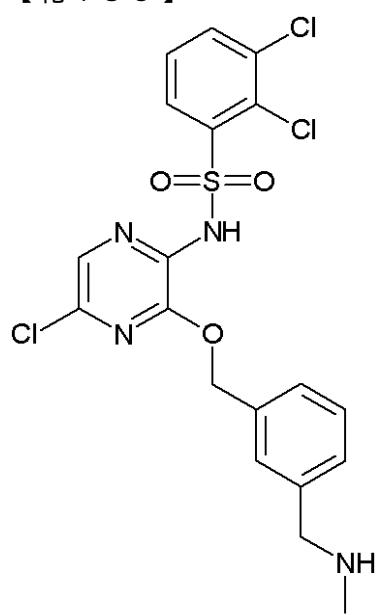
20

テトラヒドロフラン(5ml)中の、2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(3-ヒドロキシメチルフェニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド(実施例106)(0.6g)と、二酸化マンガン(1.0g)を室温で16時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過した。溶液を蒸発乾固し、生成物をジエチルエーテル(0.4g)から結晶化した。これを直接用いた。

【0179】

b) 2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(3-メチルアミノメチルフェニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化135】



30

40

メタノール(2ml)中の、2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(3-ホルミルフェニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド(実施例107a)(0.1g)と、メチルアミン(2ml, 2M テトラヒドロフラン溶液)と、酢酸(0.2ml)の混合物を室温で攪拌した。2時間後、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.03g)を加えた。0.5時

50

間後、水(2ml)を加え、混合物を蒸発乾固した。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、メタノール/ジクロロメタン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.035g)。

m/e 487 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) 8.90-8.60 (2H, br s), 8.02 (1H, d), 7.90-7.80 (1H, m), 7.80-7.60 (1H, m), 7.59 (1H, d), 7.55-7.40 (4H, m), 5.40 (2H, s), 4.08 (2H, s), 2.59 (3H, s).

MP 167 ~ 168 .

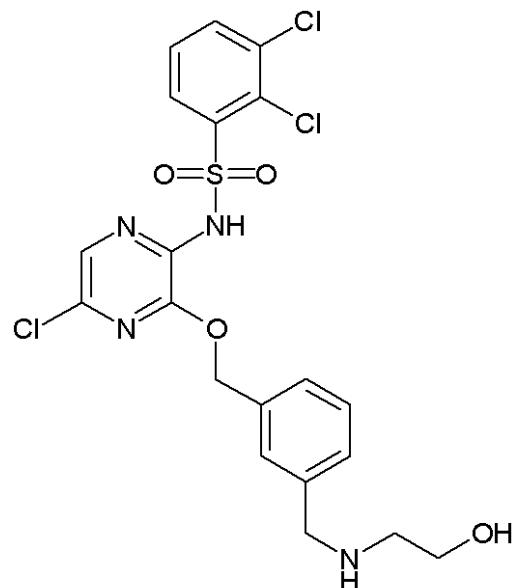
【0180】

実施例 108

10

2,3 - ジクロロ - N - [5 - クロロ - 3 - {3 - ([2 - ヒドロキシエチルアミノ]メチル)フェニルメトキシ} - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化136】



20

実施例 107 b の方法によって、2,3 - ジクロロ - N - [5 - クロロ - 3 - (3 - ホルミルフェニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド(実施例 107 a)(0.1 g)と、2 - アミノエタノール(0.05 g)を用いて製造した。

収量 0.035 g.

m/e 517 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) 9.00-8.80 (2H, br s), 7.93 (1H, d), 7.80-7.20 (7H, m), 5.28 (2H, s), 5.21 (1H, t), 4.20 (2H, s), 3.80-3.60 (2H, m), 3.05-2.95 (2H, m).

MP 196 ~ 198 .

【0181】

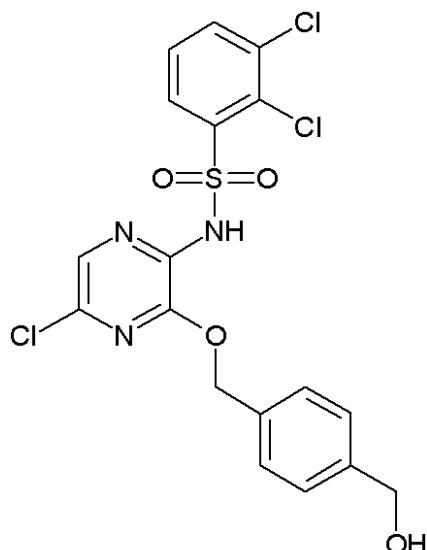
実施例 109

30

2,3 - ジクロロ - N - [5 - クロロ - 3 - (4 - ヒドロキシメチルフェニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

40

【化137】



実施例106aと106bの方法によって、[4-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシメチル)フェニル]メタノール(2.0g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(1.0g)を用いて製造した。収量0.7g。

m/e 474 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.05 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.83 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.46 (2H, d), 7.33 (2H, d), 5.38 (2H, s), 4.51 (2H, s).

MP 177~178.

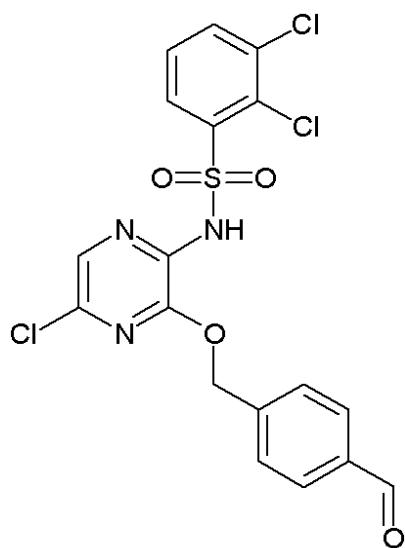
【0182】

実施例110

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-{4-([2-ヒドロキシエチルアミノ]メチル)フェニルメトキシ}-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

a) 2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(4-ホルミルフェニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化138】



実施例107aの方法によって、2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(4-ヒドロキシメチルフェニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド(実施例109)(0.65g)を用いて製造した。収量0.64g。これを直接用いた。

【0183】

20

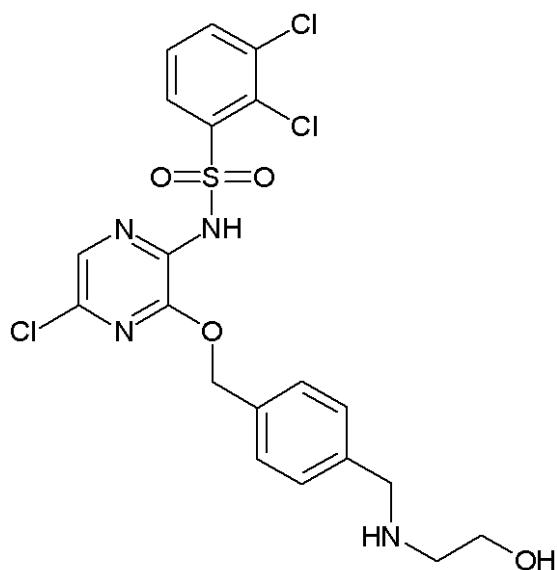
30

40

50

b) 2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-{4-[(2-ヒドロキシエチルアミノ)メチル]フェニルメトキシ}-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化139】



10

実施例107bの方法によって、2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-4-(3-ホルミルフェニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド(実施例110a)(0.1g)と、2-アミノエタノール(0.05g)を用いて製造した。収量0.028g。
m/e 517 ($M+1^+$, 100%).

20

^1H NMR (D6-DMSO) 8.75 (2H, br s), 7.93 (1H, dd), 7.61 (1H, dd), 7.54 (4H, s),
7.35 (1H, t), 7.26 (1H, s), 5.26 (2H, s), 5.18 (1H, t), 4.18 (2H, s), 3.70-3.60 (2H, m), 3.00-2.95 (2H, m).

MP 202~205.

【0184】

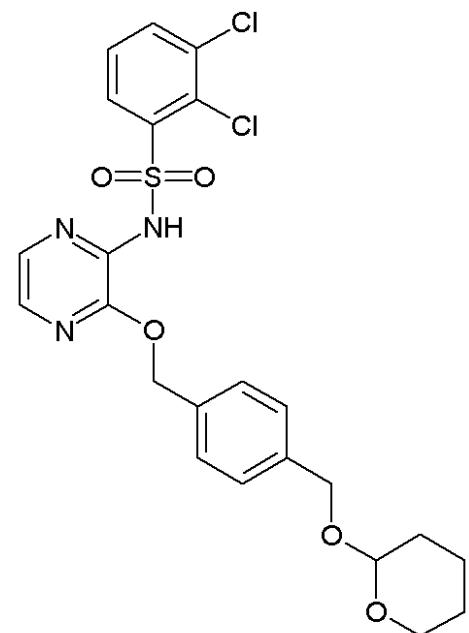
実施例111

2,3-ジクロロ-N-[3-(4-ヒドロキシメチルフェニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

30

a) 2,3-ジクロロ-N-[3-[4-(テトラヒドロ-2-ピラニルオキシメチル)フェニルメトキシ]-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化140】



40

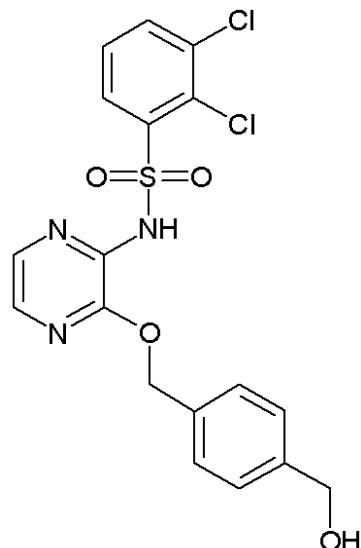
50

N - メチルピロリジノン(1ml)中の、2,3 - ジクロロ - N - (3 - クロロ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例28a)(0.1g)と、[4 - (テトラヒドロ - 2 - ピラニルオキシメチル)フェニル]メタノール(0.27g)と、カリウム *t* e r t - プトキシド(2ml, 1M テトラヒドロフラン溶液)を50で攪拌した。2時間後、水性のクエン酸を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機溶液を水で、そして塩水で洗浄し、蒸発乾固した。これを直接用いた。

【0185】

b) 2,3 - ジクロロ - N - [3 - (4 - ヒドロキシメチルフェニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化141】



10

20

酢酸(10ml)と水(2.5ml)とテトラヒドロフラン(5ml)中の、2,3 - ジクロロ - N - {3 - [4 - (テトラヒドロ - 2 - ピラニルオキシメチル)フェニルメトキシ] - 2 - ピラジニル}ベンゼンスルホンアミド(実施例111a)を45で16時間加熱し、溶液を蒸発乾固した。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル / イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.022g)。

30

m/e 440 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.08 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.90-7.70 (1H, br s), 7.70-7.60 (1H, br s), 7.55 (1H, t), 7.42 (2H, d), 7.31 (2H, d), 5.39 (2H, s), 5.20-5.05 (1H, br s), 4.49 (2H, s).

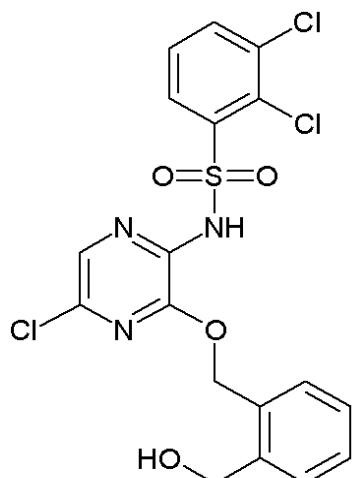
MP 160 ~ 161 .

【0186】

実施例112

2,3 - ジクロロ - N - [5 - クロロ - 3 - (2 - ヒドロキシメチルフェニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化142】



10

N - メチルピロリジノン(2ml)中の、2,3 - ジクロロ - N - (3,5 - ジクロロ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.15g)と、(2 - ヒドロキシメチルフェニル)メタノール(0.27g)と、カリウム *t* *e* *r* *t* - ブトキシド(3ml, 1M テトラヒドロフラン溶液)を、室温で攪拌した。1時間後、水性のクエン酸を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機溶液を、水で、そして塩水で洗浄し、蒸発乾固した。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル / イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.027g)。

20

m/e 474 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) 8.06 (1H, dd), 7.90 (1H, dd), 7.81 (1H, s), 7.60-7.40 (3H, m), 7.37 (1H, t), 7.29 (1H, t), 5.45 (2H, s), 4.64 (2H, s).

MP 145 ~ 146 .

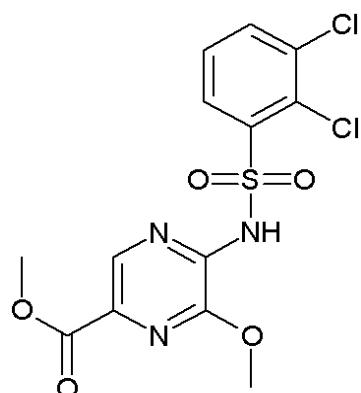
【0187】

実施例113

5 - (2,3 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 6 - メトキシピラジン - 2 - カルボン酸メチル エステル

【化143】

30



40

メタノール(30ml)とトリエチルアミン(10ml)中の、N - (5 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2,3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド(実施例8)(6.5g)と、ジクロロ[1,1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)・ジクロロメタン付加物(0.7g)を、100 °C で、一酸化炭素雰囲気下で(6bar)、加熱した。5時間後、混合物を濾過し、蒸発させた。残渣を酢酸エチルに溶解した。有機溶液を、塩水で、そしてクエン酸水溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル / イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(4.8g)。

m/e 392 ($M+1^+$, 100%).

50

¹H NMR (D6-DMSO) 8.13 (2H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.60 (1H, t), 3.95 (3H, s), 3.82 (3H, s).

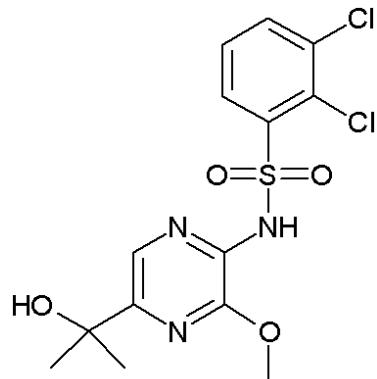
MP 120 ~ 121 .

【0188】

実施例 114

2,3 - ジクロロ - N - [5 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化144】



10

臭化 メチルマグネシウム(3ml, 3M ジエチルエーテル溶液)を、氷 / 水浴中で冷却した テトラヒドロフラン(10ml)中の5 - (2,3 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 6 - メトキシピラジン - 2 - カルボン酸メチル エステル(実施例113)(0.3g)の溶液に、攪拌しながら、3分間に渡って加えた。さらに5分後、水性のクエン酸を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機溶液を蒸発乾固した。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、メタノール / ジクロロメタン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.15g)。

m/e 392 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 11.40-11.30 (1H, br s), 8.07 (1H, dd), 7.93 (1H, d), 7.90-7.80 (1H, br s), 7.59 (1H, t), 5.10-5.05 (1H, br s), 3.88 (3H, s), 1.39 (6H, s).

MP 192 ~ 193 .

30

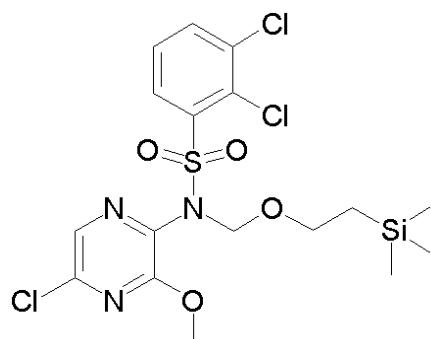
【0189】

実施例 115

N - [5 - (2 - アミノエトキシ) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル] - 2,3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

a) 2,3 - ジクロロ - N - (5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - N - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル } ベンゼンスルホンアミド

【化145】



40

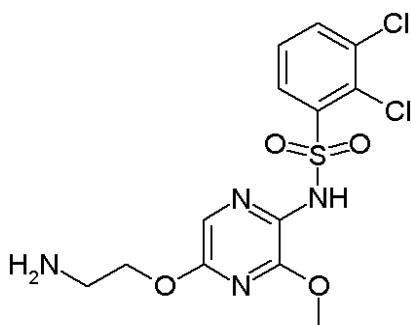
実施例66aの方法によって、2,3 - ジクロロ - N - (5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例5)(7.0g)を用いて製造した。収量9.8g。これを直接用いた。

【0190】

50

b) N - [5 - (2 - アミノエトキシ) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロ
ベンゼンスルホンアミド

【化146】



10

2 , 3 - ジクロロ - N - (5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - N - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル } ベンゼンスルホンアミド(実施例115a)(0 . 25 g)を、1 , 2 - ジメトキシエタン(15ml)中のエタノールアミン(0 . 05ml)と水素化ナトリウム(0 . 035g, 油中60%分散)の混合物に、室温で加えた。2時間後、混合物を水と酢酸エチルの層間に分配した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発乾固した。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、メタノール / ジクロロメタン混合物で溶出し、SEM([2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル)保護基を含む表題化合物を、油状物として得た(0 . 14g)。トリフルオロ酢酸(1ml)と、ジクロロメタン(3ml)を加えた。室温で0 . 5時間後、トルエンを加え、溶液を蒸発乾固した。HCl(ジオキサン中4M)を加え、混合物を蒸発乾固した。生成物をジエチルエーテルから結晶化した(0 . 075g)。

20

m/e 393 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 10.90 (1H, br s), 8.07 (2H, br s), 7.99-7.92 (2H, m), 7.56 (1H, t), 7.49 (1H, s), 4.45 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.25-3.20 (2H, m).

MP 200 ~ 205 .

【0191】

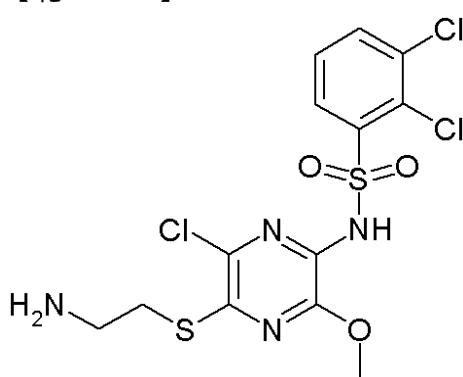
実施例116

N - { 5 - [(2 - アミノエチル)チオ] - 6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル } -

30

2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化147】



40

実施例101bの方法によって、2 , 3 - ジクロロ - N - (5 , 6 - ジクロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - N - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル } ベンゼンスルホンアミド(実施例66a)(0 . 27g)を用いて製造した。収量0 . 055g。

m/e 443 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.09 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.58 (1H, t), 3.95 (3H, s), 3.33 (2H, t), 3.14 (2H, t).

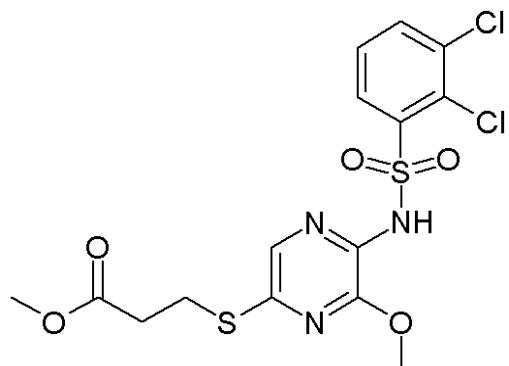
MP 185 ~ 190 .

【0192】

50

実施例 117

3 - [(5 - {[(2 , 3 - ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ} - 6 - メトキシ - 2 - ピラジニル)チオ]プロパン酸メチル エステル
【化 148】



10

実施例 101 b の方法によって、2 , 3 - ジクロロ - N - (5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - N - { [2 - (トリメチルシリル)エトキシ]メチル } ベンゼンスルホンアミド(実施例 115 a)(0 . 25 g)と、3 - メルカプトプロピオン酸メチル エステル(0 . 06 ml)を用いて製造した。収量 0 . 1 g。

m/e 452 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 11.35 (1H, br s), 8.03 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.57 (1H, t), 3.90 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.29 (2H, t), 2.72 (2H, t).

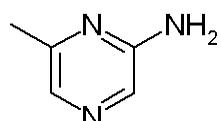
MP 146 ~ 148 .

【0193】実施例 118

2 , 3 - ジクロロ - N - [5 - プロモ - 3 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

a) 6 - メチル - 2 - ピラジンアミン

【化 149】



30

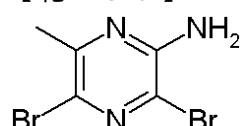
ジメチル亜鉛(100 ml, 2 M トルエン溶液)を、ジオキサン(200 ml)中の、6 - クロロ - 2 - ピラジンアミン(12.9 g)と、塩化 [1 , 3 - ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ニッケル(II)(5.4 g)の溶液に、攪拌しながら、窒素雰囲気下で、0 . 5 時間に渡って滴下した。反応混合物を18時間還流し、室温まで冷却し、イソプロパノール(30 ml)とメタノール(50 ml)で、注意深くクエンチした。溶媒を真空で除去した後、残渣をジクロロメタンと塩化アンモニウム水溶液の層間に分配した。有機相をセライトで濾過し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、蒸発させ、粗生成物を橙色の固体として得た。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル / メタノール混合物で溶出し、表題化合物を得た(5 . 1 g)。これを直接用いた。

40

【0194】

b) 3 , 5 - ジプロモ - 6 - メチル - 2 - ピラジンアミン

【化 150】



クロロホルム(5 ml)中の臭素(1 . 85 g)の溶液を、クロロホルム(50 ml)中の2 - アミノ - 6 - メチルピラジン(実施例 118 a)(0 . 6 g)の溶液に、攪拌しながら滴下した

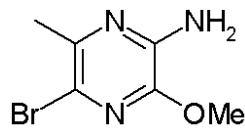
50

。反応混合物を、室温で0.5時間攪拌し、次に水で2回洗浄し、乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、蒸発させ、粗生成物を橙色の固体として得た。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタンで溶出し、表題化合物を得た(0.95g)。これを直接用いた。

【0195】

c) 5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - ピラジンアミン

【化151】



10

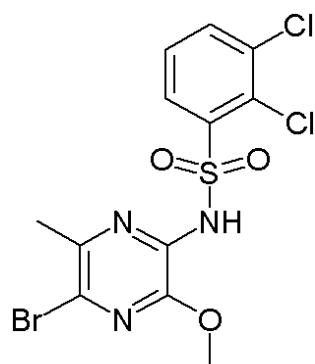
3,5 - ジブロモ - 6 - メチル - 2 - ピラジンアミン(実施例118b)(0.9g)の溶液を、メタノール(30ml)中のナトリウム(0.39g)の溶液に、18時間還流した。溶媒を真空で除去した後、残渣を水とジクロロメタンの層間に分配し、有機相を乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、蒸発させ、表題化合物を薄黄色の固体として得た(0.58g)。

 m/e 218/220 ($M+1^+$, 100%). 1H NMR ($CDCl_3$) 4.70 (2H, br s), 3.97 (3H, s), 2.40 (3H, s).

【0196】

d) 2,3 - ジクロロ - N - [5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化152】



20

水素化ナトリウム(0.5g, 油中60%分散)を、N - メチルピロリジノン(2.5ml)中の5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - ピラジンアミン(実施例118c)(0.55g)の溶液に加えた。得られた暗色の溶液を、室温で0.5時間攪拌した後、N - メチルピロリジノン(5ml)中の塩化2,3 - ジクロロベンゼンスルホニル(0.67g)を滴下した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次に水性の塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液($\times 5$)の層間に分配した。有機相を乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、蒸発させ、粗生成物を得た。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン / 酢酸(200 : 1)で溶出し、表題化合物を薄黄色の固体として得た(0.38g)。

 m/e 424/426/428 ($M-1^+$, 100%).

40

 1H NMR ($CDCl_3$) 8.29 (1H, d), 7.69 (2H, d), 7.41 (1H, t), 4.01 (3H, s), 2.27 (3H, s).

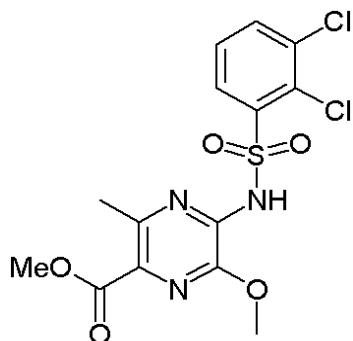
MP 146 ~ 148 .

【0197】

実施例119

5 - (2,3 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 6 - メトキシ - 3 - メチルピラジン - 2 - カルボン酸メチル エステル

【化153】



10

実施例113の方法によって、2,3-ジクロロ-N-[5-プロモ-3-メトキシ-6-メチルピラジニル]ベンゼンスルホンアミド(実施例118)(0.35g)を用いて製造した。収量0.27g。

m/e 404/406 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.32 (1H, br s), 8.10 (1H, br s), 7.70 (1H, d), 7.42 (1H, t) 4.06 (3H, s), 3.90 (3H, s), 2.50 (3H, br s).

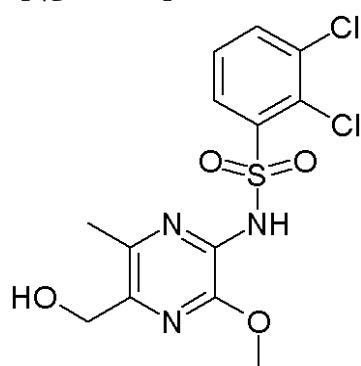
MP 149~150.

【0198】

実施例120

2,3-ジクロロ-N-[5-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-6-メチル-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド 20

【化154】



30

テトラヒドロフラン(10ml)中の、5-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-6-メトキシ-3-メチルピラジン-2-カルボン酸メチルエステル(実施例119)(0.19g)の溶液に、攪拌しながら、窒素雰囲気下、水素化トリエチルホウ素リチウムの溶液(1.7ml, 1M テトラヒドロフラン溶液)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、水性の塩化アンモニウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、蒸発させ、粗生成物を無色の油状物として得た。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン/酢酸エチル/酢酸(150:50:1)で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.38g)。

m/e 378 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.31 (1H, br d), 7.77 (1H, br s), 7.68 (1H, d), 7.41 (1H, t), 4.55 (2H, d), 4.03 (3H, s), 3.12 (1H, br s), 2.13 (3H, br s).

MP 175~177.

【0199】

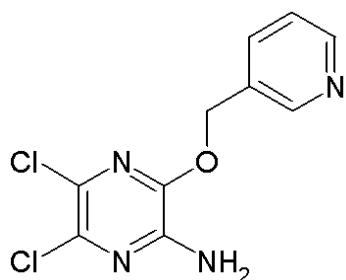
実施例121

2,3-ジクロロ-N-[5,6-ジクロロ-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

a) 5,6-ジクロロ-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジンアミン

40

【化155】



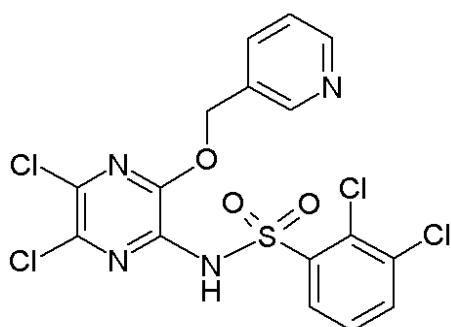
乾燥ジメトキシメタン(40ml)中の水素化ナトリウム(1.20g, 油中60%分散)の懸濁液に、攪拌しながら、1,2-ジメトキシメタン(10ml)中のピリジン-3-メタノール(2.18g)を加えた。得られた懸濁液を室温で0.5時間攪拌し、次に3,5,6-トリクロロ-2-アミノピラジン(1.2g)を加え、混合物を70°で4時間攪拌した。反応混合物を冷却し、注意深く水(100ml)に加え、2M塩酸で中和した。混合物を酢酸エチル(2×50ml)で抽出し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチルで溶出し、副題化合物を白色の固体として得た(0.29g)。

¹H NMR (CDCl₃) 8.73 (1H, s), 8.63 (1H, d), 7.8 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 5.42 (2H, s), 4.92 (2H, br s).

【0200】

b) 2,3-ジクロロ-N-[5,6-ジクロロ-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化156】



実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、5,6-ジクロロ-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジンアミン(実施例121a)(0.27g)と、塩化2,3-ジクロロベンゼンスルホニルホニル(0.27g)を用いて製造した。収量0.17g。

m/e 479 (M+1⁺, 100%).

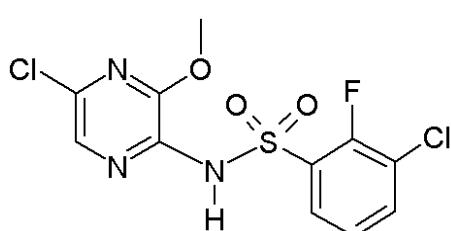
¹H NMR (D6-DMSO) 8.8 (1H, s), 8.63 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.06 (1H, d), 7.58-7.52 (2H, m), 5.41 (2H, s).

【0201】

実施例122

3-クロロ-N-(5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド

【化157】



10

20

30

40

50

実施例 1 の方法(反応は室温で行った)によって、5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.16 g)と、塩化 3 - クロロ - 2 - フルオロベンゼンスルホニル(0.27 g)を用いて製造した。収量 0.22 g。

m/e 354, 352 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (D6-DMSO) 7.94-7.86 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.43 (1H, dt), 3.92 (3H, s).

MP 156 ~ 157 .

【0202】

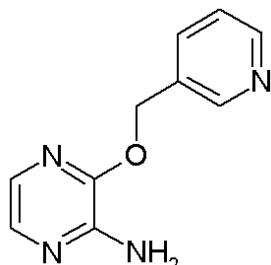
実施例 123

3 - クロロ - 2 - フルオロ - N - [3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

10

a) 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジンアミン

【化158】



20

実施例 121a に記載のように、3 - クロロ - 2 - アミノピラジン(0.5 g)と、ピリジン - 3 - メタノール(0.42 g)と、N - メチルピロリジノン(5ml)中の水素化ナトリウム(0.31 g, 油中 60% 分散)を用いて製造し、副題化合物を固体として得た(0.62 g)。

^1H NMR (CDCl₃) 8.73 (1H, d), 8.60 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.42 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 5.43 (2H, s), 4.77 (2H, br).

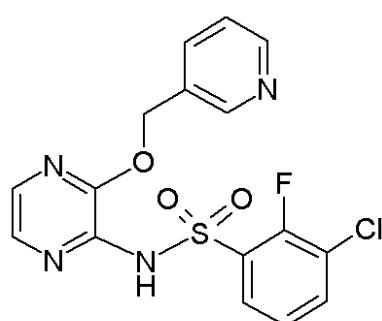
MP 120 ~ 122 .

【0203】

b) 3 - クロロ - 2 - フルオロ - N - [3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

30

【化159】



40

ジクロロメタン(5ml)とピリジン(1ml)中の、3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジンアミン(実施例 122a)(0.404 g)の溶液に、攪拌しながら、クロロ蟻酸イソブチル(0.3ml)を加え、得られた溶液を 20 時間攪拌した。反応混合物を水(20ml)に注ぎ、酢酸エチル(2 × 20ml)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、油状物を得た(0.51 g)。これをさらに精製することなく用いた。残渣の一部(0.15 g)を 1,2 - ジメトキシメタン(2ml)に溶解し、水素化ナトリウム(0.030 g, 油中 60% 分散)を加えた。得られた懸濁液を 15 分間攪拌し、次にジメトキシメタン(1ml)中の塩化 3 - クロロ - 2 - フルオロベンゼンスルホニル(0.137 g)を加えた。得られた溶液を室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を水(20ml)に注ぎ、酢酸エチル(2 × 20ml)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、油状

50

物を得た。これをメタノール(5ml)と水(2ml)に溶解し、水酸化ナトリウム(0.04g)を加えた。混合物を60℃で1時間加熱し、冷却し、水(20ml)に注ぎ、酢酸エチル(2×20ml)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、油状物を得た。これをシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で、次に酢酸エチルで溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.067g)。

m/e 395, 397 (M+1⁺, 100%).

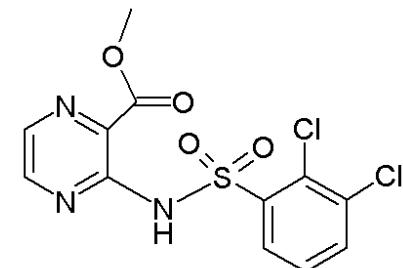
¹H NMR (CDCl₃) 8.69 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.06 (1H, t), 7.78 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.69-7.60 (2H, m), 7.34 (1H, dd), 7.26 (1H, dd), 5.43 (2H, s).

【0204】

実施例124

3-[[(2,3-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ]ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル

【化160】



1,2-ジメトキシメタン(3ml)中の、塩化2,3-ジクロロベンゼンスルホニル(0.246g)と、3-アミノピラジン-2-カルボン酸メチル(0.153g)の溶液に、攪拌しながら、水素化ナトリウム(0.1g, 油中60%分散)を、1時間に渡って滴下した。混合物を室温で20時間攪拌し、水(20ml)に注ぎ、酢酸エチル(2×20ml)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、油状物を得た。これをシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、ジクロロメタンで溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.085g)。

m/e 362/364 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 10.97 (1H, s), 8.32 (1H, dd), 8.31 (1H, d), 8.25 (1H, d), 7.68 (1H, dd), 7.42 (1H, t), 4.08 (3H, s).

MP 177~178.

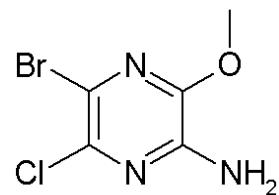
【0205】

実施例125

N-(5-ブロモ-6-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド

a) 3-メトキシ-5-ブロモ-6-クロロ-2-ピラジンアミン

【化161】



クロロホルム(100ml)中の、2-アミノ-6-クロロピラジン(2.0g)と、N-ブロモスクシンイミド(13.71g)の溶液を、攪拌しながら、20時間還流した。反応混合物を冷却し、シリカゲル(20g)で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラム(5cm×2cm)にかけ、カラムをジクロロメタンで溶出した。濃縮し、3,5-ジブロモ-6-クロロ-2-アミノピラジンを得た。これをメタノール(200ml)に溶解し、ナトリウムメトキシ

10

20

30

40

50

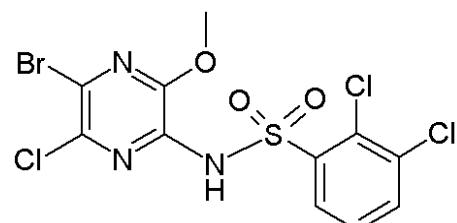
ド(3.2 g, 25% メタノール溶液)を加えた。反応物を70°で1.5時間加熱し、冷却し、約50mlの容量になるまで濃縮した。反応混合物を水(200ml)に注ぎ、副題の付加物を灰白色の固体として集めた(2.0 g)。

m/e 235, 237 ($M+1^+$, 100%).

【0206】

b) N-(5-ブロモ-6-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化162】



10

実施例1に記載の手順(反応は室温で行った)で、3-メトキシ-5-ブロモ-6-クロロ-2-ピラジンアミン(実施例125a)(0.5 g)と、塩化2,3-ジクロロベンゼンスルホニル(2.21 g)を用いて製造した。収量3.2 g。

m/e 445, 447 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR (CDCl_3) 8.32 (1H, dd), 7.79 (1H, br), 7.72 (1H, dd), 7.45 (1H, t), 4.05 (3H, s).

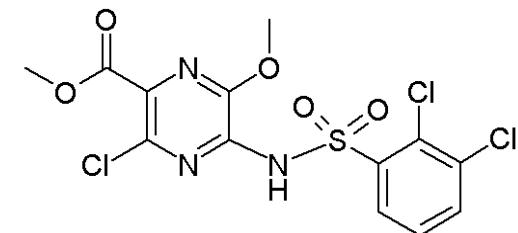
MP 177~178°.

【0207】

実施例126

3-クロロ-5-{[(2,3-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-6-メトキシピラジン-2-カルボン酸メチル エステル

【化163】



30

実施例113の方法によって、N-(5-ブロモ-6-クロロ-3-メトキシピラジン-2-イル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド(実施例125)(1.0 g)を用いて製造した。収量0.92 g。

m/e 426, 428 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR (CDCl_3) 8.36 (1H, dd), 8.05 (1H, br), 7.73 (1H, dd), 7.47 (1H, t), 4.09 (3H, s), 3.92 (3H, s).

MP 200~201°.

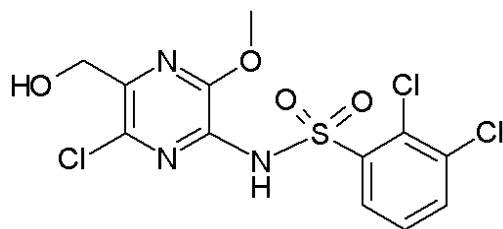
【0208】

実施例127

2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシピラジン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

40

【化164】



実施例120に記載したように、3-クロロ-5-[(2,3-ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ}-6-メトキシピラジン-2-カルボン酸メチル エステル(実施例126)(0.105g)を用いて製造した。収量0.072g。

m/e 397, 399 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.34 (1H, dd), 7.84 (1H, br), 7.74 (1H, dd), 7.45 (1H, t), 4.63 (2H, d), 4.07 (3H, s), 2.83 (1H, t).

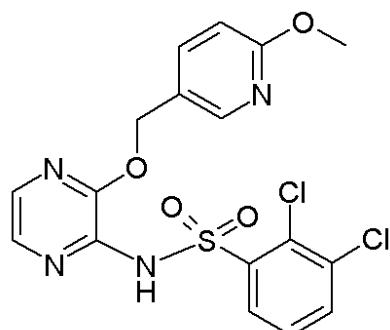
MP 145~147.

【0209】

実施例128

2,3-ジクロロ-N-[3-[(6-メトキシ-3-ピリジニル)メトキシ]-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化165】



実施例28bの方法によって、2,3-ジクロロ-N-(3-クロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例28a)(0.338g)と、(6-メトキシ-3-ピリジニル)メタノール(0.21g)を用いて製造した。収量0.23g。

m/e 439, 440 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.28-8.26 (2H, m), 7.70-7.65 (3H, m), 7.60 (1H, br), 7.39 (1H, t), 6.80 (2H, d), 5.36 (2H, s), 3.97 (3H, s).

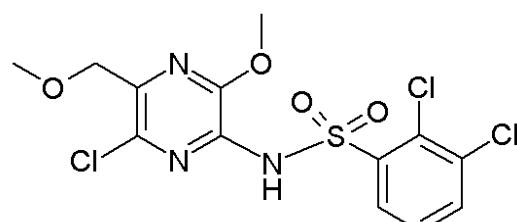
MP 187~188.

【0210】

実施例129

2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-3-メトキシ-5-(メトキシメチル)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化166】



テトラヒドロフラン(3ml)中の2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド(実施例127)(0.1

10

20

40

50

g)の溶液に、攪拌しながら二酸化マンガン(0.131 g)を加え、得られた懸濁液を20時間攪拌し、濾過し、濃縮した。残渣をメタノール(3ml)と酢酸(0.1ml)に溶かした。この溶液に、エチルアミン塩酸塩(0.081 g)と、水素化 シアノホウ素ナトリウム(0.051 g)を加えた。得られた混合物を20時間攪拌し、シリカゲル(1 g)上で濃縮し、メタノール/ジクロロメタン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.029 g)。

m/e 412, 414 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.35 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.45 (1H, t), 4.45 (2H, s), 4.05 (3H, s), 3.43 (3H, s).

MP 193~196 .

10

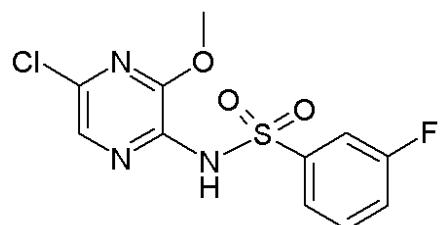
【0211】

実施例 130

2 - クロロ - N - (5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド

a) N - (5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド

【化167】



20

実施例 1 に概略した方法(反応は室温で行った)によって、5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.798 g)と、塩化 3 - フルオロベンゼンスルホニル(1.17 g)を用いて製造した。収量 0.64 g。

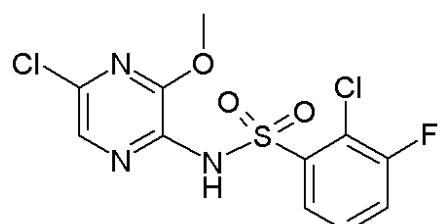
m/e 316 (M-1⁺, 100%).

【0212】

b) 2 - クロロ - N - (5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド

30

【化168】



乾燥テトラヒドロフラン(3ml)中のN - (5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド(実施例 130 a)(0.159 g)の溶液を、攪拌しながら、テトラヒドロフラン(7.0ml)中のジ - イソ - プロピルアミドリチウム(ジ - イソ - プロピルアミン(0.151 g)とn - ブチルリチウム(ヘキサン中2.5 M)から製造)の溶液に、-78 で加えた。得られた溶液を-78 で15分間攪拌し、次にテトラヒドロフラン(2ml)中のヘキサクロロエタン(0.472 g)を加え、混合物を5時間に渡って室温にした。反応を、1 N 塩酸(10ml)の添加によってクエンチし、酢酸エチル(2×20ml)で抽出した。合わせて抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、油状物を得た。これをシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を白色の固体として得た(0.086 g)。

m/e 350, 352 (M-1⁺, 100%).

40

50

¹H NMR (CDCl₃) 8.16 (1H, dd), 7.81 (1H, br), 7.62 (1H, s), 7.48-7.37 (2H, m), 4.06 (3H, s).

MP 159 ~ 159.5 .

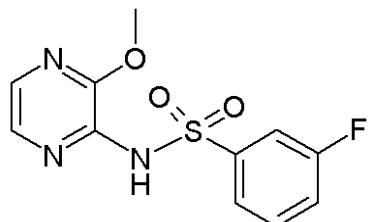
【0213】

実施例 131

2 - クロロ - 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

a) 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化169】



10

実施例 1 に概略された方法(反応は室温で行った)によって、3 - クロロ - 2 - ピラジンアミン(1.29 g)と、塩化 3 - フルオロベンゼンスルホニル(2.13 g)を用いて製造した。粗製付加物を、メタノール(20ml)中のナトリウムメトキシド(10ml, 25%メタノール溶液)の溶液と反応させ、副題化合物を固体として得た(2.36 g)。

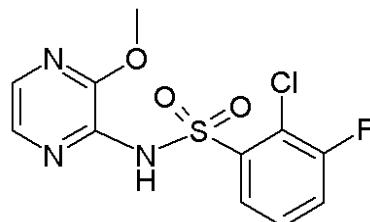
m/e 284 (M+1⁺, 100%).

MP 142 ~ 143 .

【0214】

b) 2 - クロロ - 3 - フルオロ - N - (3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化170】



30

実施例 130 に記載したように、無水テトラヒドロフラン(20ml)中の、3 - フルオロ - N - (3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例 131 a)(0.283 g)と、ジ - イソ - プロピルアミドリチウム(ジ - イソ - プロピルアミン(0.30 g)と、n - ブチルリチウム(0.96 ml, 2.5 M ヘキサン溶液)から製造)と、ヘキサクロロエタン(0.994 g)から製造し、tert - ブチルメチルエーテルから再結晶した後、表題化合物を白色の固体として得た(0.092 g)。

m/e 318, 320 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CD₃OD) 8.11-8.08 (2H, m), 7.57 (1H, d), 7.57-7.50 (3H, m), 4.0 (3H, s).

MP 144 ~ 145 .

【0215】

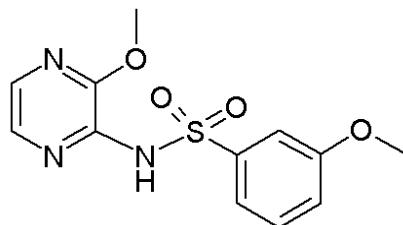
実施例 132

2 - クロロ - 3 - メトキシ - N - (3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

a) 3 - メトキシ - N - (3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

40

【化171】



実施例1で概略した方法(反応は室温で行った)によって、3-クロロ-2-アミノピラジン(0.83g)と、塩化3-メトキシベンゼンスルホニル(1.44g)を用いて製造した。粗製付加物を、メタノール(20ml)中のナトリウムメトキシドの溶液(10ml, 25%メタノール溶液)と反応させ、副題化合物を固体として得た(1.41g)。

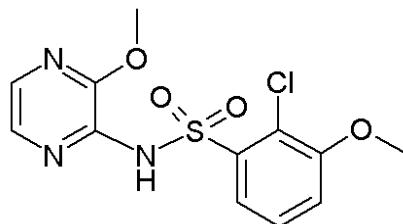
m/e 296 ($M+1^+$, 100%).

MP 133~134 .

【0216】

b) 2-クロロ-3-メトキシ-N-(3-メトキシピラジン-2-イル)ベンゼンスルホニアミド

【化172】



実施例130に記載したように、無水テトラヒドロフラン(20ml)中の、3-メトキシ-N-(3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホニアミド(実施例132a)(0.295g)と、ジ-イソ-プロピルアミドリチウム(ジ-イソ-プロピルアミン(0.30g)と、n-ブチルリチウム(0.96ml, 2.5Mヘキサン溶液)から製造)と、ヘキサクロロエタン(0.994g)から製造し、tert-ブチルメチルエーテルから再結晶した後、表題化合物を白色の固体として得た(0.152g)。

m/e 328, 329 ($M-1^+$, 100%).

^1H NMR (CDCl_3) 7.97 (1H, d), 7.92 (1H, br), 7.65 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.41 (1H, t), 7.15 (1H, t), 3.99 (3H, s), 3.91 (3H, s).

MP 151~152 .

【0217】

実施例133

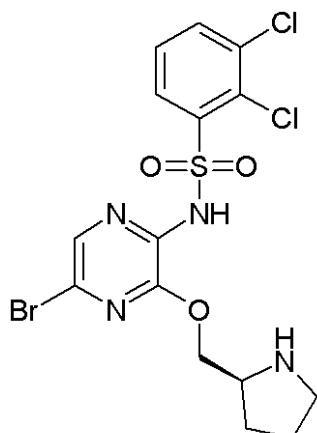
N-[5-ブロモ-3-[(2S)-2-ピロリジニルメトキシ]-2-ピラジニル]-2,3-ジクロロベンゼンスルホニアミド

10

20

30

【化173】



10

水素化ナトリウム(0.026 g, 油中60%分散)を、1,2-ジメトキシエタン(2 ml)中の、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジブロモ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホニアミド(実施例31a)(0.1 g)と、2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.088 g)の混合物に加えた。0.5時間後、反応混合物を2 N 塩酸と酢酸エチルの層間に分配した。有機溶液を乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、BOC(tert-ブトキシカルボニル)基で保護された表題化合物を油状物として得た(0.11 g)。この生成物をジクロロメタン(6 ml)とトリフルオロ酢酸(2 ml)に溶解した。2時間後、トルエンを加え、溶液を蒸発乾固した。ジエチルエーテルから結晶化し、生成物を白色の固体として得た(0.083 g)。

m/e 482 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.99 (1H, br), 8.65 (1H, br s), 8.13 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.84 (1H, s), 7.59 (1H, t), 4.57 (1H, dd), 4.39 (1H, t), 4.0 (1H, br s), 3.3 (2H, d), 2.20-2.05 (1H, m), 2.05-1.90 (2H, m), 1.85-1.75 (1H, m).

MP 199~200 .

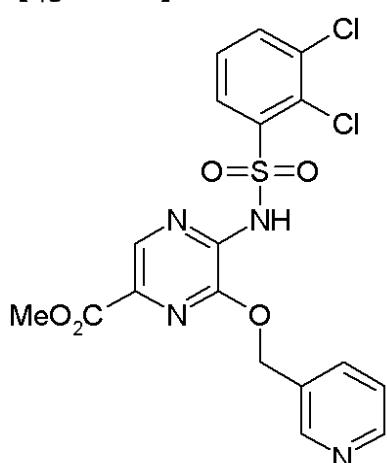
【0218】

実施例134

30

5-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-6-(3-ピリジニルメトキシ)ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル

【化174】



40

実施例113に記載したように、N-[5-ブロモ-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]-2,3-ジクロロベンゼンスルホニアミド(実施例34)(0.2 g)と、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.1 g)を用いて製造した。収量0.14 g。

50

m/e 469(M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.83 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.15-8.05 (3H,m), 7.90 (1H, d), 7.60-7.50 (2H, m), 5.48 (2H, s), 3.82(3H, s).

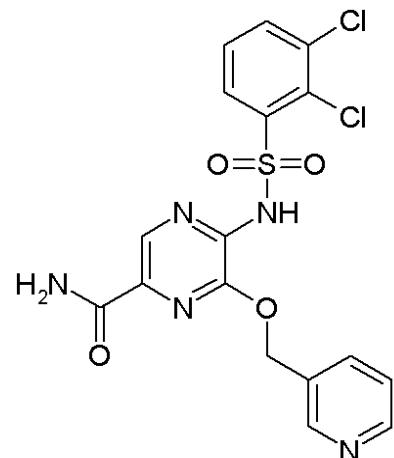
MP 209 ~ 210 .

【 0 2 1 9 】

実施例 1 3 5

5 - { [(2 , 3 - ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ } - 6 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジンカルボキサミド

【 化 1 7 5 】



10

20

5 - (2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 6 - (3 - ピリジニルメトキシ)ピラジン - 2 - カルボン酸メチル エステル(実施例 1 3 4)(0 . 0 5 g)を、60 で、アンモニアの 7 M メタノール溶液中で、4 日間加熱した。溶液を蒸発乾固し、生成物を酢酸メチルから結晶化した。収量 0 . 0 2 7 g。

m/e 453(M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.72 (1H, s), 8.52 (1H, d), 7.99 (1H,d), 7.90 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.45-7.35 (2H, m), 5.49 (2H, s).

MP 174 ~ 178 .

30

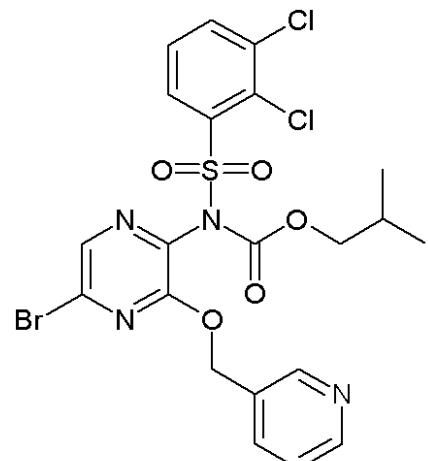
【 0 2 2 0 】

実施例 1 3 6

2 , 3 - ジクロロ - N - [5 - (4 - ピリジニル) - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

a)[5 - プロモ - 3 - (3 - ピリジニルメトキシ) - 2 - ピラジニル][(2 , 3 - ジクロロフェニル)スルホニル]カルバミン酸 2 - メチルプロピル エステル

【 化 1 7 6 】



40

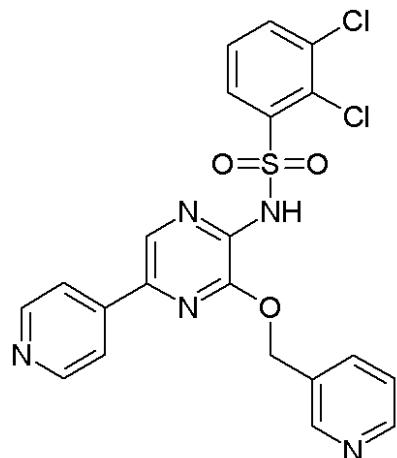
50

水素化ナトリウム(0.045g, 油中60%分散)を、1,2-ジメトキシエタン(3ml)中のN-[5-ブロモ-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド(実施例34)(0.5g)に加えた。クロロ蟻酸イソブチル(0.15ml)を加えた。2時間後、混合物を水と酢酸エチルの層間に分配した。有機層を乾燥し(Na₂SO₄)、蒸発させ、生成物を得た(0.65g)。これを直接用いた。

【0221】

b) 2,3-ジクロロ-N-[5-(4-ピリジニル)-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化177】



10

20

トルエン(3ml)中の、[5-ブロモ-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル][(2,3-ジクロロフェニル)スルホニル]カルバミン酸2-メチルプロピルエステル(実施例136a)(0.11g)と、4-トリプチルスタンナニルピリジン(0.067g)と、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.05g)を、95で16時間加熱した。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/エタノール混合物で溶出し、2-メチルプロピルカルボニル基で保護された表題化合物を得た(0.09g)。化合物を、メタノール(2ml)と1M水酸化ナトリウム(0.36ml)中で、60で1時間加熱した。溶液を蒸発させた。逆相分取高速液体クロマトグラフィーによって精製した。収量0.015g。

m/e 488(M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 9.05 (1H, s), 8.85 (2H, d), 8.78 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.44-8.39 (3H, m), 8.17 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.87-7.80 (1H, m), 7.64-7.57 (1H, m), 5.74 (2H, s).

MP 210 (分解).

【0222】

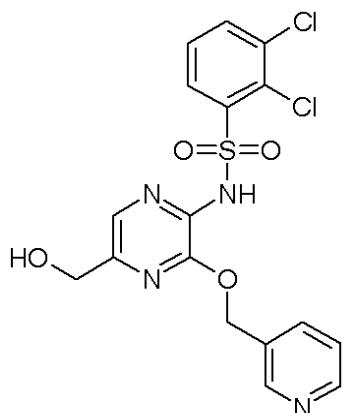
実施例137

2,3-ジクロロ-N-[5-(ヒドロキシメチル)-3-(3-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

30

40

【化178】



10

水素化アルミニウムリチウム(0.85ml, 1M テトラヒドロフラン溶液)を、 - 65 に冷却した テトラヒドロフラン(10ml)中の 5 - (2,3 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 6 - (3 - ピリジニルメトキシ)ピラジン - 2 - カルボン酸メチル エステル(実施例134)(0.2g)に滴下した。反応混合物を室温まで温め、1時間攪拌した。水性の酢酸を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機溶液を乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル / メタノール混合物で溶出し、表題化合物を得た(0.08g)。

m/e 441(M+1⁺, 100%).

20

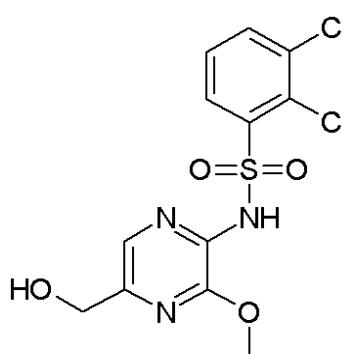
¹H NMR (D6-DMSO) 8.73 (1H, s), 8.55 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 7.95-7.85 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.56 (1H, t), 7.64-7.57 (1H, m), 5.41 (2H, s), 5.36 (1H, t), 4.41 (2H, d).

【0223】

実施例138

2,3 - ジクロロ - N - [5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化179】



30

実施例120に記載したように、5 - (2,3 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 6 - メトキシピラジン - 2 - カルボン酸メチル エステル(実施例113)(0.84g)を用いて製造した。収量0.5g。

40

m/e 364(M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.21 (1H, dd), 7.79 (1H, dd), 7.59 (1H, s), 7.51 (1H, t), 4.50 (2H, s), 4.01 (3H, s).

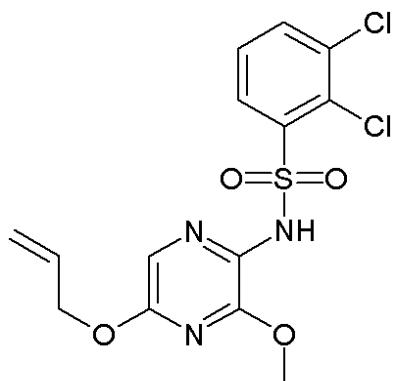
MP 160 ~ 161 .

【0224】

実施例139

N - (5 - アリルオキシ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2,3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化180】



10

実施例115に記載したように、N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の、N-(5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロ-N-(2-[(トリメチルシリル)オキシ]エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミド(実施例115a)(0.25g)と、アリルアルコール(0.06g)と、水素化ナトリウム(0.035g, 油中60%分散)を用いて、これを室温で5日間攪拌した。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、SEMが結合した表題化合物を得た。収量0.18g。この化合物をジクロロメタン(4ml)とトリフルオロ酢酸(1ml)に溶解した。2時間後、トルエンを加え、混合物を蒸発乾固した。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を得た。ジエチルエーテル/イソヘキサン混合物から結晶化した。収量0.026g。

20

m/e 390 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 10.81 (1H, s), 8.0-7.9 (2H, m), 7.53 (1H, t), 7.49 (1H, s),

6.07-7.02 (1H, m), 5.38 (1H, dd), 5.26 (1H, dd), 4.80 (2H, d), 3.82 (3H, s).

MP 120~121 .

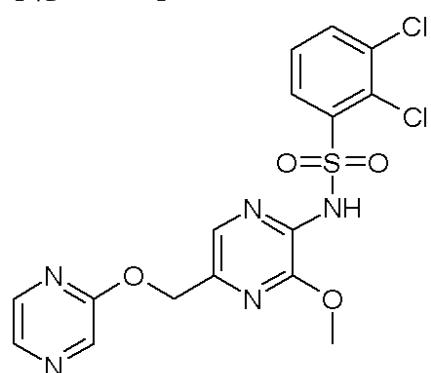
【0225】

実施例140

2,3-ジクロロ-N-(3-メトキシ-5-[(ピラジニルオキシ)メチル]-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

30

【化181】



40

水素化ナトリウム(0.022g, 油中60%分散)を、N-メチルピロリジノン(2ml)中の2,3-ジクロロ-N-[5-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ]-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例138)(0.05g)に加えた。0.5時間後、クロロピラジン(0.013ml)を加え、混合物を60°で3時間加熱した。水性の酢酸を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機溶液を乾燥し(Na₂SO₄)、蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を得た(0.012g)。

m/e 442(M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.36 (1H, s), 8.23 (2H, d), 8.06 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.68

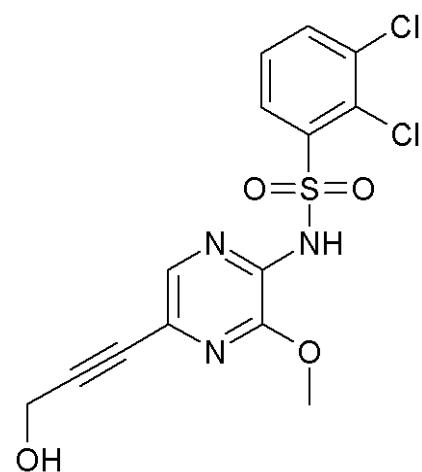
50

(1H, s), 7.54 (1H, t), 5.26 (2H, s), 3.86 (3H, s).
MP 155 (分解).

【0226】

実施例141

2,3-ジクロロ-N-[5-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド
【化182】



10

20

トリエチルアミン(3mI)中の、N-(5-プロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロ-N-[{2-(トリメチルシリル)エトキシ}メチル]ベンゼンスルホンアミド(実施例55a)(0.52g)と、プロパルギルアルコール(0.223mI)と、ヨウ化銅(I)(0.05g)と、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.1g)の混合物を、室温で窒素下で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、SEM([2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル)保護基を含む表題化合物を得た(0.38g)。0.074gのこの化合物を、ジクロロメタン(2mI)とトリフルオロ酢酸(2mI)に溶解した。1時間後、溶媒を蒸発させた。シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を得た(0.043g)。

30

m/e 386(M-1⁺, 100%).

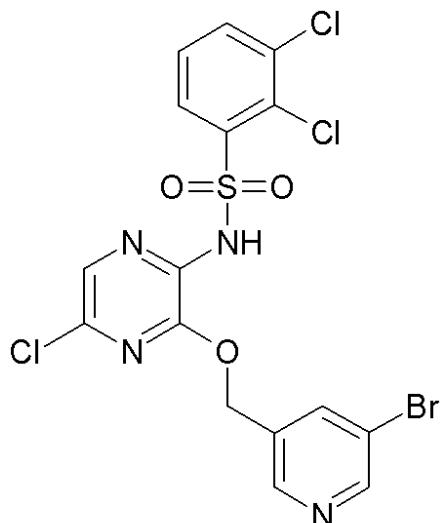
¹H NMR (D6-DMSO) 8.07 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.58 (1H, t), 4.29 (2H, s), 3.90 (3H, s).

【0227】

実施例142

N-{3-[(5-プロモ-3-ピリジニル)メトキシ]-5-クロロ-2-ピラジニル}-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化183】



実施例31の方法によって、(5-ブロモ-3-ピリジニル)メタノール(0.2g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.25g)を用いて製造した。収量0.17g。

m/e 523(M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.77 (1H, d), 8.71 (1H, d), 8.28 (1H, s), 8.07 (1H, dd), 7.92 (1H, d), 7.85 (1H, s), 7.55 (1H, t), 5.43 (2H, s).

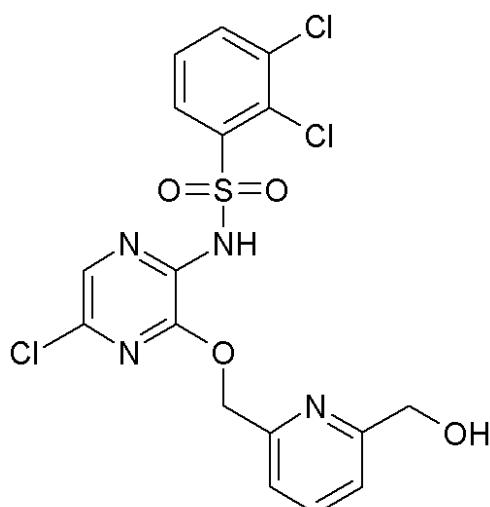
MP 199~201.

【0228】

実施例143

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-{[6-(ヒドロキシメチル)-2-ピリジニル]メトキシ}-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化184】



実施例31の方法によって、N-メチルピロリジノン(2ml)中の、2,6-ビス(ヒドロキシメチル)ピリジン(0.11g)と2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.11g)を用いて製造した。収量0.043g。

m/e 475(M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 7.97 (1H, d), 7.83 (1H, t), 7.68 (1H, d), 7.43-7.35 (4H, m), 5.44 (1H, s), 5.32 (2H, s), 4.58 (2H, s).

MP 220.

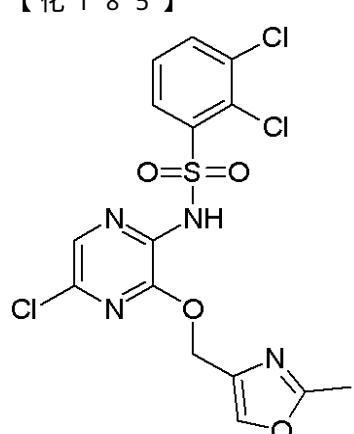
【0229】

40

50

実施例 144

2,3-ジクロロ-N-{5-クロロ-3-[{(2-メチル-4-オキサゾリル)メトキシ]-2-ピラジニル}ベンゼンスルホンアミド
【化185】



10

実施例 31b の方法によって、(2-メチル-4-オキサゾリル)メタノール(0.08 g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例 74)(0.26 g)を用いて製造した。収量 0.083 g。

m/e 449(M+1⁺, 100%).

20

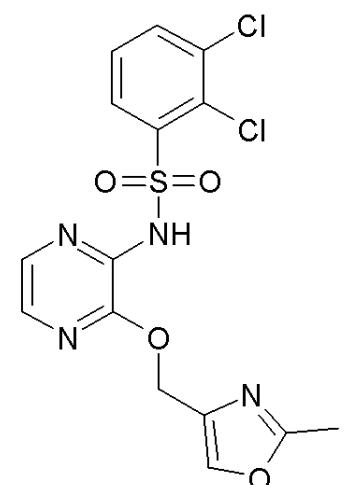
¹H NMR (D6-DMSO) 8.09 (1H, s), 8.03 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.85 (1H, s), 7.55 (1H, t), 5.23 (2H, s), 2.45 (3H, s).

MP 172 ~ 173 .

【0230】実施例 145

2,3-ジクロロ-N-{3-[{(2-メチル-4-オキサゾリル)メトキシ]-2-ピラジニル}ベンゼンスルホンアミド

【化186】



30

実施例 28 の方法によって、(2-メチル-4-オキサゾリル)メタノール(0.3 g)と、2,3-ジクロロ-N-(3-クロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(0.89 g)を用いて製造した。収量 0.035 g。

m/e 412(M-1⁺, 100%).

40

¹H NMR (D6-DMSO) 8.06 (2H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.85 (1H, br s), 7.70 (1H, br s), 7.56 (1H, t), 5.23 (2H, s), 2.41 (3H, s).

MP 207 ~ 209 .

【0231】

実施例 146 ~ 165 は、以下の手順を用いて製造した。

50

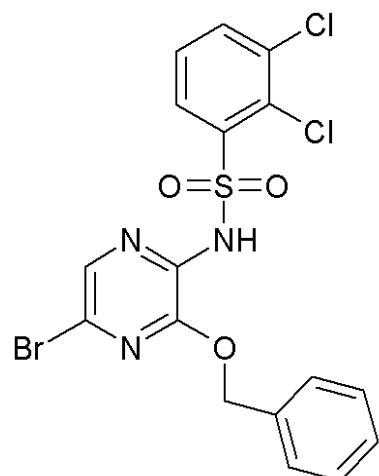
N - メチルピロリジノン(0.1ml)中の、N - (3,5 - ジブロモ - 2 - ピラジニル) - 2,3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド(実施例31)(0.003g)と、第1級アルコール(0.026ml, 0.5M N - メチルピロリジノン溶液)の溶液に、カリウムtert - ブトキシド(0.050ml, 1M テトラヒドロフラン溶液)を加えた。溶液を24時間放置した。反応混合物を酢酸(0.010ml)と水(0.10ml)で希釈し、溶媒を蒸発させた。残渣をジメチルスルホキシド(0.5ml)に再度溶解し、質量指向性(mass directed)高圧液体クロマトグラフィーによって精製した。溶媒を蒸発させ、固体を得た。

【0232】

実施例146

N - [5 - ブロモ - 3 - (フェニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2,3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化187】



10

m/e 489(M+1⁺, 100%).

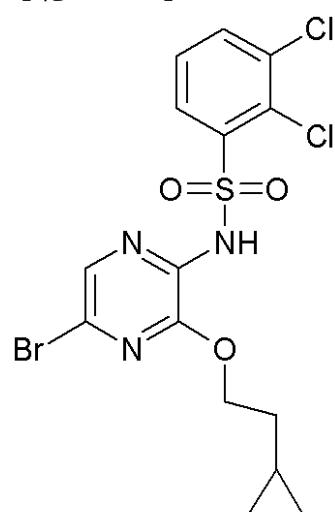
【0233】

実施例147

N - [5 - ブロモ - 3 - (2 - シクロプロピルエトキシ)ピラジニル] - 2,3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

30

【化188】



40

m/e 467(M+1⁺, 100%).

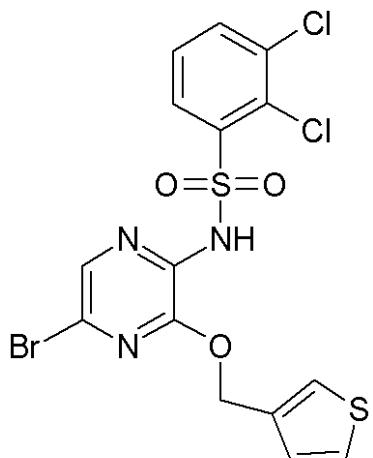
【0234】

実施例148

N - [5 - ブロモ - 3 - (3 - チエニルメトキシ)ピラジニル] - 2,3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

50

【化189】



10

 m/e 495(M+1⁺, 100%).

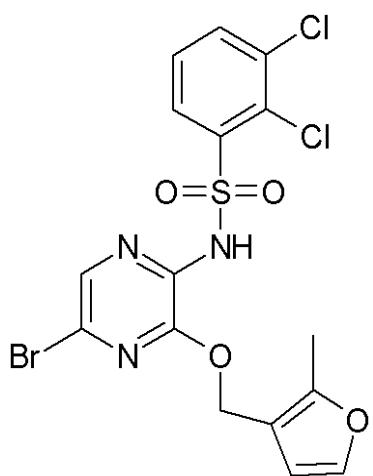
【0235】

実施例149

N - { 5 - ブロモ - 3 - [(2 - メチル - 3 - フラニル) メトキシ] - 2 - ピラジニル } - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化190】

20



30

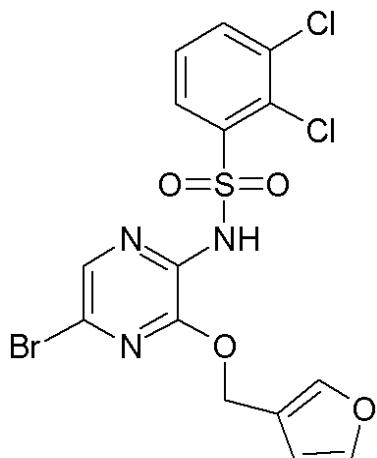
 m/e 493(M+1⁺, 100%).

【0236】

実施例150

N - { 5 - ブロモ - 3 - [(3 - フラニル) メトキシ] - 2 - ピラジニル } - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化191】



10

 m/e 479($M+1^+$, 100%).

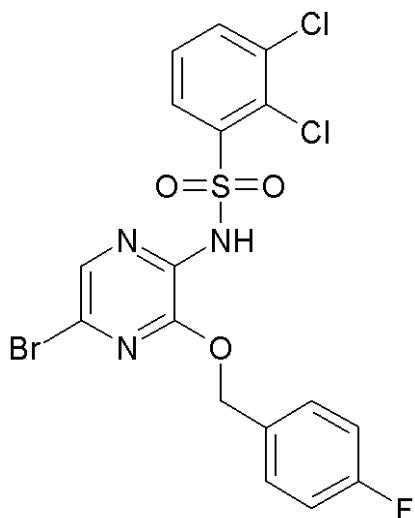
【0237】

実施例151

N - { 5 - ブロモ - 3 - [(4 - フルオロフェニル) メトキシ] - 2 - ピラジニル } - 2 , 3
- ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化192】

20



30

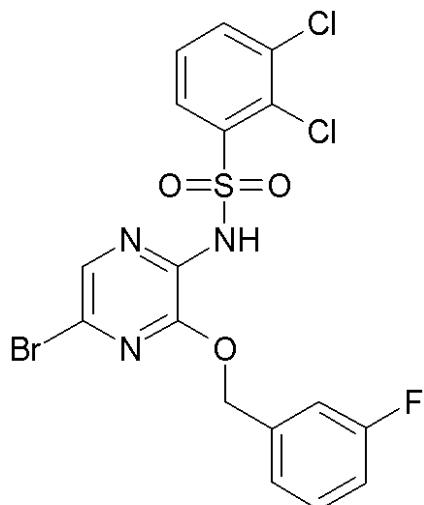
 m/e 507($M+1^+$, 100%).

【0238】

実施例152

N - { 5 - ブロモ - 3 - [(3 - フルオロフェニル) メトキシ] - 2 - ピラジニル } - 2 , 3
- ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化193】



10

 m/e 507($M+1^+$, 100%).

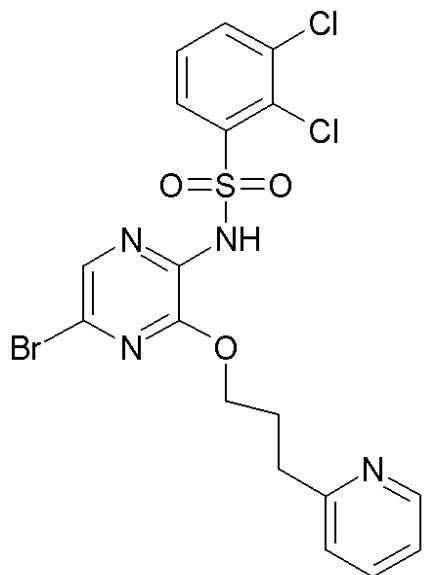
【0239】

実施例153

N - { 5 - ブロモ - 3 - [3 - (2 - ピリジニル) プロポキシ] - 2 - ピラジニル } - 2 , 3
- ジクロロベンゼンスルホンアミド

20

【化194】



30

 m/e 518($M+1^+$, 100%).

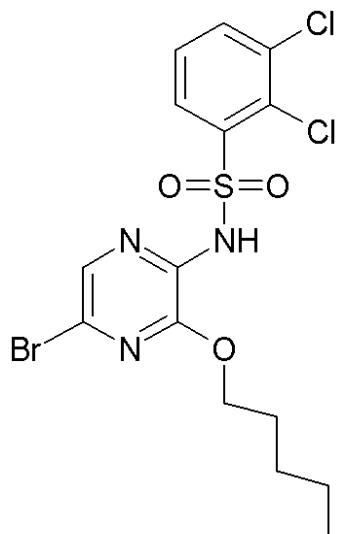
【0240】

実施例154

40

N - [5 - ブロモ - 3 - (ペンチルオキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼン
スルホンアミド

【化195】



10

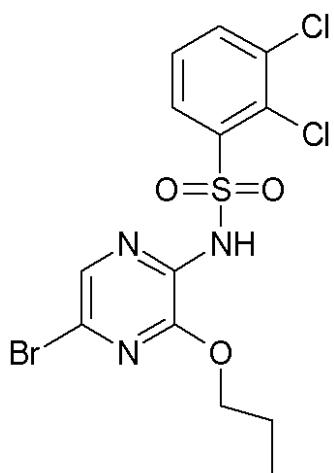
m/e 469(M+1⁺, 100%).

【0241】

実施例155N - [5 - ブロモ - 3 - (プロピルオキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼン
スルホンアミド

20

【化196】



30

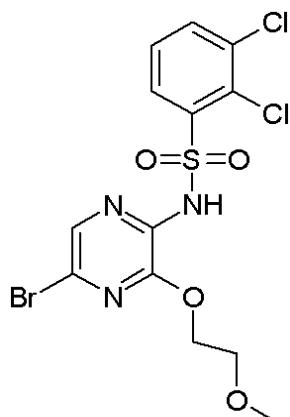
m/e 441(M+1⁺, 100%).

【0242】

実施例156N - [5 - ブロモ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベ
ンゼンスルホンアミド

40

【化197】



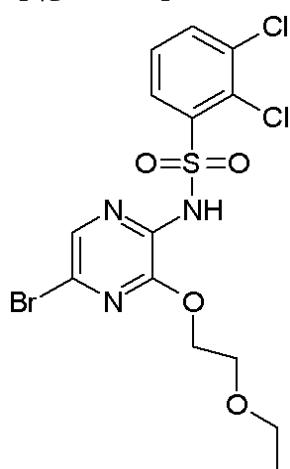
10

m/e 457(M+1⁺, 100%).

【0243】

実施例157N - [5 - ブロモ - 3 - (2 - エトキシエトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベ
ンゼンスルホンアミド

【化198】



20

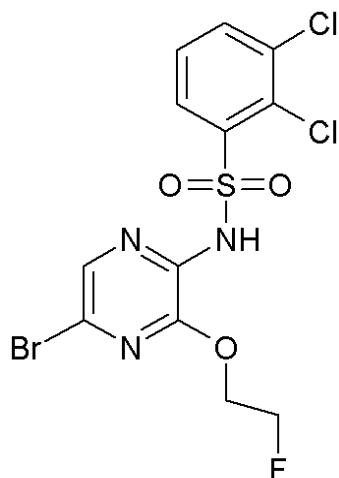
m/e 471(M+1⁺, 100%).

【0244】

実施例158N - [5 - ブロモ - 3 - (2 - フルオロエトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベ
ンゼンスルホンアミド

30

【化199】



10

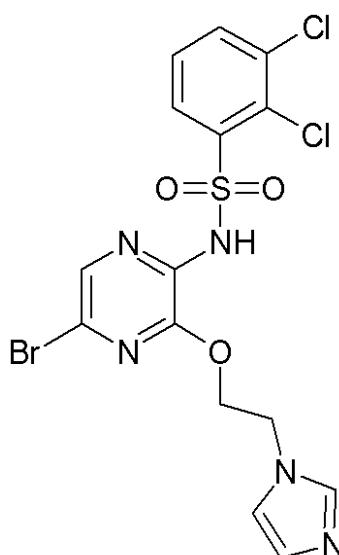
 m/e 445($M+1^+$, 100%).

【0245】

実施例159

N - { 5 - ブロモ - 3 - [2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル)エトキシ] - 2 - ピラジニル } - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化200】



20

30

 m/e 493($M+1^+$, 100%).

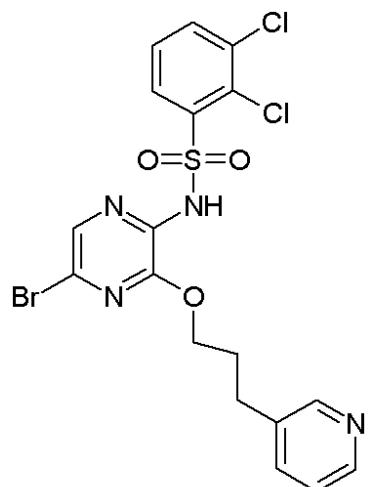
【0246】

実施例160

N - { 5 - ブロモ - 3 - [3 - (3 - ピリジニル)プロポキシ] - 2 - ピラジニル } - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

40

【化201】



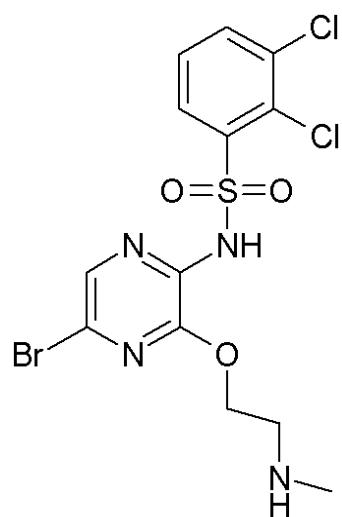
m/e 516(M-1⁺, 100%).

【0247】

実施例161

N - [5 - ブロモ - 3 - [2 - (メチルアミノ)エトキシ] - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化202】



m/e 456(M+1⁺, 100%).

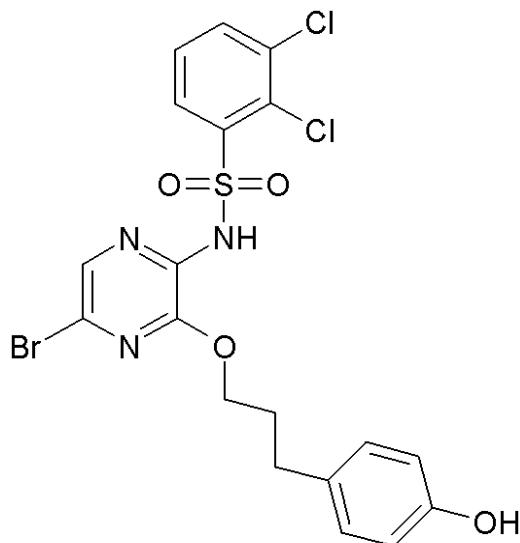
【0248】

実施例162

N - {5 - ブロモ - 3 - [3 - (4 - ヒドロキシフェニル)プロポキシ] - 2 - ピラジニル} - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

30

【化203】



10

 m/e 533($M+1^+$, 100%).

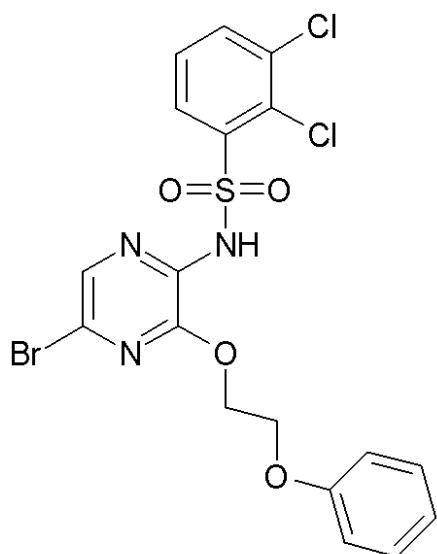
【0249】

実施例163

N - [5 - ブロモ - 3 - (2 - フェノキシエトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロ
ベンゼンスルホンアミド

20

【化204】



30

 m/e 517($M-1^+$, 100%).

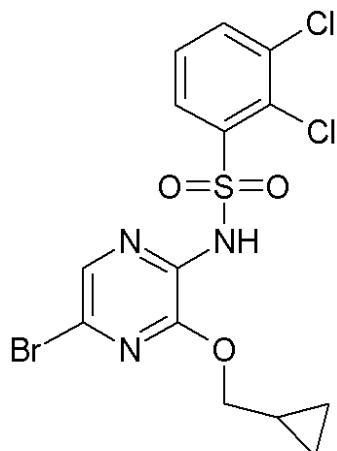
【0250】

実施例164

40

N - [5 - ブロモ - 3 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロ
ベンゼンスルホンアミド

【化205】



10

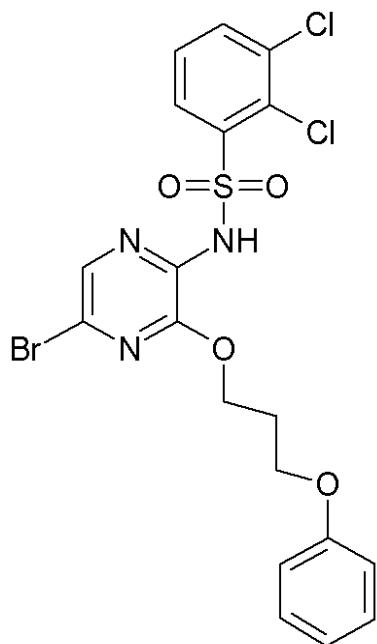
 m/e 453($M+1^+$, 100%).

【0251】

実施例165

N - [5 - ブロモ - 3 - (3 - フェノキシプロポキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロ
ロベンゼンスルホンアミド

【化206】



20

30

 m/e 531($M-1^+$, 100%).

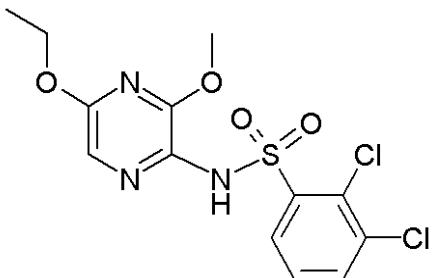
【0252】

実施例166

2 , 3 - ジクロロ - N - (5 - エトキシ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホ
ンアミド

40

【化207】



実施例56に記載のように、N-(5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロ-N-[{2-(トリメチルシリル)エトキシ}メチル]ベンゼンスルホンアミド(実施例55a)(0.3g)と、ナトリウム エトキシド(5ml, 0.5M エタノール溶液)を用いて製造した。収量0.1g。

m/e 378 (M+1, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.22 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.34 (1H, t), 7.30 (1H, s), 4.24 (2H, q), 3.95 (3H, s), 1.36 (3H, t).

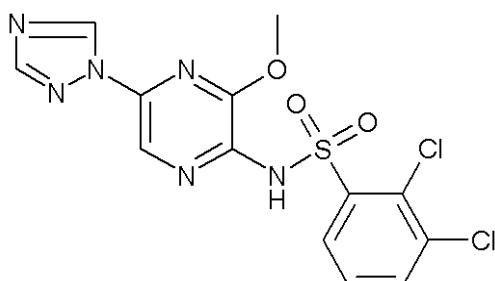
MP 96~97°.

【0253】

実施例167

2,3-ジクロロ-N-[3-メトキシ-5-([1,2,4]-1-トリアゾリル)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化208】



実施例101bに記載したように(反応物を50で加熱)、N-(5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロ-N-[{2-(トリメチルシリル)エトキシ}メチル]ベンゼンスルホンアミド(実施例55a)(0.25g)と、[1,2,4]トリアゾール(0.1g)を用いて製造した。SEM(2-[トリメチルシリル]エトキシメチル)基を含む中間生成物をシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出した。実施例101bのように脱保護し、表題化合物を得た。収量0.035g。

m/e 401 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.92 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.01 (1H, br s), 7.72 (1H, d), 7.43 (1H, t), 4.14 (3H, t).

MP 248~249°.

【0254】

実施例168

2-[5-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-6-メトキシ-2-ピラジニルスルファニル]-N-メチルアセトアミド

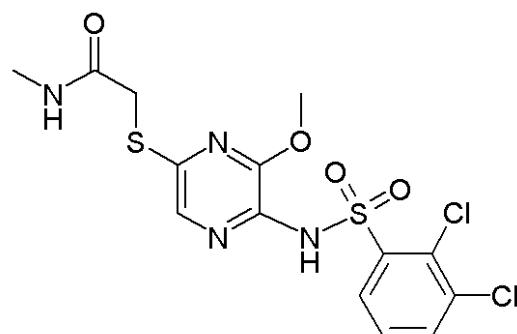
10

20

30

40

【化209】



10

実施例 101b に記載したように、N - (5 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2 , 3 - ジクロロ - N - [{ 2 - (トリメチルシリル)エトキシ } メチル]ベンゼンスルホンアミド(実施例 55a)(0 . 4 g)と、2 - メルカプト - N - メチルアセトアミド(0 . 1 g)を用いて製造した。SEM(2 - [トリメチルシリル]エトキシメチル)基を含む中間体生成物を、シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル / イソヘキサン混合物で溶出した。実施例 101b に記載したように脱保護し、表題化合物を得た。収量 0 . 0 5 g。

m/e 437 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.25(1H, dd), 7.76 (1H, s), 7.68 (1H, dd), 7.58 (1H, s), 7.40 (1H, t), 6.62 (1H, br s), 3.99 (3H, s), 3.69 (2H, s), 2.86 (3H, d).

20

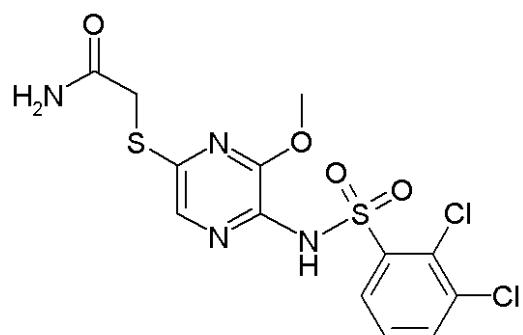
MP 150 ~ 152 .

【0255】

実施例 169

2 - [5 - (2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) - 6 - メトキシ - 2 - ピラジニルスルファニル]アセトアミド

【化210】



30

実施例 101b に記載したように、N - (5 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2 , 3 - ジクロロ - N - [{ 2 - (トリメチルシリル)エトキシ } メチル]ベンゼンスルホンアミド(実施例 55a)(0 . 2 g)と、2 - メルカプトアセトアミド(0 . 0 5 g)を用いて製造した。SEM 基を含む中間体生成物を、シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル / イソヘキサン混合物で溶出した。実施例 101b に記載したように脱保護し、表題化合物を得た。収量 0 . 0 3 g。

40

m/e 423 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 7.98 (1H, dd), 7.75(1H, d), 7.46-7.42 (3H, m), 7.06 (1H, s), 3 . 83 (3H, s), 2.59 (2H, s).

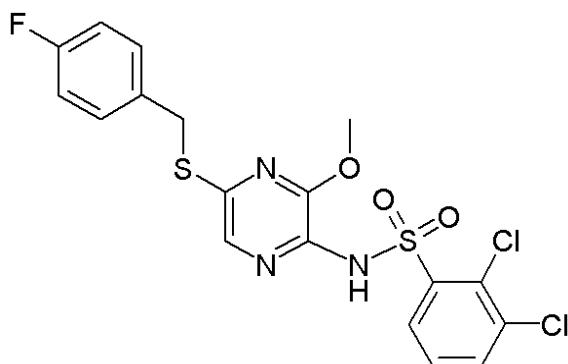
MP 163 ~ 164 .

【0256】

実施例 170

2 , 3 - ジクロロ - N - [5 - (4 - フルオロベンジルスルファニル) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化211】



実施例101bに記載したように、N-(5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロ-N-[2-(トリメチルシリラニル)エトキシ]メチルベンゼンスルホンアミド(実施例55a)(0.4g)と、(4-フルオロフェニル)メタンチオール(0.13g)を用いて製造した。SEM基を含む中間体生成物を、シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出した。実施例101bに記載したように脱保護し、表題化合物を得た。収量0.2g。

m/e 474 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.25 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7.67 (1H, dd), 7.51 (1H, s), 7.38 (1H, t), 7.27 (2H, m), 6.92 (2H, m), 4.24 (2H, s), 4.01 (3H, s). 20

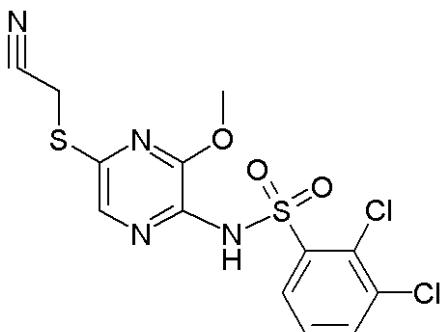
MP 119~120 .

【0257】

実施例171

2,3-ジクロロ-N-[5-シアノメチルスルファニル-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化212】



実施例172における製法を参照のこと。

m/e 403 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.28 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.69 (1H, dd), 7.63 (1H, s), 7.38 (1H, t), 4.11 (3H, s), 3.78 (2H, s). 40

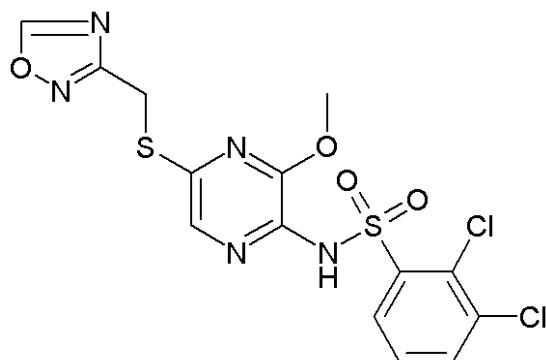
MP 158~159 .

【0258】

実施例172

2,3-ジクロロ-N-[3-メトキシ-5-([1,2,4]-3-オキサジアゾリルメチルスルファニル)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化 213】



10

実施例 101b に記載したように、N - (5 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2 , 3 - ジクロロ - N - [{ 2 - (トリメチルシリル)エトキシ } メチル]ベンゼンスルホンアミド(実施例 55a)(0.4 g)と、[1, 2, 4] - 3 - オキサジアゾリルメタンチオール(0.15 g)と、炭酸セシウム(0.5 g)を用いて室温で 16 時間かけて製造した。SEM(2 - [トリメチルシリル]エトキシメチル)基を含む中間体生成物をシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル / イソヘキサン混合物で溶出した。実施例 101b に記載したように脱保護し、シリカゲル・クロマトグラフィーによって分離し、ジクロロメタンで溶出し、表題化合物(0.09 g)と、2, 3 - ジクロロ - N - [5 - シアノメチルスルファニル - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド(実施例 171)(0.1 g)を得た。

m/e 448 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.64(1H, s), 8.26 (1H, dd), 7.76 (1H, s), 7.67 (1H, dd), 7.57 (1H, s), 7.37 (1H, t), 4.39 (2H, s), 4.04 (3H, s).

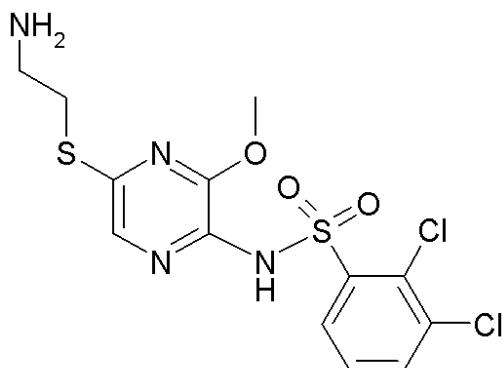
MP 154 ~ 156 .

【0259】

実施例 173

N - [5 - (2 - アミノエチルスルファニル) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化 214】



30

実施例 101b に記載したように、N - (5 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2 , 3 - ジクロロ - N - [{ 2 - (トリメチルシリル)エトキシ } メチル]ベンゼンスルホンアミド(実施例 55a)(0.45 g)と、2 - アミノエタンチオール塩酸塩(0.2 g)を用いて製造した。収量 0.03 g。

m/e 409 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.02(1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.87 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.58 (1H, t), 3.93 (3H, s), 3.48 (2H, br s), 3.28 (2H, t), 3.10-3.03 (2H, m).

MP 189 ~ 190 .

【0260】

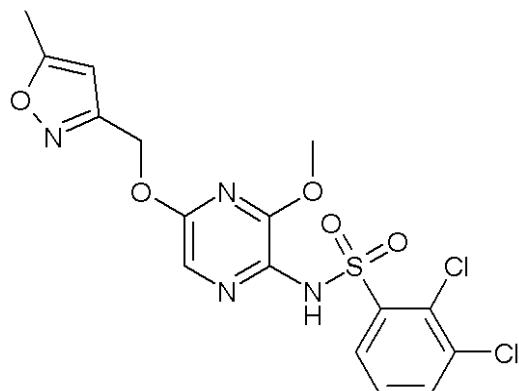
実施例 174

40

50

2,3-ジクロロ-N-[3-メトキシ-5-(5-メチル-3-イソオキサゾリルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化215】



10

実施例115bに記載したように、N-(5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロ-N-[{2-(トリメチルシラニル)エトキシ}メチル]ベンゼンスルホンアミド(実施例55a)(0.3g)と、(5-メチル-3-オキサゾリル)メタノール(0.13g)を用いて製造した。SEM(2-[トリメチルシリル]エトキシメチル)基を含む中間体生成物を、シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出した。実施例115bに記載したように脱保護し、表題化合物を得た。

20

収量0.2g。

m/e 445 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.22 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.59 (1H, s), 7.38 (2H, t), 6.01 (1H, t), 5.31 (2H, s), 3.97 (3H, s), 2.43 (3H, s).

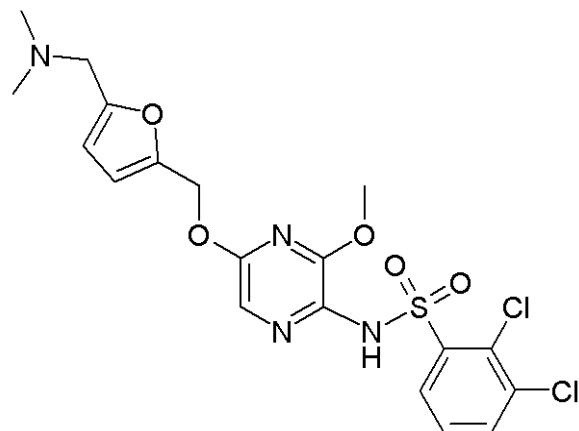
MP 142~143.

【0261】

実施例175

2,3-ジクロロ-N-[5-(5-ジメチルアミノメチル-2-フラニルメトキシ)-3-メトキシ-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化216】



30

実施例115bに記載したように、N-(5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロ-N-[{2-(トリメチルシラニル)エトキシ}メチル]ベンゼンスルホンアミド(実施例55a)(0.3g)と、(5-ジメチルアミノメチル-2-フラニル)メタノール(0.2g)を用いて製造した。SEM(2-[トリメチルシリル]エトキシメチル)基を除去した後、表題化合物をシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、メタノール/ジクロロメタン混合物で溶出した。収量0.23g。

40

m/e 487 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.21 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.37 (2H, t), 6.39 (2H, s), 5.20

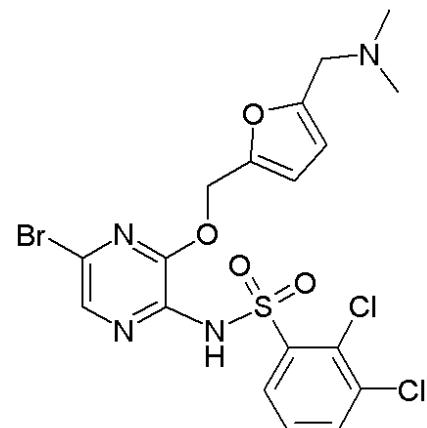
50

(2H, s), 4.00 (3H, s), 3.84 (2H, s), 2.51 (6H, s).
MP 114 ~ 115 .

【0262】

実施例 176

N - [5 - ブロモ - 3 - (5 - ジメチルアミノメチル - 2 - フラニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロ - ベンゼンスルホンアミド
【化217】



10

実施例 31 の方法によって、(5 - ジメチルアミノメチル - 2 - フラニル)メタノール(0.2 g)と、2 , 3 - ジクロロ - N - (3 , 5 - ジブロモ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例 31 a)(0.2 g)を用いて製造した。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、メタノール / ジクロロメタン混合物で溶出し、アセトニトリルから再結晶した。収量 0.058 g。

20

m/e 535 (M+1+, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 7.92 (1H, dd), 7.63 (1H, dd), 7.36 (2H, t), 6.71 (1H, d), 6.68 (1H, d), 5.22 (2H, s), 4.37 (2H, d), 2.75 (6H, s).

MP 206 ~ 207 .

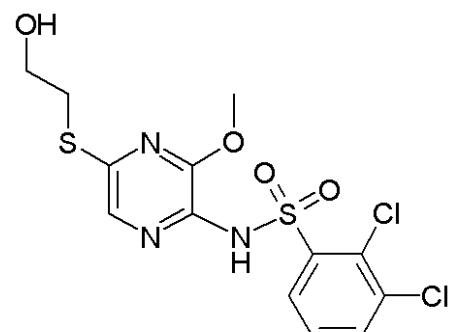
【0263】

実施例 177

30

2 , 3 - ジクロロ - N - [5 - (2 - ヒドロキシエチルスルファニル) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化218】



40

実施例 101 b に記載したように、N - (5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - 2 , 3 - ジクロロ - N - [{2 - (トリメチルシラニル)エトキシ} メチル]ベンゼンスルホンアミド(実施例 55 a)(0.2 g)と、2 - メルカプトエタノール(0.2 g)を用いて製造した。SEM(2 - [トリメチルシリル]エトキシメチル)基を除去した後、表題化合物をシリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、メタノール / ジクロロメタン混合物で溶出した。収量 0.015 g。

m/e 410 (M+1+, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.27 (1H, dd), 7.78 (1H, s), 7.67 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 7.3

50

100

9 (1H, t), 4.04 (3H, s), 3.83 (2H, t), 3.24 (2H, t).

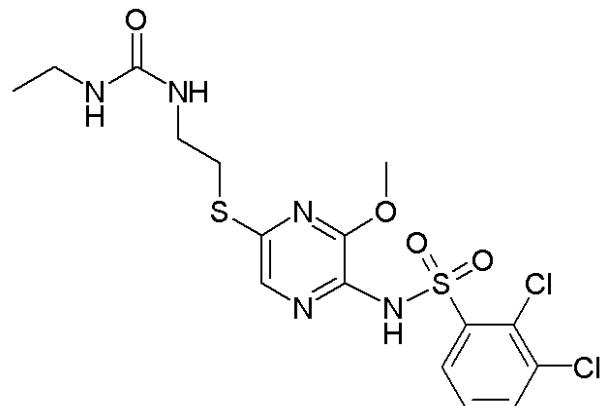
MP 180 ~ 181 .

【0264】

実施例 178

2,3 - ジクロロ - N - { 5 - [2 - (エチルウレイド)エチルスルファニル] - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル } ベンゼンスルホンアミド

【化219】



10

エチルイソシアネート(0.016 g)を、ジクロロメタン(5mI)中のN - [5 - (2 - アミノエチルスルファニル) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル] - 2 , 3 - ジクロロ - ベンゼンスルホンアミド(実施例 173)(0.08 g)に加えた。1時間後、反応混合物を蒸発乾固した。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、メタノール / ジクロロメタン混合物で溶出した。収量 0.015 g。

20

m/e 480 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.27 (1H, dd), 7.69 (1H, dd), 7.56 (1H, s), 7.39 (1H, t), 4.60 (1H, br s), 4.18 (1H, br s), 4.04 (3H, s), 3.40-3.30 (2H, m), 3.30-3.2 (2H, m), 3.25-3.20 (2H, m), 1.15 (3H, t).

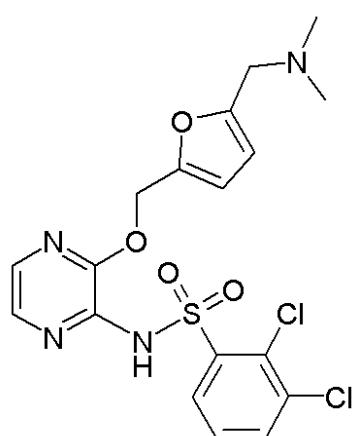
【0265】

実施例 179

2,3 - ジクロロ - N - [3 - (5 - ジメチルアミノメチル - 2 - フラニルメトキシ) - 2 - ピラジニル] ベンゼンスルホンアミド

30

【化220】



40

実施例 28 の方法によって、(5 - ジメチルアミノメチル - 2 - フラニル)メタノール(0.2 g)と、2,3 - ジクロロ - N - (3 - クロロ - 2 - ピラジニル) ベンゼンスルホンアミド(実施例 28)(0.4 g)を用いて製造した。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、メタノール / ジクロロメタン混合物で溶出した。収量 0.2 g。

m/e 455 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 7.96 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.40 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.2

50

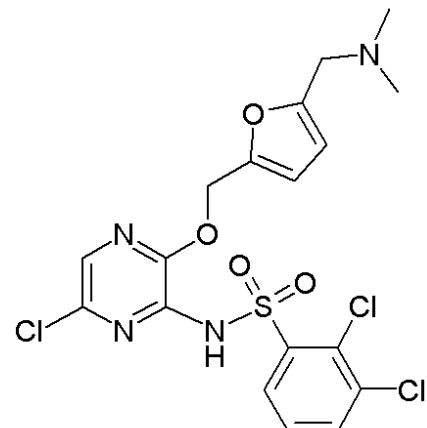
4 (1H, d), 6.65 (1H, s), 6.64 (1H, d), 5.23 (2H, s), 4.25 (2H, s), 2.66 (6H, s).

【0266】

実施例 180

2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-3-(5-ジメチルアミノメチル-2-フラニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化221】



10

実施例 31 の方法によって、(5-ジメチルアミノメチル-2-フラニル)メタノール(0.2 g)と、N-(3-ブロモ-6-クロロ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド(実施例 98)(0.3 g)を用いて製造した。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、メタノール/ジクロロメタン混合物で溶出した。

収量 0.11 g。

m/e 491 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.01 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.39 (1H, t), 7.11 (1H, s), 6.69 (1H, d), 6.67 (1H, d), 5.20 (2H, s), 4.39 (2H, s), 2.76 (6H, s).

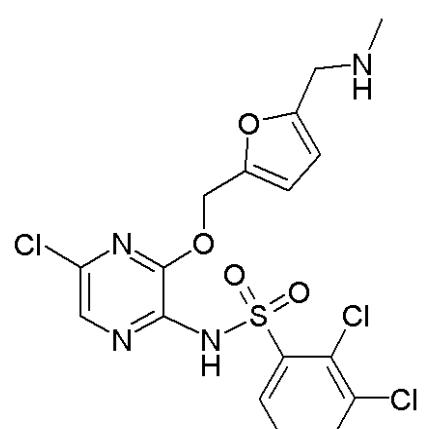
MP 209 ~ 210 .

【0267】

実施例 181

2,3-ジクロロ-N-[6-クロロ-3-(5-メチルアミノメチル-2-フラニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化222】



20

実施例 31 の方法によって、(5-メチルアミノメチル-2-フラニル)メタノール(0.3 g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例 74)(0.4 g)を用いて製造した。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、メタノール/ジクロロメタン混合物で溶出した。収量 0.03 g。

m/e 477 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.98 (2H, br), 7.92 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.2

30

40

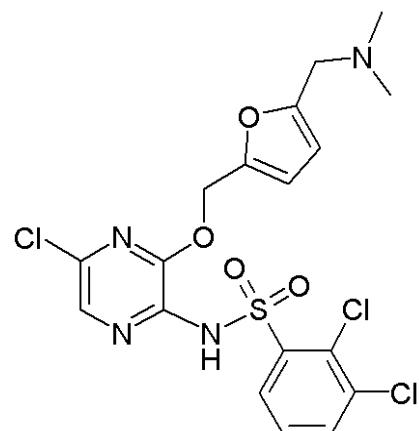
50

9 (1H, s), 6.67 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.20 (2H, s), 4.25 (2H, s), 2.59 (3H, s).
MP 211 ~ 212 .

【0268】

実施例182

2,3 -ジクロロ -N -[5 -クロロ -3 -(5 -ジメチルアミノメチル -2 -フラニルメトキシ) -2 -ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド
【化223】



10

実施例31の方法によって、(5 -ジメチルアミノメチル -2 -フラニル)メタノール(0.3 g)と、2,3 -ジクロロ -N -(3,5 -ジクロロ -2 -ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.4 g)を用いて製造した。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、メタノール / ジクロロメタン混合物で溶出した。収量 0.30 g。

m/e 491 (M+1⁺, 100%).

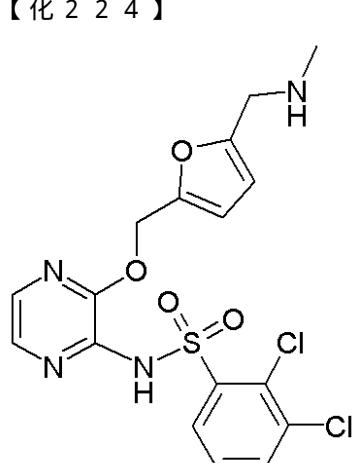
¹H NMR (D6-DMSO) 7.93 (1H, dd), 7.65 (1H, dd), 7.36 (1H, t), 7.32 (1H, s), 6.71 (1H, d), 6.69 (1H, d), 5.23 (2H, s), 4.38 (2H, s), 2.75 (6H, s).

MP 209 ~ 210 .

【0269】

実施例183

2,3 -ジクロロ -N -[3 -(5 -メチルアミノメチル -2 -フラニルメトキシ) -2 -ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド
【化224】



40

実施例28の方法によって、(5 -メチルアミノメチル -2 -フラニル)メタノール(0.2 g)と、2,3 -ジクロロ -N -(3 -クロロ -2 -ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例28)(0.4 g)を用いて製造した。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、メタノール / ジクロロメタン混合物で溶出した。収量 0.12 g.

m/e 443 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.99 (2H, br s), 7.95 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7

50

.24 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.88 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.20 (2H, s), 4.24 (2H, s), 2.58 (3H, s).

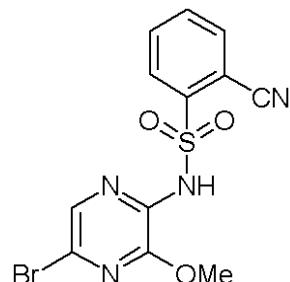
MP 198 ~ 199 .

【0270】

実施例 184

N - (5 - ブロモ - 3 - メトキシピラジニル) - 2 - シアノベンゼンスルホンアミド

【化225】



10

実施例 1 の方法(反応は室温で行った)によって、5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.2 g)と、塩化 2 - シアノベンゼンスルホニル(0.24 g)を用いて製造した。収量 0.059 g。

m/e 369/370 (M+1⁺), 307/309 (100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.14 (1H, d), 8.09 (1H, d), 7.93-7.82 (3H, m), 3.93 (3H, s).

MP 190 ~ 191.5 .

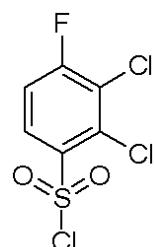
【0271】

実施例 185

N - (5 - ブロモ - 3 - メトキシピラジニル) - 2 , 3 - ジクロロ - 4 - フルオロベンゼンスルホンアミド

a) 塩化 2 , 3 - ジクロロ - 4 - フルオロベンゼンスルホニル

【化226】



30

クロロスルホン酸(12.1mI)を、ジクロロメタン(12mI)中の2 , 3 - ジクロロ - 4 - フルオロベンゼン(5.0 g)の溶液に、-40 で滴下した。溶液を室温までゆっくりと温め、3日間攪拌した。溶液を、碎いた氷 / 水上に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、減圧下で濃縮した。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、ジクロロメタン / イソヘキサン混合物で溶出した。収量 4.2 g。

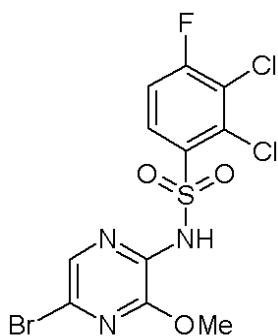
m/e 262/264 (M⁺), 163 (100%).

40

【0272】

b) N - (5 - ブロモ - 3 - メトキシピラジニル) - 2 , 3 - ジクロロ - 4 - フルオロベンゼンスルホンアミド

【化227】



10

実施例1の方法(反応は室温で行った)によって、5 - ブロモ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(0.2 g)と、塩化 2,3 - ジクロロ - 4 - フルオロベンゼンスルホニル(実施例1 85 a)(0.31 g)を用いて製造した。収量 0.042 g。
m/e 430 (M-1⁻, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.16-8.12 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.68-7.64 (1H, m), 3.92 (3H, s).

MP 208 ~ 211 .

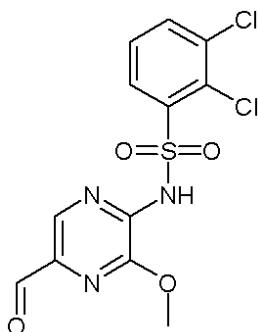
【0273】

実施例1 86

2,3 - ジクロロ - N - [3 - メトキシ - 5 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド 20

a) 2,3 - ジクロロ - N - (5 - ホルミル - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化228】



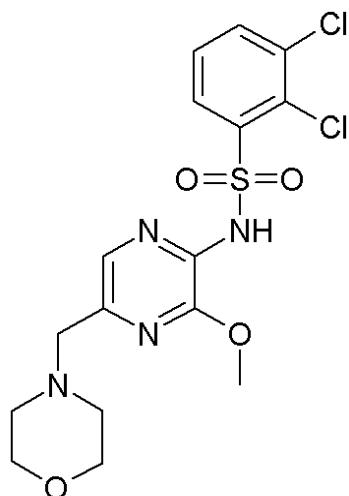
30

実施例1 07 a に記載したように、2,3 - ジクロロ - N - [5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド(実施例1 38)(0.6 g)を用いて製造した。収量 0.53 g。これを直接用いた。

【0274】

b) 2,3 - ジクロロ - N - [3 - メトキシ - 5 - (4 - モルホリニルメチル) - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化229】



10

実施例107bに記載したように、2,3-ジクロロ-N-(5-ホルミル-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例186a)(0.26g)と、モルホリン(3.7ml)を用いて製造した。収量0.057g。

m/e 433 (M+1⁺, 100%).

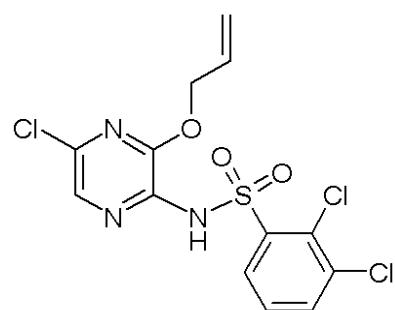
¹H NMR (D6-DMSO) 8.12 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.59 (1H, t), 4.20 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.85-3.65 (5H, m).

【0275】

実施例187

N-(3-アリルオキシ-5-クロロ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化230】



30

実施例31の方法によって、溶媒としてアリルアルコール(10ml)を、そして2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.35g)を用いて製造した。収量0.32g。

m/e 393 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 11.80 (1H, br s), 8.08 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.82 (1H, dd), 7.58 (1H, t), 6.10-6.00 (1H, m), 5.49 (1H, dddd), 5.29 (1H, dddd), 4.86 (2H, dddd).

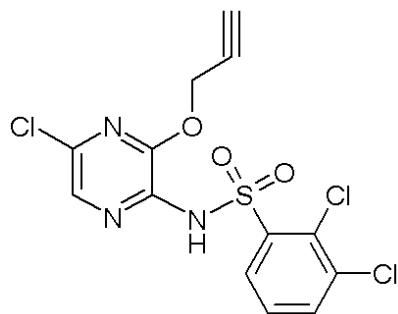
MP 145~146.

【0276】

実施例188

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(2-プロピニルオキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化231】



10

実施例31の方法によって、プロパルギルアルコール(0.3g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.35g)を用いて製造した。収量0.2g。

m/e 390 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.08 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.86 (1H, s), 7.58 (1H, t), 5.02 (2H, d), 3.65 (1H, t).

MP 138~139.

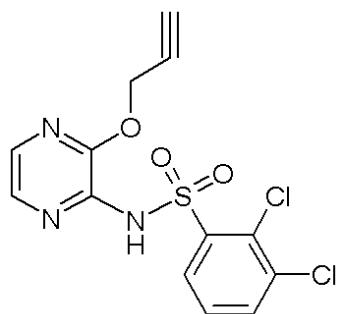
【0277】

実施例189

2,3-ジクロロ-N-[3-(2-プロピニルオキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

20

【化232】



30

実施例28の方法によって、溶媒としてプロパルギルアルコール(3ml)を、そして2,3-ジクロロ-N-(3-クロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例28)(0.3g)と、水素化ナトリウム(0.2g, 油中60%分散)を用いて、室温で16時間かけて製造した。収量0.27g。

m/e 356 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 11.67 (1H, br s), 8.10 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.85 (1H, br), 7.72 (1H, br), 7.59 (1H, t), 5.01 (2H, d), 3.56 (1H, t).

MP 153~154.

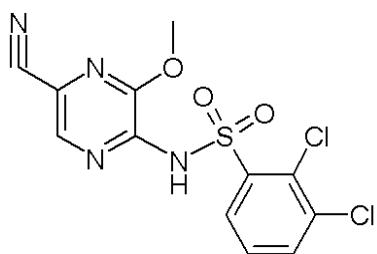
【0278】

実施例190

2,3-ジクロロ-N-(5-シアノ-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

40

【化233】



実施例78に記載したように、N-(5-プロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロベンゼンスルホンアミド(実施例8)(0.1g)を用いて製造した。収量0.1034g。

m/e 357 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.15 (1H, s), 8.14 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.59 (1H, t), 3.96 (3H, s).

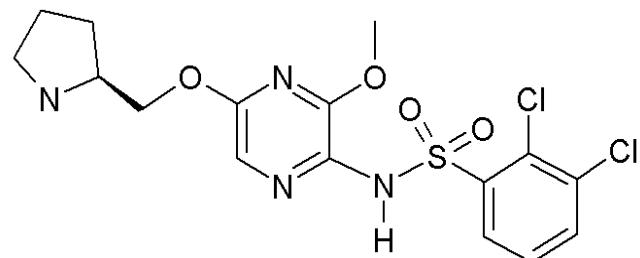
MP 239~240.

【0279】

実施例191

2,3-ジクロロ-N-{3-メトキシ-5-[(2S)-ピロリジン-2-イルメトキシ]-2-ピラジニル}ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

【化234】



実施例115に記載の手順で、N-メチルピロリジノン(20ml)中の、N-(5-プロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロ-N-(2-[(トリメチルシリル)オキシ]エトキシ)メチルベンゼンスルホンアミド(実施例55a)(0.5g)と、tert-ブチル(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸エステル(0.603g)と、水素化ナトリウム(0.12g, 油中60%分散)を用いて製造した。付加物をHCl(ジオキサン中4M)で脱保護し、表題の付加物を、白色の固体として得た(0.241g)。

m/e 433, 435 (M-HCl+1⁺, 100%).

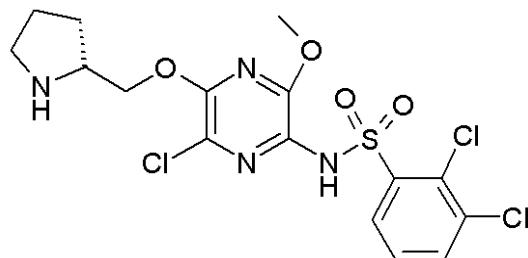
¹H NMR (D6-DMSO) 10.92 (1H, s), 9.45 (1H, br), 8.93 (1H, br), 7.98 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.52 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 4.37 (1H, dd), 3.94-3.86 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.22-3.18 (2H, m), 2.13-2.08 (1H, m), 1.99-1.86 (2H, m), 1.76-1.67 (1H, m).

【0280】

実施例192

2,3-ジクロロ-N-{6-クロロ-3-メトキシ-5-[(2R)-2-ピロリジニルメトキシ]-2-ピラジニル}ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

【化235】



実施例115に記載の手順で、N-メチルピロリジノン(20ml)中の、2,3-ジクロロ-N-(5,6-ジクロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ベンゼンスルホンアミド(実施例66a)(0.29g)と、tert-ブチル(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸エステル(0.15g)と、水素化ナトリウム(0.04g, 油中60%分散)を用いて製造した。付加物をHCl(ジオキサン中4M)で脱保護し、表題の付加物を白色の固体として得た(0.2g)。

m/e 464 (M+H⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 11.24 (1H, br s), 9.46 (1H, br s), 8.99 (1H, br s), 8.01 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.59 (1H, m), 4.61 (1H, dd), 4.46 (1H, dd), 3.95 (1H, br s), 3.85 (3H, s), 3.19 (2H, br s), 2.16-2.07 (1H, br s), 2.03-1.94 (1H, br s), 1.92-1.85 (1H, br s), 1.81-1.72 (1H, br s).

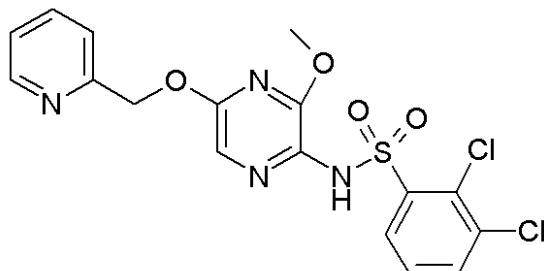
MP 200~204.

【0281】

実施例193

2,3-ジクロロ-N-[3-メトキシ-5-(2-ピリジニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

【化236】



実施例115に記載した手順で、N-メチルピロリジノン(5ml)中の、N-(5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロ-N-[2-[(トリメチルシリル)オキシ]エトキシ]メチル}ベンゼンスルホンアミド(実施例115a)(0.5g)と、ピリジン-3-メタノール(0.11g)と、水素化ナトリウム(0.05g, 油中60%分散)を用いて製造した。収量0.23g。

m/e 438 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 10.9 (1H, br s), 8.7 (1H, br s), 8.12 (1H, t), 7.99-7.92 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.63-7.53 (2H, m), 5.54 (2H, s), 3.73 (3H, s).

MP 180~183.

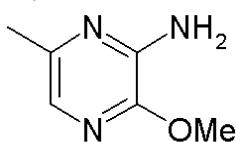
【0282】

実施例194

2,3-ジクロロ-N-(3-メトキシ-6-メチル-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

a) 3-メトキシ-6-メチル-2-ピラジンアミン

【化237】



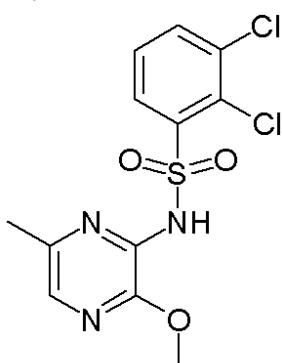
メタノール(20ml)中の、5-ブロモ-3-メトキシ-6-メチル-2-ピラジンアミン(実施例118c)(0.8g)と、蟻酸アンモニウム(0.4g)の溶液に、パラジウム/炭素(0.2g)を加え、反応混合物を5時間還流した。室温まで冷却した後、反応混合物をセライトのプラグで濾過し、ろ液を蒸発させた。残渣をジクロロメタンと水の層間に分配し、有機相を乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、蒸発させ、表題化合物を白色の固体として得た(0.44g)。

1H NMR (D6-DMSO) 7.10 (1H, s), 6.15 (2H, br s), 3.83 (3H, s), 2.14 (3H, s).

【0283】

b) 2,3-ジクロロ-N-(3-メトキシ-6-メチル-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化238】



ピリジン(0.3ml)中の、3-メトキシ-6-メチル-2-ピラジンアミン(実施例194a)(0.050g)と、塩化2,3-ジクロロベンゼンスルホニル(0.098g)の溶液を、室温で18時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を得た。これをシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、ジクロロメタン/酢酸エチル/酢酸(200:4:1)で溶出し、表題化合物を薄橙色の固体として得た(0.071g)。

m/e 348/350 ($M+H^+$, 100%).

1H NMR (D6-DMSO) 11.44 (1H, br s), 8.14 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.65 (1H, br s), 7.61 (1H, t), 3.85 (3H, s), 2.07 (3H, br s).

MP 50~60.

【0284】

実施例195

2,3-ジクロロ-N-[3-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

a) 2,3-ジクロロ-N-[5-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-2-ピラジニル]-N-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ベンゼンスルホンアミド

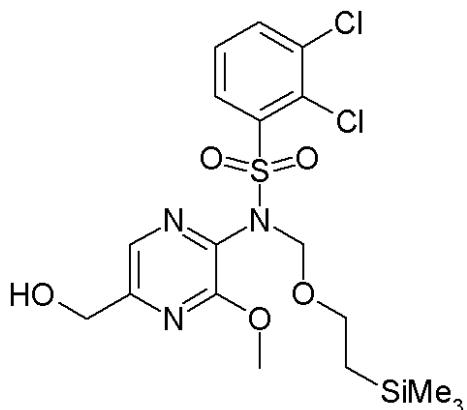
10

20

30

40

【化239】



10

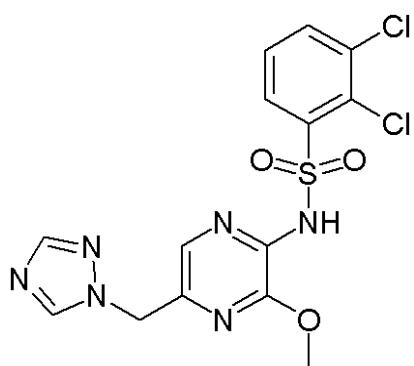
ジクロロメタン(100ml)中の2,3-ジクロロ-N-[5-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-2-ピラジニル]-ベンゼンスルホンアミド(1.0g)の懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.57ml)と、塩化2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(0.58ml)を加えた。反応混合物を室温で0.5時間攪拌し、水で洗浄した。有機相を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、蒸発させ、黄色の油状物を得た。これをシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、ジクロロメタン/酢酸エチル混合物で溶出し、表題化合物を無色の油状物として得た(0.8g)。

¹H NMR (CDCl₃) 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.28 (1H, t), 5.27 (2H, s), 4.74 (2H, d), 3.90 (3H, s), 3.78 (2H, m), 2.58 (1H, t), 0.85 (2H, m), 0.00 (9H, s). 20

【0285】

b) 2,3-ジクロロ-N-[3-メトキシ-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化240】



30

ジクロロメタン(5ml)中の、2,3-ジクロロ-N-[5-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシ-2-ピラジニル]-N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルベンゼンスルホンアミド(実施例195a)(0.1g)と、トリエチルアミン(0.056ml)の溶液に、0で、塩化メタンスルホニル(0.019ml)を加え、反応混合物を0で1時間、そして室温で1時間攪拌した。溶液をシリカのプラグで濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空で濃縮し、無色の油状物を得た(0.082g)。これをN,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)に溶解し、1,2,4-トリアゾール(0.013g)と、炭酸ナトリウム(0.026g)を加えた。反応混合物を60で18時間加熱し、次に酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液の層間に分配した(5×)。有機相を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、蒸発させた。残渣をトリフルオロ酢酸(2ml)とジクロロメタン(2ml)に溶解した。20分後、真空で溶媒を除去し、残渣を得た。これをシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/酢酸混合物で溶出し、表題化合物を薄黄色の固体として得た(0.011g)。 40

m/e 413/415 (M-H⁺, 100%).

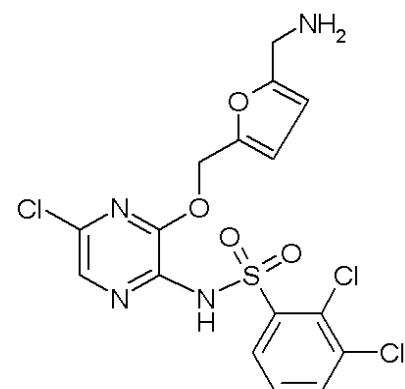
¹H NMR (CDCl₃) 8.27 (2H, m), 8.0 (1H, br s), 7.94 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.58 50

(1H, br s), 7.41 (1H, t), 5.25 (2H, s), 3.97 (3H, s).
MP 95 ~ 105 .

【0286】

実施例196

N - (3 - (5 - アミノメチル - 2 - フラニルメトキシ) - 5 - クロロ - 2 - ピラジニル) - 2 , 3 - ジクロロ - ベンゼンスルホンアミド
【化241】



10

実施例31の方法によって、(5 - アミノメチル - 2 - フラニル)メタノール(0.2 g)と、2 , 3 - ジクロロ - N - (3 , 5 - ジクロロ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.3 g)を用いて製造した。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、メタノール / ジクロロメタン混合物で溶出した。収量0.1 g。

20

m/e 463 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.25 (2H, br s), 7.92 (1H, dd), 7.61 (1H, dd), 7.35 (1H, t), 7.27 (1H, s), 6.66 (1H, d), 6.57 (1H, d), 5.19 (2H, s), 4.14 (2H, s).

MP 201 ~ 202 .

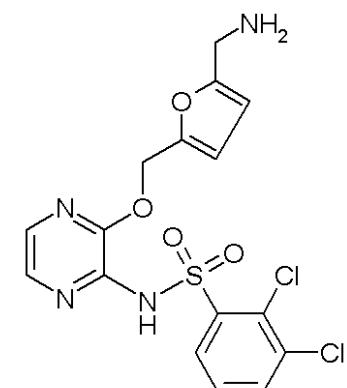
【0287】

実施例197

N - (3 - (5 - アミノメチル - 2 - フラニルメトキシ) - 2 - ピラジニル) - 2 , 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

30

【化242】



40

実施例28の方法によって、(5 - アミノメチル - 2 - フラニル)メタノール(0.2 g)と、2 , 3 - ジクロロ - N - (3 - クロロ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例28)(0.3 g)を用いて製造した。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、メタノール / ジクロロメタン混合物で溶出した。収量0.2 g。

m/e 427 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.40 (2H, br s), 7.96 (1H, dd), 7.60 (1H, dd), 7.35 (1H, t), 7.24 (1H, d), 7.15 (1H, d), 6.64 (1H, d), 6.57 (1H, d), 5.20 (2H, s), 4.13 (2H, s).

50

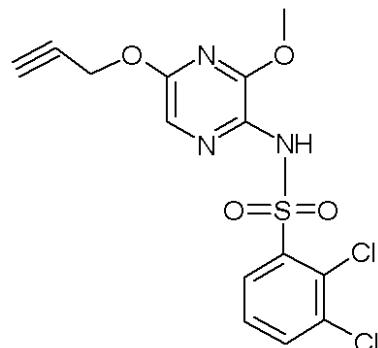
MP 199 ~ 201 .

【0288】

実施例 198

2,3-ジクロロ-N-[3-メトキシ-5-(2-プロピン-1-イルオキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化243】



10

実施例 115 に記載された手順で、N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の、2,3-ジクロロ-N-(5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-N-{2-[(トリメチルシリル)オキシ]エトキシ}メチル)ベンゼンスルホンアミド(実施例 115 a)(0.25g)と、プロパルギルアルコール(0.025ml)と、水素化ナトリウム(0.035g, 油中60%分散)を用いて製造した。収量 0.05g。

m/e 388 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 10.90 (1H, s), 7.98-7.94 (2H, m), 7.55 (1H, t), 7.51 (1H, s), 4.97 (2H, d), 3.85 (3H, s), 3.56 (1H, t).

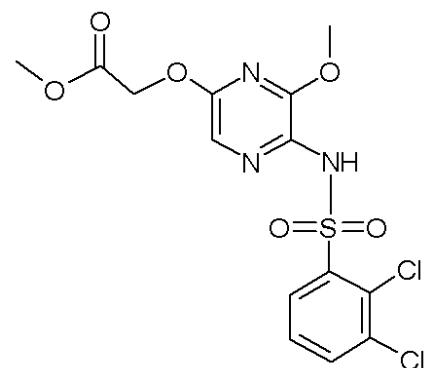
MP 110 ~ 112 .

【0289】

実施例 199

{[5-(2,3-ジクロロフェニルスルホニルアミノ)-6-メトキシ-2-ピラジニル]オキシ}酢酸メチル エステル

【化244】



30

実施例 115 に記載された手順で、N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)中の、2,3-ジクロロ-N-(5-クロロ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-N-{2-[(トリメチルシリル)オキシ]エトキシ}メチル)ベンゼンスルホンアミド(実施例 115 a)(0.26g)と、グリコール酸メチル(0.075ml)と、水素化ナトリウム(0.035g, 油中60%分散)を用いて製造した。収量 0.1g。

m/e 422 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 10.89 (1H, s), 7.99-7.92 (2H, m), 7.58-7.53 (2H, m), 4.92 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.68 (3H, s).

MP 185 ~ 190 .

【0290】

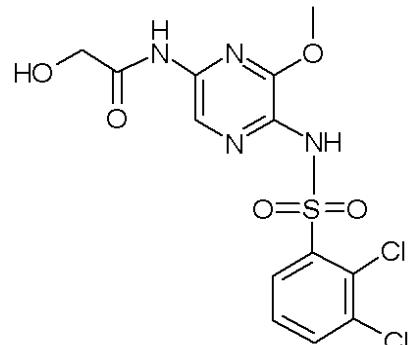
40

50

実施例 200

N - [5 - (2 , 3 - ジクロロフェニルスルホニルアミノ) - 6 - メトキシ - 2 - ピラジニル] - 2 - ヒドロキシアセトアミド

【化 245】



10

実施例 115 に記載された手順で、N,N - ジメチルホルムアミド(5ml)中の、2,3 - ディクロロ - N - (5 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) - N - [(2 - [(トリメチルシリル)オキシ]エトキシ)メチル]ベンゼンスルホンアミド(実施例 115 a)(0.25g)と、グリコールアミド(0.066g)と、水素化ナトリウム(0.035g, 油中 60% 分散)を用いて製造した。収量 0.075g。

m/e 407 (M+1⁺, 100%).

20

¹H NMR (D6-DMSO) 11.23 (1H, br s), 9.77 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.05 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.58 (1H, t), 4.04 (2H, s), 3.86 (3H, s).

MP 153 ~ 155 .

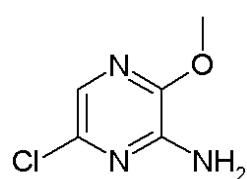
【0291】

実施例 201

6 - (2,3 - ジクロロフェニルスルホニルアミノ) - 5 - メトキシ - 2 - ピラジンカルボン酸メチル エステル

a) 6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン

【化 246】



30

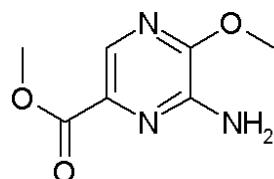
5 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(実施例 125 a)(0.6g)と、トリエチルアミン(0.72ml)と、10% パラジウム / 炭素(0.05g)と、酢酸エチル(50ml)の混合物を、反応完了まで、0.5 barで水素化した。反応の完了は、水素の取り込みによって判断した。反応混合物を濾過し、水(25ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、蒸発させ、副題化合物を得た(0.33g)。これを直接用いた。

【0292】

40

b) 6 - アミノ - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボン酸メチル エステル

【化 247】



実施例 113 に記載したように、6 - クロロ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジンアミン(実施例 201 a)(0.35g)を用いて、120 で 3 時間加熱して製造した。

収量 0.3 g。

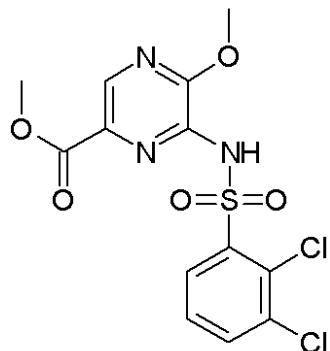
50

m/e 184(M+1⁺, 100%).

【0293】

c) 6 - (2,3 - ジクロロフェニルスルホニルアミノ) - 5 - メトキシ - 2 - ピラジンカルボン酸メチル エステル

【化248】



10

実施例1の方法(反応は室温で行った)の方法によって、6 - アミノ - 5 - メトキシピラジン - 2 - カルボン酸メチル エステル(実施例201b)(0.3 g)と、塩化 2,3 - ジクロロベンゼンスルホニル(0.4 g)を用いて製造した。収量 0.15 g。

m/e 392 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.39 (1H, s), 8.25 (1H, dd), 7.93 (1H, dd), 7.65 (1H, t), 3.99 (3H, s), 3.77 (3H, s).

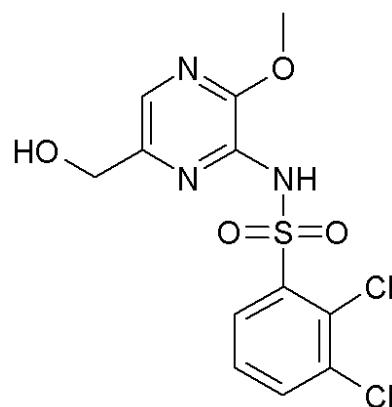
MP 90 ~ 92 .

【0294】

実施例202

2,3 - ジクロロ - N - [6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化249】



30

実施例120に記載したように、6 - (2,3 - ジクロロフェニルスルホニルアミノ) - 5 - メトキシ - 2 - ピラジンカルボン酸メチル エステル(実施例201)(0.12 g)を用いて製造した。収量 0.03 g。

m/e 364 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 11.5 (1H, br s), 8.13 (1H, dd), 7.92 (1H, dd), 7.77 (1H, br s), 7.59 (1H, t), 5.25 (1H, br s), 4.19 (2H, s), 3.87 (3H, s).

MP 153 ~ 155 .

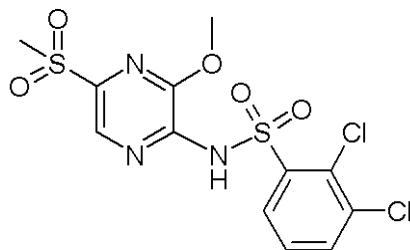
【0295】

実施例203

2,3 - ジクロロ - N - (5 - メタンスルホニル - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

40

【化250】



オキソン(ペルオキシー硫酸カリウム)(0.6 g)を、メタノール(40ml)と水(10ml)中の2,3-ジクロロ-N-(3-メトキシ-5-メチルスルファニル-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例80)(0.3 g)に加え、混合物を50℃で4時間加熱した。冷却後、混合物を濾過し、蒸発させた。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、1%酢酸を含む酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を得た。収量0.2 g。

m/e 411 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.33 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.23 (1H, br s), 7.72 (1H, dd), 7.47 (1H, t), 4.14 (3H, s), 3.11 (3H, s).

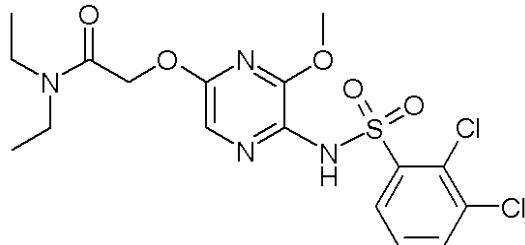
MP 237~238℃.

【0296】

実施例204

2-[5-(2,3-ジクロロベンゼンスルホニルアミノ)-6-メトキシ-2-ピラジニルオキシ]-N,N-ジエチル-アセトアミド

【化251】



実施例115bに記載したように、N-(5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロ-N-[{2-(トリメチルシラニル)エトキシ}メチル]ベンゼンスルホンアミド(実施例55a)(0.35 g)と、N,N-ジエチル-2-ヒドロキシアセトアミド(0.13 g)を用いて製造した。収量0.2 g。

m/e 463 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) 8.22 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 7.52 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.37 (1H, t), 4.88 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.38 (2H, q), 3.30 (2H, q), 1.20 (3H, t), 1.11 (3H, t).

MP 117~118℃.

【0297】

実施例205

2,3-ジクロロ-N-{5-[2-(ジメチルアミノ)エチルスルファニル]-3-メトキシ-2-ピラジニル}ベンゼンスルホンアミド

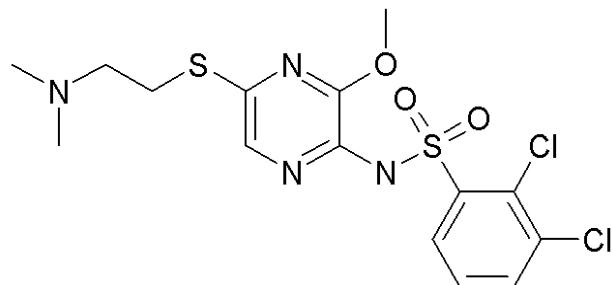
10

20

30

40

【化252】



実施例101bに記載したように、N-(5-ブロモ-3-メトキシ-2-ピラジニル)-2,3-ジクロロ-N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルベンゼンスルホンアミド(実施例55a)(0.3g)と、2-(ジメチルアミノ)エタンチオール塩酸塩(0.2g)を用いて製造した。収量0.25g。
m/e 435(M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.05 (1H, dd), 7.95 (1H, dd), 7.71 (1H, s), 7.58 (1H, t), 3.98 (3H, s), 3.47 (2H, m), 3.28 (2H, m), 2.77 (6H, s).

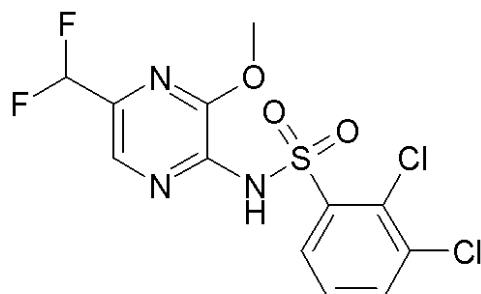
MP 117~118 .

【0298】

実施例206

2,3-ジクロロ-N-(5-ジフルオロメチル-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド
20

【化253】



ジクロロメタン(20ml)中の、三フッ化(ジエチルアミノ)硫黄(DAST)(0.15g)と、2,3-ジクロロ-N-(5-ホルミル-3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例186a)(0.3g)を室温で4時間攪拌し、次に蒸発させた。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、表題化合物を得た。収量0.06g。

m/e 382(M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.14 (1H, dd), 7.96 (1H, dd), 7.84 (1H, s), 7.60 (1H, t), 6.80 (1H, t), 3.95 (3H, s).

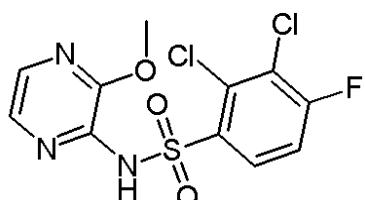
MP 117~118 .

【0299】

実施例207

2,3-ジクロロ-4-フルオロ-N-(3-メトキシ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド
40

【化254】



水素化ナトリウム(0.4 g, 油中60%分散)を、N-メチルピロリジノン(10 ml)中の3-メトキシ-2-ピラジンアミン(0.25 g)の溶液に加えた。0.5時間後、塩化2,3-ジクロロ-4-フルオロベンゼンスルホニル(実施例185a)(0.63 g)を加えた。室温で16時間後、反応混合物を2Mの水性のHClでクエンチし、酢酸エチルで抽出し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出した。収量0.16 g。

m/e 350/352 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D₆-DMSO) 8.16 (1H, dd), 7.78 (1H, br s), 7.68 (1H, t), 7.62 (1H, br s), 3.9 (3H, s).

MP 192~194 .

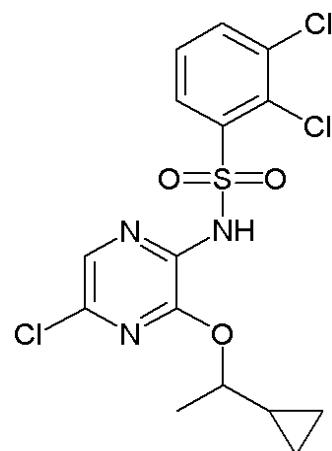
10

【0300】

実施例208

2,3-ジクロロ-N-{5-クロロ-3-[1-(シクロプロピル)エトキシ]-2-ピラジニル}ベンゼンスルホンアミド

【化255】



20

実施例31bの方法によって、1-(シクロプロピル)エタノール(0.1 g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.1 g)を用いて製造した。収量0.04 g.

m/e 422 (M+1⁺, 100%).

30

¹H NMR (D₆-DMSO) 11.70-11.50 (1H, br s), 8.07 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.77 (1H, s), 7.59 (1H, t), 4.60-4.50 (1H, m), 1.33 (3H, d), 1.1-1.0 (1H, m), 0.6-0.3 (4H, m).

MP 161~162 .

【0301】

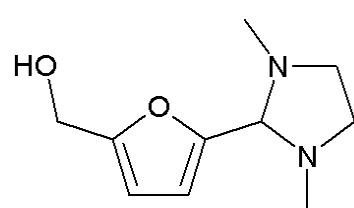
実施例209

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(5-ホルミル-2-フラニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

a)[5-(1,3-ジメチル-2-イミダゾリジニル)-2-フラニル]メタノール

40

【化256】



トルエン(100 ml)中の、5-ヒドロキシメチルフラン-2-カルボアルデヒド(5.0 g)と、N,N'-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(3.8 g)を、Dean and Stark装置を用いて還流した。12時間後、トルエンを蒸発させ、油状物を得た。収量8.3 g。これ

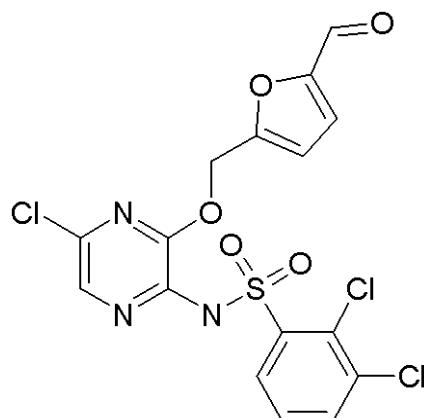
50

を直接用いた。

【0302】

b) 2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(5-ホルミル-2-フラニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド

【化257】



10

実施例31b(反応物は6.0で4時間加熱した)によって、[5-(1,3-ジメチル-2-イミダゾリジニル)-2-フラニル]メタノール(2.3g)と、2,3-ジクロロ-N-(3,5-ジクロロ-2-ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(3.0g)を用いて製造した。反応物を2M塩酸でクエンチし、16時間放置した。固体生成物を集めた。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出した。表題化合物を得た。収量2.5g。

m/e 460 (M+1⁺, 100%).

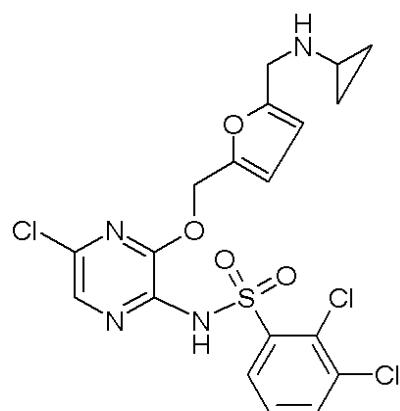
¹H NMR (D6-DMSO) 9.64 (1H, s), 8.06 (1H, dd), 7.94 (1H, dd), 7.87 (1H, s), 7.57 (2H, d+t), 6.93 (1H, d), 5.47 (2H, d).

【0303】

実施例210

2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(5-シクロプロビルアミノメチル-2-フラニルメトキシ)-2-ピラジニル]-ベンゼンスルホンアミド

【化258】



20

30

実施例107bの方法によって、2,3-ジクロロ-N-[5-クロロ-3-(5-ホルミル-2-フラニルメトキシ)-2-ピラジニル]ベンゼンスルホンアミド(実施例209)(0.3g)と、シクロプロビルアミン(0.1g)を用いて製造した。

収量0.1g。

m/e 503 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 7.93 (1H, dd), 7.63 (1H, dd), 7.36 (1H, t), 7.30 (1H, s), 6.66 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.21 (2H, s), 4.34 (2H, s), 2.71 (1H, m), 0.76 (4H, m).

40

50

MP 175 ~ 176 .

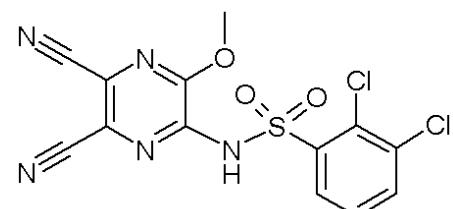
【0304】

実施例 211

N - [5, 6 - ビス - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル] - 2, 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

a) 2, 3 - ジクロロ - N - (5, 6 - ジシアノ - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド

【化259】



10

実施例 1 で概略された方法によって、5 - アミノ - 6 - クロロ - 2, 3 - ジシアノピラジン(1.8 g)と、塩化 2, 3 - ジクロロベンゼンスルホニルを用いて製造した(2.7 g)。付加物を、実施例 31 b に概略した方法によって、ナトリウム メトキシドを用いて反応させ、副題化合物を得た。これを直接用いた。

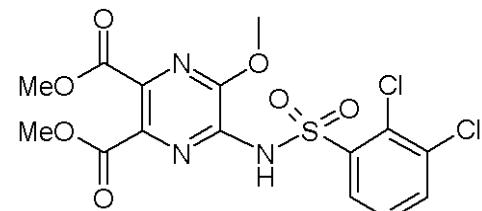
m/e 382, 383 (M-1⁺, 100%).

20

【0305】

b) 5 - {[(2, 3 - ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ} - 6 - メトキシピラジン - 2, 3 - ジカルボン酸ジメチル エステル

【化260】



30

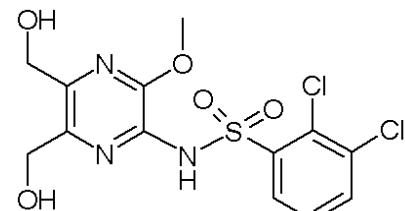
上記の粗生成物(実施例 211 a)を、10% 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、10時間還流した。反応混合物を冷却し、濃縮し、残渣を塩化チオニル(30 ml)で処理し、1時間還流し、冷却し、濃縮し、乾燥トルエンで共沸した。得られた残渣をメタノール(30 ml)に溶解し、10時間放置し、濃縮し、副題化合物を得た。これを直接用いた。

m/e 448, 450 (M-1⁺, 100%).

【0306】

c) N - [5, 6 - ビス - (ヒドロキシメチル) - 3 - メトキシ - 2 - ピラジニル] - 2, 3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化261】



40

無水テトラヒドロフラン(20 ml)に溶解した 5 - {[(2, 3 - ジクロロフェニル)スルホニル]アミノ} - 6 - メトキシピラジン - 2, 3 - ジカルボン酸ジメチル エステル(実施例 211 b, 0.5 g)の溶液に、0 で、水素化 トリエチルホウ素リチウムの溶液(Super

50

hydride(登録商標))(5.55ml, 1M テトラヒドロフラン溶液)を加え、得られた溶液を1時間攪拌した。反応物を1N 塩酸(10ml)の添加によってクエンチし、酢酸エチル(2×20ml)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、濃縮し、油状物を得た。これをシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/ジクロロメタン混合物で溶出し、表題化合物を泡沫として得た(0.201g)。

m/e 392, 394 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.30 (1H, d); 7.91 (1H, br s), 7.71 (1H, d), 7.46 (1H, t), 4.59 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.0 (3H, s).

【0307】

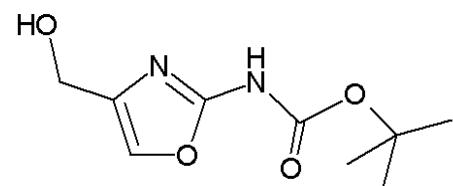
実施例212

10

N - [3 - [(2 - アミノ - 4 - オキサゾリル)メトキシ] - 5 - クロロ - 2 - ピラジニル] - 2,3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

a) (4 - ヒドロキシメチル - 2 - オキサゾリル)カルバミン酸 tert - ブチル エステル

【化262】



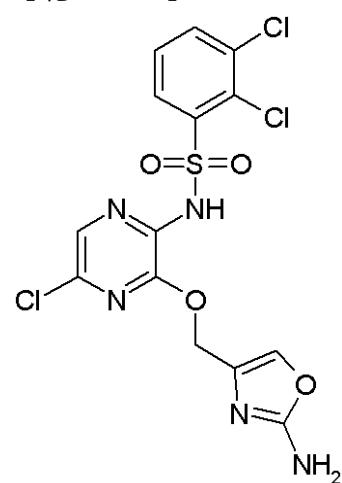
20

実施例120の方法によって、2 - {ビス[(1,1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ} - 4 - オキサゾールカルボン酸エチル エステル(0.65g)と、水素化 トリエチルホウ素 ナトリウム(5.5ml, 1M テトラヒドロフラン溶液)を用いて製造した。収量0.24g。これを直接用いた。

【0308】

b) N - [3 - [(2 - アミノ - 4 - オキサゾリル)メトキシ] - 5 - クロロ - 2 - ピラジニル] - 2,3 - ジクロロベンゼンスルホンアミド

【化263】



30

実施例112の方法によって、(4 - ヒドロキシメチル - 2 - オキサゾリル)カルバミン酸 tert - ブチルエステル(実施例212a)(0.12g)と、2,3 - ジクロロ - N - (3,5 - ジクロロ - 2 - ピラジニル)ベンゼンスルホンアミド(実施例74)(0.21g)を用いて製造した。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出し、BOC(tert - ブチルカルボニル)が結合した表題化合物を得た(0.11g)。この化合物をトリフルオロ酢酸(1.5ml)とジクロロメタン(1.5ml)に溶解した。2時間後、溶液を蒸発させた。シリカゲル・クロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチル/イソヘキサン混合物で溶出した。表題化合物を得た。収量0.08g。

40

50

m/e 450 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) 8.04 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 7.80 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.49 (1H, s), 6.71 (2H, br s), 5.10(2H, s).

MP 137 .

【 0 3 0 9 】

薬理分析

F M A T 全細胞結合アッセイ

細胞

ヒトのリコンビナントの C C R 4 受容体を安定に発現する C H O - K 1 細胞(Euroscreen; Brussels, Belgium)を、10 % (v/v) ウシ胎児血清と 400 μg / ml ジェネテシンを含む、glutamax-1 を伴う N U T . M I X . F _ 1 2 (H A M) 培地で培養した。 10

【 0 3 1 0 】

約 70 % コンフルエンスで、細胞を細胞溶解緩衝液で処理することによって集め、5 × 10³ 細胞 / 100 μl 培地で、black Costar clear-bottomed 96 ウエル・マイクロタイタープレートのウェルに植え付けた。プレートを、37 °C で、5 % CO₂ 中で終夜インキュベートし、翌日使用した。

【 0 3 1 1 】

アッセイ

使用前に、細胞プレートを、100 μl のハンクス塩平衡溶液(H B S S)で 2 回洗浄した。それぞれのウェルに、65 μl の H B S S、10 μL の H B S S 中 10 % D M S O ± 試験化合物を加え、次に 25 μL の 2.8 nM F B - M D C (Applied Biosystems) を加えた。この蛍光プローブは、0.08 % (v/v) T F A / 16 % (v/v) アセトニトリル中の 10 μM ストック液を H B S S で希釈して製造した。 20

【 0 3 1 2 】

暗所で室温で 2 時間インキュベートした後、プレートを FMAT8100 reader (Applied Biosystems) で分析し、F B - M D C の細胞への結合に関する蛍光を測定した。コントロールとバックグラウンドのウェルの蛍光を比較して、化合物の活性を p I C₅₀ [p I C₅₀ = log(50 % 阻害をもたらす化合物の濃度)]として決定した。

【 0 3 1 3 】

典型的なデータ

Fluorescence (ctrl) = 1200

Fluorescence (bkg) = 0

全ての実施例の化合物は、5.0 より大きい p I C₅₀ を有する。

【 0 3 1 4 】

特定の化合物のデータを以下に示す。

【 表 1 】

		平均値
実施例112	pIC ₅₀	9.5
実施例119	pIC ₅₀	7.2
実施例186	pIC ₅₀	6.2

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 07D 403/12 (2006.01)	C 07D 403/12
C 07D 405/12 (2006.01)	C 07D 405/12
C 07D 409/12 (2006.01)	C 07D 409/12
C 07D 413/12 (2006.01)	C 07D 413/12
A 61K 31/4965 (2006.01)	A 61K 31/4965
A 61K 31/497 (2006.01)	A 61K 31/497
A 61K 31/501 (2006.01)	A 61K 31/501
A 61K 31/506 (2006.01)	A 61K 31/506
A 61K 31/5377 (2006.01)	A 61K 31/5377
A 61P 11/06 (2006.01)	A 61P 11/06
A 61P 29/00 (2006.01)	A 61P 29/00 101
A 61P 43/00 (2006.01)	A 61P 43/00 111
C 07B 61/00 (2006.01)	C 07B 61/00 300

(72)発明者 アンドリュー・パクスター

イギリス、エルマー・J・アールエイチ、レスター・シャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、
アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 ティモシー・ジョンソン

イギリス、エルマー・J・アールエイチ、レスター・シャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、
アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 ニコラス・キンドン

イギリス、エルマー・J・アールエイチ、レスター・シャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、
アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者 ブライアン・ロバーツ

イギリス、エルマー・J・アールエイチ、レスター・シャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、
アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

(72)発明者マイケル・ストックス

イギリス、エルマー・J・アールエイチ、レスター・シャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、
アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッド

審査官 濱下 浩一

(56)参考文献 特表平09-510987(JP,A)

国際公開第00/001389(WO,A1)

英国特許出願公開第02295616(GB,A)

国際公開第01/044239(WO,A1)

特開平09-012557(JP,A)

ESCHE,J. et al , Reaction products formed by bromometric titration of several sulfonamides of the pyridazine, pyrazine, and pyrazole series , Archiv der Pharmazie und Bericht e der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft , 1966年 , Vol.299, No.2 , p.147-53

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 241/22

C07D 401/04

C07D 401/12

C07D 401/14

C07D 403/04

C07D 403/12
C07D 405/12
C07D 409/12
C07D 413/12
A61K 31/4965
A61K 31/497
A61K 31/501
A61K 31/506
A61K 31/5377
A61P 1/04
A61P 3/10
A61P 5/14
A61P 7/02
A61P 9/10
A61P 11/00
A61P 11/02
A61P 11/06
A61P 13/12
A61P 15/00
A61P 15/02
A61P 17/00
A61P 17/02
A61P 17/04
A61P 17/06
A61P 19/02
A61P 19/06
A61P 21/04
A61P 25/00
A61P 25/06
A61P 25/14
A61P 25/28
A61P 29/00
A61P 31/04
A61P 31/12
A61P 31/18
A61P 35/00
A61P 37/02
A61P 37/06
A61P 37/08
A61P 43/00
C07B 61/00
CAplus/REGISTRY(STN)