

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4490285号
(P4490285)

(45) 発行日 平成22年6月23日 (2010. 6. 23)

(24) 登録日 平成22年4月9日 (2010. 4. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/75 (2006. 01)

C O 7 D 213/75 C S P

C O 7 D 241/28 (2006. 01)

C O 7 D 241/28

C O 7 D 213/78 (2006. 01)

C O 7 D 213/78

C O 7 D 241/20 (2006. 01)

C O 7 D 241/20

C O 7 D 413/04 (2006. 01)

C O 7 D 413/04

請求項の数 69 (全 153 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-558065 (P2004-558065)
 (86) (22) 出願日 平成15年12月11日 (2003. 12. 11)
 (65) 公表番号 特表2006-510650 (P2006-510650A)
 (43) 公表日 平成18年3月30日 (2006. 3. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/014055
 (87) 国際公開番号 W02004/052869
 (87) 国際公開日 平成16年6月24日 (2004. 6. 24)
 審査請求日 平成17年8月9日 (2005. 8. 9)
 (31) 優先権主張番号 60/432, 806
 (32) 優先日 平成14年12月12日 (2002. 12. 12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/524, 531
 (32) 優先日 平成15年11月24日 (2003. 11. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ１２４
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100122747
 弁理士 田中 洋子
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄

最終頁に続く

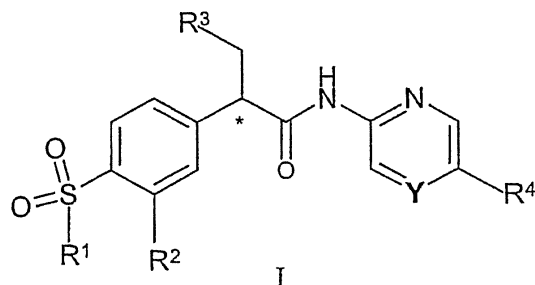
(54) 【発明の名称】 ５置換ピラジン又はピリジングルコキナーゼ活性化物質

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

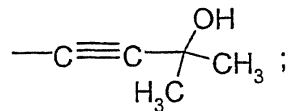
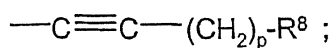
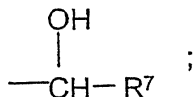
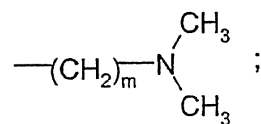
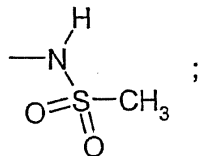
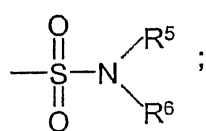
【化 1】

〔式中、R¹は、1～5個の炭素原子を有する低級アルキルであり；R²は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ又はメトキシであり；R³は、4～6個の炭素を有するシクロアルキルであり；

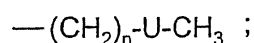
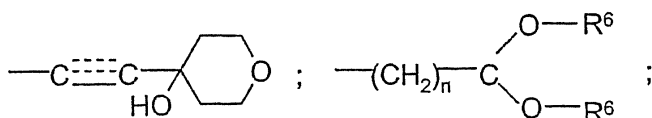
Yは、CH及びNの群から独立して選択されて、それぞれピリジン又はピラジン環を形成し；

R⁴は、ピリジン又はピラジン環の5位における、下記：

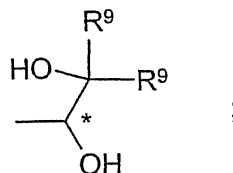
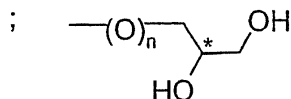
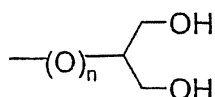
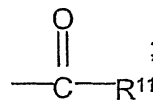
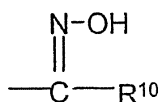
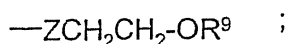
【化 2】



10



20



30

- (CH₂)_n - Q (ここでQは、環炭素原子により結合している5員の飽和置換複素環であり、前記複素環は窒素、硫黄及び酸素から選択される2個のヘテロ原子を含有し、2つの環炭素のそれぞれにおいてオキソ基で置換されており、そして結合している環炭素において、メチル又はアミノである置換基で場合により置換されている);

- (CH₂)_n - V (ここでVは、環炭素により結合している非置換又は一置換の5員又は6員、飽和又は不飽和複素環であり、前記複素環は硫黄、酸素又は窒素から選択される1~3個のヘテロ原子を含有し、前記一置換複素環は、シアノ、ハロ、ニトロ、アミノ、メチル、メトキシ及びヒドロキシからなる群より選択される置換基で一置換されている複素環である); 又は

40

環炭素原子により結合している9員又は10員二環式複素環(前記二環式複素環は、酸素、窒素又は硫黄からなる群より選択される1個のヘテロ原子を含有している); 又は

環炭素原子により結合している非置換又は一置換の6員アリール環(前記一置換アリール環は、前記結合炭素原子以外の環炭素原子の位置において、シアノ、ハロ、ニトロ、アミノ、メチル、メトキシ及びヒドロキシからなる群より選択される置換基で一置換されている)

から選択される置換基であり;

R⁵は、水素又は低級アルキルであり;

R⁶は、低級アルキルであり;

R⁷は、低級アルキル、シアノ又は - C(=O)NH₂ であり;

50

R^8 は、ヒドロキシ、メトキシ又はジメチルアミンであり；

R^9 は、水素又はメチルであり；

R^{10} は、低級アルキル、シアノ又は $-NH_2$ であり；

R^{11} は、水素、低級アルキル又は $NH OH$ であり；

m は、0、1、2又は3であり；

n は、0又は1であり；

p は、1又は2であり；

U は、 S 、 SO 又は SO_2 であり；

Z は、 O 、 S 又は NH であり；

----は任意の結合を表し；

* は、不斉炭素原子を表す〕で示される化合物、或いは薬学的に許容されうるその塩。

10

【請求項2】

R^1 がメチルである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R^2 が水素又はハロである、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

ハロが塩素である、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

R^3 がシクロペンチルである、請求項1記載の化合物。

20

【請求項6】

R^4 が $-(CH_2)_n-U-CH_3$ である、請求項1記載の化合物。

【請求項7】

U が S である、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-(5-メチルスルファニル-ピラジン-2-イル)-プロピオンアミド；及び
3-シクロペンチル-2(R)-(4-メタンスルホニル-フェニル)-N-(5-メチルスルファニル-ピラジン-2-イル)-プロピオンアミド
から選択される、請求項7記載の化合物。

30

【請求項9】

U が SO である、請求項6記載の化合物。

【請求項10】

2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-(5-メタンスルフィニル-ピラジン-2-イル)-プロピオンアミド
である、請求項9記載の化合物。

【請求項11】

U が SO_2 である、請求項6記載の化合物。

【請求項12】

R^4 が $-ZCH_2CH_2-OR^9$ である、請求項1記載の化合物。

40

【請求項13】

R^4 が $-SCH_2CH_2OH$ である、請求項12記載の化合物。

【請求項14】

2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-[5-(2-ヒドロキシ-エチルスルファニル)-ピラジン-2-イル]-プロピオンアミド
である、請求項13記載の化合物。

【請求項15】

R^4 が $-NH SO_2 CH_3$ である、請求項1記載の化合物。

【請求項16】

50

化合物が、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルホニルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - プロピオンアミド ; 及び
2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルホニルアミノ - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド
から選択される、請求項 15 記載の化合物。

【請求項 17】

R^4 が $-(CH_2)_m - N(CH_3)CH_3$ である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 18】

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - プロピオンアミド
である、請求項 17 記載の化合物。 10

【請求項 19】

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノ - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド
である、請求項 17 記載の化合物。

【請求項 20】

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド
である、請求項 17 記載の化合物。 20

【請求項 21】

R^4 が $-C(=O)R^{11}$ である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 22】

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ホルミル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド
である、請求項 21 記載の化合物。

【請求項 23】

N - (5 - アセチル - ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド
である、請求項 21 記載の化合物。 30

【請求項 24】

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル) - N - (5 - イソブチリル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド
である、請求項 21 記載の化合物。

【請求項 25】

R^4 が $-(CH_2)_n - CH(OCH_3)OCH_3$ である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 26】

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメトキシメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド
である、請求項 25 記載の化合物。 40

【請求項 27】

R^4 が $-CH(OH)R^7$ である、請求項 1 記載の化合物

【請求項 28】

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド ;
2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - [5 - (シアノ - 50

ヒドロキシ - メチル) - ピラジン - 2 - イル} - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド ; 及び

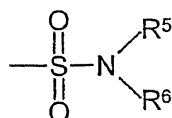
N - { 5 - (カルバモイル - ヒドロキシ - メチル) - ピラジン - 2 - イル} 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド

から選択される、請求項 27 記載の化合物。

【請求項 29】

R⁴が下記式：

【化 3】



10

である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 30】

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファモイル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド ; 及び

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルスルファモイル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド

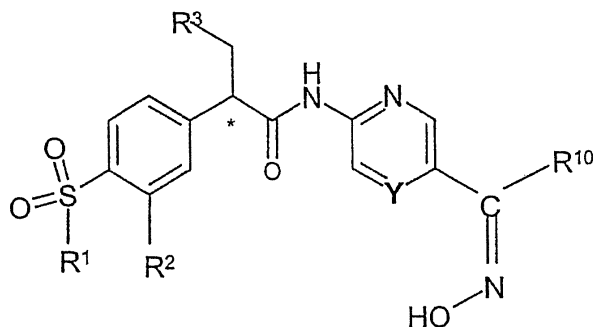
から選択される、請求項 29 記載の化合物。

20

【請求項 31】

式 I I :

【化 4】



II

30

で示される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 32】

R¹⁰がメチル又は - NH₂である、請求項 31 記載の化合物。

【請求項 33】

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル} - プロピオンアミド

40

である、請求項 32 記載の化合物。

【請求項 34】

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピリジン - 2 - イル} - プロピオンアミド

である、請求項 32 記載の化合物。

【請求項 35】

3 - シクロペンチル - 2 (R) - N - { 5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル} - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド

50

である、請求項 3 2 記載の化合物。

【請求項 3 6】

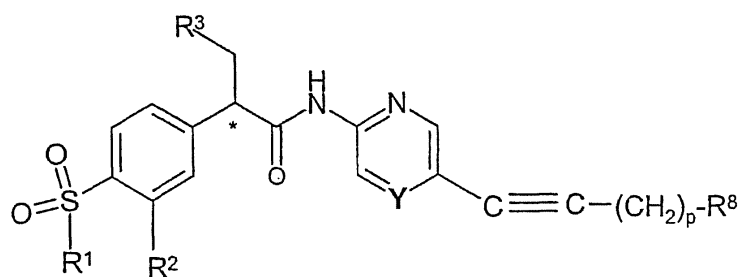
2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - (Z) - ヒドロキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

である、請求項 3 2 記載の化合物。

【請求項 3 7】

式 I I I :

【化 5】



III

で示される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 8】

p が 1 である、請求項 3 7 記載の化合物。

【請求項 3 9】

R⁸ が ヒドロキシ 又はジメチルアミンである、請求項 3 7 記載の化合物。

【請求項 4 0】

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ヒドロキシ - プロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

である、請求項 3 7 記載の化合物。

【請求項 4 1】

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ジメチルアミノ - プロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

である、請求項 3 7 記載の化合物。

【請求項 4 2】

R⁴ が、

環炭素原子により結合している非置換の 5 員又は 6 員 芳香族複素環 (前記 5 員又は 6 員 芳香族複素環 は、硫黄、酸素又は窒素から選択される 1 個のヘテロ原子を含有している) ; 又は

環炭素原子により結合している非置換又は一置換の 6 員アリール環 (前記一置換アリール環は、前記結合炭素原子以外の環炭素原子の位置において、クロロ、プロモ、ニトロ、アミノ、メチル、メトキシ又はヒドロキシからなる群より選択される置換基で一置換されている)

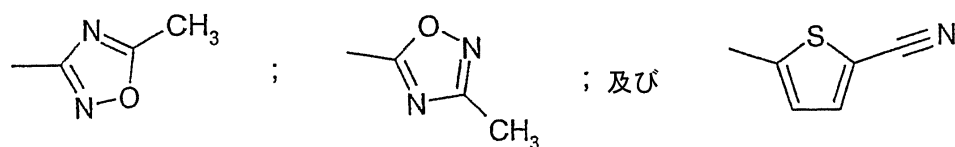
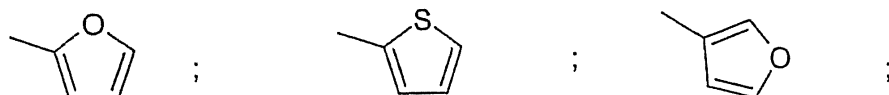
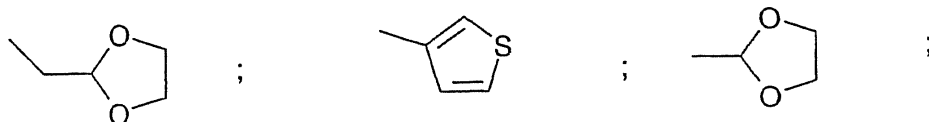
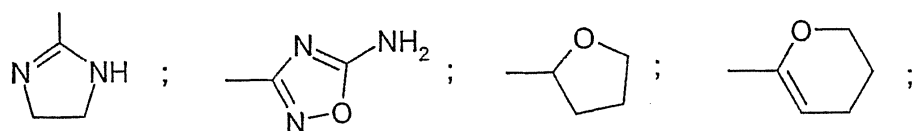
から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 3】

R⁴ が、非置換のアリール、メトキシで置換されているアリール、及びヒドロキシで置換されているアリールからなる群より選択される、非置換又は一置換の 6 員アリール環である、請求項 4 2 記載の化合物。

【請求項 4 4】

R⁴が、下記式：
【化 6】



10

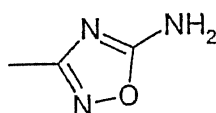
20

からなる群より選択される、非置換又は置換されている芳香族複素環である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 5】

R⁴が下記式：

【化 7】



30

である、請求項 4 4 記載の化合物。

【請求項 4 6】

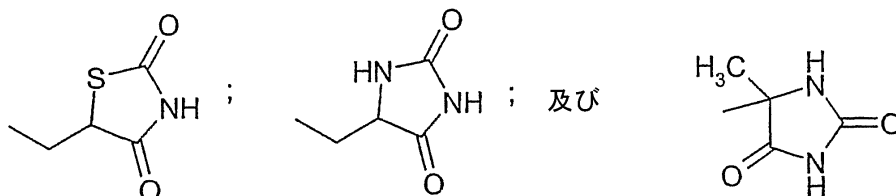
N - { 5 - (5 - アミノ - { 1 , 2 , 4 } オキサジアゾール - 3 - イル) - ピラジン - 2 - イル } - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンシルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド

である、請求項 4 5 記載の化合物。

【請求項 4 7】

R⁴が、下記式：

【化 8】



40

からなる群より選択される、置換芳香族複素環である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4 8】

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンシルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (2 , 4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イルメチル) - ピラジン - 2 - イル } - プロ

50

ピオンアミド

である、請求項 4 7 記載の化合物。

【請求項 4 9】

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イルメチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

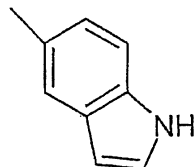
である、請求項 4 7 記載の化合物。

【請求項 5 0】

R⁴が、下記式：

【化 9】

10



で示される二環式芳香族複素環である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5 1】

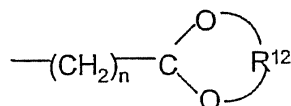
R⁶がメチル又はエチルである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5 2】

20

R⁴が下記式：

【化 1 0】



(式中、R¹²は、炭素原子 2 又は 3 個の非分岐アルキル鎖であり、ここで鎖は、それが結合している酸素原子と一緒に、5 員又は 6 員環を形成する) である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5 3】

30

- CH₂R³がその置換基であるキラル炭素においてラセミ混合物である、請求項 1 記載の化合物。

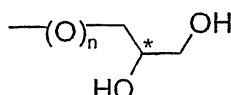
【請求項 5 4】

- CH₂R³がその置換基であるキラル炭素において R 配置である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5 5】

R⁴のキラル炭素においてラセミ混合物であり、ここで R⁴が下記式：

【化 1 1】



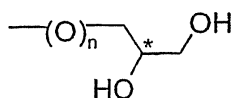
40

である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5 6】

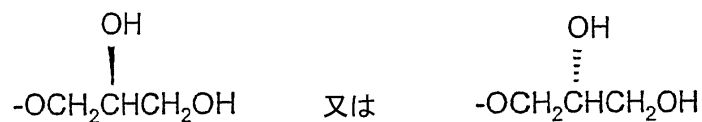
R⁴が下記式：

【化 1 2】



であり、そして n が 1 である場合、立体配置は下記式：

【化 1 3】



である、請求項 1 記載の化合物。

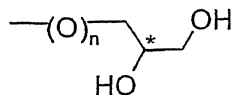
【請求項 5 7】

R^4 が R 配置にある、請求項 5 6 記載の化合物。

【請求項 5 8】

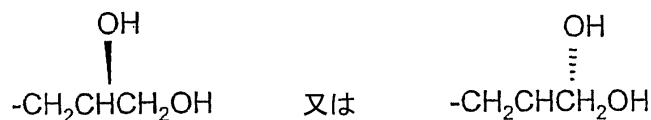
R^4 が下記式：

【化 1 4】



であり、そして n が 0 である場合、立体配置は下記式：

【化 1 5】



である、請求項 1 記載の化合物。

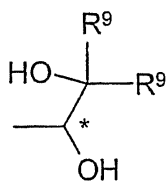
【請求項 5 9】

R^4 が R 配置にある、請求項 5 8 記載の化合物。

【請求項 6 0】

R^4 のキラル炭素においてラセミ混合物であり、ここで R^4 が下記式：

【化 1 6】

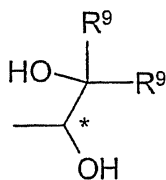


である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6 1】

R^4 が下記式：

【化 1 7】



である場合、立体配置は下記式：

【化 1 8】



である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6 2】

10

20

30

40

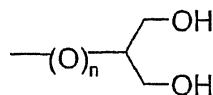
50

R⁴がS配置にある、請求項61記載の化合物。

【請求項63】

R⁴が下記式：

【化19】



である、請求項1記載の化合物。

【請求項64】

下記：

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピリジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

3 - シクロペンチル - 2(R) - N - [5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド、

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

3 - シクロペンチル - 2(R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - (5 - メチルスルファニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルフィニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファモイル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルスルファモイル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ヒドロキシ - プロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ジメチルアミノ - プロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルホニルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルホニルアミノ - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノ - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

N - [5 - (5 - アミノ - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - 2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロ

10

20

30

40

50

ペンチル - プロピオンアミド、

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ホルミル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 , 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イルメチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イルメチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメトキシメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

N - (5 - アセチル - ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド、

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル) - N - (5 - イソブチリル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - [5 - (シアノ - ヒドロキシ - メチル) - ピラジン - 2 - イル] - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド、

N - [5 - (カルバモイル - ヒドロキシ - メチル) - ピラジン - 2 - イル] 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - (Z) - ヒドロキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

5 - [2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - カルボン酸ヒドロキシアミド、

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファニルメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルホニルメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - ヒドロキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファニルメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - [5 - (シアノ - ヒドロキシイミノ - メチル) - ピラジン - 2 - イル] - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド、

、

10

20

30

40

50

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルフィニルメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

N - (5 - アセチル - ピラジン - 2 - イル) - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

10

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イルメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - 5 - (2 - メトキシエトキシ - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - 2 (R) , 3 - ジヒドロキシ - プロボキシ) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 , 2 - ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

20

3 - シクロペンチル - N - 5 - [(4 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 4 - イル - エチニル) ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - メトキシ - プロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - [5 - (3 - メトキシプロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 (S) , 3 - ジヒドロキシ - プロボキシ) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

30

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (4 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 4 - イル - エチニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (4 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 4 - イル - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

40

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (4 - ヒドロキシ - ブタ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (S) , 2 - ジヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - 1 (R) , 2 - ジヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

50

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エトキシ) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェニル) - プロピオンアミド、

3 - シクロペンチル - N - [5 - 1 (S) , 2 - ジヒドロキシ - エチル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル) - プロピオンアミド、

3 - シクロペンチル - N - [5 - (4 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル エチニル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェニル) - プロピオンアミド、

10

3 - シクロペンチル - N - [5 - 1 (R) , 2 - ジヒドロキシ - エチル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル) - プロピオンアミド、

3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - [5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - メトキシフェニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

20

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシフェニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 , 2 - ジヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (S) , 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (R) , 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

30

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - フラン - 2 - イル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

40

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル -

50

N - { 5 - (5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピラン - 2 - イル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - チオフェン - 2 - イル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - チオフェン - 3 - イル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - フラン - 3 - イル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - { 5 - (5 - シアノ - チオフェン - 2 - イル) - ピラジン - 2 - イル } - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド、

10

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (2 (S) , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (2 (R) , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、及び

20

薬学的に許容されうるそれらの塩
からなる群より選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 65】

下記：

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド；

3 - シクロペンチル - 2 (R) - N - { 5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル } - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド；

30

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファニル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルフィニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (3 - ヒドロキシ - プロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (3 - ジメチルアミノ - プロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド；

40

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルホニルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノ - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミ

50

ド；

N - [5 - (3 - アミノ - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド；

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ホルミル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド；

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 , 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イルメチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメトキシメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド；

N - (5 - アセチル - ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - [5 - (シアノ - ヒドロキシ - メチル) - ピラジン - 2 - イル] - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - (Z) - ヒドロキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (S) , 2 - ジヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (S) , 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、及び

薬学的に許容されうるそれらの塩

からなる群より選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6 6】

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (S) , 2 - ジヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド又は薬学的に許容されうるその塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6 7】

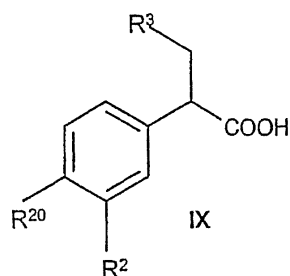
2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (S) , 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド又は薬学的に許容されうるその塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6 8】

請求項 1 ~ 6 7 のいずれか 1 項記載の式 I の化合物の調製方法であって、

式 I X：

【化 2 0】



(式中、 R^{20} は、低級アルキルスルホニル(ここで低級アルキル部分は、1 ~ 5 個の炭素原子を有する)であり、 R^2 及び R^3 は、請求項 1 と同義である)で示される化合物を、

10

20

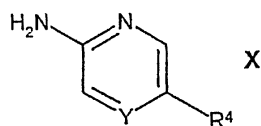
30

40

50

式 X :

【化 2 1】



(式中、Y 及び R⁴は請求項 1 と同義である)で示される化合物と反応させて、請求項 1 の式 I の化合物を生成することを含む方法。

【請求項 6 9】

請求項 6 8 記載の方法により調製される、請求項 1 ~ 6 7 のいずれか記載の化合物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

グルコキナーゼ (G K) は哺乳動物において見出される 4 種のヘキソキナーゼのうちの 1 種である [Colowick, S.P., in *The Enzymes*, Vol. 9 (P. Boyer, ed.) Academic Press, New York, NY, pages 1-48, 1973]。ヘキソキナーゼはグルコース代謝の最初の段階、すなわちグルコースのグルコース - 6 - リン酸への変換を触媒する。グルコキナーゼは限定された細胞分布を有し、主に膵臓細胞及び肝実質細胞において見出される。加えて、G K は、これらの 2 種類の細胞におけるグルコース代謝の律速酵素であり、全身グルコースホメオスタシスにおいて重要な役割を演じることが知られている [Chipkin, S.R., Kelly, K.L., and Ruderman, N.B. in *Joslin's Diabetes* (C.R. Khan and G.C. Wier, eds.), Lea and Febiger, Philadelphia, PA, pages 97-115, 1994]。G K が最大活性の半分を示すグルコースの濃度は約 8 mM である。他の 3 種のヘキソキナーゼは、かなり低い濃度 (< 1 mM) でグルコースにより飽和される。したがって、G K 経路を通るグルコース流量は、炭水化物含有食の後、血中グルコースの濃度が空腹時濃度 (5 mM) から食後濃度 (約 10 ~ 15 mM) に増加するに従って上昇する [Printz, R.G., Magnuson, M.A., and Granner, D.K. in *Ann. Rev. Nutrition* Vol. 13 (R.E. Olson, D.M. Bier, and D.B. McCormick, eds.), Annual Review, Inc., Palo Alto, CA, pages 463-496, 1993]。これらの所見は、10 年以上前に、G K が細胞及び肝細胞におけるグルコースセンサーとして機能するという仮説に寄与した (Meglasson, M.D. and Matschinsky, F.M. *Amer. J. Physiol.* 246, E1-E13, 1984)。近年、トランスジェニック動物における研究により、G K が実際に全身グルコースホメオスタシスにおいて重要な役割を演じることが確認されている。G K を発現しない動物は、重篤な糖尿病により誕生の数日以内に死亡するが、G K を過剰発現する動物は、向上したグルコース耐性を有する (Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. et al., *Cell* 83, 69-78, 1995; Ferrie, T., Riu, E., Bosch, F. et al., *FASEB J.*, 10, 1213-1218, 1996)。グルコース暴露の増加は、G K を介して連動して細胞のインスリン分泌を増加させ、肝細胞のグリコーゲン沈着を増加させ、そして、おそらくグルコース産生を減少させる。

20

30

【0 0 0 2】

若者の I I 型成人発病型糖尿病 (M O D Y - 2) が、G K 遺伝子における突然変異による機能損失により引き起こされるという発見は、G K がヒトにおいてグルコースセンサーとしても機能することを示唆する (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. et al., *Biochem. J.* 309, 167-173, 1995)。ヒトにおいてグルコース代謝を調節する G K の重要な役割を裏付ける更なる証拠が、増加した酵素活性を伴う G K の突然変異形態を発現した患者の確認によって提供された。これらの患者は、血漿インスリン濃度が不適切に上昇したことに関連する空腹時低血糖症を示す (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. et al., *New England J. Med.* 338, 226-230, 1998)。G K 遺伝子の突然変異は、大多数の I I 型糖尿病の患者には見出されないが、G K を活性化させ、それにより G K センサー系の感受性を向上させる化合物は、全ての I I 型糖尿病に特徴的な高血糖症の治療において依然として有用である。グルコキナーゼ活性化物質は、細胞及び肝細胞におけるグルコース代謝の

40

50

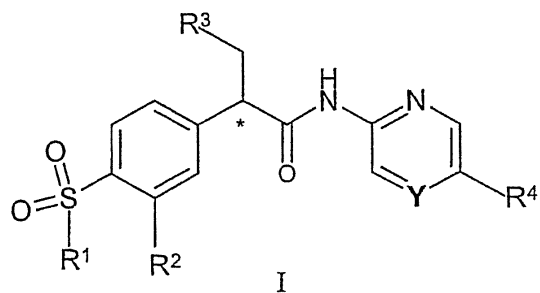
流量を増加させ、それが連動してインスリン分泌を増加させる。そのような薬剤は I I 型糖尿病の治療に有用であろう。

【 0 0 0 3 】

本発明は式 I :

【 0 0 0 4 】

【 化 2 2 】



10

【 0 0 0 5 】

〔式中、 R^1 は、1～5個の炭素原子を有する低級アルキルであり；

R^2 は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ又はメトキシであり；

R^3 は、4～6個の炭素を有するシクロアルキルであり；

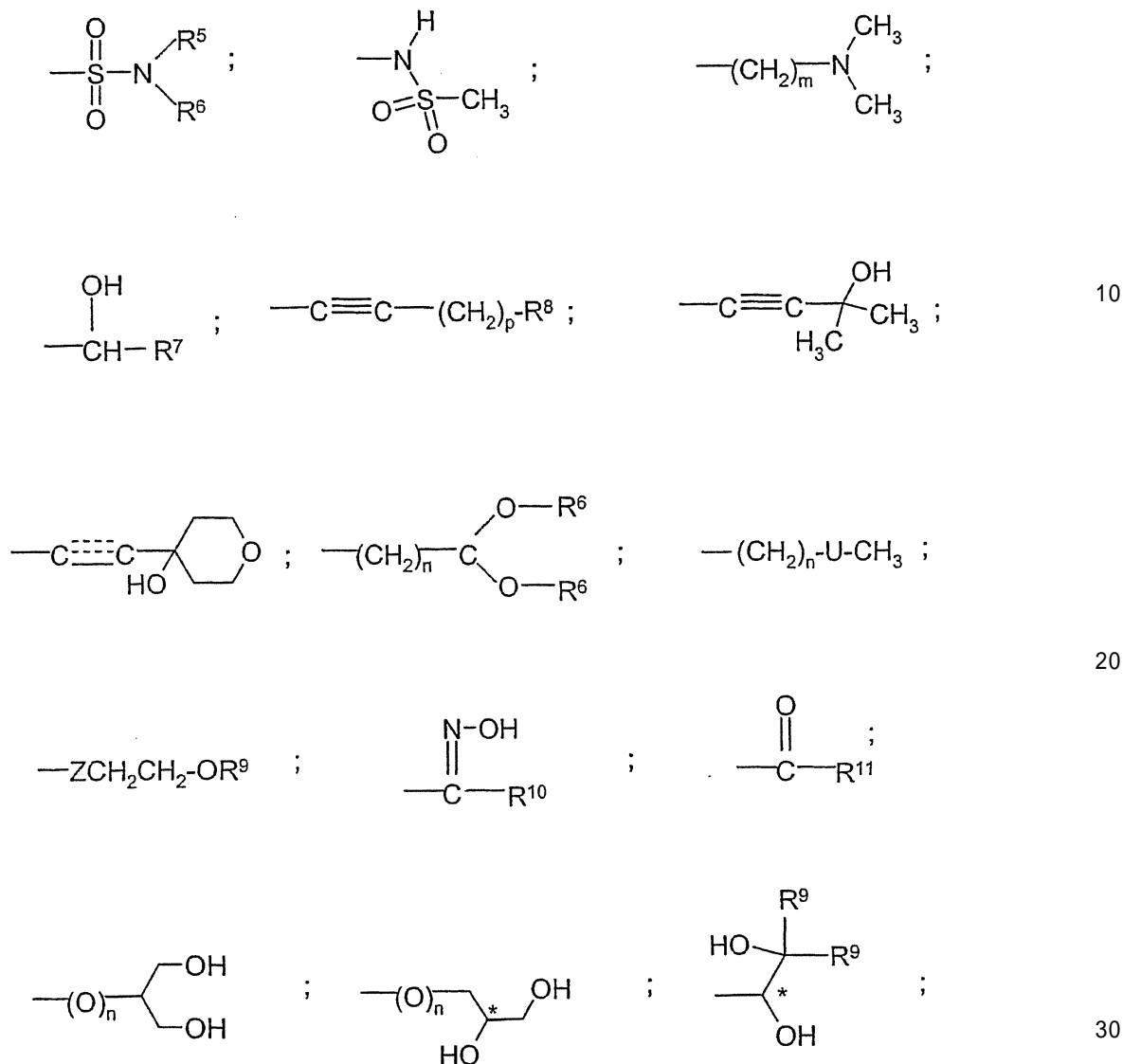
Yは、CH及びNの群から独立して選択されて、それぞれピリジン又はピラジン環を形成し；

R^4 は、ピリジン又はピラジン環の5位における、下記：

【 0 0 0 6 】

20

【化 2 3】



【0007】

- (CH₂)_n - Q (ここでQは、環炭素原子により結合している5員の飽和置換複素環であり、前記複素環は窒素、硫黄及び酸素から選択される2個のヘテロ原子を含有し、2つの環炭素のそれぞれにおいてオキシ基で置換されており、そして結合している環炭素において、メチル又はアミノである置換基で場合により置換されている) ;

- (CH₂)_n - V (ここでVは、環炭素により結合している非置換又は一置換の5員又は6員、飽和又は不飽和複素環であり、前記複素環は硫黄、酸素又は窒素から選択される1~3個のヘテロ原子を含有し、前記一置換複素環は、シアノ、ハロ、ニトロ、アミノ、メチル、メトキシ及びヒドロキシからなる群より選択される置換基で一置換されている複素環である) ; 又は

環炭素原子により結合している9員又は10員二環式複素環(前記二環式複素環は、酸素、窒素又は硫黄からなる群より選択される1個のヘテロ原子を含有している) ; 又は

環炭素原子により結合している非置換又は一置換の6員アリール環(前記一置換アリール環は、前記結合炭素原子以外の環炭素原子の位置において、シアノ、ハロ、ニトロ、アミノ、メチル、メトキシ及びヒドロキシからなる群より選択される置換基で一置換されている)

から選択される置換基であり ;

R⁵は、水素又は低級アルキルであり ;

R⁶は、低級アルキルであり ;

R^7 は、低級アルキル、シアノ又は $-C(=O)NH_2$ であり；

R^8 は、ヒドロキシ、メトキシ又はジメチルアミンであり；

R^9 は、水素又はメチルであり；

R^{10} は、低級アルキル、シアノ又は $-NH_2$ であり；

R^{11} は、水素、低級アルキル又は $NHOH$ であり；

m は、0、1、2又は3であり；

n は、0又は1であり；

p は、1又は2であり；

U は、 S 、 SO 又は SO_2 であり；

Z は、 O 、 S 又は NH であり；

----は任意の結合を表し；

*は、不斉炭素原子を表す〕で示される、アミドを含む化合物、或いは薬学的に許容されうるその塩を提供する。

【0008】

式Iの化合物は、インビトロでグルコキナーゼを活性化することが見出されている。グルコキナーゼ活性化物質は、II型糖尿病の治療においてインスリン分泌を増加させるために有用である。

【0009】

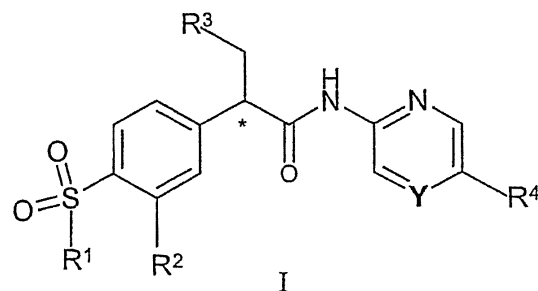
本発明は、また、式Iの化合物又は薬学的に許容されうるその塩と、薬学的に許容されうる担体及び/又は佐剤とを含む医薬組成物に関する。更に、本発明は、治療上活性な物質としてのそのような化合物の使用、ならびにII型糖尿病の治療のための医薬の調製におけるその使用に関する。本発明は、更に、式Iの化合物の調製方法に関する。その上、本発明は、II型糖尿病の予防的又は治療的処置の方法であって、式Iの化合物をヒト又は動物に投与することを含む方法に関する。

【0010】

より詳細には、本発明は式I：

【0011】

【化24】



【0012】

〔式中、

R^1 は、1～5個の炭素原子を有する低級アルキルであり；

R^2 は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ又はメトキシであり；

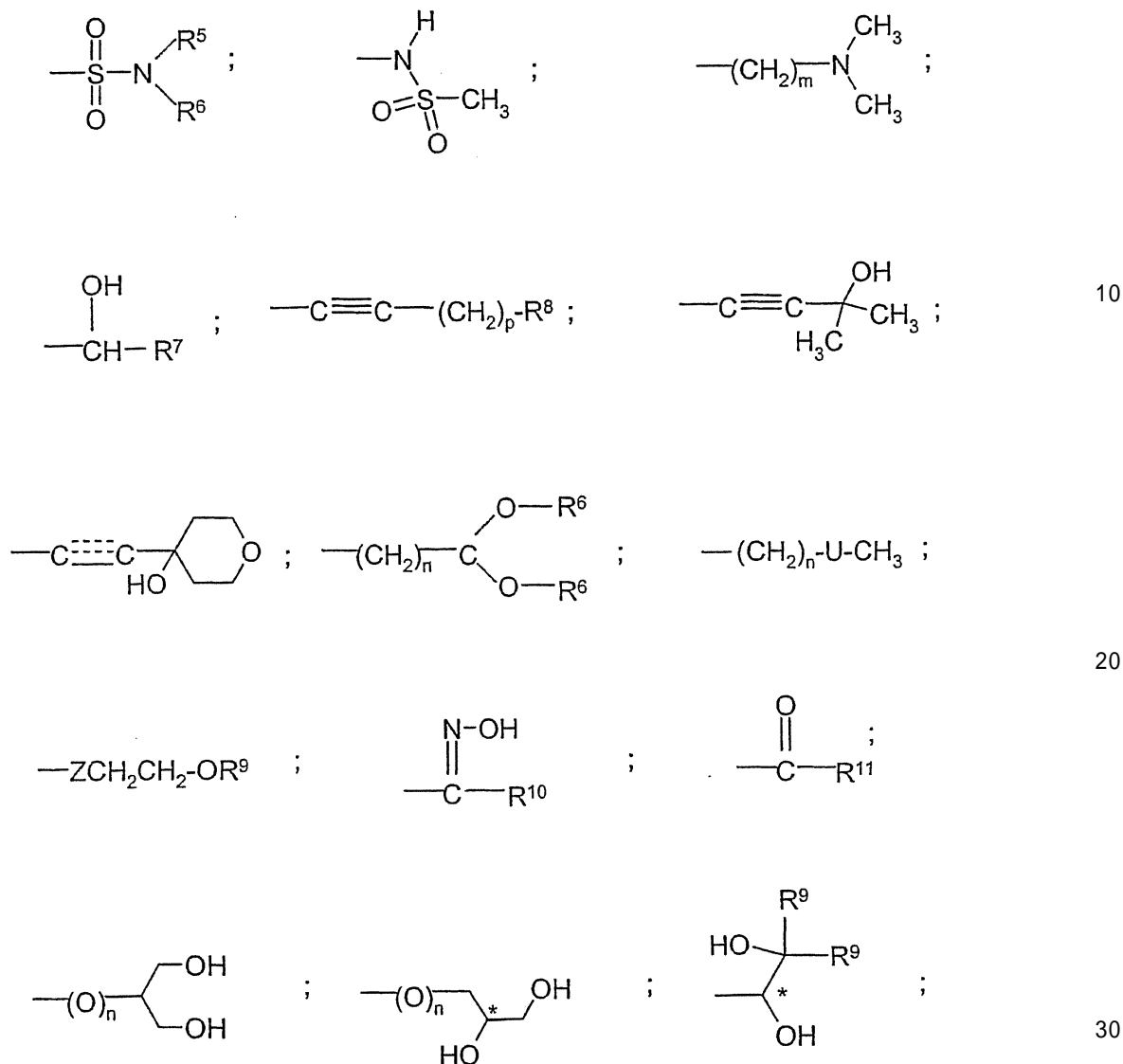
R^3 は、4～6個の炭素を有するシクロアルキルであり；

Y は、 CH 及び N の群から独立して選択されて、それぞれピリジン又はピラジン環を形成し；

R^4 は、ピリジン又はピラジン環の5位における(N が1位の環位置であり、 Y が4位の環位置である)、下記：

【0013】

【化 25】



【0014】

- (CH₂)_n - Q (ここでQは、環炭素原子により結合している5員の飽和置換複素環であり、前記複素環は窒素、硫黄及び酸素から選択される2個のヘテロ原子を含有し、2つの環原子のそれぞれにおいてオキシ基で置換されており、そして結合している環原子において、メチル又はアミノである置換基で場合により置換されている) ;

- (CH₂)_n - V (ここでVは、環炭素により結合している非置換又は一置換の5員又は6員、飽和又は不飽和複素環であり、前記複素環は硫黄、酸素又は窒素から選択される1~3個のヘテロ原子を含有し、前記一置換複素環は、シアノ、ハロ、ニトロ、アミノ、メチル、メトキシ及びヒドロキシからなる群より選択される置換基で一置換されている複素環である) ; 又は

環炭素原子により結合している9員又は10員二環式複素環 (前記二環式複素環は、酸素、窒素又は硫黄からなる群より選択される1個のヘテロ原子を含有している) ; 又は

環炭素原子により結合している非置換又は一置換の6員アリール環 (前記一置換アリール環は、前記結合炭素原子以外の環炭素原子の位置において、シアノ、ハロ、ニトロ、アミノ、メチル、メトキシ及びヒドロキシからなる群より選択される置換基で一置換されている)

から選択される置換基であり ;

R⁵は、水素又は低級アルキルであり ;

R⁶は、低級アルキルであり ;

R^7 は、低級アルキル、シアノ又は $-C(=O)NH_2$ であり；

R^8 は、ヒドロキシ、メトキシ又はジメチルアミンであり；

R^9 は、水素又はメチルであり；

R^{10} は、低級アルキル、シアノ又は $-NH_2$ であり；

R^{11} は、水素、低級アルキル又は $NHOH$ であり；

m は、0、1、2又は3であり；

n は、0又は1であり；

p は、1又は2であり；

U は、S、SO又は SO_2 であり；

Z は、O、S又はNHであり；

----は任意の結合を表し；

* は、不斉炭素原子を表す〕で示される、アミドを含む化合物、或いは薬学的に許容されうるその塩を提供する。

【0015】

式Iの化合物において、「*」は、不斉炭素を示す。式Iの化合物は、ラセミ化合物として、又は示されている不斉炭素において単離された「R」配置で存在することができる。好ましい実施態様において、「R」鏡像異性体が好ましい。別の好ましい実施態様では、式Iの化合物は、 $-CH_2R^3$ がその置換基であるキラル炭素においてラセミ混合物として存在する。

【0016】

本明細書の全体を通して使用されるように、用語「低級アルキル」は、1～7個の炭素原子を有する直鎖状と分岐鎖状の両方のアルキル基を含み、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルであり、好ましくはメチル及びエチルである。本明細書で使用されるように、「ペルフルオロ低級アルキル」は、低級アルキル基の全ての水素がフルオロに置換又は交換されているあらゆる低級アルキル基を意味する。そのうち、好ましいペルフルオロ低級アルキル基は、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル等である。

【0017】

本明細書で使用されるように、「シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子、好ましくは4～6個の炭素原子を有する飽和炭化水素環を意味する。好ましいシクロアルキルは、シクロペンチルである。

【0018】

本明細書で使用されるように、用語「ハロゲン」及び用語「ハロ」は、特記のない限り、4種全てのハロゲン、すなわちフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を示す。好ましいハロゲンは塩素である。

【0019】

R^4 において定義されている「複素環」は、酸素、窒素又は硫黄からなる群より選択される1～3個のヘテロ原子を有する飽和又は不飽和の5員又は6員環であり、式Iで示されるピリジン又はピラジン環の5位に、環炭素原子により、場合により結合メチル基を介して結合していることができる。不飽和複素環は、部分的に飽和又は芳香であってよい。複素環には、例えば、ピリジニル及びフラニルが含まれる。置換複素環は、例えば、オキソ、低級アルキル、アミノ、シアノ、ハロ、ニトロ、アミノ、メトキシ及びヒドロキシにより環炭素において置換されていてもよい複素環である。好ましい低級アルキル置換基はメチルである。好ましいハロ置換基は、クロロ及びブロモである。芳香族複素環では、場合により結合メチル基を介して、式Iの化合物の残部に結合している環炭素は、どのような置換基も有することができない。

【0020】

R^4 において定義されている二環式複素環は、酸素、窒素及び硫黄からなる群より選択される1個のヘテロ原子を有する9員又は10員二環式環であり、ピリジン又はピラジン環の5位に、環炭素原子により、場合により結合メチル基を介して結合していてもよい。

そのような二環式複素環には、インドール環が含まれる。

【 0 0 2 1 】

本明細書で使用されるように、用語「アリール」は、アリール単核芳香族炭化水素基を意味し、これは非置換である。置換されているアリールは、別に示されない限り、シアノ、ハロゲン、ニトロ、アミノ低級アルキル、低級アルコキシ又はヒドロキシ置換基により 1 つ以上の位置で環置換を有する。用語「アリール」は、また、ナフチル、アントリル及びフェナントリルのような多核アリール基を意味し、これらは非置換であるか、又は 1 個以上の上記の基で置換されていることができる。アリール及び置換アリールの例には、フェニル及びトリルが挙げられる。好ましくはフェニル基である。用語「アリールアルキル」は、水素原子のうちの 1 個がアリール基に置き換わっていることができるアルキル基、好ましくは低級アルキルを意味する。アリールアルキル基の例は、ベンジル、2 - フェニルエチル、3 - フェニルプロピル、4 - クロロベンジル、4 - メトキシベンジル等である。

10

【 0 0 2 2 】

本明細書中で使用されるように、用語「低級アルコキシ」は、1 ~ 7 個の炭素原子を有する直鎖状及び分岐鎖状の両方のアルコキシ基を含み、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシであり、好ましくはメトキシ及びエトキシである。

【 0 0 2 3 】

本明細書中で使用されるように、用語「低級アルカン酸」は、2 ~ 7 個の炭素原子を有する低級アルカン酸、例えば、プロピオン酸、酢酸等を意味する。用語「低級アルカノイル」は 2 ~ 7 個の炭素原子を有する一価アルカノイル基、例えば、プロピオノイル、アセチル等を意味する。用語「アロイン酸」は、アリールが上記で定義されたとおりであり、そしてアルカン酸が 1 ~ 6 個の炭素原子を有する、アリールアルカン酸を意味する。用語「アロイル」は、アリールが前記で定義されたとおりであって、COOH 部分のヒドロキシ基が除去されている、アロイン酸を意味する。そのうち、好ましいアロイル基はベンゾイルである。

20

【 0 0 2 4 】

本明細書中で使用されるように、「低級アルキルチオ」は、分子の残部に結合しているチオ基に結合している、上記で定義した低級アルキル基、例えば -SCH₃ を意味する。本明細書中で使用されるように、「低級アルキルスルフィニル」は、分子の残部に結合しているスルフィニル基（スルホキシド）に結合している、上記で定義した低級アルキル基を意味する。本明細書中で使用されるように、「低級アルキルスルホニル」は、分子の残部に結合しているスルホニル基に結合している、上記で定義した低級アルキル基を意味する。

30

【 0 0 2 5 】

合成反応の間、遊離カルボン酸又はヒドロキシ基のような種々の官能基が、従来の加水分解しうるエステル又はエーテル保護基を介して保護されていてもよい。本明細書中で使用されるように、用語「加水分解しうるエステル又はエーテル保護基」は、加水分解されてそれぞれカルボキシ又はヒドロキシ基が得られるカルボン酸又はアルコールを保護するために通常使用される、あらゆるエステル又はエーテルを示す。これらの目的に有用な例示的なエステル基は、アシル部分が、低級アルカン酸、アリール低級アルカン酸又は低級アルカンジカルボン酸から誘導されるものである。そのうち、そのような基を形成するために使用できる活性化された酸は、酸無水物、酸ハロゲン化物であり、好ましくはアリール又は低級アルカン酸から誘導される酸塩化物又は酸臭化物である。無水物の例としては、無水酢酸及び安息香酸無水物のようなモノカルボン酸から誘導される無水物及び低級アルカンジカルボン酸無水物、例えば無水コハク酸であり、ならびにクロロギ酸エステル、例えば、クロロギ酸トリクロロメチルとクロロギ酸エチルが好ましい。アルコール類の適切なエーテル保護基は、例えば、4 - メトキシ - 5, 6 - ジヒドロキシ - 2 H - ピラニルエーテルのようなテトラヒドロピラニルエーテルである。他は、ベンジル、ベンズヒドリル若しくはトリチルエーテル、又は - 低級アルコキシ低級アルキルエーテルのようなア

40

50

ロイルメチルエーテルであり、例えば、メトキシメチル若しくはアリルエーテル、又はトリメチルシリルエーテルのようなアルキルシリルエーテルである。

【0026】

用語「アミノ保護基」は、開裂して遊離アミノ基が得られる、あらゆる従来のアミノ保護基を意味する。好ましい保護基は、ペプチド合成に使用される従来のアミノ保護基である。特に好ましいものは、pH約2～3の穏やかな酸性条件下で開裂されうるアミノ保護基である。特に好ましいアミノ保護基には、カルバミン酸t-ブチル(BOC)、カルバミン酸ベンジル(CBZ)及び9-フルオレニルメチルカルバマート(FMOC)が含まれる。

【0027】

本明細書中で使用されるように、用語「薬学的に許容されうる塩」は、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、クエン酸、ギ酸、マレイン酸、酢酸、コハク酸、酒石酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸等のような無機又は有機の両方の薬学的に許容されうる酸との任意の塩を含む。用語「薬学的に許容されうる塩」は、また、アミン塩、トリアルキルアミン塩等のあらゆる薬学的に許容されうる塩基塩を含む。そのような塩は、標準的な技術を使用して当業者により極めて容易に形成することができる。

【0028】

式Iの好ましい化合物には、 R^1 がメチルであるもの、 R^2 が水素又は塩素のようなハロゲンであるもの、そして R^3 がシクロペンチルであるものが含まれる。

【0029】

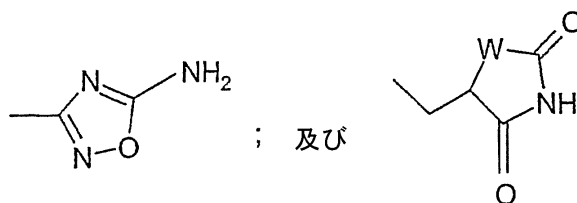
式Iの好ましい化合物には、 R^4 が、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 及び $-SOCH_3$ のような $-(CH_2)_n-U-CH_3$ ； $-SCH_2CH_2OH$ のような $-ZCH_2CH_2-OR^9$ ； $-(CH_2)_m-N(CH_3)CH_3$ ； $-C(=O)R^{11}$ ； $-(CH_2)_n-C(OCH_3)OCH_3$ のような $-(CH_2)_n-C(OR^6)OR^6$ ； $-C(OH)R^7$ ；及び $-C(C)(CH_3)_2-OH$ ； $-NH-SO_2CH_3$ ；及び $-SO_2NR^5R^6$ が含まれる。

【0030】

式Iの好ましい化合物には、また、 R^4 が下記式：

【0031】

【化26】



【0032】

で示されるような $-(CH_2)_n-Q$ であるものが含まれる。

【0033】

式Iの更に好ましい化合物には、 R^4 が $-(CH_2)_n-V$ であるものが含まれる。 R^4 が $-(CH_2)_n-V$ である好ましい化合物には、 $-(CH_2)_n-V$ のnが0であり、そしてVが、式Iで示されているピリジン又はピラジン環の5位に環炭素原子により結合している非置換の5員又は6員芳香族複素環であり、前記5員又は6員芳香族複素環が、硫黄、酸素又は窒素から選択される1個のヘテロ原子を含有するものが含まれる。

【0034】

式Iの更に好ましい化合物には、 R^4 が、式Iで示されているピリジン又はピラジン環の5位に環炭素原子により結合している非置換又は一置換の6員アリアル環であり、前記一置換アリアル環が、前記結合炭素原子以外の環炭素原子の位置において、クロロ、プロモ、ニトロ、アミノ、メチル、又はメトキシ若しくはヒドロキシからなる群より選択される置換基で一置換されているものが含まれる。

【0035】

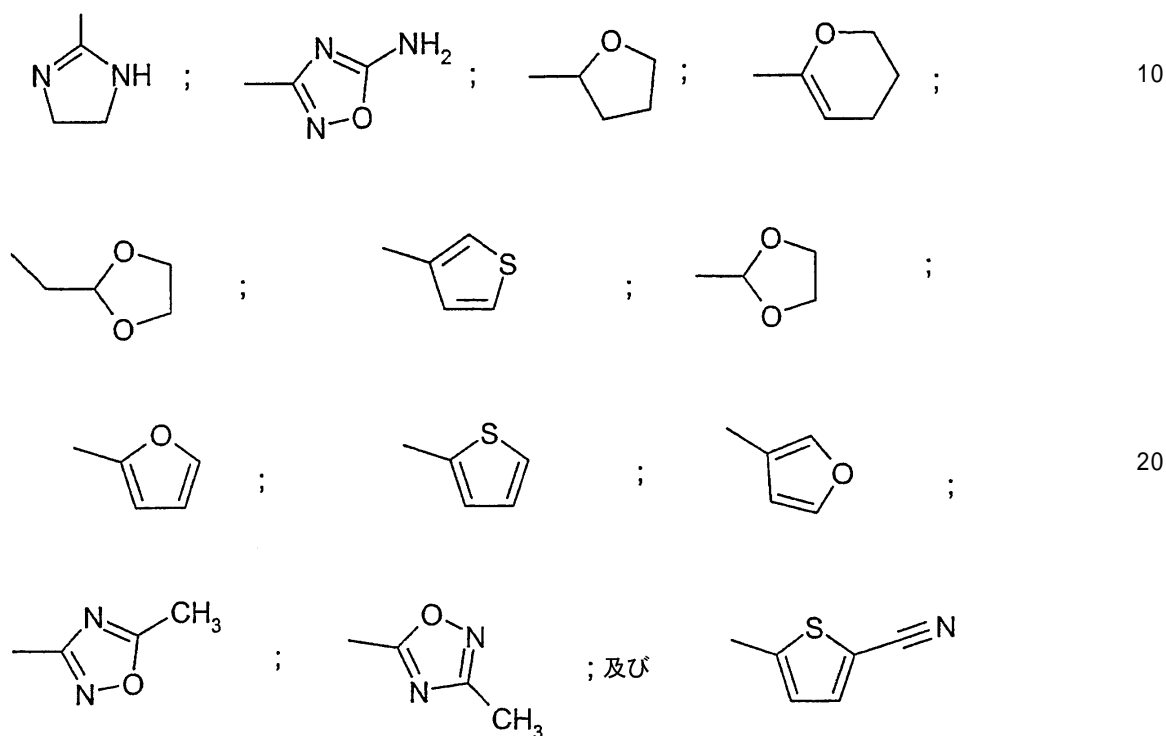
式 I の更に好ましい化合物には、 R^4 が、非置換のアリール、メトキシで置換されているアリール、及びヒドロキシで置換されているアリールからなる群より選択される、非置換又は一置換の 6 員アリール環であるものが含まれる。

【 0 0 3 6 】

式 I の更に好ましい化合物には、 R^4 が下記式：

【 0 0 3 7 】

【 化 2 7 】



【 0 0 3 8 】

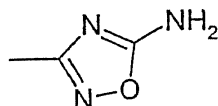
からなる群より選択される非置換又は置換芳香族複素環であるものが含まれる。

【 0 0 3 9 】

式 I の更に好ましい化合物には、 R^4 が下記式で示されるもの：

【 0 0 4 0 】

【 化 2 8 】

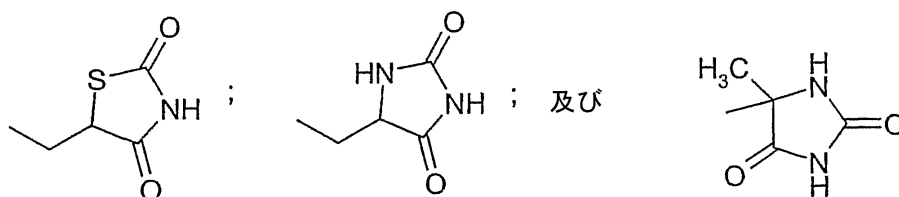


【 0 0 4 1 】

又は、 R^4 が下記式からなる群より選択される置換芳香族複素環であるもの、

【 0 0 4 2 】

【 化 2 9 】



【 0 0 4 3 】

又は、 R^4 が二環式芳香族複素環であり、下記式：

【 0 0 4 4 】

10

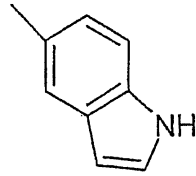
20

30

40

50

【化 3 0】



【 0 0 4 5】

で示されるものが含まれる。

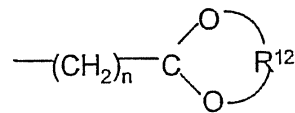
【 0 0 4 6】

10

式 I の更に好ましい化合物には、 R^4 が下記式：

【 0 0 4 7】

【化 3 1】



【 0 0 4 8】

(式中、 R^{12} は、炭素原子 2 又は 3 個の非分岐アルキル鎖であり、ここで鎖は、それが結合している酸素原子と一緒に、5 員又は 6 員環を形成する) で示されるものが含まれる。

20

【 0 0 4 9】

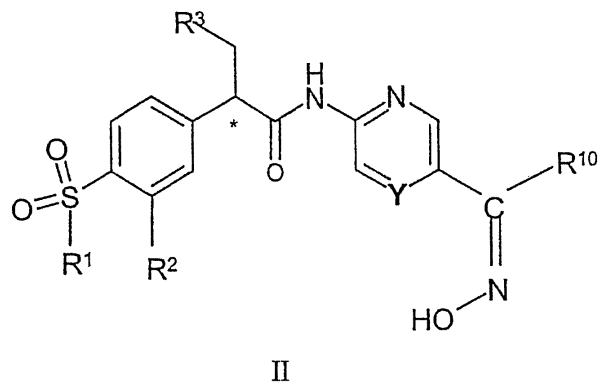
式 I の更に好ましい化合物には、 R^6 がメチル又はエチルであるものが含まれる。

【 0 0 5 0】

式 I の更に好ましい化合物には、式 I I：

【 0 0 5 1】

【化 3 2】



II

30

【 0 0 5 2】

(式中、 R^{10} は上記と同義である) で示されるものが含まれる。

【 0 0 5 3】

40

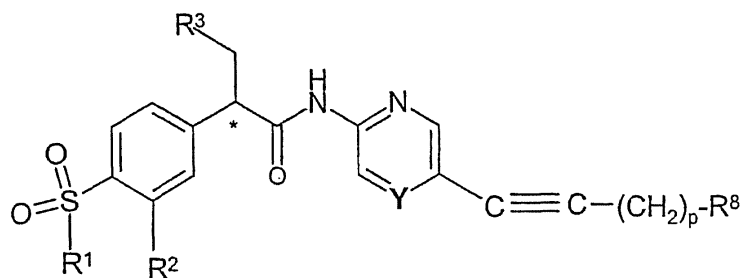
式 I I の好ましい R^{10} 基は、メチル又は $-NH_2$ である。

【 0 0 5 4】

式 I の更に好ましい化合物には、式 I I I：

【 0 0 5 5】

【化 3 3】



III

10

【0056】

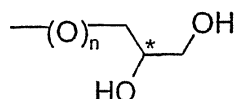
(式中、p 及び R⁸ は上記と同義である) で示されるものが含まれる。式 I I I において、好ましい p 値は 1 である。好ましい R⁸ は、ヒドロキシ又はジメチルアミンである。

【0057】

式 I の更に好ましい化合物は、R⁴ のキラル炭素においてラセミ混合物であり、R⁴ が下記式：

【0058】

【化 3 4】



20

【0059】

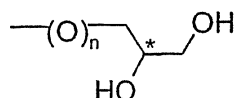
で示されるものである。

【0060】

式 I の更に好ましい化合物は、R⁴ が下記式：

【0061】

【化 3 5】



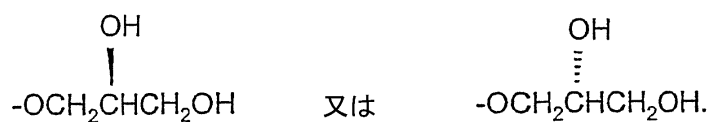
30

【0062】

であり、そして n が 1 である場合、立体配置は下記式：

【0063】

【化 3 6】



40

【0064】

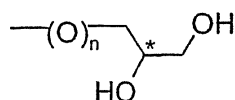
で示されるものである。好ましい実施態様では、R⁴ のキラル炭素において立体配置は、R である。

【0065】

さらに別の好ましい実施態様では、R⁴ は、下記式：

【0066】

【化 3 7】



50

【 0 0 6 7 】

で示され、n は 0 であり、そして立体配置は下記式：

【 0 0 6 8 】

【 化 3 8 】



【 0 0 6 9 】

で示される。好ましい実施態様では、R⁴のキラル炭素において立体配置は、R である。

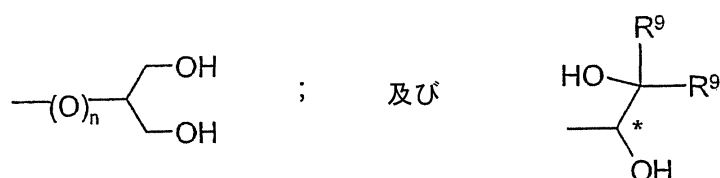
10

【 0 0 7 0 】

式 I の更に好ましい化合物には、R⁴が下記式：

【 0 0 7 1 】

【 化 3 9 】



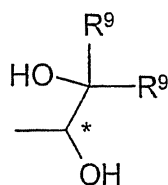
20

【 0 0 7 2 】

で示されるものが含まれる。好ましい実施態様において、式 I の化合物は、R⁴が下記式：

【 0 0 7 3 】

【 化 4 0 】



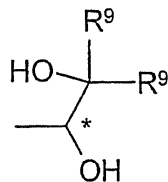
30

【 0 0 7 4 】

で示されるものであり、そして R⁴のキラル炭素においてラセミ体であるものである。さらに別の好ましい実施態様では、R⁴は、下記式：

【 0 0 7 5 】

【 化 4 1 】



40

【 0 0 7 6 】

で示されるものであり、立体配置は下記式：

【 0 0 7 7 】

【 化 4 2 】



50

【 0 0 7 8 】

であり、より好ましくは、 R^4 はS配置である。

【 0 0 7 9 】

本発明の好ましい化合物は、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピリジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

3 - シクロペンチル - 2 (R) - N - [5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - (5 - メチルスルファニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルフィニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファモイル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルスルファモイル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ヒドロキシ - プロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ジメチルアミノ - プロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルホニルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルホニルアミノ - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メチルスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノ - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

N - [5 - (5 - アミノ - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド、

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ホルミル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 , 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イルメチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

10

20

30

40

50

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イルメチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメトキシメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

N - (5 - アセチル - ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド、

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル) - N - (5 - イソブチリル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - [5 - (シアノ - ヒドロキシ - メチル) - ピラジン - 2 - イル] - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド、

N - [5 - (カルバモイル - ヒドロキシ - メチル) - ピラジン - 2 - イル] 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - (Z) - ヒドロキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

5 - [2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - カルボン酸ヒドロキシアミド、

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファニルメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルホニルメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - ヒドロキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファニルメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - [5 - (シアノ - ヒドロキシイミノ - メチル) - ピラジン - 2 - イル] - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルフィニルメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

N - (5 - アセチル - ピラジン - 2 - イル) - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - ピラジン - 2 - イル]

10

20

30

40

50

- プロピオンアミド、
- 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、
- 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イルメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、
- 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - 5 - (2 - メトキシエトキシ - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、
- 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - 2 (R) , 3 - ジヒドロキシ - プロボキシ] - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、
- 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 , 2 - ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、
- 、
- 3 - シクロペンチル - N - 5 - [(4 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 4 - イル - エチニル) ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド、
- 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - メトキシ - プロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、
- 3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - [5 - (3 - メトキシプロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、
- 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 (S) , 3 - ジヒドロキシ - プロボキシ) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、
- 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (4 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 4 - イル - エチニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、
- 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (4 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 4 - イル - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、
- 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、
- 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (4 - ヒドロキシ - ブタ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、
- 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (S) , 2 - ジヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、
- 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (R) , 2 - ジヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、
- 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エトキシ) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、
- 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェニル) - プロピオンアミド、

10

20

30

40

50

3 - シクロペンチル - N - { 5 - 1 (S) , 2 - ジヒドロキシ - エチル } - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル) - プロピオンアミド、

3 - シクロペンチル - N - { 5 - (4 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル エチニル) - ピラジン - 2 - イル } - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェニル) - プロピオンアミド、

3 - シクロペンチル - N - { 5 - 1 (R) , 2 - ジヒドロキシ - エチル } - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル) - プロピオンアミド、

3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - { 5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、

10

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (2 - メトキシフェニル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (2 - ヒドロキシフェニル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (1 , 2 - ジヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (1 (S) , 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、

20

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (1 (R) , 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、

30

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - フラン - 2 - イル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、

40

2 (R) - (3 - クロロ - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (1 H - インドール - 5 - イル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピラン - 2 - イル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - チオフェン - 2 - イル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - チオフェン - 3 - イル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

50

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - フラン - 3 - イル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - N - [5 - (5 - シアノ - チオフェン - 2 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミドトリフルオロ酢酸塩、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 (S) , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 (R) , 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、及び

薬学的に許容されうるそれらの塩
からなる群より選択される。

【 0 0 8 0 】

より好ましい実施態様において、本発明の化合物は、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド；

3 - シクロペンチル - 2 (R) - N - [5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 - (4 - メタンズルホニル - フェニル) - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンズルフィニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ヒドロキシ - プロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ジメチルアミノ - プロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンズルホニルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノ - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド；

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド；

N - [5 - (5 - アミノ - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド；

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンズルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ホルミル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド；

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 , 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イルメチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメトキシメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド ;

N - (5 - アセチル - ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - [5 - (シアノ - ヒドロキシ - メチル) - ピラジン - 2 - イル] - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド ;

10

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - (Z) - ヒドロキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (S) , 2 - ジヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (S) , 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、及び

薬学的に許容されうるそれらの塩
からなる群より選択される。

20

【 0 0 8 1 】

さらに別のより好ましい実施態様において、本発明の化合物は、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (S) , 2 - ジヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (S) , 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、及び

薬学的に許容されうるその塩
からなる群より選択される。

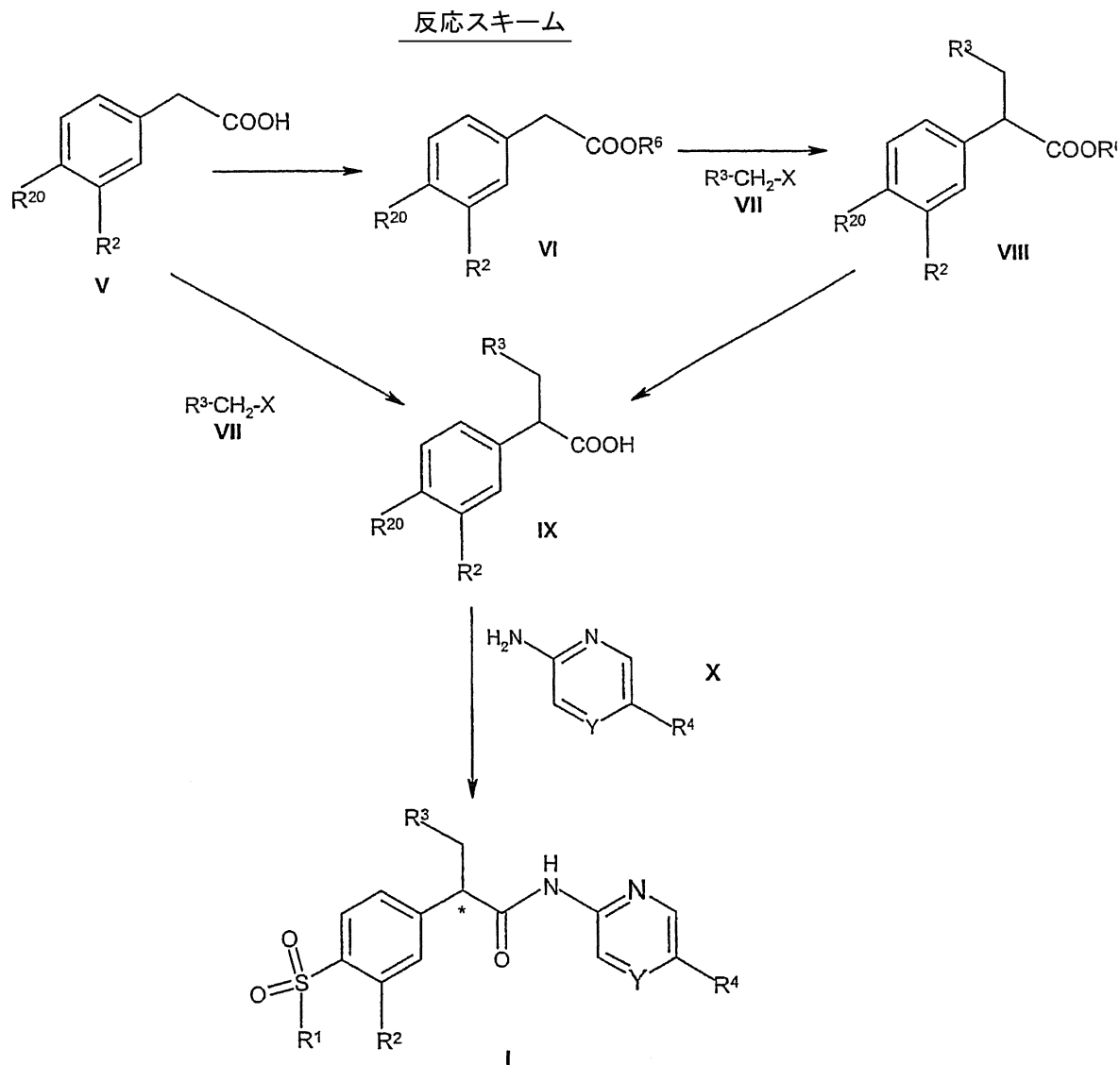
30

【 0 0 8 2 】

式 I の化合物は、式 V の化合物から出発して、下記の反応スキームにより調製することができる。

【 0 0 8 3 】

【化 4 3】



【 0 0 8 4 】

式中、 R^{20} は、低級アルキルスルホニル、又は低級アルキルスルホン（例えば、メチルチオ基又はハロ基、好ましくはクロロ若しくはフルオロ）に変換される官能基であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 及び Y は、上記と同義である。

【 0 0 8 5 】

R^2 が水素であり、そして R^{20} が、メルカプト〔4 - (メルカプト)フェニル酢酸〕、メチルチオ〔4 - (メチルチオ)フェニル酢酸〕又はメチルスルホニル〔4 - (メチルスルホニル)フェニル酢酸〕である式Vのカルボン酸は、市販されている。また、 R^2 がトリフルオロメチルであり、そして R^{20} が、フルオロ〔4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル酢酸〕である式Vのカルボン酸、及び R^2 がニトロであり、そして R^{20} が、クロロ〔4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル酢酸〕である式Vのカルボン酸も市販されている。 R^{20} 及び R^2 において所望の置換を生み出す更なる化学的修飾が必要な場合、カルボン酸は、あらゆる従来のエステル化の方法を使用して、低級アルキルアルコールに対応するエステルに変換されうる。

【 0 0 8 6 】

本明細書前記の反応は、式VI又はVIIIのカルボン酸の低級アルキルエステルで実施されるか、又は式V又はIXのカルボン酸それ自体で実施してもよい。

【 0 0 8 7 】

R^2 が水素であり、そして R^{20} が低級アルキルスルホニルである式Vの化合物を生成す

ることが望ましい場合、既知の 4 - (メルカプト)フェニル酢酸を出発材料として使用することができる。R²が水素であり、そしてR²⁰がメルカプトである式Vの化合物は、通常の方法(例えば、低級アルキルハロゲン化物を用いる)によりアルキル化して、式Vに対応する低級アルキルチオ化合物にすることができる。次に低級アルキルチオ化合物を酸化により式Vに対応する低級アルキルスルホニル化合物に変換することができる。アルキルチオ置換基を酸化して対応するスルホン基にする任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0088】

R²がハロであり、そしてR²⁰が低級アルキルスルホニルである式Vの化合物を生成することが望ましい場合、既知の 2 - ハロチオフェノールを出発材料として使用することができる。この反応シーケンスにおいて、メルカプト基を通常の方法(例えば、低級アルキルハロゲン化物を用いる)によりアルキル化して、対応する 2 - ハロ - 1 - 低級アルキルチオベンゼンにすることができる。次にこれらの化合物を、対応する 3 - ハロ - 4 - (低級アルキルチオ) - フェニル酢酸に変換することができる。最初に 2 - ハロ - 1 - 低級アルキルチオベンゼンを、フリーデル - クラフツアシル化を介して、(低級アルキル)塩化オキサリル(例えば、塩化メチルオキサリル又は塩化エチルオキサリル)によりアシル化して、低級アルキルチオ官能基に対してパラ位で - ケト - カルボン酸エステル生成することができる。次いで - ケトカルボン酸エステルを任意の常法により加水分解して、- ケトカルボン酸エステルを - ケトカルボン酸に変換ことができる。得られた - ケトカルボン酸のウオルフ - キシュナー還元により、R²がハロであり、そしてR²⁰が低級アルキルチオである式Vの化合物を生成する(例えば、同様の反応スキームは、J. Med. Chem. 1972, 15, 1029-1032を参照すること)。次に低級アルキルチオ化合物を酸化により式Vに対応する低級アルキルスルホニル化合物に変換することができる。アルキルチオ置換基を酸化して対応するスルホン基にする任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0089】

そうではなく、R²がブロモであり、そしてR²⁰が低級アルキルスルホニルである式Vの化合物を生成することが望ましい場合、上記で生成された化合物である、R²が水素であり、そしてR²⁰が低級アルキルチオである化合物を出発材料として使用することもできる。R²が水素であり、そしてR²⁰が低級アルキルチオである式Vのフェニル酢酸誘導体を、ブロム化することができる。芳香族ブロム化の任意の常法を使用して、この変換を実施することができる(J. Med. Chem. 1989, 32, 2493-2500)。R²がブロモであり、そしてR²⁰が低級アルキルチオである式Vの化合物が利用できるようになれば、それを、酸化により、R²がブロモであり、そしてR²⁰が低級アルキルスルホニルである、式Vに対応する化合物に変換することができる。アルキルチオ置換基を酸化して対応するスルホン基にする任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0090】

R²がシアノであり、そしてR²⁰が低級アルキルスルホニルである式Vの化合物を生成することが望ましい場合、これらの化合物は、R²がブロモであり、そしてR²⁰が低級アルキルスルホニルである化合物から本明細書上記のように調製することができる。芳香族ブロモ置換基をシアノ基移動剤〔例えば、シアン化銅(I)〕で求核置換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0091】

R²がニトロであり、そしてR²⁰が低級アルキルスルホニルである式Vの化合物を生成することが望ましい場合、既知の 4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル酢酸を出発材料として使用することができる。この化合物をR²がニトロであり、そしてR²⁰が低級アルキルチオである式Vの化合物に変換することができる。芳香族塩素基を低級アルキルチオールで求核置換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる(Synthesis 1983, 751-755)。R²がニトロであり、そしてR²⁰が低級アルキルチオである式Vの化合物が利用できるようになれば、それを、酸化により、R²がニトロであり、そしてR²⁰が低級

アルキルスルホニルである式Vに対応する化合物に変換することができる。アルキルチオ置換基を酸化して対応するスルホン基にする任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。そうではなく、 R^2 がニトロであり、そして R^{20} が低級アルキルスルホニルである式Vの化合物を、 R^2 がニトロであり、そして R^{20} がクロロである式Vの化合物から直接生成することが望ましい場合、芳香族塩素基を低級アルカンスルフィナート（例えば、ナトリウムメタンスルフィナート）で求核置換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる（J. Org. Chem., 1989, 54, 4691-4692）。

【0092】

R^2 がフルオロであり、そして R^{20} が低級アルキルスルホニルである式Vの化合物を生成することが望ましい場合、これらの化合物は、 R^2 がニトロであり、そして R^{20} が低級アルキルスルホニルである上記化合物から代替的に調製することができる。最初に芳香族ニトロ置換基を、芳香族アミノ基に変換する。ニトロ基をアミノ基に還元する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次いでアミノ基をフッ素基に変換して、 R^2 がフルオロであり、そして R^{20} が低級アルキルスルホニルである式Vの化合物を生成することができる。芳香族アミノ基を芳香族フッ素に変換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる（Synthetic Commun. 1992, 22, 73-82; J. Fluorine Chem. 1991, 51, 299-304）。

【0093】

そうではなく、 R^2 がトリフルオロメチルであり、そして R^{20} が低級アルキルスルホニルである式Vの化合物を生成することが望ましい場合、既知の4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸を出発材料として使用することができる。この反応において、芳香族フッ素基を低級アルキルチオールで求核置換する任意の方法を使用して、この変換を実施することができる（J. Org. Chem. 1995, 60, 6592-6594; J. Org. Chem. 1982, 47, 4341-4344）。 R^2 がトリフルオロメチルであり、そして R^{20} が低級アルキルチオである式Vの化合物が利用できるようになると、それを、従来の酸化手順を使用して、 R^2 がトリフルオロメチルであり、そして R^{20} が低級アルキルスルホニルである式Vに対応する化合物に変換することができる。

【0094】

R^2 がメチルであり、そして R^{20} が低級アルキルスルホニルである式Vの化合物を生成することが望ましい場合、市販の2-メチルチオフェノールを出発材料として使用することができる。この反応シーケンスにおいて、メルカプト基を通常の方法（例えば、低級アルキルハロゲン化物を用いる）によりアルキル化して、対応する2-メチル-1-低級アルキルチオベンゼンにしてもよい。次にこれらの化合物を、対応する3-メチル-4-(低級アルキルチオ)-フェニル酢酸に変換することができる。最初に2-メチル-1-低級アルキルチオベンゼンを、フリーデル-クラフツアシル化を介して、(低級アルキル)塩化オキサリル（例えば、塩化メチルオキサリル又は塩化エチルオキサリル）によりアシル化して、低級アルキルチオ官能基に対してパラ位で - ケト - カルボン酸エステル生成することができる。次いで - ケトカルボン酸エステルを任意の常法により加水分解して、 - ケトカルボン酸エステルを - ケトカルボン酸に変換することができる。得られる - ケトカルボン酸のウォルフ - キシュナー還元により、 R^2 がメチルであり、そして R^{20} が低級アルキルチオである式Vの化合物を生成する。次に低級アルキルチオ化合物を酸化により式Vに対応する低級アルキルスルホニル化合物に変換することができる。アルキルチオ置換基を酸化して対応するスルホン基にする任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0095】

R^2 がメトキシであり、そして R^{20} が低級アルキルスルホニルである式Vの化合物を生成することが望ましい場合、これらの化合物は、また、 R^2 がハロであり、そして R^{20} が低級アルキルスルホニルである化合物から本明細書上記のように調製することもできる。この反応において、芳香族ハロ基をナトリウムメトキシドで求核置換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。 R^2 がメトキシであり、そして R^{20} が低級ア

10

20

30

40

50

ルキルスルホニルである式Ⅴの化合物が利用できるようになると、それを、 R^2 がヒドロキシであり、そして R^{20} が低級アルキルスルホニルである式Ⅴに対応する化合物に変換することができる。芳香族メトキシ基を芳香族ヒドロキシ基に脱メチル化する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。 R^2 がヒドロキシであり、そして R^{20} が低級アルキルスルホニルである式Ⅴのこの化合物は、残りの反応スキームを通して保護されなければならない。芳香族ヒドロキシ基は、通常の加水分解されうるエーテル保護基を介して保護されてよい。反応スキームの終了時、エーテル保護基が除去されて、 R^2 がヒドロキシである式Ⅰの目的化合物に対応するそれぞれのヒドロキシ基が生成される。あるいはまた、反応スキームにより R^2 がメトキシである式Ⅰの化合物が生成されると、この化合物を、 R^2 がヒドロキシである式Ⅰの目的化合物に変換することができる。芳香族メトキシ基を芳香族ヒドロキシ基に脱メチル化する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

10

【0096】

式ⅤⅠⅠのハロゲン化アルキルを使用するアルキル化反応では、式Ⅴのカルボン酸を直接アルキル化することができるか、又は最初に任意の通常のエステル化の方法を使用して式ⅤⅠの低級アルキルアルコールに対応するエステルに変換し、次にアルキル化することができる。反応スキームのアルキル化工程において、式ⅤⅠⅠのハロゲン化アルキルを、式Ⅴのジアニオンと反応させて式ⅠⅩの化合物を生成するか、又は式ⅤⅠのアニオンと反応させて式ⅤⅠⅠⅠの化合物を生成する。式Ⅴ及びⅤⅠの化合物は、有機酸及び炭素原子を有する有機酸誘導体を表し、そして式ⅤⅠⅠの化合物はハロゲン化アルキルであるので、アルキル化は、このカルボン酸及びカルボン酸エステルの炭素原子において起こる。この反応は、カルボン酸又はカルボン酸の低級アルキルエステルの炭素原子をアルキル化する、任意の常法により実施される。一般に、これらのアルキル化反応において、ハロゲン化アルキルを、酢酸のジアニオン又は酢酸エステルから発生するアニオンと反応させる。アニオンは、リチウムジイソプロピルアミド又は n -ブチルリチウムのような強有機塩基、ならびに他の有機リチウム塩基を使用して発生させることができる。この反応を実施するにあたり、テトラヒドロフランのような低沸騰エーテル溶媒を低温（ $-80 \sim$ 約 -10 が好ましい）で使用する。しかし、 -80 から室温までの任意の温度を使用することができる。必要であれば、アルキル化反応は、式ⅤⅠⅠのハロアルキル化サブユニットの代わりに、トリフラートアルキル化サブユニットを使用して、進行させてもよい。これらのトリフラートアルキル化反応は、合成有機化学の分野で周知の手順に従って実施することができる。

20

30

【0097】

式ⅤⅠⅠⅠの化合物を、カルボン酸エステルをカルボン酸に変換する任意の常法により、式ⅠⅩの化合物に変換することができる。次に式ⅠⅩの化合物を、通常のペプチドカップリングにより式Ⅹの化合物と縮合させて、式Ⅰの化合物を生成する。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0098】

R^3 がシクロブチル〔シクロブチルメチルブロミド〕又はシクロヘキシル〔シクロヘキシルメチルブロミド〕である式ⅤⅠⅠのハロゲン化アルキルは、市販されている。 R^3 がシクロペンチル〔ヨードメチルシクロペンタン〕である式ⅤⅠⅠのハロゲン化アルキルは、化学文献において既知であり、この化合物の合成は、実施例に記載されている。

40

【0099】

式Ⅹの複素環式芳香族アミノ化合物は化学文献において既知であるか、又は化学文献で報告されている標準の合成変換の適応を使用して、当業者により調製することができる。式Ⅰの化合物を生成するため、所望の R^4 置換基を生成する本明細書中で記載されている合成変換は、式Ⅹの化合物を式Ⅰの化合物に変換する前又は後のいずれかで実施することができる。

【0100】

50

例えば、 R^4 がメチルチオである式Xの複素環式芳香族アミノ化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がプロモである式Xの既知の複素環式芳香族アミノ化合物を出発材料として使用することができる（ $Y = CH$ である場合、式Xの化合物は、市販の2 - アミノ - 5 - プロモピリジンであり、 $Y = N$ である場合、式Xの化合物は、Tetrahedron 1988, 44, 2977-2983に従って調製することができる既知の2 - アミノ - 5 - プロモピラジンである）。この反応シーケンスにおいて、プロモ置換基を R^4 がメチルチオ置換基である式Xの化合物に変換することができる。芳香族プロモ置換基をナトリウムチオメトキシドで求核置換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる（Tetrahedron 2002, 58, 1125-1129）。次いで R^4 がメチルチオである式Xの得られる化合物を、通常のペプチドカップリングにより式IXの化合物と縮合させて、 R^4 がメチルチオである式Iの目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0101】

R^4 がメチルチオである式Iの化合物が利用できるようになると、それらを、 R^4 がメチルスルフィニルである式Iに対応する化合物に変換することができる。メチルチオ置換基を酸化してメチルスルフィニル置換基（スルホキシド）にする任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。そうではなく、 R^4 がメチルスルホニルである式Iの化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がメチルチオである式Iの化合物を出発材料として使用することもできる。メチルチオ置換基を酸化してメチルスルホン置換基にする任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0102】

R^4 が（メチルチオ）メチルである式Xの複素環式芳香族アミノ化合物を生成することが望ましい場合、下記の既知の複素環式芳香族化合物を出発材料として使用することができる。（1）式Xにおいて $Y = CH$ である場合は、J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 1932-1934に従って調製することができる5 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸を出発材料として使用することができ、（2）式Xにおいて $Y = N$ である場合は、市販の5 - メチルピラジン - 2 - カルボン酸を出発材料として使用することができる。5 - （メチル）複素環式芳香族 - 2 - カルボン酸を対応するアシルアジドに変換することができる。カルボン酸をアシルアジドに変換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。得られるアシルアジドをtert - ブチルアルコールの存在下で熱分解することを伴うクルチウス転位によって、 R^4 がメチルであり、そしてアミノ基がtert - ブチルカルバマートとして保護されている式Xの化合物を提供することができる。次いで5 - （メチル）複素環式芳香族 - 2 - カルバミン酸tert - ブチルエステルを臭素化して、5 - （プロモメチル）複素環式芳香族 - 2 - カルバミン酸tert - ブチルエステルを得ることができる。ベンジル臭素化の任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次いで得られる5 - （プロモメチル）置換基を対応する5 - [（メチルチオ）メチル]置換基に変換することができる。この反応において、臭化ベンジルをナトリウムチオメトキシドで求核置換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。標準条件下でのtert - ブチルカルバマートの脱保護によって、 R^4 が（メチルチオ）メチルである式Xの所望の複素環式芳香族アミノ化合物を提供することができる。次いで R^4 が（メチルチオ）メチルである式Xの得られる化合物を、通常のペプチドカップリングにより式IXの化合物と縮合させて、 R^4 が（メチルチオ）メチルである式Iの目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0103】

R^4 が（メチルチオ）メチルである式Iの化合物が利用できるようになると、それらを、 R^4 が（メチルスルフィニル）メチルである式Iに対応する化合物に変換することができる。メチルチオ置換基を酸化してメチルスルフィニル置換基（スルホキシド）にする任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。そうではなく、 R^4 が（メチルスルホニル）メチルである式Iの化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 が（メチル

チオ)メチルである式 I の化合物を出発材料として使用することもできる。メチルチオ置換基を酸化してメチルスルホン置換基にする任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0104】

R^4 が N - (ヒドロキシ) - カルボキシイミドアミド置換基 (アミドキシム置換基) である式 I の化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がブロモである式 I の化合物を出発材料として使用することができる。この反応シーケンスにおいて、 R^4 がブロモである上記の式 X の既知化合物を、通常のペプチドカップリングにより式 I X の化合物と縮合させて、 R^4 がブロモである式 I の目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。 R^4 がブロモである式 I の化合物が利用できるようになると、次にブロモ置換基を、 R^4 がシアノである式 I の化合物に変換することができる。芳香族ブロモ置換基をシアノ基移動剤〔例えば、シアニ化銅 (I) 〕で求核置換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。最後に、得られるシアノ置換基を、次に R^4 が N - (ヒドロキシ) - カルボキシイミドアミド置換基 (アミドキシム置換基) である式 I の化合物に変換することができる。シアノ置換基を N - (ヒドロキシ) - カルボキシイミドアミド置換基 (アミドキシム置換基) に変換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

10

【0105】

そうではなく、 R^4 が 5 - アミノ - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール環である式 I の化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 が N - (ヒドロキシ) - カルボキシイミドアミド置換基である式 I の上記化合物を出発材料として使用することができる。 R^4 が N - (ヒドロキシ) - カルボキシイミドアミド置換基である式 I の化合物を N - シアノピペリジンで処理して、 R^4 が 5 - アミノ - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール環である式 I の化合物を得ることができる (Nippon Kagaku Kaishi 1987, 10, 1807-1812)。

20

【0106】

R^4 が 5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール環である式 I の化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 が N - (ヒドロキシ) - カルボキシイミドアミド置換基である式 I の上記化合物を出発材料として使用することもできる。 R^4 が N - (ヒドロキシ) - カルボキシイミドアミド置換基である式 I の化合物を無水酢酸で処理して、 R^4 が 5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール環である式 I の化合物を得ることができる (J. Med. Chem. 1991, 34, 2726-2735)。

30

【0107】

R^4 が (シアノ - ヒドロキシミノ - メチル) 置換基である式 I の化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がメチルであり、アミノ基が tert - ブチルカルバマートとして保護されている式 X の上記化合物を出発材料として使用することができる。次いで 5 - (メチル) 複素環式芳香族 - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを臭素化して、5 - (ブロモメチル) 複素環式芳香族 - 2 - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを得ることができる。ベンジル臭素化の任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次いで得られる 5 - (ブロモメチル) 置換基を対応する 5 - (シアノメチル) 置換基に変換することができる。この反応において、臭化ベンジルをシアノ基移動剤で求核置換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。標準条件下での tert - ブチルカルバマートの脱保護によって、 R^4 がシアノメチルである式 X の所望の複素環式芳香族アミノ化合物を提供することができる。次いで R^4 がシアノメチルである式 X の得られる化合物を、通常のペプチドカップリングにより式 I X の化合物と縮合させて、 R^4 がシアノメチルである式 I の目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。 R^4 がシアノメチルである式 I の化合物が利用可能になると、次にシアノメチル置換基を、 R^4 が (シアノ - ヒドロキシミノ - メチル) 置換基である式 I の化合物に変換することができる。シアノメチル置換基を (シアノ - ヒドロキシミノ - メチル) 置換基

40

50

に変換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる (US 4 5 3 9 3 2 8)。

【0108】

R^4 が2-ヒドロキシエチルチオ置換基又は2-メトキシエチルチオ置換基である式Iの化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がブromoである式Iの上記化合物を出発材料として使用することができる。式Iの化合物のブromo置換基を、 R^4 が2-ヒドロキシエチルチオ置換基又は2-メトキシエチルチオ置換基である式Iの化合物に直接変換することができる。芳香族ブromo置換基をメルカプトエタノール又は2-メトキシエタノールで求核置換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0109】

R^4 が3-置換-1-プロピン置換基又は4-置換-1-ブチン置換基である- $C \equiv C - (CH_2)_p - R^8$ であり、 R^8 が、ヒドロキシ、メトキシ又はジメチルアミンであり、そしてpが1又は2である式Iの化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がブromoである式Iの上記化合物を出発材料として使用することができる。式Iの化合物のブromo置換基を、 R^4 が3-置換-1-プロピン置換基又は4-置換-1-ブチン置換基である- $C \equiv C - (CH_2)_p - R^8$ であり、 R^8 が、ヒドロキシ、メトキシ又はジメチルアミンであり、そしてpが1又は2である式Iの化合物に直接変換することができる。アセチレン水素 (例えば、プロパルギルアルコール及び3-ブチン-1-オール) を臭化アリールで触媒置換する任意の常法、例えば、ソノガシラ反応を使用して、この変換を実施することができる (一般的概説は、Campbell, I. B. Organocopper Reagents 1994, 217-235を参照すること)。

【0110】

R^4 が4-エチルテトラヒドロピラン-4-オール置換基である式Iの化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がブromoである式Iの上記化合物を出発材料として使用することもできる。この反応シーケンスにおいて、市販のテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンを市販のエチルマグネシウムブromidと反応させて、アセチレン水素を有する目的化合物である4-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールを得ることができる。次いで R^4 がブromoである式Iの化合物を4-エチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オールと反応させて、 R^4 が4-エチルテトラヒドロピラン-4-オール置換基である式Iの化合物を生成することができる。アセチレン水素を臭化アリールで触媒置換する任意の常法、例えば、ソノガシラ反応を使用して、この変換を実施することができる。

【0111】

R^4 が4-エチルテトラヒドロピラン-4-オール置換基である式Iの化合物が利用できるようになると、これらを、 R^4 が4-エチルテトラヒドロピラン-4-オール置換基である式Iに対応する化合物に変換することができる。複素環式芳香族4-エチルテトラヒドロピラン-4-オール置換基を還元して、対応する複素環式芳香族4-エチルテトラヒドロピラン-4-オール置換基を生成することができる。アルキン飽和炭化水素に還元する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0112】

そうではなく、 R^4 が- $C \equiv C - C(CH_3)_2 - OH$ 置換基である式Iの化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がブromoである式Iの上記化合物を出発材料として使用することもできる。 R^4 がブromoである式Iの化合物を2-メチル-3-ブチン-2-オールと反応させて、 R^4 が- $C \equiv C - C(CH_3)_2 - OH$ 置換基である式Iの化合物を生成することができる。アセチレン水素を臭化アリールで触媒置換する任意の常法、例えば、ソノガシラ反応を使用して、この変換を実施することができる。

【0113】

R^4 がN-メチルスルホンアミド置換基又はN,N-ジメチルスルホンアミド置換基である式Iの化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がメチルスルフィニル (メチルスルホキシド) である式Iの上記化合物を出発材料として使用することができる。次いでR

10

20

30

40

50

⁴がメチルスルフィニルである式 I の化合物を R⁴がチオールである式 I の化合物に変換することができる。トリフルオロ酢酸無水物を使用するメチルスルホキシドのプメラータ位、続くトリエチルアミンとメタノールによるプメラータ位の中間体の加水分解による 2 工程の手順を使用して、この変換を実施することができる。R⁴がチオールである式 I の化合物が利用できるようになると、これらの化合物を、R⁴が塩化スルホニルである式 I の化合物に変換することができる。チオール置換基を酸化して塩化スルホニル置換基にする任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。最後に、R⁴が塩化スルホニルである式 I の得られる化合物を、次に R⁴が N - メチルスルホンアミド置換基又は N , N - ジメチルスルホンアミド置換基である式 I の目的化合物に変換することができる。塩化スルホニル置換基をメチルアミンと反応させて、N - メチルスルホンアミド置換基を生成するか、又はジメチルアミンと反応させて N , N - ジメチルスルホンアミド置換基を生成する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【 0 1 1 4 】

R⁴がジメトキシメチルである式 I の化合物を生成することが望ましい場合、下記の既知の複素環式芳香族化合物を出発材料として使用することができる。(1) 式 I において Y = CH である場合は、既知の 5 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸を出発材料として使用することができ、(2) 式 I において Y = N である場合は、市販の 5 - メチルピラジン - 2 - カルボン酸を出発材料として使用することができる。R⁴がジメトキシメチルである式 I の化合物を生成するこの反応シーケンスにおいて、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを使用することにより、カルボン酸をエステル化し、同時に、メチル基を N , N - ジメチル - エテンアミンに変換することができる。次いで芳香族 N , N - ジメチル - エテンアミン官能基を酸化的に開裂して、対応する複素環式芳香族アルデヒドを生成することができる。ビニルジメチルアミンをアルデヒドに酸化的に開裂する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次いで得られる複素環式芳香族アルデヒドに対応する複素環式芳香族ジメチルアセタールに変換することができる。アルデヒドをジメチルアセタールに変換する任意の常法を使用して、この変換を実施しすることができる。次いで得られる 5 - (ジメトキシメチル) 複素環式芳香族 - 2 - カルボン酸メチルエステルに対応するカルボン酸に変換することができる。カルボン酸エステルを塩基性条件下でカルボン酸に加水分解する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次に 5 - (ジメトキシメチル) 複素環式芳香族 - 2 - カルボン酸に対応するアシルアジドに変換することができる。カルボン酸をアシルアジドに変換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。得られるアシルアジドをベンジルアルコールの存在下で熱分解することを伴うクルチウス転位によって、R⁴がジメトキシメチルであり、そしてアミノ基がカルバミン酸ベンジルとして保護されている式 X の化合物を提供することができる。標準水素化条件下でのカルバミン酸ベンジルの脱保護によって、R⁴がジメトキシメチルである式 X の目的化合物を提供することができる。次いで R⁴がジメトキシメチルである式 X の得られる化合物を、通常のペプチドカップリングにより式 I X の化合物と縮合させて、R⁴がジメトキシメチルである式 I の目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【 0 1 1 5 】

R⁴が 1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イルであるか、又は R⁴が 1 , 3 - ジオキサン - 2 - イルである式 I の化合物を生成することが望ましい場合、これらの化合物は、上記で記載された反応シーケンスに従って調製することができる。非環状ジメチルアセタールの代わりに所望の環状アセタールを生成するため、複素環式芳香族アルデヒドを酸化的開裂の後で単離する反応工程において、得られるアルデヒドを、所望の 1 , 3 - ジオキソラン環状アセタール又は所望の 1 , 3 - ジオキサン環状アセタールのいずれかに変換することができる。アルデヒドをエチレングリコールと反応させて 1 , 3 - ジオキソラン環状アセタールを生成するか、又はアルデヒドを 1 , 3 - プロパンジオールと反応させて 1 , 3 - ジオキサン環状アセタールを生成する任意の常法を使用して、この変換を実施することができ

る。所望の環状アセタールを生成すると、上記で記載されたような反応の残りのシーケンスを使用して、 R^4 が1, 3 - ジオキソラン - 2 - イルであるか、又は R^4 が1, 3 - ジオキサン - 2 - イルである式 I の化合物を生成する。

【0116】

R^4 が2, 2 - (ジメトキシ)エチルである式 I の化合物を生成することが望ましい場合、下記の既知の複素環式芳香族化合物を出発材料として使用することができる。(1) 式 I において $Y = CH$ である場合は、既知の5 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸を出発材料として使用することができ、(2) 式 I において $Y = N$ である場合は、市販の5 - メチルピラジン - 2 - カルボン酸を出発材料として使用することができる。 R^4 が2, 2 - (ジメトキシ)エチルである式 I の化合物を生成するこの反応シーケンスにおいて、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを使用して、カルボン酸をエステル化し、同時に、メチル基をN, N - ジメチル - エテンアミンに変換することができる。次いでN, N - ジメチル - エテンアミン官能基を加水分解して、対応するアルデヒドを生成することができる。エナミンをアルデヒドに加水分解する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次いで得られる複素環式芳香族アセトアルデヒドに対応するジメチルアセタールに変換することができる。アルデヒドをジメチルアセタールに変換する任意の常法を使用して、この変換を実施しすることができる。次いで得られる5 - [2, 2 - (ジメトキシ)エチル]複素環式芳香族 - 2 - カルボン酸メチルエステルに対応するカルボン酸に変換することができる。カルボン酸エステルを塩基性条件下でカルボン酸に加水分解する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次に5 - [2, 2 - (ジメトキシ)エチル]複素環式芳香族 - 2 - カルボン酸に対応するアシルアジドに変換することができる。カルボン酸をアシルアジドに変換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。得られるアシルアジドをベンジルアルコールの存在下で熱分解することを伴うクルチウス転位によって、 R^4 が2, 2 - (ジメトキシ)エチルであり、そしてアミノ基がカルバミン酸ベンジルとして保護されている式 X の化合物を提供することができる。標準水素化条件下でのカルバミン酸ベンジルの脱保護によって、 R^4 が2, 2 - (ジメトキシ)エチルである式 X の目的化合物を提供することができる。次いで R^4 が2, 2 - (ジメトキシ)エチルである式 X の得られる化合物を、通常のペプチドカップリングにより式 I X の化合物と縮合させて、 R^4 が2, 2 - (ジメトキシ)エチルである式 I の目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0117】

R^4 が(1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル)メチルであるか、又は R^4 が(1, 3 - ジオキサン - 2 - イル)メチルである式 I の化合物を生成することが望ましい場合、これらの化合物は、上記の反応シーケンスに従って調製することができる。非環状ジメチルアセタールの代わりに所望の環状アセタールを生成するため、複素環式芳香族アセトアルデヒドを加水分解の後で単離する反応工程において、得られるアセトアルデヒドを、所望の1, 3 - ジオキソラン環状アセタール又は所望の1, 3 - ジオキサン環状アセタールのいずれかに変換することができる。アルデヒドをエチレングリコールと反応させて1, 3 - ジオキソラン環状アセタールを生成するか、又はアルデヒドを1, 3 - プロパンジオールと反応させて1, 3 - ジオキサン環状アセタールを生成する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。所望の環状アセタールを生成すると、上記で記載されたような反応の残りのシーケンスを使用して、 R^4 が(1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル)メチルであるか、又は R^4 が(1, 3 - ジオキサン - 2 - イル)メチルである式 I の化合物を生成する。

【0118】

R^4 が(2, 3 - ジヒドロキシ - プロポキシル)置換基である式 I の化合物を生成することが望ましい場合、下記の既知の複素環式芳香族化合物を出発材料として使用することができる。(1) 式 I において $Y = CH$ である場合は、Tetrahedron Lett. 1999, 40, 37 19-3722に従って調製することができる既知の5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メ

10

20

30

40

50

チルエステルを出発材料として使用することができ、(2)式IにおいてY = Nである場合は、市販の5 - クロロピラジン - 2 - カルボン酸メチルを出発材料として使用することができる。この反応シーケンスにおいて、アリルアルコール及び水酸化カリウムを加熱条件下、好ましくは90 ~ 100 で使用することにより、5 - クロロ置換基を置換して、5 - アリルオキシ置換基を生成し、同時に、2 - カルボン酸メチルエステル置換基を加水分解して、2 - カルボン酸を生成することができる。次に5 - [アリルオキシ]複素環式芳香族 - 2 - カルボン酸を対応するアシルアジドに変換することができる。カルボン酸をアシルアジドに変換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。得られるアシルアジドをtert - ブチルアルコールの存在下で熱分解することを伴うクルチウス転位によって、R⁴がアリルオキシ置換基であり、そしてアミノ基がtert - ブチルカルバマートとして保護されている式Xの化合物を提供することができる。標準酸性条件下でのtert - ブチルカルバマートの脱保護によって、R⁴がアリルオキシ置換基である式Xの目的化合物を提供することができる。次いでR⁴がアリルオキシ置換基である式Xの得られる化合物を、通常のペプチドカップリングにより式IXの化合物と縮合させて、R⁴がアリルオキシ置換基である式Iの目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。R⁴がアリルオキシである式Iの化合物が利用できるようになると、これらを、R⁴が〔2(S), 3 - ジヒドロキシ - プロポキシル〕置換基、〔2(R), 3 - ジヒドロキシ - プロポキシル〕置換基又は(2, 3 - ジヒドロキシ - プロポキシル)置換基である式Iの目的化合物に変換することができる。アリルオキシ置換基をシャープレス不斉ジヒドロキシル化条件に付して、所望のキラルジオールを生成することができる(Chem. Rev. 1994, 94, 2483-2547; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, 3015-3018)。R⁴がアリルオキシである式Iの化合物を、(DHQD)₂PHAL〔ヒドロキニン1, 4 - フタラジンジイルジエーテル〕を使用する通常のシャープレス不斉ジヒドロキシル化条件に付して、R⁴が〔2(S), 3 - ジヒドロキシ - プロポキシル〕置換基である式Iの目的化合物を生成することができる。そうではなく、R⁴がアリルオキシである式Iの化合物を、(DHQ)₂PHAL〔ヒドロキニン1, 4 - フタラジンジイルジエーテル〕を使用する通常のシャープレス不斉ジヒドロキシル化条件に付して、R⁴が〔2(R), 3 - ジヒドロキシ - プロポキシル〕置換基である式Iの目的化合物を生成することができる。R⁴がアリルオキシである式Iの化合物を、通常の不斉ジヒドロキシル化条件に付す場合、R⁴が(2, 3 - ジヒドロキシ - プロポキシル)置換基である式Iのラセミジオールを生成することができる。本発明によると、ヒドロキシル官能基を有するキラル中心における好ましい立体配置は、「R」である。

【0119】

R⁴が(2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル)置換基である式Iの化合物を生成することが望ましい場合、R⁴がプロモである式Xの既知の複素環式芳香族アミノ化合物を出発材料として使用することができる。この反応シーケンスにおいて、プロモ置換基を、R⁴がアリル置換基である式Xの化合物に直接変換することができる。複素環式芳香族プロモ置換基と市販のアリルトリ - n - ブチルスズとのパラジウム媒介スティレ(Stille)型カップリング反応を使用して、この反応を実施することができる。次いでR⁴がアリル置換基である式Xの得られる化合物を、通常のペプチドカップリングにより式IXの化合物と縮合させて、R⁴がアリル置換基である式Iの目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。R⁴がアリルである式Iの化合物が利用できるようになると、これらを、R⁴が〔2(R), 3 - ジヒドロキシ - プロピル〕置換基、〔2(S), 3 - ジヒドロキシ - プロピル〕置換基又は(2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル)置換基である式Iの目的化合物に変換することができる。アリル置換基をシャープレス不斉ジヒドロキシル化条件に付して、所望のキラルジオールを生成することができる。R⁴がアリルである式Iの化合物を、(DHQD)₂PHALを使用する通常のシャープレス不斉ジヒドロキシル化条件に付して、R⁴が〔2(R), 3 - ジヒドロキシ - プロピル〕置換

基である式 I の目的化合物を生成することができる。そうではなく、 R^4 がアリルである式 I の化合物を、 $(DHQ)_2PHAL$ を使用する通常のシャープレス不斉ジヒドロキシル化条件に付して、 R^4 が〔2 (S), 3 - ジヒドロキシ - プロピル〕置換基である式 I の目的化合物を生成することができる。 R^4 がアリルである式 I の化合物を、通常の非不斉ジヒドロキシル化条件に付す場合、 R^4 が (2, 3 - ジヒドロキシ - プロピル) 置換基である式 I のラセミジオールを生成することができる。本発明によると、ヒドロキシル官能基を有するキラル中心における好ましい立体配置は、「R」である。

【0120】

R^4 が (1, 2 - ジヒドロキシ - エチル) 置換基である式 I の化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がプロモである式 X の既知の複素環式芳香族アミノ化合物を出発材料として使用することもできる。この反応シーケンスにおいて、プロモ置換基を R^4 がビニル置換基である式 X の化合物に直接変換することができる。複素環式芳香族プロモ置換基と市販のビニルトリ - n - ブチルスズとのパラジウム媒介スティレ型カップリング反応を使用して、この反応を実施することができる。次いで R^4 がビニル置換基である式 X の得られる化合物を、通常のペプチドカップリングにより式 I X の化合物と縮合させて、 R^4 がビニル置換基である式 I の目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。 R^4 がビニルである式 I の化合物が利用できるようになると、これらを、 R^4 が〔1 (R), 2 - ジヒドロキシ - エチル〕置換基、〔1 (S), 2 - ジヒドロキシ - エチル〕置換基又は (1, 2 - ジヒドロキシ - エチル) 置換基である式 I の目的化合物に変換することができる。ビニル置換基をシャープレス不斉ジヒドロキシル化条件に付して、所望のキラルジオールを生成することができる。 R^4 がビニルである式 I の化合物を、 $(DHQD)_2PHAL$ を使用する通常のシャープレス不斉ジヒドロキシル化条件に付して、 R^4 が〔1 (R), 2 - ジヒドロキシ - エチル〕置換基である式 I の目的化合物を生成することができる。そうではなく、 R^4 がビニルである式 I の化合物を、 $(DHQ)_2PHAL$ を使用する通常のシャープレス不斉ジヒドロキシル化条件に付して、 R^4 が〔1 (S), 2 - ジヒドロキシ - エチル〕置換基である式 I の目的化合物を生成することができる。 R^4 がビニルである式 I の化合物を、通常の非不斉ジヒドロキシル化条件に付す場合、 R^4 が (1, 2 - ジヒドロキシ - エチル) 置換基である式 I のラセミジオールを生成することができる。本発明によると、ヒドロキシル官能基を有するキラル中心における好ましい立体配置は、「S」である。

【0121】

R^4 が (1, 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) 置換基である式 I の化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がプロモである式 X の既知の複素環式芳香族アミノ化合物を出発材料として使用することもできる。この反応シーケンスにおいて、プロモ置換基を R^4 がイソブテニル置換基である式 X の化合物に直接変換することができる。複素環式芳香族プロモ置換基と既知のイソブテニルトリ - n - ブチルスズとのパラジウム媒介スティレ型カップリング反応を使用して、この反応を実施することができる。次いで R^4 がイソブテニル置換基である式 X の得られる化合物を、通常のペプチドカップリングにより式 I X の化合物と縮合させて、 R^4 がイソブテニル置換基である式 I の目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。 R^4 がイソブテニルである式 I の化合物が利用できるようになると、これらを、 R^4 が〔1 (R), 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル〕置換基、〔1 (S), 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル〕置換基又は (1, 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) 置換基である式 I の目的化合物に変換することができる。イソブテニル置換基をシャープレス不斉ジヒドロキシル化条件に付して、所望のキラルジオールを生成することができる。 R^4 がイソブテニルである式 I の化合物を、 $(DHQD)_2PHAL$ を使用する通常のシャープレス不斉ジヒドロキシル化条件に付して、 R^4 が〔1 (R), 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル〕置換基である式 I の目的化合物を生成することができる。そうではなく、 R^4 がイ

ソブテニルである式 I の化合物を、 $(DHQ)_2PHAL$ を使用する通常のシャープレス不斉ジヒドロキシル化条件に付して、 R^4 が〔1 (S), 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル〕置換基である式 I の目的化合物を生成することができる。 R^4 がイソブテニルである式 I の化合物を、通常の非不斉ジヒドロキシル化条件に付す場合、 R^4 が〔1, 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル〕置換基である式 I のラセミジオールを生成することができる。本発明によると、ヒドロキシル官能基を有するキラル中心における好ましい立体配置は、「S」である。

【0122】

R^4 が $-NHCH_2CH_2OCH_3$ (2 - メトキシ - エチルアミノ) 置換基であるか、又は R^4 が $-OCH_2CH_2OCH_3$ (2 - メトキシ - エトキシ) 置換基である式 X の複素環式芳香族アミノ化合物を生成することが望ましい場合、下記の既知の複素環式芳香族化合物を出発材料として使用することができる。(1) 式 X において $Y = CH$ である場合は、市販の 5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジンを出発材料として使用することができ、(2) 式 X において $Y = N$ である場合は、Tetrahedron 1988, 44, 2977-2983 に従って調製することができる。この反応シーケンスにおいて、ブロモ置換基を、 R^4 が (2 - メトキシ - エチルアミノ) 置換基であるか、又は R^4 が (2 - メトキシ - エトキシ) 置換基である式 X の化合物に直接変換することができる。芳香族ブロモ置換基を 2 - メトキシエチルアミン又は 2 - メトキシエタノールそれぞれで求核置換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。得られる 5 - [(2 - メトキシ - エチルアミノ) - 2 - ニトロ - 複素環式芳香族化合物及び得られる 5 - [(2 - メトキシ - エトキシ) - 2 - ニトロ - 複素環式芳香族化合物が利用できるようになると、ニトロ置換基を R^4 が所望の (2 - メトキシ - エチルアミノ) 置換基であるか、又は所望の (2 - メトキシ - エトキシ) 置換基である式 X の複素環式芳香族アミノ化合物に変換することができる。ニトロ置換基をアミノ置換基に還元する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次いで R^4 が $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 置換基であるか、又は R^4 が $-OCH_2CH_2OCH_3$ 置換基である式 X のこれらの化合物を、通常のペプチドカップリングにより式 I X の化合物と縮合させて、 R^4 が $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 置換基であるか、又は R^4 が $-OCH_2CH_2OCH_3$ 置換基である式 I のそれぞれの目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0123】

R^4 が $-NHCH_2CH_2OH$ (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) 置換基であるか、又は R^4 が $-OCH_2CH_2OH$ (2 - ヒドロキシ - エトキシ) 置換基である式 I の化合物を生成することが望ましい場合、下記の既知の複素環式芳香族化合物を出発材料として使用することができる。(1) 式 X において $Y = CH$ である場合は、市販の 5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジンを出発材料として使用することができ、(2) 式 X において $Y = N$ である場合は、既知の 2 - ブロモ - 5 - ニトロピラジンを出発材料として使用することができる。この反応シーケンスにおいて、ブロモ置換基を R^4 が〔2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - エチルアミノ〕置換基であるか、又は R^4 が〔2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ〕置換基である式 X の化合物に直接変換することができる。芳香族ブロモ置換基を既知の 2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ - エチルアミン (J. Med. Cherr. 1999, 42, 1587-1603) 又は市販の 2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) テトラヒドロピランのそれぞれで求核置換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。得られる 5 - [(2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - エチルアミノ) - 2 - ニトロ - 複素環式芳香族化合物及び得られる 5 - [(2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ) - 2 - ニトロ - 複素環式芳香族化合物が利用できるようになると、ニトロ置換基を R^4 が〔2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - エチルアミノ〕置換基であるか、又は〔2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ〕置換基である式 X の複素環式芳香族アミノ化合物に変換することができる。ニ

トロ置換基をアミノ置換基に還元する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次いで R^4 が〔2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - エチルアミノ〕置換基であるか、又は〔2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ〕置換基である式Xの化合物を、通常のパプチドカップリングにより式IXの化合物と縮合させて、 R^4 が〔2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - エチルアミノ〕置換基であるか、又は〔2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ〕置換基である式Iの目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。 R^4 が〔2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - エチルアミノ〕置換基であるか、又は〔2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - エトキシ〕置換基である式Iの目的化合物が利用できるようになると、これらを、 R^4 が - $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) 置換基であるか、又は R^4 が - $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (2 - ヒドロキシ - エトキシ) 置換基である式Iの目的化合物に変換することができる。テトラヒドロピランエーテルを脱保護してヒドロキシ基を生成する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0124】

R^4 がメタンスルホニルアミノ置換基である式Xの複素環式芳香族アミノ化合物を生成することが望ましい場合、下記の既知の複素環式芳香族化合物を出発材料として使用することができる。(1)式Xにおいて $Y = \text{CH}$ である場合は、市販の5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジンを出発材料として使用することができ、(2)式Xにおいて $Y = \text{N}$ である場合は、既知の2 - ブロモ - 5 - ニトロピラジンを出発材料として使用することができる。この反応シーケンスにおいて、ブロモ置換基を R^4 がメタンスルホニルアミノ置換基である式Xの化合物に直接変換することができる。芳香族ブロモ置換基をメタンスルホンアミドで置換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。得られる5 - [メタンスルホニルアミノ] - 2 - ニトロ - 複素環式芳香族化合物が利用できるようになると、ニトロ置換基を R^4 が所望のメタンスルホニルアミノ置換基である式Xの複素環式芳香族アミノ化合物に変換することができる。ニトロ置換基をアミノ置換基に還元する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次いで R^4 がメタンスルホニルアミノである式Xのこれらの化合物を、通常のパプチドカップリングにより式IXの化合物と縮合させて、 R^4 がメタンスルホニルアミノ置換基である式Iの目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0125】

R^4 がジメチルアミノである式Xの複素環式芳香族アミノ化合物を生成することが望ましい場合、下記の既知の複素環式芳香族化合物を出発材料として使用することができる。(1)式Xにおいて $Y = \text{CH}$ である場合は、市販の5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジンを出発材料として使用することができ、(2)式Xにおいて $Y = \text{N}$ である場合は、既知の2 - ブロモ - 5 - ニトロピラジンを出発材料として使用することができる。この反応シーケンスにおいて、ブロモ置換基を R^4 がジメチルアミノである式Xの化合物に直接変換することができる。芳香族ブロモ置換基をジメチルアミンで求核置換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。得られる5 - [ジメチルアミノ] - 2 - ニトロ - 複素環式芳香族化合物が利用できるようになると、ニトロ置換基を R^4 がジメチルアミノである式Xの複素環式芳香族アミンに変換することができる。ニトロ置換基をアミノ置換基に還元する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次いで R^4 がジメチルアミノである式Xのこれらの化合物を、通常のパプチドカップリングにより式IXの化合物と縮合させて、 R^4 がジメチルアミノである式Iの目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0126】

R^4 が(ジメチルアミノ)メチルである式Xの複素環式芳香族アミノ化合物を生成する

ことが望ましい場合、下記の既知の複素環式芳香族化合物を出発材料として使用することができる。(1)式Xにおいて $Y = CH$ である場合は、既知の5-メチルピリジン-2-カルボン酸を出発材料として使用することができ、(2)式Xにおいて $Y = N$ である場合は、市販の5-メチルピラジン-2-カルボン酸を出発材料として使用することができる。 R^4 が(ジメチルアミノ)メチルである式Xの化合物を生成する反応シーケンスにおいて、カルボン酸を対応するメチルエステルに変換することができる。カルボン酸をカルボン酸メチルエステルに変換する任意の通常のエステル化の方法を使用して、この変換を実施することができる。次いで5-(メチル)複素環式芳香族-2-カルボン酸メチルエステルを臭素化して、5-(プロモメチル)複素環式芳香族-2-カルボン酸メチルエステルを得ることができる。ベンジル臭素化の任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次いで得られるプロモメチル置換基を対応する(ジメチルアミノ)メチル置換基に変換することができる。この反応において、臭化ベンジルをジメチルアミンで求核置換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次いで得られる5-[(ジメチルアミノ)メチル]複素環式芳香族-2-カルボン酸メチルエステルを対応するカルボン酸に変換することができる。カルボン酸エステルをカルボン酸に加水分解する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次に5-[(ジメチルアミノ)メチル]複素環式芳香族-2-カルボン酸を対応するアシルアジドに変換することができる。カルボン酸をアシルアジドに変換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。得られるアシルアジドをベンジルアルコールの存在下で熱分解することを伴うクルチウス転位によって、 R^4 が(ジメチルアミノ)メチルであり、そしてアミノ基がカルバミン酸ベンジルとして保護されている式Xの化合物を提供することができる。標準水素化条件下でのカルバミン酸ベンジルの脱保護によって、 R^4 が(ジメチルアミノ)メチルである式Xの所望の複素環式芳香族アミノ化合物を提供することができる。次いで R^4 が(ジメチルアミノ)メチルである式Xの得られる化合物を、通常のパプチドカップリングにより式IXの化合物と縮合させて、 R^4 が(ジメチルアミノ)メチルである式Iの目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0127】

R^4 が2-(ジメチルアミノ)エチルである式Xの複素環式芳香族アミノ化合物を生成することが望ましい場合、下記の既知の複素環式芳香族化合物を出発材料として使用することができる。(1)式Xにおいて $Y = CH$ である場合は、既知の5-メチルピリジン-2-カルボン酸を出発材料として使用することができ、(2)式Xにおいて $Y = N$ である場合は、市販の5-メチルピラジン-2-カルボン酸を出発材料として使用することができる。 R^4 が2-(ジメチルアミノ)エチルである式Xの化合物を生成するこの反応シーケンスにおいて、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを使用して、カルボン酸をエステル化し、同時に、メチル基をN,N-ジメチル-エテンアミンに変換することができる。次いで複素環式芳香族N,N-ジメチル-エテンアミン置換基を還元して、対応する複素環式芳香族2-(ジメチルアミノ)エチル置換基を生成することができる。炭素-炭素二重結合を飽和炭化水素に還元する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次いで得られる5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]複素環式芳香族-2-カルボン酸メチルエステルを対応するカルボン酸に変換することができる。カルボン酸エステルをカルボン酸に加水分解する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次に5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]複素環式芳香族-2-カルボン酸を対応するアシルアジドに変換することができる。カルボン酸をアシルアジドに変換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。得られるアシルアジドをベンジルアルコールの存在下で熱分解することを伴うクルチウス転位によって、 R^4 が2-(ジメチルアミノ)エチルであり、そしてアミノ基がカルバミン酸ベンジルとして保護されている式Xの化合物を提供することができる。標準水素化条件下でのカルバミン酸ベンジルの脱保護によって、 R^4 が2-(ジメチルアミノ)エチルである式Xの所望の複素環式芳香族アミノ化合物を提供することができる。次いで R^4 が2-(ジメチルアミノ)エチルであ

る式 X の得られる化合物を、通常のペプチドカップリングにより式 I X の化合物と縮合させて、 R^4 が 2 - (ジメチルアミノ) エチルである式 I の目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0128】

R^4 が 3 - (ジメチルアミノ) プロピルである式 I の化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がプロモである式 I の化合物を出発材料として使用することができる。この反応シーケンスにおいて、 R^4 がプロモである上記の式 X の既知化合物を、通常のペプチドカップリングにより式 I X の化合物と縮合させて、 R^4 がプロモである式 I の目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。 R^4 がプロモである式 I の化合物が利用できるようになると、次にプロモ置換基を、 R^4 が 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - プロピン置換基である式 I の化合物に変換することができる。1 - ジメチルアミノ - 2 - プロピンのアセチレン水素を臭化アリールで触媒置換する任意の常法、例えば、ソノガシラ反応を使用して、この変換を実施することができる。 R^4 が 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - プロピンである式 I の化合物が利用できるようになると、それらを、 R^4 が 3 - (ジメチルアミノ) プロピルである式 I の目的化合物に変換することができる。複素環式芳香族 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - プロピン置換基を還元して、対応する複素環式芳香族 3 - (ジメチルアミノ) プロピル置換基を生成することができる。アルキンを飽和炭化水素に還元する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0129】

R^4 がホルミル置換基である式 I の化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がプロモである式 I の上記化合物を出発材料として使用することができる。 R^4 がプロモである式 I の化合物が利用できるようになると、次にプロモ置換基を、 R^4 がホルミル置換基である式 I の化合物に変換することができる。臭化アリールをカルボニル化する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0130】

R^4 が $-CH(OH)-R^7$ に対応する第二級アルコール置換基であり、そして R^7 が低級アルキルである式 I の化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がホルミル置換基である式 I の上記化合物を出発材料として使用することができる。この反応シーケンスにおいて、ホルミル置換基を、 R^4 が $-CH(OH)-R^7$ に対応する第二級アルコール置換基であり、そして R^7 が低級アルキルである式 I の化合物に直接変換することができる。アルデヒドを第二級アルコールに変換する任意の常法、例えば、グリニャール反応を使用して、この変換を実施することができる。

【0131】

R^4 が $-CH(OH)-R^7$ であり、そして R^7 が低級アルキルである式 I の化合物が利用できるようになると、次に第二級アルコール置換基を、 R^4 が $-C(=O)-R^{11}$ であり、そして R^{11} が低級アルキルである式 I の目的化合物に変換することができる。アルコール置換基を酸化してケトン置換基にする任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0132】

R^4 が $-C(=O)-R^{11}$ であり、そして R^{11} が低級アルキルである式 I の化合物が利用できるようになると、次にケトン置換基を、 R^4 が $-C(=NOH)-R^{10}$ であり、そして R^{10} が低級アルキルである式 I の目的化合物に変換することができる。ケトン置換基をオキシム置換基に変換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0133】

そうではなく、 R^4 が $-CH(OH)-R^7$ に対応するシアノヒドリン置換基であり、そして R^7 がシアノである式 I の化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がホルミル置換基である上記の化合物を出発材料として使用することもできる。この反応シーケンスにおいて、ホルミル置換基を、 R^4 が $-CH(OH)-R^7$ に対応するシアノヒドリン置換基で

あり、そして R^7 がシアノである式Iの化合物に直接変換することができる。アルデヒド置換基をシアノヒドリン置換基に変換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。 R^4 がシアノヒドリンである式Iの化合物が利用できるようになると、次にシアノ置換基を、 R^4 が $-CH(OH)-R^7$ であり、そして R^7 が $-C(=O)NH_2$ である式Iの化合物に変換することができる。ニトリルをアミドに加水分解する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0134】

R^4 が(2, 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イルメチル)置換基である式Iの化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がホルミル置換基である式Iの上記化合物を出発材料として使用することができる。この反応シーケンスにおいて、ホルミル置換基を2, 4 - チアゾリジンジオンと反応させて、 R^4 が(2, 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル)置換基である式Iに対応する化合物を得ることができる(J. Med. Chem. 1998, 41, 1619-1630; PCT Intl. Appl. 9743283, 20 Nov. 1997)。次いで R^4 が(2, 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル)置換基である式Iの化合物を、2, 6 - ジメチル - 1, 4 - ジヒドロ - ピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸ジエチルエステル及びシリカゲルをトルエン中で使用して炭素 - 炭素二重結合を還元することにより、 R^4 が(2, 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イルメチル)置換基である式Iの目的化合物に変換することができる。

【0135】

R^4 が(2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イルメチル)置換基である式Iの化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がホルミル置換基である式Iの上記化合物を出発材料として使用することもできる。この反応シーケンスにおいて、ホルミル置換基をヒダントインと反応させて、 R^4 が(2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イリデンメチル)置換基である式Iに対応する化合物を得ることができる(Egyptian Journal of Chemistry 1987, 30, 281-294)。次いで R^4 が(2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イリデンメチル)置換基である式Iの化合物を、炭素 - 炭素二重結合の接触水素化により、 R^4 が(2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イルメチル)置換基である式Iの目的化合物に変換することができる。

【0136】

R^4 がメチルヒダントイン置換基である式Iの化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がブromoである式Xの既知の複素環式芳香族アミノ化合物を出発材料として使用することができる($Y = CH$ である場合、式Xの化合物は市販の2 - アミノ - 5 - ブロモピリジンであり、 $Y = N$ である場合、式Xの化合物は既知の2 - アミノ - 5 - ブロモピラジンである)。この反応シーケンスにおいて、開裂して遊離アミノ基を得ることができるあらゆる通常のアミノ保護基(好ましい基は、トリメチルアセチルアミノ保護基である)を使用して、アミノ基を保護することができる。アミノ基が保護されると、ブromo置換基を、 R^4 がアセチル置換基であり、そしてアミノ基がトリメチルアセチルアミドとして保護されている式Xの化合物に直接変換することができる。複素環式芳香族ブromo置換基と市販の1 - エトキシビニル - トリ - n - ブチルスズとのパラジウム媒介スティレ型カップリング反応、続く中間体エチルエノールエーテルの酸加水分解を使用して、この変換を実施することができる(Synthesis 1997, 1446-1450)。次に R^4 がアセチル置換基であり、そしてアミノ基がトリメチルアセチルアミドとして保護されている式Xの化合物を、ブッヘラー・ベルグス(Bucherer-Bergs)反応条件の使用により、 R^4 がメチルヒダントイン置換基であり、そしてアミノ基がトリメチルアセチルアミドとして保護されている式Xの化合物に変換することができる(Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11(6), 777-780)。標準塩基性条件下でのトリメチルアセチルアミドの脱保護によって、 R^4 がメチルヒダントインである式Xの所望の複素環式芳香族アミノ化合物を提供することができる。次いで R^4 がメチルヒダントインである式Xの得られる化合物を、通常のパプチドカップリングにより式IXの化合物と縮合させて、 R^4 がメチルヒダントイン置換基である式Iの目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と

縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0137】

R⁴が、ピリジン又はピラジン環の5位に環炭素原子で結合している非置換又は一置換の5員又は6員芳香族複素環であり、前記5員又は6員芳香族複素環が、硫黄、酸素又は窒素から選択される1個のヘテロ原子を含有し、前記一置換芳香族複素環が、シアノ、クロロ、ブロモ、ニトロ、アミノ、メチル、メトキシ又はヒドロキシからなる群より選択される置換基で、前記結合炭素原子以外の環炭素原子の位置で一置換されている式Xの複素環式芳香族アミノ化合物を生成することが望ましい場合、R⁴がブロモである式Xの既知の複素環式芳香族アミノ化合物を出発材料として使用することができる(Y = CHである場合、式Xの化合物は市販の2-アミノ-5-ブロモピリジンであり、Y = Nである場合、式Xの化合物は既知の2-アミノ-5-ブロモピラジンである)。この反応シーケンスにおいて、ブロモ置換基を、R⁴が上記の非置換又は一置換の5員又は6員芳香族複素環である式Xの化合物に直接変換することができる。芳香族ブロモ置換基と、複素環式芳香族ボロン酸とのパラジウム媒介カップリングの任意の常法(例えば、スズキカップリング反応)又は複素環式芳香族スタンニル試薬とのパラジウム媒介カップリングの任意の常法(例えば、スティレ型のカップリング反応)を使用してこの変換を実施することができる。次いでR⁴が所望の非置換又は一置換の5員又は6員芳香族複素環である式Xの得られる化合物を、通常のペプチドカップリングにより式IXの化合物と縮合させて、R⁴が、ピリジン又はピラジン環の5位に環炭素原子で結合している所望の非置換又は一置換の5員又は6員芳香族複素環であり、前記5員又は6員芳香族複素環が、硫黄、酸素又は窒素から選択される1個のヘテロ原子を含有し、前記一置換芳香族複素環が、シアノ、クロロ、ブロモ、ニトロ、アミノ、メチル、メトキシ又はヒドロキシからなる群より選択される置換基で、前記結合炭素原子以外の環炭素原子の位置で一置換されている式Iの目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。そうではなく、R⁴が、酸素、窒素又は硫黄からなる群より選択される1個のヘテロ原子を有し、環炭素原子で結合している9員又は10員の二環式芳香族複素環である式Iの化合物を生成することが望ましい場合、これらの化合物は、所望の縮合複素環式芳香族ボロン酸又は縮合複素環式芳香族スタンニル試薬を使用して、上記記載の反応シーケンスに従って調製することができる。

【0138】

R⁴が、ピリジン又はピラジン環の5位に環炭素原子で結合している非置換又は一置換のアリール環であり、前記アリール環が6個の炭素原子を含有し、前記一置換アリール環が、シアノ、クロロ、ブロモ、ニトロ、アミノ、メチル、メトキシ又はヒドロキシからなる群より選択される置換基で、前記結合炭素原子以外の環炭素原子の位置で一置換されている式Xの複素環式芳香族アミノ化合物を生成することが望ましい場合、R⁴がブロモである上記の式Xの既知の複素環式芳香族アミノ化合物を出発材料として使用することもできる。この反応シーケンスにおいて、ブロモ置換基をR⁴が上記の非置換又は一置換のアリール環である式Xの化合物に直接変換することができる。芳香族ブロモ置換基を複素環式芳香族ボロン酸とパラジウム媒介カップリングする任意の常法、例えば、スズキカップリング反応を使用して、この変換を実施することができる。次いでR⁴が所望の非置換又は一置換のアリール環である式Xの得られる化合物を、通常のペプチドカップリングにより式IXの化合物と縮合させて、R⁴が非置換又は一置換のアリール環である式Iの目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。R⁴が、ピリジン又はピラジン環の5位に環炭素原子で結合している一置換アリール環であり、前記アリール環が6個の炭素原子を含有し、前記一置換アリール環がニトロ置換基で前記結合炭素原子以外の環炭素原子の位置で一置換されている式Iの化合物であると、次にニトロ置換基を有するこれらの化合物を対応するアミノ置換基に変換することができる。ニトロ基をアミノ基に還元する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。そうで

はなく、 R^4 が、ピリジン又はピラジン環の5位に環炭素原子で結合している一置換アリール環であり、前記アリール環が6個の炭素原子を含有し、前記一置換アリール環がメトキシ置換基で前記結合炭素原子以外の環炭素原子の位置で一置換されている式Iの化合物であると、次にメトキシ置換基を有するこれらの化合物を対応するヒドロキシ置換基に変換することができる。芳香族メトキシ基を芳香族ヒドロキシ基に脱メチル化する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0139】

R^4 が(テトラヒドロ-フラン-2-イル)置換基である式Xの複素環式芳香族アミノ化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がプロモである上記の式Xの既知の複素環式芳香族アミノ化合物を出発材料として使用することもできる。この反応シーケンスにおいて、プロモ置換基を、 R^4 が(4,5-ジヒドロ-フラン-2-イル)置換基である式Xの化合物に直接変換することができる。既知のトリブチル(4,5-ジヒドロ-2-フランニル)スタンナン(WO 01/62233)との複素環式芳香族プロモ置換基のパラジウム媒介スティレ型カップリング反応(Syn. Lett. 1995, 1227-1228)を使用して、この変換を実施することができる。次いで R^4 が(4,5-ジヒドロ-フラン-2-イル)置換基である式Xの得られる複素環式芳香族アミノ化合物を、 R^4 が(テトラヒドロ-フラン-2-イル)置換基である式Xの複素環式芳香族アミノ化合物に変換することができる。炭素-炭素二重結合を飽和炭化水素に還元する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。 R^4 が(テトラヒドロ-フラン-2-イル)置換基である式Xの複素環式芳香族アミノ化合物が利用できるようになると、次にこれらを、通常のパепチドカップリングにより式IXの化合物と縮合させて、 R^4 が(テトラヒドロ-フラン-2-イル)置換基である式Iの目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0140】

R^4 が(5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル)置換基である式Xの複素環式芳香族アミノ化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がプロモである上記の式Xの既知の複素環式芳香族アミノ化合物を出発材料として使用することもできる。この反応シーケンスにおいて、プロモ置換基を R^4 が(5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル)置換基である式Xの化合物に直接変換することができる。複素環式芳香族プロモ置換基と市販の5,6-ジヒドロ-2-(トリブチルスタンニル)-4H-ピランとのパラジウム媒介スティレ(Stille)型カップリング反応を使用して、この反応を実施することができる。次いで R^4 が(5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル)置換基である式Xの得られる化合物を、通常のパепチドカップリングにより式IXの化合物と縮合させて、 R^4 が(5,6-ジヒドロ-4H-ピラン-2-イル)置換基である式Iの目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0141】

R^4 がイミダゾリン置換基である式Iの化合物を生成することが望ましい場合、下記の既知の複素環式芳香族化合物を出発材料として使用することができる。(1)式Xにおいて $Y = CH$ である場合は、市販の2-アミノ-5-シアノピリジンを出発材料として使用することができ、(2)式Xにおいて $Y = N$ である場合は、J. Heterocyclic Chem. 1987, 24 (5), 1371-1372に従って調製することができる、既知の2-アミノ-5-シアノピラジンを出発材料として使用することができる。この反応シーケンスにおいて、シアノ置換基を R^4 がイミダゾリン置換基である式Xの化合物に直接変換することができる。エチレンジアミンを芳香族シアノ基に求核付加する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる(Bioorg. Med. Client. 2001, 9(3), 585-592)。次いで R^4 がイミダゾリン置換基である式Xの化合物を、通常のパепチドカップリングにより式IXの化合物と縮合させて、 R^4 がイミダゾリル置換基である式Iの目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を

使用して、この変換を実施することができる。

【 0 1 4 2 】

R^4 が $-C(=O)NH-OH$ に対応する置換基である式 I の化合物を生成することが望ましい場合、下記の既知の複素環式芳香族化合物を出発材料として使用することができる。(1) 式 I において $Y=CH$ である場合は、既知の 5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを出発材料として使用することができ、(2) 式 I において $Y=N$ である場合は、市販の 5 - クロロピラジン - 2 - カルボン酸メチルを出発材料として使用することができる。この反応シーケンスにおいて、既知の 5 - [クロロ]複素環式芳香族 - 2 - カルボン酸メチルエステルを対応するカルボン酸に変換することができる。クロロ置換基を置換することなくカルボン酸メチルエステルを加水分解してカルボン酸にすることは、炭酸カリウムを水/テトラヒドロフラン中で使用することにより達成できる (Chem. Pharm. Bull. 1980, 28, 3057-3063)。次いで得られる 5 - [クロロ]複素環式芳香族 - 2 - カルボン酸を対応する tert - ブチルエステルに変換することができる。カルボン酸をカルボン酸 tert - ブチルエステルに変換する任意の通常のエステル化の方法を使用して、この変換を実施することができる (Tetrahedron 1990, 46, 3019-3028)。次いで 5 - [クロロ]複素環式芳香族 - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを、フッ化銀 (I) をアセトニトリル中で用いて対応する 5 - [フルオロ]複素環式芳香族 - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルに変換することができる。次に 5 - [フルオロ]複素環式芳香族 - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを、 R^4 が tert - ブチルカルボキシラート置換基である式 X の化合物に変換することができる。芳香族フルオロ基をアンモニアで求核置して芳香族アミノ基を得る任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次いで R^4 が tert - ブチルカルボキシラート置換基である式 X の得られる化合物を、通常のペプチドカップリングにより式 I X の化合物と縮合させて、 R^4 が tert - ブチルカルボキシラート置換基である式 I の目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。 R^4 が tert - ブチルカルボキシラート置換基である式 I の化合物が利用できるようになると、これらを、 R^4 がカルボキシである式 I の化合物に変換することができる。tert - ブチルエステルをカルボン酸に酸性加水分解する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。 R^4 がカルボキシである式 I の化合物が利用できるようになると、これらを、 R^4 が $-C(=O)NH-OH$ に対応する置換基 (カルボン酸ヒドロキシアミド置換基) である式 I の目的化合物に変換することができる。この反応シーケンスにおいて、カルボン酸を市販の O - (tert - ブチル)ヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させて対応するカルボン酸 tert - ブトキシアミド類似体を形成する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次いで得られるカルボン酸 tert - ブトキシアミド類似体を酸性条件下で脱保護して、 R^4 が $-C(=O)NH-OH$ に対応する置換基 (カルボン酸ヒドロキシアミド置換基) である式 I の目的化合物を得ることができる。

【 0 1 4 3 】

そうではなく、 R^4 が 3 - メチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール環である式 I の化合物を生成することが望ましい場合、 R^4 がカルボキシ置換基である式 I の上記化合物を出発材料として使用することができる。この反応シーケンスにおいて、 R^4 がカルボキシ置換基である式 I の上記化合物を対応する塩化アシルに変換することができる。カルボン酸を塩化アシルに変換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次に塩化アシルをアセトアミドオキシムで処理して、 R^4 がアセトアミドオキシムエステル置換基である式 I の中間体化合物を得ることができる。最後に R^4 がアセトアミドオキシムエステル置換基である式 I の化合物を熱条件下で脱水させて、 R^4 が 3 - メチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール環である式 I の目的化合物を得ることができる (J. Med. Chem. 1991, 34, 2726-2735)。

【 0 1 4 4 】

R^4 が (ビス - ヒドロキシメチル)メチル置換基である式 I の化合物を生成することが望ましい場合、下記の既知の複素環式芳香族化合物を出発材料として使用することができ

る。(1)式Xにおいて $Y = CH$ である場合は、市販の5-ブロモ-2-ニトロピリジンを出発材料として使用することができ、(2)式Xにおいて $Y = N$ である場合は、既知の2-ブロモ-5-ニトロピラジンを出発材料として使用することができる。この反応シーケンスにおいて、ブロモ置換基を R^4 が(マロン酸ジアルキルエステル)置換基である式Xの化合物に直接変換することができる。芳香族ブロモ置換基をジアルキルマロナートで置換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。得られる5-(マロン酸ジアルキルエステル)-2-ニトロ-複素環式芳香族化合物が利用できるようになると、ニトロ置換基を R^4 が所望の(マロン酸ジアルキルエステル)置換基である式Xの複素環式芳香族アミノ化合物に変換することができる。ニトロ置換基をアミノ置換基に還元する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次いで R^4 が(マロン酸ジアルキルエステル)置換基である式Xのこれらの化合物を、通常のペプチドカップリングにより式IXの化合物と縮合させて、 R^4 が(マロン酸ジアルキルエステル)置換基である式Iの目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。 R^4 が(マロン酸ジアルキルエステル)置換基である式Iの化合物が利用できるようになると、次に(マロン酸ジアルキルエステル)置換基を R^4 が(ビス-ヒドロキシメチル)メチル置換基である式Iの化合物に変換することができる。エステルをアルコールに還元する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【0145】

R^4 が(ビス-ヒドロキシメチル)メトキシ置換基である式Iの化合物を生成することが望ましい場合、下記の既知の複素環式芳香族化合物を出発材料として使用することができる。(1)式Iにおいて $Y = CH$ である場合は、既知の5-クロロ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステルを出発材料として使用することができ、(2)式Iにおいて $Y = N$ である場合は、市販の5-クロロピラジン-2-カルボン酸メチルを出発材料として使用することができる。この反応シーケンスにおいて、既知の5-[クロロ]複素環式芳香族-2-カルボン酸メチルエステルを対応するカルボン酸に変換することができる。クロロ置換基を置換することなくカルボン酸メチルエステルを加水分解してカルボン酸にすることは、炭酸カリウムを水/テトラヒドロフラン中で使用することにより達成できる(Chem. Pharm. Bull. 1980, 28, 3057-3063)。次いで5-[クロロ]複素環式芳香族-2-カルボン酸を対応する(ビス-ベンジルオキシメチル)メチルエステルに変換することができる。カルボン酸をカルボン酸エステルに変換する任意の通常のエステル化の方法を使用して、この変換を実施することができる。次に得られる5-[クロロ]複素環式芳香族-2-カルボン酸(ビス-ベンジルオキシメチル)メチルエステルのクロロ置換基を1,3-ジベンジルオキシ-2-プロパノールで直接置換して、対応する5-[(ビス-ベンジルオキシメチル)メトキシ]複素環式芳香族-2-カルボン酸(ビス-ベンジルオキシメチル)メチルエステルを生成することができる。芳香族クロロ置換基を第二級アルコールで求核置換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。完全に保護されている5-[(ビス-ベンジルオキシメチル)メトキシ]複素環式芳香族-2-カルボン酸(ビス-ベンジルオキシメチル)メチルエステル化合物が利用できるようになると、これらを対応するカルボン酸に変換することができる。エステルをカルボン酸に加水分解する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次いで5-[(ビス-ベンジルオキシメチル)メトキシ]複素環式芳香族-2-カルボン酸を対応するアシルアジドに変換することができる。カルボン酸をアシルアジドに変換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。得られるアシルアジドをtert-ブチルアルコールの存在下で熱分解することを伴うクルチウス転位によって、 R^4 が(ビス-ベンジルオキシメチル)メトキシであり、そしてアミノ基がtert-ブチルカルバマートとして保護されている式Xの化合物を提供することができる。標準条件下でのtert-ブチルカルバマートの脱保護によって、 R^4 が(ビス-ベンジルオキシメチル)メトキシである式Xの所望の複素環式芳香族アミノ化合物を提供することができる。次いで R^4 が(ビス-ベンジルオキシメチル)メトキシである式Xの得られる化合物を、通常のペプチドカップリングによ

10

20

30

40

50

り式 I X の化合物と縮合させて、 R^4 が (ビス - ベンジルオキシメチル) メトキシである式 I の目的化合物を生成することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをカルボン酸と縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。標準水素化条件下でのベンジルーテルの脱保護によって、 R^4 が (ビス - ヒドロキシメチル) メトキシ置換基である式 I の目的化合物を提供することができる。

【 0 1 4 6 】

式 I の化合物は不斉炭素原子を有し、それを介して基 - CH_2R^3 及びアミド置換基が結合されている。本発明によると、この炭素における好ましい立体配置は「R」である。

【 0 1 4 7 】

式 I の化合物の R 異性体又は S 異性体を生成することが望ましい場合、これらの化合物を通常化学的手段により所望の異性体として単離することができる。好ましい化学的手段は、式 V のフェニル酢酸の不斉アルキル化におけるキラル助剤としてのプソイドエフェドリンの使用である (J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 6496-6511)。式 I X の所望の R 酸を形成するため、プソイドエフェドリンの所望の鏡像異性体として 1 R, 2 R - (-) - プソイドエフェドリンを使用して、 R^{20} が低級アルキルチオであり、そして R^2 が上記と同義である式 V の化合物を、最初に、プソイドエフェドリンアミドに変換する。カルボン酸をカルボキサミドに変換する任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。プソイドエフェドリンアミドを、ハロゲン化アルキルを用いて高度にジアステレオ選択的にアルキル化して、式 I X に対応する - 置換アミド生成物を得ることができる。これらの高度にジアステレオ選択的に豊富化したアミドを、カルボキサミドをカルボン酸に変換する通常酸性加水分解の方法により、 R^{20} が低級アルキルチオであり、そして R^2 が上記と同義である式 I X の、高度に鏡像異性的に豊富化した R カルボン酸に変換することができる。 R^{20} が低級アルキルチオであり、そして R^2 が上記と同義である式 I X のこれらの R カルボン酸を、 R^{20} が低級アルキルチオであり、そして R^2 が上記と同義である式 I の R 異性体に変換することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをラセミ化することなくカルボン酸エステルと縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。 R^{20} が低級アルキルチオであり、そして R^2 が上記と同義である式 I の化合物が利用できるようになると、これらを、酸化により、 R^{20} が低級アルキルスルホニルであり、そして R^2 が上記と同義である式 I に対応する R 化合物に変換することができる。アルキルチオ置換基を酸化して対応するスルホン基にする任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【 0 1 4 8 】

そうではなく、 R^{20} が低級アルキルチオであり、そして R^2 が上記と同義である式 I X の R カルボン酸を、最初に酸化して、 R^{20} が低級アルキルスルホニルであり、そして R^2 が上記と同義である式 I X の R 化合物とすることができる。アルキルチオ置換基を酸化して対応するスルホン基にする任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。次いでこれらの化合物を、 R^{20} が低級アルキルスルホニルであり、そして R^2 が上記と同義である式 I に対応する R 化合物に変換することができる。この反応を実施するにあたり、第一級アミンをラセミ化することなくカルボン酸エステルと縮合させる任意の常法を使用して、この変換を実施することができる。

【 0 1 4 9 】

式 I の化合物の R 又は S 異性体を生成する他の化学的手段は、式 I X の化合物を光学的に活性な塩基と反応させることである。任意の光学的に活性な通常塩基を使用して、この分割を実施することができる。そのうち、好ましい光学的に活性な塩基は、 - メチルベンジルアミン、キニーネ、デヒドロアビエチルアミン及び - メチルナフチルアミンのような光学的に活性なアミン塩基である。有機酸を光学的に活性な有機アミン塩基で分割するあらゆる従来の技術を使用して、この反応を実施することができる。分割工程において、式 I X の化合物を、不活性有機溶媒媒体中、光学的に活性な塩基と反応させて、式 I X の化合物の R 及び S 異性体の両方を有する光学的に活性なアミンの塩を得る。これらの塩の形成において、温度及び圧力は重要ではなく、塩の形成は、室温及び大気圧下で実

施できる。R 及び S 塩は、分別結晶のような任意の常法により分離できる。結晶化した後、酸を用いる加水分解により、それぞれの塩を R 及び S 配置の式 I X の化合物にそれぞれ変換できる。そのうち、好ましい酸は、希酸水溶液、すなわち硫酸水溶液又は塩酸水溶液のような約 0.001N ~ 2N 酸性水溶液である。この分割方法により生成される式 I X の配置は、反応スキームの全体を通して実施され、式 I の所望の R 又は S 異性体が生成される。

【0150】

式 I X の化合物のラセミ体の分割も、対応するジアステレオマーエステル又はアミドの形成により達成することができる。これらのジアステレオマーエステル又はアミドは、式 I X のカルボン酸をキラルアルコール又はキラルアミンとカップリングさせることにより調製できる。この反応は、カルボン酸をアルコール又はアミンとカップリングさせる任意の常法を使用して実施することができる。次に、式 I X の化合物に対応するジアステレオマーを、任意の通常の方法を使用して分離することができる。次に、得られる純粋なジアステレオマーエステル又はアミドを加水分解して、対応する純粋な R 又は S 異性体を得ることができる。加水分解反応は、従来の既知の方法を使用して、エステル又はアミドをラセミ化することなく加水分解することにより実施できる。最後に R 及び S 異性体の分離は、式 V I I I の化合物に対応する任意の低級アルキルエステルの酵素的エステル加水分解を使用して達成することもでき (Tetrahedron Lett, 1989, 30, 7053-7056)、その結果、対応するキラル酸及びキラルエステルが形成される。エステル及び酸は、エステルから酸を分離する任意の常法により分離することができる。この分割方法により生成される式 V I I I の立体配置は、反応スキームの全体を通して実施され、式 I の所望の R 又は S 異性体が生成される。

【0151】

式 I X の化合物のラセミ体の分割も、対応するジアステレオマーエステル又はアミドの形成により達成することができる。これらのジアステレオマーエステル又はアミドは、式 I X のカルボン酸をキラルアルコール又はキラルアミンとカップリングさせることにより調製できる。この反応は、カルボン酸をアルコール又はアミンとカップリングさせる任意の常法を使用して実施することができる。次に、式 I X の化合物に対応するジアステレオマーを、任意の通常の方法を使用して分離することができる。次に、得られる純粋なジアステレオマーエステル又はアミドを加水分解して、対応する純粋な R 又は S 異性体を得ることができる。加水分解反応は、従来の既知の方法を使用して、エステル又はアミドをラセミ化することなく加水分解することにより実施できる。最後に R 及び S 異性体の分離は、式 V I I I の化合物に対応する任意の低級アルキルエステルの酵素的エステル加水分解を使用して達成することもでき (Tetrahedron Lett, 1989, 30, 7053-7056)、その結果、対応するキラル酸及びキラルエステルが形成される。エステル及び酸は、エステルから酸を分離する任意の常法により分離することができる。この分割方法により生成される式 V I I I の立体配置は、反応スキームの全体を通して実施され、式 I の所望の R 又は S 異性体が生成される。

【0152】

米国特許第 6,320,050 号は、2,3-ジ-置換 N-複素環式芳香族プロピオンアミドをグルコキナーゼ活性化物質として挙げている。米国特許第 6,320,050 号は参照として本明細書に組み込まれる。本発明の式 I の官能基のための置換基の名称は、本明細書で提供されたとおりである。

【0153】

本明細書の実施例に記載された本発明の全ての化合物は、生物活性例 A の手順によりインビトロでグルコキナーゼを活性化した。このように、これらはインスリン分泌を増加させるグルコース代謝の流量を増加させる。したがって、式 I の化合物は、インスリン分泌を増加させる有用なグルコキナーゼ活性化物質である。

【0154】

下記の化合物は、生物活性例 B に記載されているアッセイに従って経口投与されたとき

、2回の連続アッセイの時点において、ビヒクルと比較して血中グルコースの統計的に有意な ($p = 0.05$) 減少を示すことが見出された。

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド ;

3 - シクロペンチル - 2 (R) - N - [5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルフィニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ヒドロキシ - プロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ジメチルアミノ - プロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルホニルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノ - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド ;

N - [5 - (5 - アミノ - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド ;

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ホルミル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド ;

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2, 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イルメチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメトキシメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド ;

N - (5 - アセチル - ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - [5 - (シアノ - ヒドロキシ - メチル) - ピラジン - 2 - イル] - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド ;

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - (Z) - ヒドロキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド、

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (S), 2 - ジヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド ; 及び

10

20

30

40

50

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1(S), 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド。

【0155】

グルコキナーゼを活性化させる能力に基づき、上記式Ⅰの化合物は、ⅠⅠ型糖尿病を治療する薬剤として使用できる。したがって、前述したように、式Ⅰの化合物を含有する薬剤も本発明の態様であり、そのような薬剤の調製方法であって、式Ⅰの化合物の1つ以上と、所望であれば治療上重要な物質の1つ以上とを投与製剤の投与形態にすること、例えば、式Ⅰの化合物を薬学的に許容されうる担体及び/又は佐剤と組み合わせることにより投与製剤の投与形態にすることを含む方法も、同様に本発明の態様である。

10

【0156】

本発明は、式Ⅰの化合物又は薬学的に許容されうるその塩と、薬学的に許容されうる担体とを含む医薬組成物を包含する。本発明の好ましい医薬組成物は、インビボ活性において好ましいグルコキナーゼ活性化物質を有する、上記で示された化合物、又は薬学的に許容されうるその塩を含む。

【0157】

本発明の医薬組成物は、例えば錠剤、コーティング錠、糖衣錠、硬質若しくは軟質ゼラチンカプセル剤、液剤、乳濁剤又は懸濁剤の剤形で経口投与することができる。またこれらを、例えば坐剤の剤形で直腸的に、例えば軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤又は液剤を使用して局部的又は経皮的に、或いは例えば注射液を使用して非経口的に、例えば静脈内、筋肉内、皮下、髄膜下又は経皮的に投与することができる。更に、投与は舌下的に実施することができるか、又はエアゾールとして例えばスプレーの形態で実施することができる。

20

【0158】

式Ⅰの化合物及び/又はその塩を含む本発明の医薬組成物を、当該技術で既知の方法、例えば、通常の混合、封入、溶解、造粒、乳化、閉じ込め、糖衣錠製剤化、又は凍結乾燥法により製造してもよい。これらの医薬製剤は、治療上不活性な無機又は有機担体を用いて配合することができる。乳糖、トウモロコシデンプン又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等が、例えば錠剤、コーティング錠、糖衣錠、及び硬質ゼラチンカプセル剤用のそのような担体として使用することができる。軟質ゼラチンカプセル剤に適切な担体には、例えば、植物性油、ロウ及び脂肪、半固体又は液体ポリオール等が挙げられる。活性物質の性質に応じて、軟質ゼラチンカプセル剤の場合は、一般に担体を必要としない。そのような場合は、薬学的に許容されうる担体は、軟質ゼラチンカプセル剤を含むと考えられる。液剤及びシロップ剤の製造に適切な担体は、水、ポリオール、ショ糖、転化糖及びグルコースである。注射液に適切な担体は、水、アルコール、ポリオール、グリセリン、植物油、リン脂質及び界面活性剤である。坐剤に適切な担体は、天然又は硬化油、ロウ、脂肪、及び半液体ポリオールである。

30

【0159】

医薬製剤は、防腐剤、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、風味剤、浸透圧を変化させる塩、緩衝剤、コーティング剤又は酸化防止剤を含有することもできる。前記のように、これらは、また、式Ⅰのもの以外の追加の活性成分を含む他の治療上重要な物質を含有することができる。

40

【0160】

本発明の化合物の治療上有効な量は、肥満及び/又はⅠⅠ型糖尿病の治療に有効である化合物の量を意味する。治療有効量の決定は、当該技術の範囲内である。本発明の化合物の治療上有効な量又は投与量は、広範囲で変わることができ、当該技術で既知の方法により決定されてよい。そのような投与量は、投与される特定の化合物、投与経路、治療される状態、ならびに治療される患者などのそれぞれ特定の事例における個別の要件に適合される。一般に、体重約70kgの成人に経口又は非経口投与する場合は、約100mg~約1,000mgの1日投与量が適切である。1日投与量は、単回用量としてか、又は分割した用量で投与されうるか、或いは非経口投与では、連続注入として与えられてよい。

50

【 0 1 6 1 】

使用の好ましい形態は、静脈内、筋肉内又は経口投与であり、最も好ましくは経口投与である。

【 0 1 6 2 】

本発明は下記の実施例によりさらに良好に理解されるが、この実施例は説明目的のためであり、その後に続く請求項に定義されている本発明を制限するものではない。

【 0 1 6 3 】

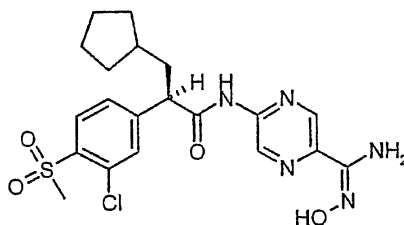
実施例 1

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

10

【 0 1 6 4 】

【 化 4 4 】



20

【 0 1 6 5 】

塩化メチレン (1 6 0 mL) 中のトリフェニルホスフィン (2 8 . 8 0 g 、 1 0 9 . 8 mmol) 及びイミダゾール (1 4 . 9 g 、 2 1 9 . 6 mmol) の溶液を、0 に冷却し、次にヨウ素 (2 7 . 8 7 g 、 1 0 9 . 8 mmol) でゆっくりと処理した。次に反応混合物を、塩化メチレン (1 0 mL) 中のシクロペンチルメタノール (1 0 . 0 0 g 、 9 9 . 8 mmol) の溶液を滴加して処理した。得られた反応混合物を 2 5 に温め、それを 4 時間攪拌した。次に反応混合物を水 (5 0 mL) で希釈し、反応混合物を更に塩化メチレン (3 × 2 0 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下、2 5 で濃縮した。得られた固体をペンタン (4 × 5 0 mL) で洗浄し、シリカゲルプラグで濾過した。濾液を真空下、2 5 で濃縮して、ヨードメチルシクロペンタン (1 8 . 4 8 g 、 8 8 %) を、澄明で無色の液体として得た：EI - HRMS m / e C₆H₁₁I (M⁺) の計算値 2 0 9 . 9 9 0 6 、実測値 2 0 9 . 9 9 1 1 。

30

【 0 1 6 6 】

クロロホルム (1 8 0 mL) 中の三塩化アルミニウム (5 4 . 9 g 、 4 1 2 mmol) の溶液を、アルゴン下、0 に冷却し、次にクロロホルム (1 8 0 mL) 中のクロロオキシ酢酸メチルの溶液を滴加して処理した。反応混合物を 0 で 3 0 分間攪拌し、次にクロロホルム (1 8 0 mL) 中の 2 - クロロチオアニソール (3 9 . 4 g 、 2 4 7 mmol) の溶液を滴加して処理した。反応混合物は赤色に変化した。得られた反応混合物を 2 5 に温め、それを 4 時間攪拌した。次に反応混合物を、氷 (7 0 0 mL) にゆっくりと注いだ。得られた黄色の混合物を 1 5 分間攪拌し、次にセライトで濾過して、アルミニウム塩を除去した。次に濾液を塩化メチレン (3 × 5 0 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 × 5 0 mL) で洗浄した。次に有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、(3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - オキシ - 酢酸メチルエステル (3 6 . 4 g 、 6 0 %) を、明黄色の油状物として得た：EI - HRMS m / e C₁₀H₉ClO₃S (M⁺) の計算値 2 4 3 . 9 9 6 1 、実測値 2 4 3 . 9 9 5 8 。

40

【 0 1 6 7 】

トルエン (1 2 0 mL) 中の (3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - オキシ - 酢酸メチルエステル (6 1 . 7 g 、 2 5 2 mmol) の溶液を 5 0 で加熱した。次にこの加熱した溶液を、温度を 6 0 未満に保持するように注意しながら、3 M 水酸化ナトリ

50

ウム水溶液 (1 0 5 mL、 3 1 3 mmol) を滴下漏斗により滴加して処理した。添加が完了したとき、反応混合物を 5 0 で更に 1 . 5 時間攪拌し、その間に、黄色の沈殿物が形成し始めた。この後、加熱体を取り外し、温かい溶液を、濃塩酸 (1 0 . 6 mL、 2 9 0 mmol) を滴加して処理した。得られた反応混合物を 2 5 に冷却し、次に 2 5 で 1 6 時間攪拌した。固体を濾過し、次に水 (5 0 mL) 及びトルエン (5 0 mL) で洗浄した。固体を吸引により 1 時間乾燥させ、次に高真空デシケーターで乾燥させて、(3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - オキソ - 酢酸 (5 7 . 2 2 g、 9 8 %) を白色の固体として得た：融点 1 6 6 (分解) ; F A B - H R M S m / e $C_9H_7ClO_3S (M+N_a)^+$ の計算値 2 5 2 . 9 7 0 2、実測値 2 5 2 . 9 7 0 0。

【 0 1 6 8 】

機械式攪拌機を備えた反応フラスコに、ヒドラジン水和物 (8 . 5 mL、 2 7 3 mmol) を充填した。ヒドラジン水和物を - 5 0 に冷却し、次に (3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - オキソ - 酢酸 (1 2 . 6 g、 5 4 . 6 mmol) で一度に処理した。発熱が続き温度が上昇した。次に、得られた乳白色の混合物を 8 0 に加熱した。8 0 に達した後、加熱体を取り外し、次に反応混合物を水酸化カリウム (2 . 0 9 g、 3 1 . 7 mmol) で一度に処理した。発熱を観察した。次に反応温度が 8 0 に再び下がるまで、反応を 2 5 で攪拌した。この時点で、水酸化カリウム (2 . 0 9 g、 3 1 . 7 mmol) を更に加えた。再び、発熱が観察され、得られた反応混合物を再び 8 0 に冷却した。8 0 になった時、3 回目の水酸化カリウム (2 . 0 9 g、 3 1 . 7 mmol) を反応混合物に加えた。更なる発熱が観察され、再び 8 0 に冷却した後、水酸化カリウム (2 . 0 9 g、 3 1 . 7 mmol) の 4 回目最後の部分を加えた。この時点で、発熱体を加え、反応混合物を 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。得られた均質な反応混合物を 2 5 に冷却し、次に水 (1 2 mL) で希釈した。次に反応混合物を、追加の水 (1 2 mL) 及びジエチルエーテル (4 0 mL) ですすぎながら、分液漏斗に移した。層を分離し、水層をフラスコに移した。有機層を水 (2 x 1 5 mL) で抽出した。水層を合わせ、ヘプタン (2 0 mL) で処理し、得られた反応混合物を激しく攪拌した。次にこの攪拌した溶液を、温度を氷浴で 5 0 以下に保持しながら、濃塩酸 (2 6 mL) で 3 0 分間かけて滴加により処理した。濁った懸濁液が形成され、この懸濁液を 2 5 で 3 時間攪拌した。形成された固体を濾過により回収し、次に 1 N 塩酸水溶液 (2 x 6 mL)、ヘプタン (1 x 1 2 mL) 及びヘプタン / ジエチルエーテル (1 5 mL、 4 : 1) の溶液で順次洗浄した。得られた固体を、高真空下で乾燥させて、(3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - 酢酸 (1 0 . 4 8 g、 8 9 %) を、オフホワイトの固体として得た：融点 1 0 5 . 6 ~ 1 0 8 . 4 ; E I - H R M S m / e $C_9H_9ClO_2S (M^+)$ の計算値 2 1 6 . 0 0 1 2、実測値 2 1 6 . 0 0 2 2。

【 0 1 6 9 】

アセトン (6 5 mL) 中の (3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - 酢酸 (1 0 . 4 8 g、 4 8 . 4 mmol) と炭酸カリウム (2 0 . 1 g、 1 4 5 . 1 mmol) との混合物を、- 1 0 に冷却した。次に、淡黄色のスラリーを、温度を - 1 0 未満に保持しながら、トリメチルアセチルクロリド (6 . 2 5 mL、 5 0 . 8 mmol) の滴加により処理した。得られた反応混合物を - 1 0 で 1 5 分間攪拌し、次に 0 に温め、それを 1 0 分間攪拌した。反応混合物を - 1 0 に再冷却し、次に (1 R , 2 R) - (-) - プソイドエフェドリン (1 1 . 9 9 g、 7 2 . 5 mmol) で処理して、発熱が生じた。反応混合物を - 1 0 で 1 0 分間攪拌し、次に 2 5 に温め、それを 1 時間攪拌した。その後、薄層クロマトグラフィー分析により反応が完了したことを示した。次に反応混合物を水 (5 0 mL) でクエンチし、次に酢酸エチル (1 x 1 0 0 mL) で抽出した。有機層を水 (2 x 4 0 mL) で洗浄した。水層を合わせ、酢酸エチル (2 x 5 0 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗物質を酢酸エチル (4 5 mL) 及びヘキサン (8 0 mL) から再結晶させて、2 - (3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - N - [2 (R) - ヒドロキシ - 1 (R) - メチル - 2 (R) - フェニル - エチル] - N - メチル - アセトアミド (1 3 . 7 5 g、 7 8 %) を、明黄色の固体として得た：融点 1 1 1 . 5 ~ 1 1 2 . 9 ; F A B - H R M S m / e $C_{19}H_{22}ClNO_2$

S (M + H)⁺の計算値 364.1138、実測値 364.1142。

【0170】

テトラヒドロフラン (90 mL) 中の 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザン (17.9 mL、85 mmol) の溶液を、-78 に冷却し、次にヘキサン (33.9 mL、79.3 mmol) 中の n - ブチルリチウム 2.34 M 溶液で処理した。反応混合物を -78 で 15 分間攪拌し、次に温度を -65 未満に保持しながら、テトラヒドロフラン (90 mL) 中の 2 - (3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - N - [2 (R) - ヒドロキシ - 1 (R) - メチル - 2 (R) - フェニル - エチル] - N - メチル - アセトアミド (13.75 g、37.8 mmol) の溶液でゆっくりと処理した。得られた黄 - 橙色の反応混合物を -78 で 15 分間攪拌し、次に 0 に温め、それを 20 時間攪拌した。次に反応混合物を -78 に再冷却し、次に 1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2 (1H) - ピリミジノン (9.6 mL、79.3 mmol) 中のヨードメチルシクロペンタン (11.9 g、56.7 mmol) の溶液で処理した。得られた反応混合物を -78 で 30 分間攪拌し、次に 25 に温め、それを 16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、次に飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 × 100 mL) で洗浄した。次に、水層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (1 × 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。次に、得られた物質を酢酸エチルに再溶解した。この有機相を 10% 硫酸水溶液 (2 × 100 mL) 及び 10% 重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗物質を酢酸エチル / ヘキサンから再結晶化させて、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [2 (R) - ヒドロキシ - 1 (R) - メチル - 2 (R) - フェニル - エチル] - N - メチル - プロピオンアミド (11.36 g、67%) を、明黄色の固体として得た：融点 113.8 ~ 117.6 ; FAB - HRMS m/e C₂₅H₃₂ClNO₂S (M - H)⁺の計算値 444.1764、実測値 444.1765。

【0171】

ジオキサン (45 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [2 (R) - ヒドロキシ - 1 (R) - メチル - 2 (R) - フェニル - エチル] - N - メチル - プロピオンアミド (11.36 g、25.5 mmol) の溶液を、9 N 硫酸水溶液 (28 mL) で処理した。次に、得られた反応混合物を 105 で 16 時間加熱した。次に反応混合物を氷浴で 0 に冷却し、生成物を水 (200 mL) を加えて沈殿させた。沈殿物を、最初濁っていた上澄みが澄明で明黄色になるまで、0 で攪拌した。固体を濾取し、吸引により乾燥させた。固体物質を、温水酢酸 (15 mL) に溶解し、温溶液を水 (10 mL) で処理して、結晶化を開始した。混合物を 25 に冷却し、次に追加量の水 (20 mL) で処理した。25 で 1 時間攪拌した後、固体を濾過により回収した。固体を五酸化リンを用いた高真空デシケーターで乾燥させて、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (7.46 g、98%) を、白色の固体として得た：融点 116.9 ~ 119.2 ; EI - HRMS m/e C₁₅H₁₉ClO₂S (M)⁺の計算値 298.0794、実測値 298.0804。

【0172】

ギ酸 (10 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (15.68 g、52.5 mmol) のスラリーを、0 に冷却し、次に 30% 過酸化水素水溶液 (30 mL) で処理した。得られた溶液を 25 に温め、それを 16 時間攪拌した。生成物が、水 (120 mL) の添加により沈殿した。固体を濾取し、水で洗浄し、吸引により乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、50 / 50 ヘキサン / 酢酸エチル + 1% 酢酸) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メチルスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (13.93 g、80%) を、白色の固体として得た：融点 123.9 ~ 126.2 ; FAB - HRMS m/e C₁₅H₁₉ClO₄S (M + H)⁺の

計算値 331.0771、実測値 331.0776。

【0173】

1, 4 - ジオキサン (8.3 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - シアノピラジン (500.0 mg、4.162 mmol) の溶液を、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (305.1 mg、2.497 mmol)、N, N, N, N - テトラメチルエチレンジアミン (241.8 mg、2.081 mmol) 及びジ - tert - ブチルジカルボナート (2.9 mL、12.49 mmol) で処理した。反応を 25 で 20 時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40M、シリカ、10% 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、5 - [[ビス[(1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]]アミノ] - 2 - ピラジンカルボニトリルを、白色の固体として得た：融点 67 ~ 68 ; (ES)⁺ - HRMS m/e C₁₅H₂₀N₄O (M + Na)⁺ の計算値 343.1377、実測値 343.1379。

10

【0174】

ジメチルスルホキシド (5.8 mL) 中の 5 - [[ビス[(1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]]アミノ] - 2 - ピラジンカルボニトリル (305.7 mg、0.954 mmol) の溶液を、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (333.8 mg、4.804 mmol) 及びピペリジン (0.50 mL、5.050 mmol) で処理した。反応を 25 で 50 分間攪拌し、次に酢酸エチル (100 mL) と水 (50 mL) に分配した。有機層を水 (50 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40L、シリカ、25% 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、5 - [[ビス[(1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]]アミノ] - N - ヒドロキシ - 2 - ピラジンカルボキシミドアミドを、白色の固体 (186.2 mg、55%) として得た：融点 185 ~ 186 ; (ES)⁺ - HRMS m/e C₁₅H₂₃N₅O₅ (M + H)⁺ の計算値 354.1772、実測値 354.1775。

20

【0175】

ピリジン (2 mL) 中の 5 - [[ビス[(1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]]アミノ] - N - ヒドロキシ - 2 - ピラジンカルボキシミドアミド (77.0 mg、0.218 mmol) の溶液を、9 - フルオレニルメチルククロホルメート (68.0 mg、0.263 mmol) で 25 にて処理した。反応混合物を 25 で 45 分間攪拌した。次に反応混合物を、酢酸エチル、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で希釈した。混合物を振とうし、分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、1/9 ~ 1/1 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、所望の 5 - [[ビス[(1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]]アミノ] - N - [[[(9H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ]カルボニル]オキシ] - 2 - ピラジンカルボキシミドアミドを得た。この物質を、塩化メチレン (0.5 mL) に溶解した。溶液を 0 に冷却し、次にトリフルオロ酢酸 (0.16 mL、2.077 mmol) で処理した。反応混合物を 0 で 30 分間、25 で 30 分間攪拌した。次に反応混合物を追加のトリフルオロ酢酸 (1.0 mL、12.99 mmol) で処理し、25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を更にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL、12.99 mmol) で処理し、25 で 2 時間攪拌した。次に反応混合物を、塩化メチレンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で 3 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、次に高真空下で乾燥させて、5 - アミノ - N - [[[(9H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ]カルボニル]オキシ] - 2 - ピラジンカルボキシミドアミド (36.7 mg、44.9%) を、白色の固体として得た：LRMS m/z C₂₀H₁₇N₅O₃ (M + H)⁺ = 376。

30

40

【0176】

塩化メチレン (2 mL) 中の 2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (140.0 mg、0.423 mmol) の溶液を、0 に冷却し、次に N, N - ジメチルホルムアミド (1 滴) で、続いて塩化オキサリル (0.08 mL、0.917 mmol) で処理した。反応混合物を 0 で 30 分間、次に 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、油状物を得た。塩化メチレン (2 mL) 中

50

のこの油状物の溶液を、0 に冷却し、次にテトラヒドロフラン (2 mL) 中の 5 - アミノ - N - [[[(9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ] カルボニル] オキシ] - 2 - ピラジンカルボキシミドアミド (210 mg、約 0.45 mmol) 及びピリジン (0.04 mL、0.495 mmol) のスラリーで処理し、続いて前記スラリーのテトラヒドロフラン (1 mL) すすぎ液によって反応混合物に入れた。得られた橙色の反応混合物を、ピリジン (0.04 mL、0.495 mmol) で処理し、次に 0 で 30 分間、25 で 22 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、1/4 ~ 1/1 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、(R) - 3 - クロロ - (シクロペンチルメチル) - N - [2 - [[[[(9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ] カルボニル] オキシ] - アミノ] イミノエチル] - 5 - ピラジニル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼンアセトアミド (151.9 mg、52.2%) を、オフホワイトの泡状物として得た：LRMS m/z C₃₅H₃₄ClN₅O₆S (M+H)⁺ = 688。

【0177】

ピリジン (2 mL) 中の (R) - 3 - クロロ - (シクロペンチルメチル) - N - [2 - [[[[(9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ] カルボニル] オキシ] - アミノ] イミノエチル] - 5 - ピラジニル] - 4 - (メチルスルホニル) ベンゼンアセトアミド (130.0 mg、0.189 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (0.26 mL、1.865 mmol) で処理し、25 で 2 時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈した。有機層を、0.1 N 塩酸水溶液で、続いて硫酸銅 (II) 水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ 2/1 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (42.1 mg、47.8%) を、白色の固体として得た：融点 117 ~ 121 ; (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₀H₂₄ClN₅O₄S (M+H)⁺ の計算値 466.1311、実測値 466.1302。

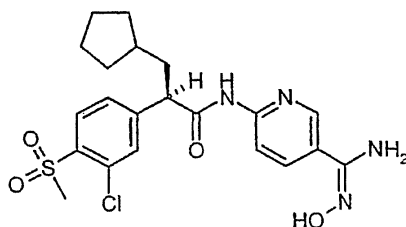
【0178】

実施例 2

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【0179】

【化 45】



【0180】

0 に冷却した塩化メチレン (10 mL) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (1 滴) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 のように調製した、300 mg、0.91 mmol) の溶液を、塩化メチレン (0.52 mL、1.04 mmol) 中の塩化オキサリル 2.0 M 溶液で処理した。反応を 0 で 30 分間撹拌した。この時点で、反応を真空下で濃縮して、明黄色の油状物を得た。次に残渣を、テトラヒドロフラン (5 mL) 及びピリジン (0.37 mL、4.5 mmol) 中の 2 - アミノ - 5 - シアノピリジン (216 mg、1.80 mmol) の溶液で処理した。次に反応を 25 で 16 時間撹拌した。この時点で、反応を水 (15 mL) で希釈し、塩化メ

チレン (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー (FLASH 12M、シリカ、70 / 30 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (53 mg、86 %) を、無色の油状物として得た：(ES)⁺ - HRMS m/e C₂₁H₂₂ClN₃O₃S (M + H)⁺ の計算値 432.1143、実測値 432.1147。

【0181】

エタノール (1 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - (5 - シアノ - ピリジン - 2 - イル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (74 mg、0.17 mmol) の溶液を、ヒドロキシカルバミド塩酸塩 (14 mg、0.21 mmol) 及び炭酸ナトリウム (9 mg、0.08 mmol) で処理した。次に溶液を 70 で 1.5 時間加熱し、その後、生成物が溶液に沈殿した。得られた固体を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (N - ヒドロキシカルバミドイル) - ピリジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (27 mg、34 %) を、白色の固体として得た：(ES)⁺ - HRMS m/e C₂₁H₂₅ClN₄O₄S (M + H)⁺ の計算値 465.1358、実測値 465.1362。

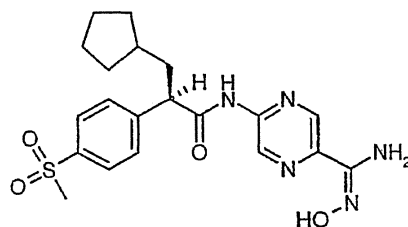
【0182】

実施例 3

3 - シクロペンチル - 2 (R) - N - [5 - (N - ヒドロキシカルバミドイル) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド

【0183】

【化 46】



【0184】

テトラヒドロフラン (250 mL) 中の 4 - (メチルチオ)フェニル酢酸 (50 g、272 mmol) の混合物を、新たに粉末にした炭酸カリウム (93.8 g、679 mmol) で処理した。大変穏やかな発熱が続き、得られた白色の懸濁液を 25 ~ 26 で 30 分間撹拌した。次に反応混合物を -10 に冷却し、トリメチルアセチルクロリド (35.5 mL、285 mmol) で 30 分間かけて処理した。添加が完了した後、次に反応混合物を -10 ~ -5 で 30 分間撹拌し、次に反応混合物の温度を -10 ~ -4 の間に保持しながら、(1R, 2R) - (-) - プソイドエフェドリン (59.5 g、353 mmol) で少量ずつ 15 分間かけて処理した。次に反応混合物を -7 ~ 0 で 3 時間撹拌した。次に反応混合物を水 (150 mL) を加えて、0 でクエンチした。10 分間激しく撹拌した後、トルエン (150 mL) を加え、反応混合物を 5 分間撹拌した。有機層を分離し、水 (2 × 100 mL) で洗浄した。合わせた水層をトルエン (1 × 50 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を、1 N 硫酸水溶液 (1 × 200 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 × 200 mL) 及び水 / 飽和塩化ナトリウム水溶液 (1 : 1、1 × 50 mL) の溶液で順次洗浄した。次に得られた有機層を真空下で濃縮して、白色の固体を得た。この白色の固体を高真空下 (0.4 mmHg) で一晩乾燥させて、粗 N - [2 (R) - ヒドロキシ - 1 (R) - メチル - 2 (R) - フェニル - エチル] - N - メチル - 2 - (4 - メチルスルファニル - フェニル) - アセトアミド (82.8 g、高速液体クロマトグラフィー分析により純度 92.6 %) を得た。この物質をトルエン (225 mL) に還流下、溶解した。冷蔵庫で週末にかけて放

置した後、得られた結晶質物質を濾過により回収し、冷トルエン（3 × 35 mL）で洗浄し、高真空下で乾燥させて、N - [2（R） - ヒドロキシ - 1（R） - メチル - 2（R） - フェニル - エチル] - N - メチル - 2 - （4 - メチルスルファニル - フェニル） - アセトアミド（66.1 g、73.1%）を、白色の結晶として得た：融点112 ~ 113；高速液体クロマトグラフィー分析により純度99.6%。高速液体クロマトグラフィー条件は、下記の通りである：

カラム： E S S i、3 μ、5 × 150 mm
 移動相： ヘプタン中30%テトラヒドロフラン 1 mL/分
 検知： U V、259 nm
 保持時間： 20 分間

10

【0185】

テトラヒドロフラン（400 mL）中の1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサメチルジシラザン（98.4 mL、457 mmol）の溶液を、-20 に冷却し、次にヘキサン（182 mL、418 mmol）中のn - ブチルリチウム2.29 M溶液で、温度を-20 ~ -15 に保持しながら、35分間かけて処理した。反応混合物を-20 で30分間攪拌し、次にテトラヒドロフラン（500 mL）中のN - [2（R） - ヒドロキシ - 1（R） - メチル - 2（R） - フェニル - エチル] - N - メチル - 2 - （4 - メチルスルファニル - フェニル） - アセトアミド（66.1 g、201 mmol）で、温度を-20 ~ -15 に保持しながら、50分間かけて処理した。得られた黄色の溶液を、0 で30分間攪拌し、次に1, 3 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2（1H） - ピリミジノン（51 mL、418 mmol）とヨードメチルシクロペンタン（実施例1と同様にして調製した、50.6 g、239 mmol）との予め混合した溶液で、30分間かけて処理した。得られた反応混合物を0 で4時間攪拌した。この時点で反応混合物をトルエン（400 mL）に注いだ。有機相を、水/飽和塩化ナトリウム水溶液（1：1、1 × 1000 mL）の溶液、水/飽和塩化ナトリウム水溶液（1：2、1 × 1000 mL）の溶液、1 M硫酸水溶液（1 × 800 mL）、水（1 × 200 mL）及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（1 × 1000 mL）で、順次洗浄した。得られた有機層を真空下で濃縮して、粗3 - シクロペンチル - N - [2（R） - ヒドロキシ - 1（R） - メチル - 2（R） - フェニル - エチル] - N - メチル - 2（R） - （4 - メチルスルファニル - フェニル） - プロピオンアミドを、黄色の油状残渣（高速液体クロマトグラフィー分析により98.5% de）として得た。この物質を酢酸エチル（70 mL）に溶解し、続いてヘキサン（200 mL）で処理した。溶液を週末にかけて冷蔵庫で保存した。得られた固体を濾過により回収し、冷ヘキサン（約 - 10、3 × 30 mL）で洗浄し、次に高真空下で乾燥させて、3 - シクロペンチル - N - [2（R） - ヒドロキシ - 1（R） - メチル - 2（R） - フェニル - エチル] - N - メチル - 2（R） - （4 - メチルスルファニル - フェニル） - プロピオンアミド（48.8 g、59%）を、白色の固体として得た：融点82 ~ 84；高速液体クロマトグラフィー分析により100%。合わせた濾液とウオッシュを真空下で濃縮し、残渣（34.4 g）を薄層クロマトグラフィー用シリカゲル（2 ~ 25 μ、70 g）のプラグの上に置いた。次にシリカゲルプラグを、ヘキサン/酢酸エチル（4：1、1.5 L）の溶液で洗浄し、合わせた有機物を真空下で濃縮した。得られた淡黄色の油状物を酢酸エチル（35 mL）に溶解し、続いてヘキサン（100 mL）で処理した。溶液を冷蔵庫に一晚保存した。得られた固体を濾過により回収し、冷ヘキサン（約 - 10、3 × 25 mL）で洗浄し、高真空下で乾燥させて、3 - シクロペンチル - N - [2（R） - ヒドロキシ - 1（R） - メチル - 2（R） - フェニル - エチル] - N - メチル - 2（R） - （4 - メチルスルファニル - フェニル） - プロピオンアミド（17.3 g、20.9%）を、白色の固体として得た：融点83 ~ 85；高速液体クロマトグラフィー分析により99.6% de。これらの2つの生成物を合わせて、所望のジアステレオマー、3 - シクロペンチル - N - [2（R） - ヒドロキシ - 1（R） - メチル - 2（R） - フェニル - エチル] - N - メチル - 2（R） - （4 - メチルスルファニル - フェニル） - プロピオンアミド（66.1 g、79.9%）を、白色の固体として得た。高速液体クロマトグラフィー条件は、下記の通りである：

20

30

40

50

カラム： E S Si、3 μ 、5 \times 150 mm
 移動相： ヘプタン中20%テトラヒドロフラン 1 mL/分
 検知： UV、259 nm
 保持時間： 9.2分(望ましくないジアステレオマー)及び14.4分(所望のジアステレオマー)

【0186】

ジオキサン(8 mL)中の3-シクロペンチル-N-[2(R)-ヒドロキシ-1(R)-メチル-2(R)-フェニル-エチル]-N-メチル-2(R)-(4-メチルスルファニル-フェニル)-プロピオンアミド(4.00 g、9.72 mmol)の溶液を、9 N 硫酸水溶液(7.7 mL)で処理した。2相の混合物を加熱還流して、均質な無色の溶液を得た。16時間加熱還流した後、反応混合物を氷水浴で5に冷却し、次に水(20 mL)を滴加して、生成物を沈殿させた。得られた懸濁液を氷水冷却を用いて1時間攪拌した後、固体を濾過により回収し、水(4 \times 10 mL)で洗浄し、吸引により乾燥させて、粗3-シクロペンチル-2R-(4-メチルスルファニル-フェニル)-プロピオン酸(2.57 g、96.6%、キラル高速液体クロマトグラフィー分析により96.3% ee)を、明黄褐色の固体として得た。この物質を、氷酢酸(5 mL)に還流下で溶解し、次に水(1 mL)で処理して、結晶化を開始した。加熱浴を取り外し、次に水(4 mL)を懸濁液に滴加して結晶化を完了した。混合物を周囲温度に冷却した。1時間攪拌後、固体を濾過により回収した。固体を酢酸/水(1:1, 10 mL)の溶液及び水(4 \times 10 mL)で洗浄し、次に乾燥させて、3-シクロペンチル-2(R)-(4-メチルスルファニル-フェニル)-プロピオン酸(2.24 g、87.2%)を、白色の固体として得た：融点75~76；キラル高速液体クロマトグラフィー分析により96.4% ee。キラル高速液体クロマトグラフィーの条件は下記の通りである：

カラム： キラルpaK AS、5 μ 、5 \times 250 mm
 移動相： ヘキサン中の6%イソプロパノール+0.1% TFA 0.5 mL/分
 検知： UV、259 nm
 保持時間： 13.2分(所望のR-異性体)及び17.1分(S-異性体)

【0187】

ギ酸(18.9 mL)中の3-シクロペンチル-2(R)-(4-メチルスルファニル-フェニル)-プロピオン酸(50.03 g、189.21 mmol)の溶液を0に冷却し、次に30%過酸化水素水溶液(58 mL、567.64 mmol)でゆっくりと処理した。得られた反応混合物を0で1時間攪拌し、次に25に温め、それを3時間攪拌した。反応混合物を0に再冷却し、次に飽和重亜硫酸ナトリウム水溶液(500 mL)でゆっくりとクエンチした。沈殿物が形成された。得られた懸濁液を0で1時間攪拌し、次に固体を濾過した。固体を冷水(4 \times 700 mL)で洗浄し、吸引により乾燥させて、3-シクロペンチル-2(R)-(4-メタンスルホニルフェニル)-プロピオン酸を、クリーム色の固体として得た：融点138~140；EI-HRMS m/e C₁₅H₂₀O₄S(M⁺)の計算値296.1082、実測値296.1080。

【0188】

無水塩化メチレン(35 mL)中のトリフェニルホスフィン(5.75 g、21.7 mmol)の溶液を、N-プロモスクシンイミド(3.86 g、21.7 mmol)で、アルゴン下、0で処理した。混合物を0で15分間攪拌し、次に3-シクロペンチル-2(R)-(4-メタンスルホニルフェニル)-プロピオン酸(4.95 g、16.7 mmol)で処理した。次に得られた混合物を25に10分間温めた。この後、2-アミノ-5-プロモピラジン(5.81 g、33.4 mmol)を加え、続いてピリジン(5.5 mL、68.0 mmol)をゆっくりと加えた。この混合物を25で3時間攪拌し、その時点で、反応を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、1 N塩酸水溶液(150 mL)、10%炭酸カリウム水溶液(100 mL)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(250 mL)で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー(FLASH 75S、シリカ、2.5%~5%勾配 酢酸エチル/塩化メチレン)に付し

て、2(R)-(4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-5-プロモ-ピラジン-2-イル-プロピオンアミド(6.12g、81%)を、明黄色の固体として得た。

【0189】

無水N,N-ジメチルホルムアミド(30mL)中の2(R)-(4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-5-プロモ-ピラジン-2-イル-プロピオンアミド(6.11g、13.5mmol)、シアン化カリウム(2.27g、33.8mmol)、ヨウ化銅(I)(6.43g、33.8mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(320mg、0.27mmol)、及び18-クラウン-6(365mg、1.37mmol)の溶液を、アルゴン下、150℃で加熱した。4時間後、混合物を25℃に冷却した。混合物を約1/2の容量になるまで濃縮し、次にクロロホルム(700mL)を加えて、銅塩が沈殿した。混合物をセライトパッドで濾過し、塩を温かいクロロホルム(2×100mL)で洗浄した。次に濾液を真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー(F LASH 75S、シリカ、0%~35%勾配 酢酸エチル/ヘキサン)に付して、2(R)-(4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-5-シアノ-ピラジン-2-イル-プロピオンアミド(4.49g、83%)を、明黄色の固体として得た：融点229~231℃；(ES)⁺-HRMS m/e C₂₀H₂₃N₄O₃S₂(M+H)⁺の計算値399.1486、実測値399.1488。

【0190】

pH=7 緩衝液/エタノール(40mL)中の2(R)-(4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-5-シアノ-ピラジン-2-イル-プロピオンアミド(1.00g、2.51mmol)と塩酸ヒドロキシルアミン(219mg、3.15mmol)との混合物を、70℃で加熱した。17時間後、混合物を25℃に冷却し、次に真空下濃縮した。混合物を酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、逆相高速液体クロマトグラフィー(C-18、アセトニトリル/水、0.1% トリフルオロ酢酸、40%~80%アセトニトリル勾配)により精製し、生成物含有画分を真空下で濃縮し、凍結乾燥して、3-シクロペンチル-2(R)-N-[5-(N-ヒドロキシカルバミイミドイル)-ピラジン-2-イル]-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-プロピオンアミド(740mg、68%)を、オフホワイトの固体として得た：融点223℃(分解)；(ES)⁺-HRMS m/e C₂₀H₂₆N₅O₄S(M+H)⁺の計算値432.1700、実測値432.1706。

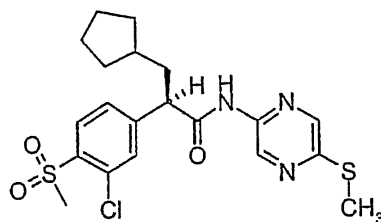
【0191】

実施例4

2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-(5-メチルスルファニル-ピラジン-2-イル)-プロピオンアミド

【0192】

【化47】



【0193】

N,N-ジメチルホルムアミド(144mL)中のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(3.32g、2.87mmol)と2-アミノ-5-プロモピラジン(5.00g、28.73mmol)との混合物を、95%ナトリウムチオメトキシド(4.24g、57.47mmol)で処理した。得られた反応混合物を60℃で10時間加熱した。反応混合物を25℃に冷却し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液(500mL)に注いだ。

生成物を酢酸エチル（ 5×200 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（ 1×200 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（Merck Silica gel 60、 $230 \sim 400$ メッシュ、 30% 酢酸エチル／ヘキサン）に付して、5 - メチルスルファニル - ピラジン - 2 - イルアミン（ 1.66 g、 40.9% ）を、橙色の固体として得た：融点 $65 \sim 67$ ； E I - H R M S m/e $C_5H_7N_3S$ (M^+) の計算値 141.0361 、実測値 141.0357 。

【0194】

塩化メチレン（ 15 mL）中の 2（R） - （3 - クロロ - 4 - メタンシルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸（実施例 1 と同様にして調製した、 2.34 g、 7.08 mmol）及び N, N - ジメチルホルムアミド（ 5 滴）の溶液を、 0 に冷却した。次に反応混合物を塩化オキサリル（ 1.24 mL、 14.16 mmol）で処理した。反応混合物を 0 で 15 分間、次に 25 で 2 時間撹拌した。次に溶液を真空下で濃縮し、黄色の半固体を塩化メチレン（ 8 mL）に溶解した。得られた溶液を、塩化メチレン（ 5 mL）及びピリジン（ 0.86 mL、 10.6 mmol）中の 5 - メチルスルファニル - ピラジン - 2 - イルアミン（ 1.0 g、 7.08 mmol）の溶液に、添加漏斗を介して 0 で滴加した。反応混合物を 0 で 2 時間、次に 25 で一晩撹拌した。反応混合物を 1 N クエン酸水溶液（ 10 mL）でクエンチし、 10 分間撹拌した。次に反応を、水（ 50 mL）、塩化メチレン（ 100 mL）、及び 1 N クエン酸水溶液（ 25 mL）で希釈した。層を分離し、次に有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（ 50 mL）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（ 50 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー（FLASH 40M、シリカ、 25% 酢酸エチル／ヘキサン）に付して、不純な生成物を得た。Biotage クロマトグラフィー（FLASH 40M、シリカ、 50% 酢酸エチル／ヘキサン）により再精製して、2（R） - （3 - クロロ - 4 - メタンシルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - N - （5 - メチルスルファニル - ピラジン - 2 - イル） - プロピオンアミド（ 1.75 g、 54% ）を、白色の泡状物として得た：融点 $65 \sim 70$ （泡状物 - ゲル状物）； (E S)⁺ - H R M S m/e $C_{20}H_{24}ClN_3O_3S_2$ ($M+H$)⁺ の計算値 454.1021 、実測値 454.1026 。

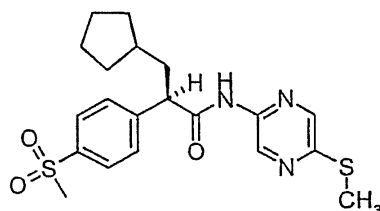
【0195】

実施例 5

3 - シクロペンチル - 2（R） - （4 - メタンシルホニル - フェニル） - N - （5 - メチルスルファニル - ピラジン - 2 - イル） - プロピオンアミド

【0196】

【化 48】



【0197】

塩化メチレン（ 10 mL）中の 3 - シクロペンチル - 2（R） - （4 - メタンシルホニル - フェニル） - プロピオン酸（実施例 3 と同様にして調製した、 1.21 g、 4.07 mmol）及び N, N - ジメチルホルムアミド（ 5 滴）の溶液を、 0 に冷却した。次に反応混合物を塩化オキサリル（ 0.53 mL、 6.10 mmol）で処理し、得られた反応混合物を 0 で 1 時間撹拌した。次に溶液を真空下で濃縮し、橙 - 褐色ゲル状物を塩化メチレンに溶解した。得られた溶液を、塩化メチレン（ 10 mL）及びピリジン（ 0.36 mL、 4.48 mmol）中の 5 - メチルスルファニル - ピラジン - 2 - イルアミン（実施例 4 と同様にして調製した、 0.58 g、 4.07 mmol）の溶液に、添加漏斗を介して 0 で滴加した。反応混合物を 0 で 30 分間撹拌し、次に 25 に温め、それを 3 時間撹拌した。反応混合物

を 1 N クエン酸水溶液 (1 0 mL) でクエンチし、 1 5 分間撹拌した。次に反応を酢酸エチル (7 5 mL) 及び 1 N クエン酸水溶液 (5 0 mL) で希釈した。層を分離し、次に有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 0 mL) 、水 (5 0 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (5 0 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40M、シリカ、 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、 3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - (5 - メチルスルファニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (0 . 8 6 4 g、 5 1 %) を、白色の泡状物として得た：融点 7 1 ~ 7 7 (泡状物 ~ ゲル状物) ; (E S) ⁺ - H R M S m / e C₂₀H₂₅N₃O₃S₂ (M + H) ⁺ の計算値 4 2 0 . 1 4 1 0、実測値 4 2 0 . 1 4 1 5。

10

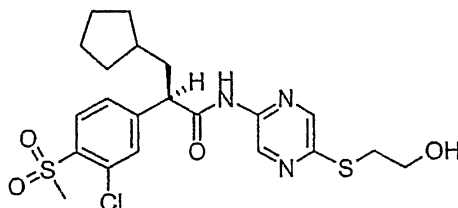
【 0 1 9 8 】

実施例 6

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【 0 1 9 9 】

【 化 4 9 】



20

【 0 2 0 0 】

無水塩化メチレン (1 1 0 mL) 中のトリフェニルホスフィン (8 . 5 7 g、 3 2 . 6 mmol) の撹拌した溶液を、 N - プロモスクシンイミド (5 . 8 0 g、 3 2 . 6 mmol) で、窒素下、 0 で処理した。 1 5 分後、 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、 9 . 0 0 g、 2 7 . 2 mmol) を反応に加えた。混合物を 2 5 に温めた。 2 5 で 1 0 分間撹拌した後、反応を 2 - アミノ - 5 - プロモピラジン (7 . 9 2 g、 4 5 . 6 mmol) で、続いてピリジン (8 . 7 9 mL、 1 0 8 . 8 mmol) で処理した。混合物を 2 5 で 1 . 5 時間撹拌した。この時点で、反応を塩化メチレンで希釈し、次に 1 N 塩酸水溶液 (2 0 0 mL) で、続いて 1 0 % 炭酸カリウム水溶液 (1 0 0 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、 7 0 ~ 2 3 0 メッシュ、 3 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、 N - (5 - プロモ - ピラジン - 2 - イル) - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (1 0 . 0 2 g、 7 6 %) を、白色の泡状物として得た：融点 7 7 ~ 8 2 (泡状物 ~ ゲル状物) ; (E S) ⁺ - H R M S m / e C₁₉H₂₁BrClN₃O₃S (M + H) ⁺ の計算値 4 8 6 . 0 2 4 9、実測値 4 8 6 . 0 2 5 5。

30

40

【 0 2 0 1 】

無水 N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 5 mL) 中の N - (5 - プロモ - ピラジン - 2 - イル) - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (9 4 mg、 0 . 1 9 mmol) 、メルカプトエタノール (0 . 0 3 1 mL、 0 . 4 4 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 1 1 mg、 0 . 0 9 7 mmol) との混合物を、密封管中で 1 2 0 にて加熱した。 3 時間後、混合物を 2 5 に冷却し、水で希釈し、次にジエチルエーテルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ、 5 5 % 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル

50

- N - [5 - (2 - ヒドロキシ - エチルスルファニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (58 mg、62%) を、明褐色の泡状物として得た：融点 78 ~ 81 ; (E S) ⁺ - H R M S m / e C₂₁H₂₇ClN₃O₄S₂ (M + H) ⁺ の計算値 484 . 1126、実測値 484 . 1131。

【 0202 】

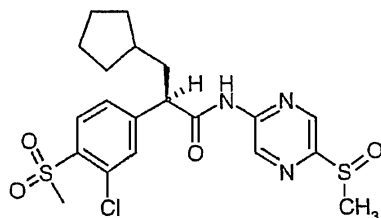
実施例 7

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルフィニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド

【 0203 】

【 化 50 】

10



【 0204 】

テトラヒドロフラン (3 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (実施例 4 と同様にして調製した、0 . 20 g、0 . 441 mmol) の溶液を、水 (1 . 5 mL) 中のメタ過ヨウ素酸ナトリウム (0 . 189 g、0 . 882 mmol) の溶液に、滴加した。得られた反応混合物を 25 で 72 時間撹拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、次に残渣をクロロホルム (25 mL) で希釈した。有機層を水 (25 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、67% 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、2 (R) - 3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタン - スルフィニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (96 mg、46%) を、白色の泡状物として得た：融点 88 ~ 95 (泡状物 ~ ゲル状物) ; (E S) ⁺ - H R M S m / e C₂₀H₂₄ClN₃O₄S₂ (M + H) ⁺ の計算値 470 . 0970、実測値 470 . 0976。

20

30

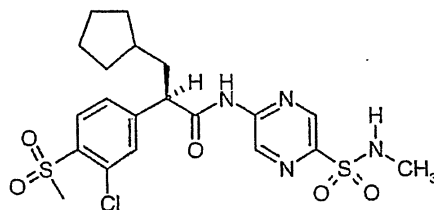
【 0205 】

実施例 8

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファモイル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド

【 0206 】

【 化 51 】



40

【 0207 】

塩化メチレン (5 . 6 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルフィニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (実施例 7 と同様にして調製した、0 . 30 g、0 . 65 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸無水物 (0 . 40 mL、2 . 83 mmol) で処理した。得られた反応混合物を 90 分間加熱還流した。反応を 25 に冷却し、次に真空下で濃縮して、トリフルオロ - 酢酸 5 - [2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シ

50

クロペンチルプロピオニルアミノ〕 - ピラジン - 2 - イル - スルファニルメチルエステルを得て、それを更に精製しないで使用した。

【 0 2 0 8 】

メタノール (2 . 5 mL) 及びトリエチルアミン (2 . 5 mL、 1 7 . 9 mmol) 中の粗トリフルオロ - 酢酸 5 - [2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - イル - スルファニルメチルエステル (0 . 3 7 g、粗物質の 0 . 6 5 mmol に基づく) の溶液を、 2 5 で 2 時間攪拌し、次に反応混合物を真空下で濃縮した。得られた橙色の油状物を塩化メチレン (1 0 mL) に溶解し、次に 0 . 5 M 塩酸水溶液 (1 0 mL) で洗浄した。水層を塩化メチレン (3 × 3 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メルカプトピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミドを、橙色の固体として得て、それを更に精製しないで使用した。

【 0 2 0 9 】

アセトニトリル (6 . 5 mL) 中の粗 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メルカプト - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (0 . 2 9 g、粗物質の 0 . 6 5 mmol に基づく) の溶液を、粉末硝酸カリウム (0 . 1 9 2 g、 1 . 9 0 mmol) で、次に塩化スルフリル (0 . 1 5 0 mL、 1 . 8 7 mmol) で処理した。得られた溶液を 2 5 で 1 5 分間攪拌し、その時点で、低分解能質量分析法により、溶液中の所望の粗生成物、 5 - [2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - スルホニルクロリドの存在が示された。この溶液の 1 / 2 の容量に、テトラヒドロフラン (0 . 6 5 mL、 1 . 3 0 mmol) 中のメチルアミン 2 . 0 M 溶液を充填し、 2 5 で 5 分間攪拌し、その時点で沈殿物が形成された。得られた反応混合物を塩化メチレン (1 5 mL) で希釈し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 mL) 及び 1 N クエン酸水溶液 (1 0 mL) で洗浄した。合わせた水層を塩化メチレン (2 × 5 mL) で逆抽出した。次に合わせた有機層を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、 7 5 % 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、不純な生成物を得た。不純な生成物を、逆相高速液体クロマトグラフィー (C - 1 8、アセトニトリル / 水、 0 . 1 % トリフルオロ酢酸、 5 0 % ~ 1 0 0 % アセトニトリル勾配) により再精製した。生成物含有画分を、真空下で濃縮し、凍結乾燥して、 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファモイル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (1 5 mg、総収量約 9 %) を、黄色のガム状物として得た： (E S) ⁺ - H R M S m / e C₂₀H₂₅ClN₄O₅S₂ (M + M a) ⁺ の計算値 5 2 3 . 0 8 4 7、実測値 5 2 3 . 0 8 5 4。

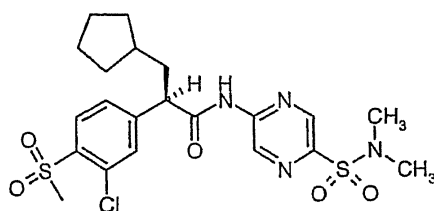
【 0 2 1 0 】

実施例 9

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルスルファモイル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド

【 0 2 1 1 】

【 化 5 2 】



【 0 2 1 2 】

塩化メチレン (3 . 6 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルフィニル - ピラジン - 2 - イル) -

プロピオンアミド（実施例 7 と同様にして調製した、199.9 mg、0.42 mmol）の溶液を、トリフルオロ酢酸無水物（0.25 mL、1.77 mmol）で処理した。得られた反応混合物を 90 分間加熱還流した。反応混合物を 25 に冷却し、次に真空下で濃縮して、トリフルオロ - 酢酸 5 - [2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - イル - スルファニルメチルエステルを、黄色の粗泡状物（291.3 mg、121%）として得た。この物質を更に精製しないで使用した。

【 0 2 1 3 】

メタノール（1.7 mL）及びトリエチルアミン（1.6 mL、11.48 mmol）中の粗トリフルオロ - 酢酸 5 - [2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - イル - スルファニルメチルエステル（240.7 mg、粗物質の 0.42 mmol に基づく）の溶液を、25 で 3 時間攪拌し、次に反応混合物を真空下で濃縮した。得られた橙色の油状物を、塩化メチレン（11 mL）に溶解し、次に 0.5 M 塩酸水溶液（10 mL）で洗浄した。水層を塩化メチレン（3 × 3 mL）で逆抽出した。次に合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メルカプト - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミドを、赤 - 橙色の粗固体（289.1 mg、155%）として得た。この物質を更に精製しないで使用した。

【 0 2 1 4 】

アセトニトリル（4.4 mL）中の粗 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メルカプト - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド（187.1 mg、粗物質の 0.42 mmol に基づく）を、粉末硝酸カリウム（125.1 mg、1.24 mmol）で、次に塩化スルフリル（0.100 mL、1.24 mmol）で処理した。得られた溶液を 25 で 30 分間攪拌し、その時点で、低分解能質量分析法により、溶液中の所望の粗生成物、5 - [2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - スルホニルクロリドの存在が示された。この溶液に、テトラヒドロフラン（0.85 mL、1.70 mmol）中のジメチルアミン 2.0 M 溶液を充填した。反応混合物を 25 で一晩攪拌し、次にテトラヒドロフラン（0.21 mL、0.42 mmol）中のジメチルアミン 2.0 M 溶液の追加のアリコートで充填した。得られた反応混合物を 25 で 5 ~ 6 時間攪拌し、次にテトラヒドロフラン（0.21、0.42 mmol）中のジメチルアミン 2.0 M 溶液の最終アリコートで処理した。反応混合物を 25 で一晩攪拌し、低分解能質量分析法でモニターした。得られた反応混合物を酢酸エチル（10 mL）で希釈し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液（10 mL）で洗浄した。水層を酢酸エチル（10 mL）で逆抽出した。合わせた有機層を 1 N クエン酸水溶液（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、シリカゲル（Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ）に入れた。Biota クロマトグラフィー（FLASH 40S、シリカ、40% 酢酸エチル / ヘキサン）に付して不純な生成物を得た。不純な生成物を、逆相高速液体クロマトグラフィー（C - 18、アセトニトリル / 水、0.1% トリフルオロ酢酸、50% ~ 100% アセトニトリル勾配）により再精製した。生成物を含む画分を真空下で濃縮し、凍結乾燥して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルスルファモイル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド（44.6 mg、総収率 20%）を、明黄色の固体として得た：融点 100.2 ; (ES) ⁺ - HRMS m / e C₂₁H₂₇ClN₄O₅S₂ (M + H) ⁺ の計算値 515.1184、実測値 515.1189。

【 0 2 1 5 】

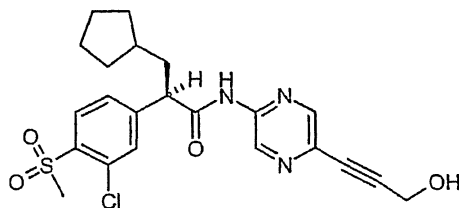
実施例 10

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ヒドロキシ - プロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオン

アミド

【 0 2 1 6 】

【 化 5 3 】



【 0 2 1 7 】

トルエン（6 mL）中の N - （ 5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル ） - 2 （ R ） - （ 3 - クロロ - 4 - メタンサルホニル - フェニル ） - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド（実施例 6 と同様にして調製した、486 mg、1 mmol）及びプロパルギルアルコール（84 mg、1.5 mmol）の溶液を、ヨウ化銅（I）（19.2 mg、0.10 mmol）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（36 mg、0.05 mmol）及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン（2 mL）で処理した。得られた混合物を 25 で 1 時間攪拌し、次に 60 に 1 時間加熱した。この時点で、反応を真空下で濃縮した。残渣を 1 N 塩酸水溶液から酢酸エチルに抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、1 : 1 酢酸エチル / ヘキサン）に付して、2（R） - （3 - クロロ - 4 - メタンサルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - N - [5 - （ 3 - ヒドロキシ - プロパ - 1 - イニル ） - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド（275 mg、57 %）を、淡黄色の固体として得た：（ES）⁺ - HRMS m / e C₂₂H₂₄ClN₃O₄S（M + H）⁺の計算値 462.1249、実測値 462.1252。

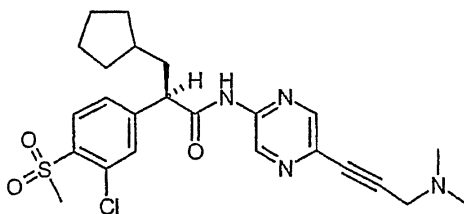
【 0 2 1 8 】

実施例 11

2（R） - （ 3 - クロロ - 4 - メタンサルホニル - フェニル ） - 3 - シクロペンチル - N - [5 - （ 3 - ジメチルアミノ - プロパ - 1 - イニル ） - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【 0 2 1 9 】

【 化 5 4 】



【 0 2 2 0 】

トルエン（6 mL）中の N - （ 5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル ） - 2 （ R ） - （ 3 - クロロ - 4 - メタンサルホニル - フェニル ） - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド（実施例 1 と同様にして調製した、486 mg、1.0 mmol）及び 1 - ジメチルアミノ - 2 - プロピン（830 mg、10.0 mmol）の溶液を、N, N - ジイソプロピルエチルアミン（1.5 mL）、ヨウ化銅（I）（19.2 mg、0.10 mmol）及びジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（36.0 mg、0.05 mmol）で処理した。得られた反応混合物を 25 で 24 時間攪拌した。この時点で、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を水から塩化メチレンに抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、4 / 1 酢酸エチル / メタノール）に付して、2（R） - （ 3 - クロロ - 4 - メタンサルホニル - フェニル ） - 3 - シクロペンチル - N - [5 - （ 3 - ジメチルアミノ - プロパ - 1 - イニル ） - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド（360 mg、74 %）を、淡褐色の

固体として得た：(ES)⁺ - HRMS m/e C₂₄H₂₉ClN₄O₃S (M + H)⁺の計算値489.1722、実測値489.1725。

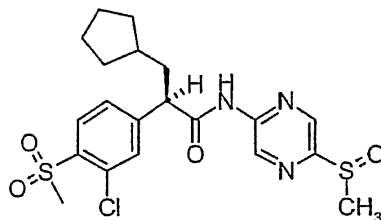
【0221】

実施例12

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルホニルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - プロピオンアミド

【0222】

【化55】



10

【0223】

90 に加熱した溶融アセトアミド(2.36 g、40.0 mmol)の溶液を、5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン(2.0 g、9.85 mmol)、メタンスルホンアミド(2.81 g、29.55 mmol)及び炭酸カリウム(3.43 g、24.8 mmol)との混合物で処理した。得られた混合物を急いで145 にした。得られた溶液を145 で30分間撹拌した。この時点で反応を25 に冷却し、次に水(8 mL)で処理した。この溶液を0 に冷却し、次に溶液のpHがpH = 8に調整されるまで、1 N塩酸水溶液で処理した。得られた沈殿物を濾過により除去した。濾液を、1 N塩酸水溶液を加えてpH = 4に調整した。得られた沈殿物を回収し、真空下で濃縮して、N - (6 - ニトロ - ピリジン - 3 - イル - メタンスルホンアミド(1.46 g、68%)を、白色の固体として得た：融点187 ~ 189 ; (ES)⁻ - HRMS m/e C₆H₇N₃O₄S (M - H)⁻の計算値216.0084、実測値216.0085。

20

【0224】

メタノール(8.3 mL)中のN - (6 - ニトロ - ピリジン - 3 - イル) - メタンスルホンアミド(298 mg、1.37 mmol)の溶液を、水(1 mL)中の塩化アンモニウム(154 mg、2.88 mmol)の溶液で処理した。この溶液を25 で5分間撹拌した。この時点で、亜鉛末(879 mg、13.44 mmol)を反応に加えた。次に得られた反応混合物を3時間加熱還流した。この時点で、反応混合物を25 に冷却し、次にセライトパッド(90 / 10 塩化メチレン/メタノールウオッシュ)で濾過した。濾液を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(Merck Silica gel 60、230 ~ 400メッシュ、90 / 10 塩化メチレン/メタノール)に付して、N - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - メタンスルホンアミド(196.3 mg、76.4%)を、赤みを帯びた褐色の油状物として得た：EI - HRMS m/e C₆H₉N₃O₂S (M⁺)の計算値184.0415、実測値184.0415。

30

【0225】

塩化メチレン中の2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸(実施例1と同様にして調製した、224 mg、0.67 mmol)の溶液を0 に冷却し、次に塩化メチレン(0.37 mL、0.74 mmol)中の塩化オキサリル2.0 M溶液及びN, N - ジメチルホルムアミドの数滴で処理した。反応混合物を0 で10分間、25 で20分間撹拌した。次に反応混合物を、テトラヒドロフラン(3.38 mL)中のN - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - メタンスルホンアミド(190 mg、1.01 mmol)及びピリジン(0.08 mL、1.01 mmol)の溶液で処理した。この溶液を25 で18時間撹拌した。この時点で、反応を真空下で濃縮した。残渣を、塩化メチレン(50 mL)に溶解し、有機層を1 N塩酸水溶液(1 × 100 mL)及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液(1 × 100 mL)で連続して洗浄した。次に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(Merck Si

40

50

lica gel 60、230～400メッシュ、75/25 酢酸エチル/ヘキサン)に付して、2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-(5-メタンスルホニルアミノ-ピリジン-2-イル)-プロピオンアミド(34.4mg、10.2%)を、明黄褐色の固体として得た：融点146～150；EI-HRMS m/e $C_{21}H_{26}ClN_3O_5S_2(M+H)^+$ の計算値500.1075、実測値500.1081。

【0226】

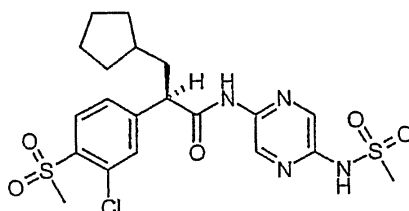
実施例13

2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-(5-メタンスルホニルアミノ-ピラジン-2-イル)-プロピオンアミド

10

【0227】

【化56】



【0228】

90 に加熱した溶融アセトアミド(1.58g、26.7mmol)の溶液を、2-プロモ-5-ニトロピラジン(1.34g、6.58mmol)、メタンスルホンアミド(1.88g、19.7mmol)及び炭酸カリウム(2.30g、16.6mmol)との混合物で処理した。得られた混合物を急いで145 にした。得られた溶液を145 で30分間撹拌した。この時点で反応を25 に冷却し、次に水(4mL)で処理した。この溶液を0 に冷却し、次に、溶液のpHがpH=8に調整されるまで、1N塩酸水溶液で処理した。この溶液を木炭で処理し、セライトパッド(90/10 塩化メチレン/メタノールウオッシュ)で濾過した。濾液を分配し、水層を90/10 塩化メチレン/メタノールの溶液で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(Merck Silica gel 60、230～400メッシュ、酢酸エチル)に付して、N-(5-ニトロ-ピラジン-2-イル)-メタンスルホンアミド(583.9mg、40.6%)を、黄色の固体として得た：融点204～207；EI-HRMS m/e $C_5H_6N_4O_4S(M+H)^+$ の計算値219.0183、実測値219.0185。

20

30

【0229】

メタノール(26.8mL)中のN-(5-ニトロ-ピラジン-2-イル)-メタンスルホンアミド(583.9mg、2.67mmol)の溶液を、水(2mL)中の塩化アンモニウム(300.6mg、5.62mmol)の溶液で処理した。この溶液を25 で5分間撹拌した。この時点で反応を垂鉛末(1.71g、26.2mmol)で処理した。得られた混合物を2時間加熱還流した。この時点で反応を25 に冷却し、シリカゲルパッド(90/10 塩化メチレン/メタノールウオッシュ)で濾過した。濾液を真空下で濃縮して、N-(5-アミノ-ピラジン-2-イル)-メタンスルホンアミド(548.8mg、100%)を、暗褐色のガムとして得た：EI-HRMS m/e $C_5H_8N_4O_2S(M+H)^+$ の計算値189.0441、実測値189.0442。

40

【0230】

0 に冷却した塩化メチレン(14.6mL)中の2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-プロピオン酸(実施例1と同様にして調製した、482mg、1.45mmol)の溶液を、塩化メチレン(0.80mL、1.60mmol)中の塩化オキサリル2.0M溶液及びN,N-ジメチルホルムアミドの数滴で処理した。反応混合物を0 で10分間、25 で30分間撹拌した。次に反応混合物を、テトラヒドロフラン(7.29mL)中のN-(5-アミノ-ピラジン-2-イル)-メタンスル

50

ホンアミド (5.48 g, 29.1 mmol) 及びピリジン (0.24 mL, 29.1 mmol) の溶液で処理した。この溶液を 25℃ で 18 時間撹拌した。この時点で、反応を真空下で濃縮した。残渣を、塩化メチレン (50 mL) に溶解し、1 N 塩酸水溶液 (1 × 100 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 × 100 mL) で連続して洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、95 / 5 塩化メチレン / メタノール) に付して、2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルホニルアミノ - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (43.0 mg, 5.9%) を、オフホワイトの固体として得た：融点 108 ~ 110℃ ; EI - HRMS m/e C₂₀H₂₅ClN₄O₅S₂ (M + H)⁺ の計算値 501.1028、実測値 501.1031。

10

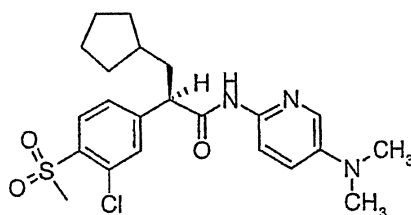
【0231】

実施例 14

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - プロピオンアミド

【0232】

【化 57】



20

【0233】

密封管装置に、エタノール (5.0 mL, 28.0 mmol) 中の 2 - ブロモ - 5 - ニトロピリジン (1.02 g, 5.02 mmol) 及びジメチルアミン 5.6 M 溶液を充填した。得られた溶液を 90℃ で 3 日間加熱し、0℃ に冷却し、次にアセトン及び酢酸エチルで希釈した。白色の固体を濾過により除去し、濾液をシリカゲル (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ) に吸収させた。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、33 ~ 75% 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、ジメチル - (6 - ニトロ - ピリジン - 3 - イル) - アミン (0.64 g, 76%) を、濃黄色の固体として得た：融点 199.8 ~ 220.5℃ ; EI - HRMS m/e C₇H₉N₃O₂ (M⁺) の計算値 167.0695、実測値 167.0697。

30

【0234】

エタノール (4.5 mL) 中のジメチル - (6 - ニトロ - ピリジン - 3 - イル) - アミン (0.64 g, 3.83 mmol) の溶液を、10% パラジウム担持活性炭 (203 mg) で処理した。反応混合物を、水素ガス (風船) の陽圧下で 25℃ にて撹拌し、そして大気圧下で一晩撹拌した。次に触媒をセライトパッドを通して濾取し、セライトパッドをエタノールで十分に洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、N⁵, N⁵ - ジメチル - ピリジン - 2, 5 - ジアミン (493.6 mg, 94%) を、暗赤 - 紫色の油状物として得た：EI - HRMS m/e C₇H₁₁N₃ (M⁺) の計算値 137.0953、実測値 137.0957。

40

【0235】

塩化メチレン (5.0 mL) 中の 2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、701 mg, 2.12 mmol) の溶液を、0℃ に冷却した。次に反応混合物を、塩化オキサリル (0.43 mL, 4.93 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (4 滴) で処理した。反応混合物を 0℃ で撹拌し、次に 5 時間かけて 25℃ にゆっくりと温めた。次に溶液を真空下で濃縮し、黄色のスラリーを塩化メチレン (3 mL) に溶解した。得られた溶液を、塩化メチレン (5 mL) 及びピリジン (0.3 mL) 中の N⁵, N⁵ - ジメチル - ピリジン - 2, 5 - ジアミン (287 mg, 2.09 mmol) の溶液に、添加漏斗を介して 0℃ で滴加した。反応混

50

合物を 0 で攪拌し、次に 25 に一晩温めた。次に反応混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチル (75 mL) 及び 1 N クエン酸水溶液 (75 mL) で処理した。層を分離した。水層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (75 mL) で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル (50 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液 (75 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40M、シリカ、33 ~ 50 % 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、2 (R) - (3 - クロロメタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (0.67 g、70 %) を、白色の泡状物として得た：融点 166.2 (泡状物 ~ ゲル状物) ; (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₂H₂₈ClN₃O₃S (M + H)⁺ の計算値 450.1613、実測値 450.1618。

10

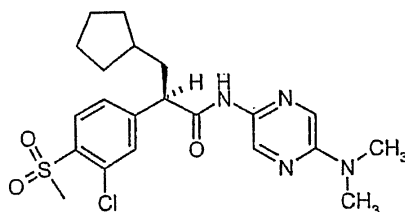
【0236】

実施例 15

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノ - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド

【0237】

【化58】



20

【0238】

密封管装置に、2 - ブロモ - 5 - ニトロピリジン (1.89 g、9.27 mmol)、水 (6.5 mL) 及び水 (2.2 mL、17.5 mmol) 中のジメチルアミンの 40 % 溶液を充填した。得られた溶液を 110 で一晩加熱した。次に溶液を 0 に冷却し、沈殿物が形成された。沈殿物を濾過により単離して、ジメチル - (6 - ニトロ - ピラジン - 3 - イル) - アミン (1.28 g、82 %) を、黄褐色 - 黄色の粉末として得た：融点 221.4 ~ 222.7 ; EI - HRMS m/e C₆H₈N₄O₂ (M⁺) の計算値 168.0647、実測値 168.0648。

30

【0239】

エタノール (90 mL) 中のジメチル - (6 - ニトロ - ピラジン - 3 - イル) - アミン (1.27 g、7.55 mmol) の溶液を、10 % パラジウム担持活性炭 (0.40 g) で処理した。反応混合物を、水素ガス (風船) の陽圧下で 25 にて攪拌し、そして大気圧下で一晩攪拌した。次に触媒をセライトパッドで濾取し、セライトパッドをエタノールで十分に洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、得られた黒 - 橙色の固体を石油エーテルで粉砕して、N⁵, N⁵ - ジメチル - ピラジン - 2, 5 - ジアミン (0.78 g、75 %) を、黒色の固体として得た：融点 71.5 ~ 74.2 ; EI - HRMS m/e C₆H₁₀N₄ (M⁺) の計算値 138.0905、実測値 138.0903。

40

【0240】

塩化メチレン (6 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、276.1 mg、0.83 mmol) の溶液を、0 に冷却した。次に反応混合物を塩化オキサリル (0.37 mL、4.15 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (2 滴) で処理した。反応混合物を 0 で攪拌し、次に 25 に 2 時間かけてゆっくりと温めた。次に溶液を真空下で濃縮し、黄色のスラリーを塩化メチレン (4 mL) 及びピリジン (0.5 mL) に溶解した。次にこの溶液を、塩化メチレン (2 mL) 中の N⁵, N⁵ - ジメチル - ピラジン - 2, 5 - ジアミン (114.9 mg、0.83 mmol) の溶液で、添加漏斗を介して 0 で滴加して処理し、続いて塩化メチレン (2 × 0.5 mL) で迅速にすすいだ。反応混合物を 0 で攪拌し、

50

次に 25 に 2.5 時間かけて温めた。次に反応混合物を水 (1 mL) でクエンチし、酢酸エチル (250 mL) で希釈した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (210 mL)、水 (210 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (210 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、炭素を脱色し、セライトパッドで濾過し、真空下で濃縮してセライトパッドを通した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、33% 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、2(R) - (3 - クロロメタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメチルアミノ - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (0.189 g、50%) を、明黄色の泡状物として得た：融点 93.3 ~ 97.7 (泡状物 ~ ゲル状物)；(ES)⁺ - HRMS m/e C₂₁H₂₇ClN₄O₃S (M + H)⁺ の計算値 451.1565、実測値 451.1567。

10

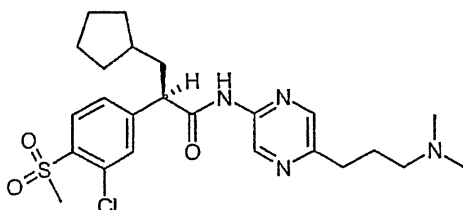
【0241】

実施例 16

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【0242】

【化 59】



20

【0243】

メタノール (20 mL) 中の 2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ジメチルアミノ - プロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (実施例 11 と同様に調製した、190 mg、0.389 mmol) の溶液を、10% パラジウム担持活性炭 (65 mg) で処理した。得られた反応混合物を、水素ガス (風船) の陽圧下、一晚撹拌した。この時点で、触媒をセライトパッドで濾過して除去し、濾液を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、1/1 塩化メチレン/メタノール) に付して、2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ジメチルアミノ - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (120 mg、63%) を、固体として得た：(ES)⁺ - HRMS m/e C₂₄H₃₃ClN₄O₃S (M + H)⁺ の計算値 493.2035、実測値 493.2041。

30

【0244】

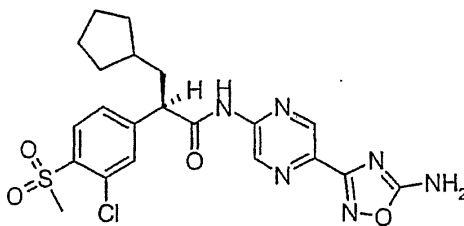
実施例 17

N - [5 - (5 - アミノ - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - 2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド

40

【0245】

【化 60】



【0246】

50

N - シアノピペリジン (2.5 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (実施例 1 と同様にして調製した、7.00 g、15.02 mmol) の混合物を、密封管中で 130 ° にて 1.5 時間加熱した。混合物を 25 ° に冷却し、次に無水窒素流下、一晚濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、60 % 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、N - [5 - (5 - アミノ - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (2.74 g、37 %) を、オフホワイトの固体として得た：融点 262 ~ 264 ° ; (ES) ⁺ - HRMS m / e C₂₁H₂₃ClN₆O₄S₂ (M + Na) ⁺ の計算値 513.1082、実測値 513.1088。

10

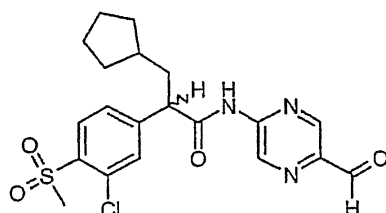
【 0247 】

実施例 18

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ホルミル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド

【 0248 】

【 化 61 】



20

【 0249 】

圧力管中の無水 N , N - ジメチルホルムアミド (9.5 mL) 中の N - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (実施例 6 と同様にして調製、5.73 g、11.8 mmol)、ヨウ化カリウム (2.2 g、13.0 mmol)、18 - クラウン - 6 (0.62 g、2.4 mmol)、トリエチルアミン (4.2 mL、29.5 mmol)、ジフェニルプロピルホスフィン (81 μL、0.35 mmol) 及び酢酸パラジウム (II) (80 mg、0.35 mmol) との混合物を、一酸化炭素下、65 psi で 25 ° にて 30 分間撹拌した。この時点で、反応をトリヘキシルシラン (8.42 mL、23.6 mmol) で処理し、一酸化炭素下、65 psi で 110 ° にて 4 時間撹拌した。次に反応混合物を 25 ° に冷却し、酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3 × 50 mL) 及び水 (3 × 50 mL) で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、70 ~ 230 メッシュ、ヘキサン中の酢酸エチル 10 % ~ 70 % 30 分間で) に付して、ラセミ化 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ホルミル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (1.53 g、30 %) を白色の固体として得た。

30

【 0250 】

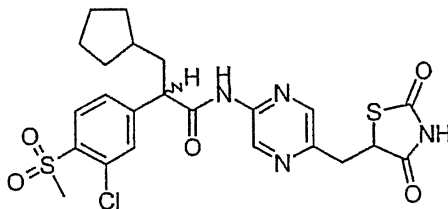
実施例 19

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2, 4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イルメチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【 0251 】

40

【化 6 2】



【0 2 5 2】

無水エタノール（5 mL）中の 2 - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - N - （5 - ホルミル - ピラジン - 2 - イル） - プロピオンアミド（実施例 18 と同様に調製した、44 mg、0.1 mmol）、2,4 - チアゾリジンジオン（18 mg、0.15 mmol）、ピペリジン（2 μ L、0.02 mmol）及び安息香酸（1.2 mg、0.01 mmol）の溶液を、一晩加熱還流した。反応混合物を 25 に冷却し、次に真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、0% ~ 60% 酢酸エチル / ヘキサン）に付して、2 - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - N - [5 - （2,4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル） - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド（40 mg、75%）を、白色の固体として得た：LC - MS m / e = 535 (MH⁺)。

10

【0 2 5 3】

無水トルエン（12 mL）中の 2 - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - N - [5 - （2,4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イリデンメチル） - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド（150 mg、0.28 mmol）、2,6 - ジメチル - 1,4 - ジヒドロ - ピリジン - 3,5 - ジカルボン酸ジエチルエステル（92.5 mg、0.37 mmol）及びシリカゲル（450 mg）の懸濁液を、90 で 12 時間加熱した。次に反応混合物を 25 に冷却し、次に酢酸で pH = 2 に酸性化した。シリカゲルを濾過により除去し、少量のメタノールで洗浄した。次に生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、10% ~ 70% 酢酸エチル / ヘキサン）に付して、2 - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - N - [5 - （2,4 - ジオキソ - チアゾリジン - 5 - イルメチル） - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド（86.5 mg、57%）を、白色の固体として得た：LC - MS m / e = 537 (MH⁺)。

20

30

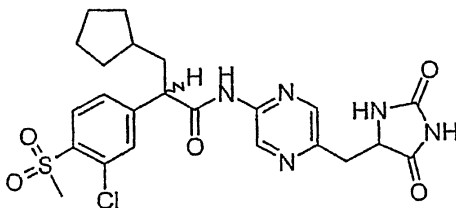
【0 2 5 4】

実施例 20

2 - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - N - [5 - （2,5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イルメチル） - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【0 2 5 5】

【化 6 3】



40

【0 2 5 6】

無水エタノール（30 mL）中の 2 - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - N - （5 - ホルミル - ピラジン - 2 - イル） - プロピオンアミド（実施例 18 と同様に調製した、217 mg、0.5 mmol）、ヒダントイン（75 mg、0.75 mmol）、ピペリジン（10 μ L、0.10 mmol）及び安息香酸（6.1 mg、0.

50

0.5 mmol) の溶液を、2 日間加熱還流した。反応混合物を 25℃ に冷却し、次に真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、10% ~ 65% 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イリデンメチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (8.4 mg、33%) を、白色の固体として得た: LC-MS $m/e = 518$ (MH^+)。

【0257】

エタノール (5 mL) 中の 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イリデンメチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (130 mg、0.25 mmol) の溶液を、10% パラジウム担持活性炭 (260 mg) で処理した。反応混合物を水素下 (65 psi)、25℃ で 2 日間撹拌した。次に触媒をセライトパッドで濾取し、セライトパッドをエタノールで充分洗浄した。濾液を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、80% ~ 100% 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イルメチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (20 mg、15%) を、白色の固体として得た: LC-MS $m/e = 520$ (MH^+)。

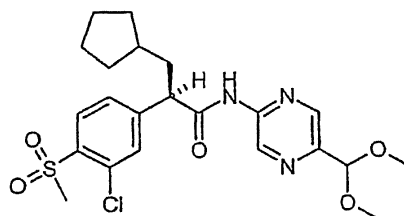
【0258】

実施例 21

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - 5 - ジメトキシメチル - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【0259】

【化 64】



【0260】

無水 N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 5 - メチルピラジン - 2 - カルボン酸 (1.38 g、10 mmol) の溶液を、ジメチルホルムアミド/ジメチルアセタール (5 mL) で処理した。得られた混合物を 90℃ で 1 時間、次に 125℃ で 2 時間加熱した。混合物を 25℃ に冷却し、次に水 (100 mL) に注いだ。この溶液を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (1 × 50 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (1 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた暗色の油状物をジエチルエーテル/ヘキサン (5/1) で粉砕して、5 - (2 - ジメチルアミノ - ビニル) - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1.3 g、63%) を、橙色の固体として得て、それを更に精製しないで使用した。

【0261】

メタノール (40 mL) 中の 5 - (2 - ジメチルアミノ - ビニル) - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (3.00 g、14.5 mmol) と過ヨウ素酸ナトリウム (9.09 g、43.5 mmol) との混合物を、水 (80 mL) を滴加して 0℃ で処理した。混合物を 0℃ で 30 分間、次に 25℃ で 30 分間撹拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) と酢酸エチル (50 mL) に分配した。水層を分離し、塩化ナトリウムで飽和した。次に水層を酢酸エチル (4 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、赤色の固体を得た。得られた固体を、トリメチルオルトギ酸 (15 mL) 及びメタノール (40 mL) と合わせ、次に p - トルエン

し、次に25 に冷却した。反応を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(50 mL)で洗浄した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(3 × 25 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、5 - ジメトキシメチル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル(2.26 g、73%)を、黄色の油状物として得て、それを更に精製しないで使用した。

【0262】

メタノール/テトラヒドロフラン/水(3:3:1、5 mL)中の5 - ジメトキシメチル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル(690 mg、3.26 mmol)の混合物を、水酸化カリウム(365 mg、6.52 mmol)で処理した。混合物を25 で2時間撹拌した。この時点で、反応を真空下で濃縮した。残渣をメタノール(3 × 5 mL)から濃縮し、次にN, N - ジメチルホルムアミド(30 mL)に懸濁した。この溶液をジフェニルホスホリルアジド(0.92 mL、4.24 mmol)で処理し、25 で5時間撹拌した。得られた均質な溶液を水(100 mL)に注ぎ、酢酸エチル(3 × 30 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(3 × 30 mL)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(1 × 30 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をベンジルアルコール(0.66 mL、6.54 mmol)に溶解し、93 で20分間加熱した。混合物を25 に冷却し、次にジエチルエーテル/ヘキサン(2:1)で粉砕して、(5 - ジメトキシメチルピラジン - 2 - イル) - カルバミン酸フェニルエステル(552 mg、56%)を、黄褐色の固体として得て、それを更に精製しないで使用した。

【0263】

エタノール(30 mL)中の(5 - ジメトキシメチルピラジン - 2 - イル) - カルバミン酸フェニルエステル(500 mg、2.2 mmol)の溶液を、10%パラジウム担持活性炭(212 mg)で処理した。反応容器を水素でフラッシュし、混合物を水素下(1 atm)、25 で1時間撹拌した。過剰水素を反応容器から排気し、混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を真空下で濃縮して、5 - ジメトキシピラジン - 2 - イルアミン(183 mg、76%)を、黄褐色の固体として得て、それを更に精製しないで使用した。

【0264】

塩化メチレン/トルエン(1:1、5 mL)中の2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸(実施例1と同様にして調製した、883 mg、2.67 mmol)及び塩化オキサリル(677 mg、5.34 mmol)の溶液を、N, N - ジメチルホルムアミド(2滴)で25 にて処理した。反応混合物を25 で2時間撹拌した。溶液を真空下で濃縮し、残渣をトルエン(5 mL)から3回濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(5 mL)に0 で懸濁し、次にテトラヒドロフラン(5 mL)中の5 - ジメトキシメチル - ピラジン - 2 - イルアミン(451 mg、2.67 mmol)とピリジン(0.216 mL、2.67 mmol)との混合物で5分間かけて処理した。この時点で、反応を25 に温め、それを18時間撹拌した。得られた混合物を酢酸エチル(50 mL)と希釈アンモニウム水溶液(50 mL)に分配した。有機層を分離した。有機層を、水(1 × 25 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(1 × 25 mL)、水(1 × 25 mL)、硫酸銅(II)水溶液(1 × 25 mL)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(1 × 25 mL)で順次洗浄した。次に有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(Merck Silica gel 60、230 ~ 400メッシュ、40% 酢酸エチル/ヘキサン)に付して、2 - (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニルフェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ジメトキシメチルピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド(890 mg、69%)を、淡黄色の泡状物として得た：(ES)⁺ - HRMS m/e C₂₂H₂₈ClN₃O₅S (M + H)⁺の計算値424.0729、実測値424.0733。

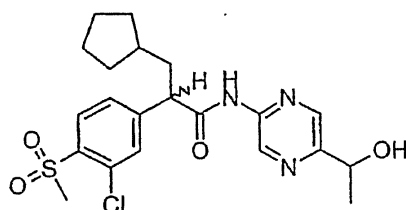
【0265】

実施例22

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [(5 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド

【 0 2 6 6 】

【 化 6 5 】



【 0 2 6 7 】

ジエチルエーテル (1 5 mL) 中の 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ホルミル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (実施例 1 8 と同様にして調製した、 2 1 8 mg、 0 . 5 mmol) の溶液を、ジエチルエーテル (0 . 3 5 mL、 1 . 0 5 mmol) 中の塩化メチルマグネシウム 3 . 0 M 溶液で、 0 にてゆっくりと処理した。添加完了後、反応混合物を 0 で 1 時間撹拌した。次に反応を 1 N 塩酸水溶液を滴加してクエンチした。次に反応を水 (2 5 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 5 0 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 × 2 0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ、 3 0 % ~ 7 0 %、酢酸エチル / ヘキサン) に付して、 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロ

10

20

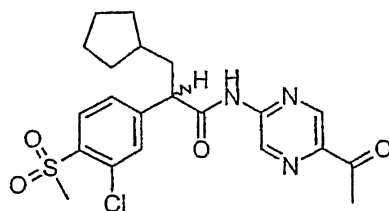
【 0 2 6 8 】

実施例 2 3

N - (5 - アセチル - ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド

【 0 2 6 9 】

【 化 6 6 】



30

【 0 2 7 0 】

クロロホルム (2 0 mL) 中の 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (1 - ヒドロキシ - エチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (実施例 2 2 と同様にして調製した、 1 0 0 mg、 0 . 2 2 mmol) の溶液を、二酸化マンガン (2 0 0 mg、 2 . 2 mmol) で処理した。反応混合物を 1 2 時間加熱還流した。この時点で、得られた固体を濾過により除去した。濾液を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ、 1 0 ~ 3 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、 N - (5 - アセチル - ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (9 0 mg、 9 0 %) を、白色の固体として得た： LC - MS m / e 4 5 0 (M H ⁺) 。

40

【 0 2 7 1 】

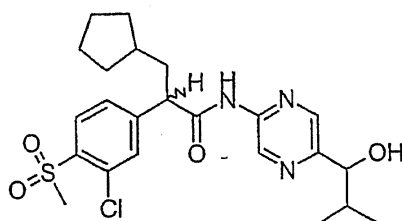
実施例 2 4

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

50

【 0 2 7 2 】

【 化 6 7 】



【 0 2 7 3 】

10

ジエチルエーテル (1 5 mL) 中の 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ホルミル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (実施例 1 8 と同様にして調製した、 2 1 8 mg、 0 . 5 mmol) の溶液を、ジエチルエーテル (1 . 5 mL、 3 . 0 mmol) 中の塩化イソプロピルマグネシウム 2 . 0 M 溶液で、 - 2 0 にてゆっくりと処理した。添加完了後、反応混合物を - 2 0 で 3 0 分間撹拌した。次に反応を水 (2 5 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 5 0 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 × 2 0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ、 2 0 % ~ 5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル - ピラジン - 2 - イル)] - プロピオンアミド (1 1 0 mg、 4 6 %) を、白色の固体として得た： LC - MS m / e 4 7 9 (M H ⁺)。

20

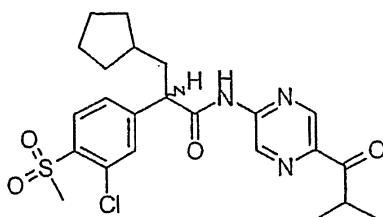
【 0 2 7 4 】

実施例 2 5

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - イソブチリル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド

【 0 2 7 5 】

【 化 6 8 】



30

【 0 2 7 6 】

クロロホルム (2 0 mL) 中の 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル - ピラジン - 2 - イル)] - プロピオンアミド (実施例 2 4 と同様にして調製した、 1 0 0 mg、 0 . 2 1 mmol) の溶液を、二酸化マンガン (3 0 0 mg、 3 . 3 mmol) で処理した。反応混合物を 1 2 時間加熱還流した。この時点で、得られた固体を濾過により除去した。濾液を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ、 1 0 % ~ 4 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - イソブチリル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (2 2 mg、 2 2 %) を、白色の固体として得た： LC - MS m / e 4 7 8 (M H ⁺)。

40

【 0 2 7 7 】

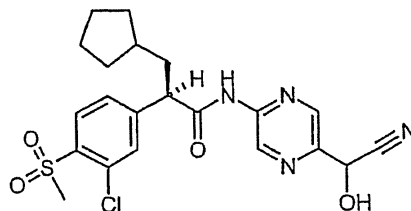
実施例 2 6

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - [5 - (シアノ - ヒドロキシ - メチル) - ピラジン - 2 - イル] - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド

【 0 2 7 8 】

50

【化 6 9】



【 0 2 7 9】

アセトン／水（20 mL、9：1）中の2-（R）-（3-クロロ-4-メタンスルホニルフェニル）-3-シクロペンチル-N-（5-ジメトキシメチルピラジン-2-イル）-プロピオンアミド（実施例21と同様にして調製した、740 mg、1.53 mmol）及びp-トルエンスルホン酸一水和物（80 mg、0.41 mmol）の溶液を、60℃で30分間加熱した。混合物を冷却し、次に酢酸エチル（100 mL）で希釈した。有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（1×30 mL）、水（1×30 mL）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（1×30 mL）で順次洗浄した。次に有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、淡黄色の泡状物を得た。得られた物質を、酢酸エチル／水（1：1、10 mL）の混合物に溶解し、0℃に冷却し、亜硫酸ナトリウム（69 mg、1.5 mmol）で処理した。得られた反応混合物を0℃で15分間撹拌した。この時点で、反応をシアン化ナトリウム（73 mg、1.5 mmol）で処理し、反応を0℃で30分間撹拌した。この時点で、混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液（50 mL）と酢酸エチル（50 mL）に分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（3×25 mL）で抽出した。合わせた有機層を、飽和塩化アンモニウム溶液（1×30 mL）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（1×30 mL）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（1×30 mL）で洗浄した。次に有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（Merck Silica gel 60、230～400メッシュ、50％ 酢酸エチル／ヘキサン）に付して、2-（R）-（3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル）-N-〔5-（シアノ-ヒドロキシ-メチル）-ピラジン-2-イル〕-3-シクロペンチル-プロピオンアミド（230 mg、32％）を、黄色の泡状物として得た：（ES）⁺-HRMS m/e C₂₁H₂₃C₁N₄O₄S（M+H）⁺の計算値463.1208、実測値463.1202。

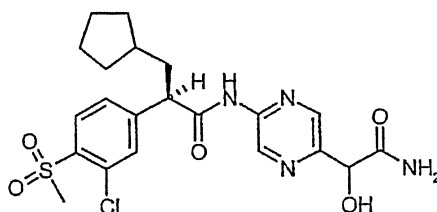
【 0 2 8 0】

実施例 27

N-〔5-（カルバモイル-ヒドロキシ-メチル）-ピラジン-2-イル〕-2-（R）-（3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル）-3-シクロペンチル-プロピオンアミド

【 0 2 8 1】

【化 7 0】



【 0 2 8 2】

ジメチルスルホキシド（6 mL）中の2-（R）-（3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル）-N-〔5-（シアノ-ヒドロキシ-メチル）-ピラジン-2-イル〕-3-シクロペンチル-プロピオンアミド（実施例26と同様にして調製した、100 mg、0.22 mmol）と炭酸カリウム（400 mg、2.9 mmol）との混合物を、0℃に冷却し、次に30％過酸化水素水溶液（2 mL）を滴加して処理した。反応を0℃で1時間撹拌した。得られた混合物を酢酸エチル（50 mL）と水（50 mL）に分配した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（3×25 mL）で抽出した。合わせた有機層を水（3×30 mL）及び飽和塩

化ナトリウム水溶液 (1 × 30 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、酢酸エチル) に付して、N - [5 - (カルバモイル - ヒドロキシ - メチル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (30 mg、28%) を、白色の固体として得た: (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₁H₂₅ClN₄O₅S (M + H)⁺ の計算値 481.1314、実測値 481.1307。

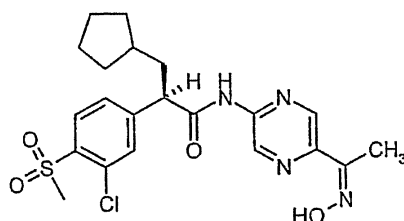
【0283】

実施例 28

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - (Z) - ヒドロキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【0284】

【化71】



【0285】

塩化メチレン (144 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - ブロモピラジン (10.00 g、57.47 mmol) 及びピリジン (5.6 mL、68.96 mmol) の溶液を、0 に冷却し、次にトリメチルアセチルクロリド (8.6 mL、68.96 mmol) でゆっくりと処理した。得られた反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次に 25 に温め、それを 18 時間攪拌した。この時点で、反応混合物は依然として出発材料の 2 - アミノ - 5 - ブロモピラジンを含有していた。反応混合物を追加の量のトリメチルアセチルクロリド (4.3 mL、34.48 mmol) で処理し、次に 25 で 4 時間攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮して塩化メチレンを除去した。得られた残渣を酢酸エチル (700 mL) で希釈した。有機層を 1 N 塩酸水溶液 (2 × 200 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (1 × 200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 65M、シリカ、10% 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、N - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (12.19 g、82%) を、白色の固体として得た: 融点 122 ~ 124 ; (ES)⁺ - HRMS m/e C₉H₁₂BrN₃O (M + H)⁺ の計算値 258.0237、実測値 258.0240。

【0286】

トルエン (10 mL) 中の N - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (1.30 g、5.04 mmol) 及びジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (35.3 mg、0.05 mmol) のスラリーを、トリブチル (1 - エトキシビニル) スズ (2.00 g、5.54 mmol) で処理した。次に反応スラリーを加熱還流して、均質な黄色の溶液を得た。15 時間加熱還流した後、得られた黒色の反応混合物を 25 に冷却し、次に氷 - 水浴で 0 に冷却した。冷却した反応混合物を、5% 塩酸水溶液 (8.4 mL) でゆっくりと処理した。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次に 25 に温め、それを 24 時間攪拌した。得られた 2 層を分離し、有機層を酢酸エチル (100 mL) で更に希釈した。次に有機層を 10% フッ化アンモニウム水溶液 (100 mL) で希釈し、得られた混合物を 25 で 5 時間攪拌した。次に固体を濾過し、濾液層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (1 × 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40M、シリカ、15% 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、N - (5 - アセチル - ピラジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (1.07 g、96%) を、白色の固体と

して得た：融点 173 ~ 174 ; (ES)⁺ - HRMS m/e C₁₁H₁₅N₃O₂ (M + H)⁺ の計算値 222.1237、実測値 222.1240。

【0287】

メタノール (9 mL) 及びピリジン (9 mL) 中の N - (5 - アセチル - ピラジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (800.0 mg, 3.62 mmol) の溶液を、O - (tert - ブチル) ヒドロキシルアミン塩酸塩 (681.1 mg, 5.42 mmol) で処理した。得られた反応混合物を 30 分間加熱還流した。反応混合物を 25 に冷却し、次に真空下で濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (50 mL) で希釈した。有機層を 1 N 塩酸水溶液 (1 × 50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40M、シリカ、10% 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、N - [5 - (1 - tert - ブトキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (1.04 g, 98%) を、白色の固体として得た：融点 123 ~ 124 ; EI - HRMS m/e C₅H₂₄N₄O₂ (M⁺) の計算値 292.1899、実測値 292.1901。

【0288】

ジオキサン (5.8 mL) 及びヒドラジン - 水和物 (9.6 mL) 中の N - [5 - (1 - tert - ブトキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (563.4 mg, 1.93 mmol) の溶液を、48 時間加熱還流した。反応混合物を 25 に冷却し、次に酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (1 × 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40L、シリカ、30% 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、1 - (5 - アミノ - ピラジン - 2 - イル) - エタノン O - tert - ブチル - オキシム (408.4 g, 定量) を、明黄色の固体として得た：融点 113 ~ 115 ; EI - HRMS m/e C₁₀H₁₆N₄ (M⁺) の計算値 208.1324、実測値 208.1325。

【0289】

塩化メチレン (4 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、262.9 mg, 0.79 mmol) の溶液を、0 に冷却した。次に反応混合物を、塩化オキサリル (275 µL, 3.15 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (2 滴) で処理した。反応混合物を 0 で 30 分間撹拌し、次に 25 にゆっくりと温め、それを 2.5 時間撹拌した。次に溶液を真空下で濃縮して、溶媒を除去した。得られた残渣を塩化メチレン (3 mL) に溶解し、次に 0 に冷却した。次にこの冷却した溶液を、テトラヒドロフラン (4 mL) 中の 1 - (5 - アミノ - ピラジン - 2 - イル) - エタノン O - tert - ブチル - オキシム (150.2 mg, 0.72 mmol) 及び 2, 6 - ルチジン (100 µL) の溶液を滴加して処理し、続いて塩化メチレン (1 mL) ですばやくすすいだ。反応混合物を 0 で 30 分間撹拌し、次に 25 に温め、それを一晩撹拌した。次に反応混合物を水でクエンチし、25 で 30 分間撹拌した。次に反応混合物を酢酸エチル (300 mL) 及び 1 N クエン酸水溶液 (300 mL) で希釈し、層を振とうし分離した。有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 × 300 mL)、水 (1 × 300 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (1 × 300 mL) で洗浄した。次に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40L、シリカ、25% 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、N - [5 - (1 - tert - ブトキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (216.5 mg, 58%) を、白色の泡状物として得た：融点 95.7 ~ 99.9 (泡状物 ~ ゲル状物) ; (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₅H₃₃ClN₄O₄S (M + H)⁺ の計算値 521.1984、実測値 521.1994。

【0290】

塩化メチレン (1.4 mL) 中の N - [5 - (1 - tert - ブトキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3

10

20

30

40

50

- シクロペンチル - プロピオンアミド (195 . 5mg、0 . 38mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (2 . 8mL) で処理した。得られた反応混合物を 25 で 2 時間攪拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィーが発材料の存在を依然として示した。次に反応を 40 に加熱し、それを一晩攪拌した。その時点で、薄層クロマトグラフィーが再び発材料の存在を依然として示した。次に反応混合物を 60 に加熱し、それを二晩目も攪拌した。次に反応混合物を 25 に冷却した。反応混合物を酢酸エチル (50mL) で希釈し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 50mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (1 × 50mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40L、シリカ、33% 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (Z) - ヒドロキシミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (110 . 0mg、63%) を、オフホワイトの粉末状固体として得た：融点 94 . 2 ~ 102 . 5 (泡状物 ~ ゲル状物) ; (ES) ⁺ - HRMS m / e C₂₁H₂₅ClN₄O₄S (M + H) ⁺ の計算値 465 . 1358、実測値 465 . 1363。

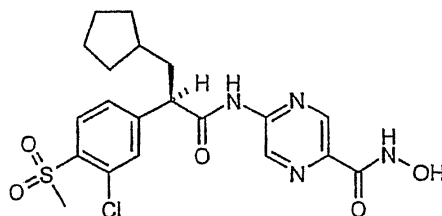
【 0291 】

実施例 29

5 - [2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド] - ピラジン - 2 - カルボン酸ヒドロキシアミド

【 0292 】

【 化 72 】



【 0293 】

テトラヒドロフラン (87mL) 中のメチル 5 - クロロピラジン - 2 - カルボキシレート (30 . 00g、0 . 17mol) の溶液を、水 (261mL) 中の炭酸カリウム (72 . 08g、0 . 52mol) の溶液で処理した。得られた反応混合物を 25 で 42 時間攪拌した。次に反応混合物を濃塩酸で pH が約 2 になるまで酸性化し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (300mL) で希釈し、生成物が水層に何も存在しなくなるまで酢酸エチル (合計で 4L) で継続して希釈した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 (26 . 54g、96%) を、オフホワイトの固体として得た：融点 150 ~ 151 ; EI - HRMS m / e C₅H₃ClN₂O₂ (M⁺) の計算値 157 . 9883、実測値 157 . 9877。

【 0294 】

テトラヒドロフラン (126mL) 中の 5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 (10 . 00g、63 . 07mmol) の溶液を、シクロヘキサン (126mL) 中の tert - ブチル 2 , 2 , 2 - トリクロロアセトイミダート (23mL、126 . 14mmol) の溶液で処理した。反応を 25 で 5 分間攪拌し、次に三フッ化ホウ素ジメチルエーテラート (3 . 2mL、25 . 23mmol) で処理した。得られた反応混合物を 25 で 16 時間攪拌し、次に酢酸エチル (200mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (200mL) 及び水 (200mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 65M、シリカ、10% 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (12 . 73g、94%) を、無色の油状物として得た：EI - HRMS m / e C₉H₁₁ClN₂O₂ (M⁺) の計算値 214 . 0502、実測値 214 . 0510。

【 0295 】

アセトニトリル (150mL) 中の 5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

エステル (12.6 g、58.7 mmol) の溶液を、新しい瓶のフッ化銀 (I) (11.26 g、87.86 mmol) で処理した。反応装置をアルミニウムホイルで包み、反応混合物を一晩加熱還流した。混合物を脱色炭でかき混ぜ、セライトパッドで濾過し、セライトパッドをアセトニトリルですすいだ。次に濾液を真空下で濃縮し、シリカゲル (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ) に吸収させた。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 65M、シリカ、10 ~ 20% ジエチルエーテル / 石油エーテル) に付して、5 - フルオロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (9.19 g、79%) を、白色の結晶質固体として、0 に冷却すると得た。分析サンプルを石油エーテルで粉碎して得て、5 - フルオロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを、白色の結晶質固体として得た：融点 26.5 ~ 28.1 ; EI - HRMS m/e $C_9H_{11}FN_2O_2$ (M^+) の計算値 198.0799、実測値 198.0804。

10

【0296】

テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 5 - フルオロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (7.99 g、40.31 mmol) の溶液を、大きな密封管反応容器で調製した。反応溶液を 0 に冷却し、次にアンモニアガスで 35 分間かけて飽和した。管をしっかり密封し、反応を撈拌した。反応を 25 に一晩温めたので、沈殿物が形成した。沈殿物を濾過により単離し、石油エーテルですすいで、5 - アミノ - ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (5.63 g、71%) を、白色の粉末として得た：融点 190 ~ 193 ; EI - HRMS m/e $C_9H_{13}N_3O_2$ (M^+) の計算値 195.1008、実測値 195.1009。

20

【0297】

塩化メチレン (15 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンサルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、1.00 g、3.02 mmol) の溶液を、0 に冷却した。次に反応混合物を、塩化オキサリル (1.10 mL、12.61 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (2 滴) で処理した。反応混合物を 0 で 30 分間撈拌し、次に 25 に 45 分間かけてゆっくりと温めた。次に溶液を真空下で濃縮した。黄色のスラリーを塩化メチレン (15 mL) に溶解し、次に 0 に冷却した。この溶液に、テトラヒドロフラン (15 mL) 中の 5 - アミノ - ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.71 g、3.64 mmol) 及びピリジン (295 μ L、3.65 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を 0 で撈拌し、25 に一晩ゆっくりと温めた。次に反応を 1 N クエン酸水溶液 (10 mL) でクエンチし、25 で 3 分間撈拌し、次に真空下で濃縮した。反応物質を酢酸エチル (400 mL) と 1 N クエン酸水溶液 (200 mL) に分配し、層を分離した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (200 mL)、水 (200 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、シリカゲル (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ) に通した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40L、シリカ、33% 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、5 - [2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンサルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.80 g、52%) を、白色の泡状物として得た：融点 107 ~ 111 (泡状物 ~ ゲル状物) ; (ES)⁺ - HRMS m/e $C_{24}H_{30}ClN_3O_5S$ ($M+H$)⁺ の計算値 508.1668、実測値 508.1666。

30

40

【0298】

塩化メチレン (30 mL) 中の 5 - [2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンサルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (3.29 g、6.48 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (60 mL) で処理して、25 で 65 分間撈拌した。次に反応溶液を真空下で濃縮した。得られた油状物を酢酸エチル (500 mL) で希釈し、水 (2 x 250 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (5 x 250 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、脱色炭で処理し、セライトパッドで濾過し、真空下で濃縮して、5 - [2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンサルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - カ

50

ルボン酸 (2.89 g, 99%) を、明黄色の泡状物として得た：融点 121 ~ 127 ; (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₀H₂₂ClN₃O₅S (M+H)⁺ の計算値 452.1042、実測値 452.1046。この物質を更に精製しないで使用した。

【0299】

塩化メチレン (4.4 mL) 中の 5 - [2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - カルボン酸 (401.6 mg, 0.889 mmol) の溶液を、0 に冷却した。次に反応混合物を塩化オキサリル (310 μL, 3.554 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (2 滴) で処理した。反応混合物を 0 で 45 分間攪拌し、次に 25 に 1 時間 45 分間かけてゆっくりと温めた。次に溶液を真空下で濃縮した。残渣を塩化メチレン (3.4 mL) に溶解し、0 に冷却した。次に、得られた溶液を、テトラヒドロフラン (4.4 mL) 中の O - (tert - ブトキシル) ヒドロキシルアミン塩酸塩 (133.3 mg, 1.061 mmol) とピリジン (180 μL, 2.226 mmol) との混合物で処理して、続いて塩化メチレン (1 mL) ですすいだ。反応混合物を 0 で 45 分間、次に 25 で 2 時間 15 分間攪拌した。次に反応を水 (5 mL) でクエンチし、25 で 30 ~ 45 分間攪拌した。反応を、酢酸エチル (300 mL) と 1 N クエン酸水溶液 (250 mL) に分配し、層を分離した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (250 mL)、水 (250 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (250 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40L、シリカ、40 ~ 50% 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、5 - [2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブトキシ - アミド (338.8 mg, 73%) を、オフホワイトの泡状物として得た：融点 128 ~ 131 (泡状物 ~ ゲル状物) ; (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₄H₃₁ClN₄O₅S (M+H)⁺ の計算値 523.1777、実測値 523.1782。

【0300】

塩化メチレン (2.3 mL) 中の 5 - [2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - カルボン酸 tert - ブトキシ - アミド (318.3 mg, 0.609 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (4.6 mL) で処理し、25 で一晩、次に 40 で 10 ~ 11 時間攪拌し、続いて 25 で一晩再び攪拌した。次に反応溶液を真空下で濃縮した。逆相高速液体クロマトグラフィー (Rainin Dynamax system、60 C - 18 カラム、I = 214 nm、50 ~ 100% 0.1% トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル / 0.1% トリフルオロ酢酸を含む水の 50 mL/min で 55 分間かけて) に付して、5 - [2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - カルボン酸 ヒドロキシアミド (90.0 mg, 32%) を、ピンク色の泡状物として得た：融点 134 ~ 139 (泡状物 ~ ゲル状物) ; (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₀H₂₃ClN₄O₅S (M+H)⁺ の計算値 467.1151、実測値 467.1155。

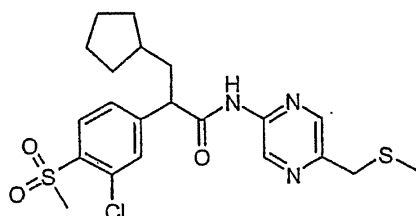
【0301】

実施例 30

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファニルメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド

【0302】

【化 73】



10

20

30

40

50

【0303】

アセトニトリル (290 mL) 中の 5 - クロロピラジン - 2 - カボキシレート (5.00 g、28.97 mmol) の溶液を、新しい瓶のフッ化銀 (I) (11.00 g、86.70 mmol) で処理した。反応装置をアルミニウムホイルで包み、反応混合物を一晩加熱還流した。混合物をセライトパッドで濾過し、セライトパッドをアセトニトリルですすいだ。次に濾液を真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40M、シリカ、25% 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、5 - フルオロ - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (2.98 g、66%) を、0 に冷却してオフホワイトの固体として得た。分析サンプルを石油エーテルで粉碎して得て、5 - フルオロ - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを、白色の結晶質固体として得た：融点 55.6 ~ 56.7、EI - HRMS m/e $C_6H_5FN_2O_2 (M^+)$ の計算値 156.0335、実測値 156.0331。

10

【0304】

大きなスチールの反応容器に、テトラヒドロフラン (200 mL) 中の 5 - フルオロ - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (17.45 g、111.78 mmol) の溶液を充填した。反応溶液を 0 に冷却し、アンモニアガスで 2 ~ 3 時間かけて飽和した。次に容器をしっかりと密封した。次に反応を機械的に攪拌し、25 に一晩温めた。次に容器を -78 に 15 ~ 20 分間冷却し、容器を注意深く排気し、容器の内容物をジエチルエーテル (100 mL) で希釈した。得られた沈殿物を濾過により単離し、石油エーテル (2 x 100 mL) ですすぎ、自然乾燥させて、5 - アミノ - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (16.97 g、99%) を、オフホワイトの固体として得た：融点 229 ~ 231；EI - HRMS m/e $C_6H_7N_3O (M^+)$ の計算値 153.0538、実測値 153.0537。

20

【0305】

塩化メチレン (3 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、196.4 mg、0.59 mmol) の溶液を、0 に冷却した。次に反応混合物を N, N - ジメチルホルムアミド (1 滴) 及び塩化オキサリル (109 μ L、1.25 mmol) で処理した。反応混合物を 0 で 15 分間、次に 25 で 2 時間攪拌した。次に溶液を真空下で濃縮した。黄色のスラリーを塩化メチレン (1 mL) に溶解し、0 に冷却した。この溶液に、温かい塩化メチレン (2 mL) 中の 5 - アミノ - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (100.0 mg、0.65 mmol) 及びピリジン (53 μ L、0.6529 mmol) の懸濁液を加えた。反応混合物を 0 で 30 分間、次に 25 で 3 時間攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) 希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液、1 N 塩酸水溶液 (100 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、50% 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、5 - [2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチルプロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (225.9 mg、82%) を、白色の泡状物として得た。融点 94 ~ 97 (泡状物 ~ ゲル状物)；(ES)⁺ - HRMS m/e $C_{21}H_{24}ClN_3O_5S (M+H)^+$ の計算値 466.1198、実測値 466.1204。

30

40

【0306】

メタノール (2 mL) 中の 5 - [2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (200 mg、0.43 mmol) の懸濁液を 0 に冷却し、次に水素化ホウ素ナトリウム (49.2 mg、1.29 mmol) で処理した。反応混合物を 0 で 5 分間、次に 25 で 1.5 時間攪拌した。次に反応を 0 に冷却し、次に水でクエンチした。反応混合物を酢酸エチル (75 mL) で希釈し、1 N 塩酸水溶液 (3 x 75 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (75 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Bi

50

otageクロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、60% 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-(5-ヒドロキシメチル-ピラジン-2-イル)-プロピオンアミド(110.4 mg、59%)を、白色の泡状物として得た：融点78~81 (泡状物~ゲル状物)；(ES)⁺-HRMS m/e C₂₀H₂₄ClN₃O₄(M+H)⁺の計算値438.1249、実測値438.1252。

【0307】

テトラヒドロフラン(10 mL)中の2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-(5-ヒドロキシメチル-ピラジン-2-イル)-プロピオンアミド(457.1 mg、1.04 mmol)の溶液を、トリフェニルホスフィン(573.5 mg、2.19 mmol)及び四臭化炭素(726.2 mg、2.19 mmol)で処理した。反応溶液を25℃で6時間攪拌し、次に、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー (FLASH 40L、シリカ、33% 酢酸エチル/ヘキサン) により、N-(5-ブロモメチル-ピラジン-2-イル)-2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-プロピオンアミド(337.2 mg、65%)を、紫色の泡状物として得た：融点98~103 (泡状物~ゲル状物)；(ES)⁺-HRMS m/e C₂₀H₂₃BrClN₃O₃S(M+H)⁺の計算値500.0405、実測値500.0410。

【0308】

アセトン(1 mL)中のN-(5-ブロモメチル-ピラジン-2-イル)-2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-プロピオンアミド(95.1 mg、0.19 mmol)の溶液を0℃に冷却し、次にナトリウムチオメトキシド(12.9 mg、0.18 mmol)で処理した。反応を0℃で1.5時間攪拌し、次にナトリウムチオメトキシドの第2のアリコート(3.6 mg、0.05 mmol)で処理した。反応を0℃で攪拌し、次に25℃に1.5時間かけてゆっくりと温めた。ナトリウムチオメトキシドの第3のアリコート(3~4 mg、0.042~0.057 mmol)を加え、反応混合物を25℃で1.5時間攪拌し、その時点で、APCI-LRMSが反応が完了したことを示した。次に反応を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、水(2×25 mL)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(25 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、33% 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、ラセミ化2-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-(5-メチルスルファニルメチル-ピラジン-2-イル)-プロピオンアミド(51.9 mg、58%)を、白色の泡状物として得た：融点70~75 (泡状物~ゲル状物)；(ES)⁺-HRMS m/e C₂₁H₂₆ClN₃O₃S₂(M+H)⁺の計算値468.1177、実測値468.1179。

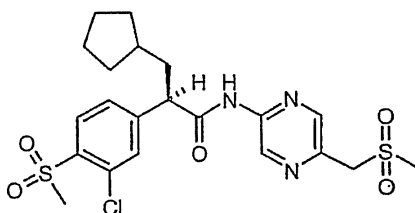
【0309】

実施例 31

2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-(5-メタンスルホニルメチル-ピラジン-2-イル)-プロピオンアミド

【0310】

【化74】



【0311】

アセトン(1 mL)中のN-(5-ブロモメチル-ピラジン-2-イル)-2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-プロピオンアミ

ド（実施例 30 と同様に調製した、102.2 mg、0.20 mmol）の溶液を 0 に冷却し、次にメタンスルフィン酸のナトリウム塩（31.8 mg、0.30 mmol）で処理した。反応を 0 で 1 時間、次に 25 で 4 時間 20 分間撹拌した。メタンスルフィン酸のナトリウム塩の第 2 のアリコート（24.0 mg、0.24 mmol）を加え、反応を 25 で一晩撹拌した。次に反応を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（50 mL）で希釈し、水（2 × 25 mL）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（25 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー（FLASH 40S、シリカ、50% 酢酸エチル / ヘキサン）に付して 2（R）-（3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル）-3-シクロペンチル-N-（5-メタンスルホニルメチル-ピラジン-2-イル）-プロピオンアミド（74.9 mg、73%）を、白色の泡状物として得た：融点 91 ~ 95（泡状物 ~ ゲル状物）；(ES)⁺-HRMS m/e C₂₁H₂₆ClN₃O₅S₂ (M+H)⁺ の計算値 500.1075、実測値 500.1080。

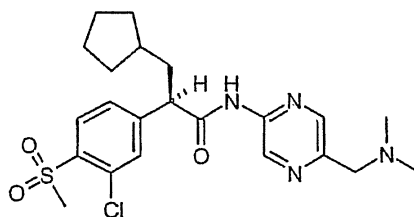
【0312】

実施例 32

2（R）-（3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル）-3-シクロペンチル-N-（5-ジメチルアミノメチル-ピラジン-2-イル）-プロピオンアミド

【0313】

【化 75】



【0314】

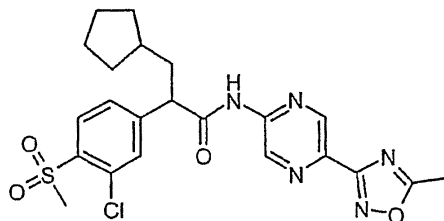
テトラヒドロフラン（2.6 mL）中の N-（5-ブロモメチル-ピラジン-2-イル）-2（R）-（3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル）-3-シクロペンチル-プロピオンアミド（実施例 30 と同様に調製した、138.5 mg、0.28 mmol）の溶液を 0 に冷却し、次にテトラヒドロフラン（275 μL、0.55 mmol）中のジメチルアミン 2.0 M 溶液で処理した。反応を 0 で 30 分間、次に 25 で 1 時間撹拌した。テトラヒドロフラン（275 μL、0.55 mmol）中のジメチルアミン 2.0 M 溶液の第 2 のアリコートを加え、反応を 25 で 1 時間撹拌した。テトラヒドロフラン（138 μL、0.28 mmol）中のジメチルアミン 2.0 M 溶液の第 3 のアリコートを加え、反応を 25 で 1.5 時間撹拌し、その時点で、APCI-LRMS が反応が完了したことを示した。反応を真空下で濃縮し、次に酢酸エチル（50 mL）で希釈し、水（25 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー（FLASH 40S、シリカ、100% メタノール）に付して、不純な 2（R）-（3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル）-3-シクロペンチル-N-（5-ジメチルアミノメチル-ピラジン-2-イル）-プロピオンアミドを、橙色の油状物として得た。この不純な生成物を、逆相高速液体クロマトグラフィー（Waters symmetry packing、アセトニトリル / 0.05% トリフルオロ酢酸を含む水、2% ~ 45% アセトニトリル勾配）により再精製した。生成物含有画分を、真空下で濃縮して、2（R）-（3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル）-3-シクロペンチル-N-（5-ジメチルアミノメチル-ピラジン-2-イル）-プロピオンアミド（50.4 mg、39%）を、明黄色の泡状物として得た：融点 88.0 ~ 91.5（泡状物 ~ ゲル状物）；(ES)⁺-HRMS m/e C₂₂H₂₉ClN₄O₃S (M+H)⁺ の計算値 465.1722、実測値 465.1726。

【0315】

実施例 33

2-（3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル）-3-シクロペンチル-N-〔5

- (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピラジン - 2 - イル)
 - プロピオンアミド
 【 0 3 1 6 】
 【 化 7 6 】



10

【 0 3 1 7 】

メタノール (2 0 0 mL) 中の (3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - 酢酸 (実施例 1 と同様に処理した、 8 . 0 0 g、 3 6 . 9 2 mmol) の溶液を、濃硫酸 (1 mL) でゆっくりと処理した。得られた反応混合物を一晩加熱還流した。反応混合物を 2 5 に冷却し、次に真空下で濃縮してメタノールを除去した。得られた残渣を酢酸エチル (5 0 mL) に溶解した。有機層を水 (1 × 5 0 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (3 × 2 0 mL) で更に抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 × 2 5 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、(3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - 酢酸メチルエステル (7 . 2 8 g、 8 5 . 5 %) を、黄色の油状物として得て、それを更に精製しないで使用した： E I - H R M S m / e C₁₀H₁₁ClO₂S (M⁺) の計算値 2 3 0 . 0 1 6 8、実測値 2 3 0 . 0 1 6 6。

20

【 0 3 1 8 】

無水テトラヒドロフラン (2 1 2 . 3 mL) 中のジイソプロピルアミン (4 . 8 6 mL、 3 4 . 7 0 mmol) の溶液を - 7 8 に冷却し、次にヘキサン (1 3 . 8 8 mL、 3 4 . 7 0 mmol) 中の n - ブチルリチウム 2 . 5 M 溶液で処理した。得られた反応混合物を - 7 8 で 1 5 分間攪拌し、次に無水テトラヒドロフラン (2 3 . 6 mL) 及び 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - ピリミジノン (9 . 4 3 mL) 中の (3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - 酢酸メチルエステル (7 . 2 8 g、 3 1 . 5 5 mmol) の溶液でゆっくりと処理した。得られた鮮黄色の溶液を - 7 8 で 1 時間攪拌し、その時点で、1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - ピリミジノン (7 . 0 8 mL) 中のヨードメチルシクロペンタン (実施例 1 と同様にして調製した、 7 . 9 5 g、 3 7 . 8 6 mmol) の溶液をゆっくりと加えた。反応混合物を 2 5 に温め、それを一晩攪拌した。次に反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 0 mL) でクエンチし、層を分離した。水層を酢酸エチル (3 × 2 0 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ、 9 5 / 5 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、2 - (3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸メチルエステル (5 . 7 4 g、 5 8 . 1 %) を、無色の油状物として得た。

30

【 0 3 1 9 】

エタノール (1 0 8 mL) 中の 2 - (3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸メチルエステル (4 . 8 5 g、 1 5 . 5 0 mmol) の溶液を、水 (2 5 . 2 mL) 中の水酸化カリウム (4 . 3 5 g、 7 7 . 5 0 mmol) の溶液で処理した。反応混合物を 2 5 で 3 時間攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮してエタノールを除去した。得られた水性残渣を、1 N 塩酸水溶液で pH = 2 に酸性化し、次に塩化メチレン (3 × 1 5 mL) で抽出した。次に合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2 - (3 - クロロ - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (4 . 1 4 g、 8 9 . 4 %) を、白色の固体として得て、それを更に精製しないで使用した。

40

【 0 3 2 0 】

50

ギ酸 (7.08 mL) 中の 2 - (3 - クロロ - 4 - メチルスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (4.14 g、13.85 mmol) の混合物を 0 に冷却し、次に 30% 過酸化水素水溶液 (7.85 mL) で処理した。テトラヒドロフラン (4 mL) を加えて、出発材料の可溶化を助けた。得られた反応混合物を 25 に温め、それをこの温度で一晩撹拌した。次に反応混合物を 0 に冷却し、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液でゆっくりと処理した。生成物を酢酸エチル (3 × 20 mL) に抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (4.54 g、99.1%) を、白色の固体として得た：融点 123.9 ~ 126.2 ; F A B - H R M S m / e C₁₅H₁₉ClO₄S (M + H)⁺ の計算値 331.0771、実測値 331.0776

10

【0321】

塩化メチレン (16 mL) 中の 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (1.00 g、3.023 mmol) の溶液を、0 に冷却した。次に反応混合物を塩化オキサリル (1.15 mL、13.18 mmol) で、続いて N, N - ジメチルホルムアミド (2 滴) で処理した。反応混合物を 0 で 20 分間、次に 25 で 2 時間撹拌した。次に溶液を真空下で濃縮した。残渣を塩化メチレン (16 mL) に溶解し、0 に冷却した。この溶液に、テトラヒドロフラン (16 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - プロモピラジン (530.0 mg、3.046 mmol) 及び 2, 6 - ルチジン (420 µL、3.606 mmol) の溶液を、1 分間かけて加えた。反応混合物を 0 で 30 分間、次に 25 で 3 時間撹拌した。次に反応物質を酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸水溶液で洗浄した。水層を 1 N 塩酸水溶液で逆抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40L、シリカ、1 / 3 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、N - (5 - プロモ - ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (1.00 g、68%) を、白色の泡状物として得た：(E S)⁺ - H R M S m / e C₁₉H₂₁BrClN₃O₃S (M + H)⁺ の計算値 486.0249、実測値 486.0254。

20

【0322】

無水 N, N - ジメチルホルムアミド (6 mL) 中の N - (5 - プロモ - ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (616.0 mg、1.266 mmol)、シアン化カリウム (210.0 mg、3.225 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (30.0 mg、0.026 mmol)、ヨウ化銅 (I) (605.0 mg、3.177 mmol) 及び 18 - クラウン - 6 (33.0 mg、0.125 mmol) の溶液を、窒素下 150 で加熱した。2.75 時間後、混合物を 25 に冷却した。次に混合物を濃縮して溶媒を除去した。残渣を塩化メチレン及び酢酸エチルで希釈して、次にセライトパッドで濾過した。次にセライトパッドを酢酸エチル及び塩化メチレンで十分に洗浄した。次に濾液を真空下で濃縮し、シリカゲル (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ) に吸収させた。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40L、シリカ、1 / 3 ~ 1 / 1 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - (5 - シアノ - ピラジン - 2 - イル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (402.3 mg、73.4%) を、オフホワイトの泡状物として得た：(E S)⁺ - H R M S m / e C₂₀H₂₁ClN₄O₃S (M + H)⁺ の計算値 433.1096、実測値 433.1101。

30

40

【0323】

ジメチルスルホキシド (6 mL) 中の 2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - (5 - シアノ - ピラジン - 2 - イル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (400.0 mg、0.924 mmol) の溶液を、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (330.0 mg、4.749 mmol) で 25 にて処理した。次に反応混合物をピペリジン (500 µL、5.056 mmol) で処理し、次に 25 で 1 時間撹拌した。次に反応混合物を水で希釈

50

し、次に酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 40L、シリカ、1 / 1 ~ 2 / 1 酢酸エチル / ヘキサン）に付して、2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (N - ヒドロキシ - カルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (274.5 mg、63.8%) を、白色の固体として得た：(ES)⁺ - HRMS m/e C₂₀H₂₄ClN₅O₄S (M + H)⁺ の計算値 466.1311、実測値 466.1315。

【0324】

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (N - ヒドロキシカルバムイミドイル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (197.0 mg、0.423 mmol) と無水酢酸 (970 μL、10.281 mmol) との混合物を、1 グラムのガラスバイアル中で調製した。バイアルをしっかりと密封し、反応を 120 で 3.5 時間撹拌した。反応を酢酸エチル (75 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチル (50 mL) で逆抽出した。得た合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 40L、シリカ、50% 酢酸エチル / ヘキサン）に付して、2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (5 - メチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (43.8 mg、21%) を、白色の泡状物として得た；融点 101.9 ~ 104.8 (泡状物 ~ ゲル状物)；(ES)⁺ - HRMS m/e C₂₂H₂₄ClN₅O₄S (M + H)⁺ の計算値 490.1311、実測値 490.1315。

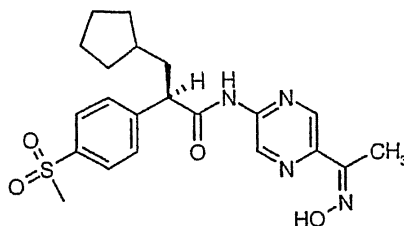
【0325】

実施例 34

3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - ヒドロキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド

【0326】

【化77】



【0327】

塩化メチレン (4.2 mL) 中の 3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニルフェニル) - プロピオン酸 (実施例 3 と同様にして調製した、500.0 mg、1.687 mmol) の溶液を、0 に冷却した。反応混合物を、N, N - ジメチルホルムアミド (1 滴) 及び塩化オキサリル (294 μL、3.374 mmol) で処理した。反応混合物を 0 で 15 分間撹拌し、次に 25 にゆっくりと温め、それを 3 時間撹拌した。次に溶液を真空下で濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン (8.4 mL) に溶解し、次に 0 に冷却した。次にこの冷却した溶液を、テトラヒドロフラン (8.4 mL) 中の 1 - (5 - アミノ - ピラジン - 2 - イル) - エタノン O - tert - ブチル - オキシム (実施例 28 と同様にして調製した、351.4 mg、1.687 mmol) 及び 2, 6 - ルチジン (246 μL、2.109) の溶液を、滴加して処理した。反応混合物を 0 で 30 分間撹拌し、次に 25 に温め、それを一晩撹拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチル (250 mL) で希釈し、1 N 塩酸水溶液 (3 × 100 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (3 × 100 mL) で洗浄した。次に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 40L、シリカ、20% 酢酸エチル / ヘキサン）に付して、N - [5 - (1 - tert - ブトキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - 3 -

シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド (451 . 1mg、55 %) を、黄色の泡状物として得た。この物質を、Biotageクロマトグラフィー (FLASH 40L、シリカ、5 % 酢酸エチル / 塩化メチレン) により再精製して、N - [5 - (1 - tert - ブトキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - 3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド (380 . 4mg、46 %) を、白色の泡状物として得た：融点 81 ~ 83 (泡状物 ~ ゲル状物) ; (ES) ⁺ - HRMS m / e C₂₅H₃₄N₄O₄S (M + H) ⁺ の計算値 487 . 2374、実測値 487 . 2377。

【 0328 】

塩化メチレン (1 . 4mL) 中の N - [5 - (1 - tert - ブトキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - 3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド (342 . 6mg、0 . 704mmol) の溶液を、0 に冷却し、次に塩化メチレン (2 . 10mL、2 . 10mmol) 中の四塩化チタン 1 . 0M 溶液で処理した。得られた反応溶液を 0 で 2 時間撹拌し、次に 25 で 1 時間 50 分間撹拌した。反応溶液を真空下で濃縮し、次に酢酸エチル (210mL) と水 (150mL) に分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (150mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー (FLASH 40L、シリカ、60 % 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 - ヒドロキシイミノ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド (276 . 3mg、91 %) を、白色の泡状物として得た：融点 118 . 8 ~ 122 . 4 (泡状物 ~ ゲル状物) ; (ES) ⁺ - HRMS m / e C₂₁H₂₆N₄O₄S (M + H) ⁺ の計算値 431 . 1748、実測値 431 . 1752。

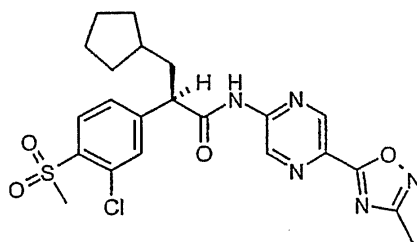
【 0329 】

実施例 35

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【 0330 】

【 化 78 】



【 0331 】

塩化メチレン (1 . 8mL) 中の 5 - [2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - カルボン酸 (実施例 29 と同様にして調製した、149 . 5mg、0 . 331mmol) の溶液を、0 に冷却した。次に反応混合物を塩化オキサリル (61 μL、0 . 699mmol) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (1 滴) で処理した。反応混合物を 0 で 30 分間撹拌し、次に 25 に 3 時間ゆっくりと温めた。次に溶液を真空下で濃縮した。残渣を、塩化メチレン (1 . 8mL) に溶解し 0 に冷却した。次に得られた溶液を、塩化メチレン (1 . 0mL) 中のアセトアミドオキシム (27 . 4mg、0 . 370mmol) と 2 , 6 - ルチジン (46 μL、0 . 395mmol) との混合物で処理し、続いて塩化メチレン (0 . 8mL) ですすいだ。反応の pH は約 3 であり、2 , 6 - ルチジン (23 μL、0 . 198mmol) の第 2 アリコートを加えて、pH を約 5 にした。反応混合物を 0 で 30 分間撹拌し、次に 25 で一晩撹拌した。次に反応を水 (3mL) でクエンチし、酢酸エチル (50mL) と水 (25mL) に分配した。有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100mL) で洗浄し、硫酸ナトリウ

ムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、(Z) - N - [[[5 - [[2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メチルスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - 1 - オキソプロピル] アミノ] - 2 - ピラジニル] カルボニル] オキシ] エタンイミドアミドを、橙色の油状物として得て、それを更に精製しないで使用した。

【 0 3 3 2 】

トルエン (3 . 6 mL) 中の粗 (Z) - N - [[[5 - [[2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メチルスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - 1 - オキソプロピル] アミノ] - 2 - ピラジニル] カルボニル] オキシ] エタンイミドアミド (0 . 3 3 1 mmol) の溶液を、4 モレキュラーシーブで処理し、80 に温め、それを48時間撹拌した。次に反応を酢酸エチル (2 5 mL) と水 (5 0 mL) に分配した。有機層を1 N 塩酸水溶液 (5 0 mL) で洗浄した。次に合わせた水層を酢酸エチル (5 0 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (5 0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、40 % 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、不純な2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミドを、明黄色の泡状物 (2 2 . 5 mg、13 %) として得た。不純な生成物を、逆相高速液体クロマトグラフィー (Waters symmetry packing、アセトニトリル / 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸を含む水、2 % ~ 4 5 % アセトニトリル勾配) により再精製した。生成物含有画分を真空下で濃縮し、凍結乾燥して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (1 2 mg、7 %) を、白色の凍結乾燥固体として得た：融点101 ~ 105 (泡状物 ~ ゲル状物) ; (E S) ⁺ - H R M S m / e C₂₂H₂₄ClN₅O₄S (M + H) ⁺ の計算値490 . 1311、実測値490 . 1315。

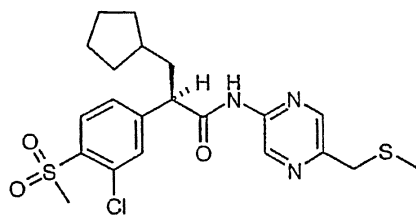
【 0 3 3 3 】

実施例 3 6

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファニルメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド

【 0 3 3 4 】

【 化 7 9 】



【 0 3 3 5 】

アセトン (1 1 . 6 mL) 中の (5 - ブロモメチル - ピラジン - 2 - イル) - カルバミン酸tert - ブチルエステル (WO 02/070494に従って調製した、1 . 0 3 g、3 . 5 7 5 mmol) の溶液を、ナトリウムチオメトキシド (0 . 3 3 g、4 . 4 7 3 mmol) で処理した。反応混合物を25 で5時間15分間撹拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル (2 0 0 mL) と水 (2 0 0 mL) に分配した。水層を酢酸エチル (1 0 0 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー (FLASH 40L、シリカ、5 % 酢酸エチル / 塩化メチレン) に付して、(5 - メチルスルファニルメチル - ピラジン - 2 - イル) - カルバミン酸tert - ブチルエステルを、粗白色の固体 (0 . 4 5 g、4 9 %) として得て、それを更に精製しないで使用した。

【 0 3 3 6 】

塩化メチレン (1 8 mL) 中の (5 - メチルスルファニルメチル - ピラジン - 2 - イル) - カルバミン酸tert - ブチルエステル (0 . 4 5 g、1 . 7 6 2 mmol) の溶液を、トリフ

ルオ酢酸 (1.4 mL、18.172 mmol) で処理して、次に 25 で 2 時間 15 分間撹拌した。次に反応溶液をトリフルオロ酢酸 (0.7 mL、9.086 mmol) の第 2 のアリコートで処理し、25 で 5 時間撹拌した。この時点で、反応混合物を真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、10% メタノール / 0.1% 水酸化アンモニウムを含む塩化メチレン) に付して、5 - メチルスルファニルメチル - ピラジン - 2 - イルアミン (276.1 mg、定量) を、白色の固体として得た：融点 102.0 ~ 102.7 ; EI - HRMS m/e $C_6H_9N_3S$ (M^+) の計算値 155.0517、実測値 155.0516。

【0337】

塩化メチレン (8.6 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様に調製した、581.7 mg、1.758 mmol) の溶液を、0 に冷却した。次に反応混合物を、塩化オキサリル (310 μ L、3.554 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (2 滴) で処理した。反応混合物を 0 で 45 分間撹拌し、次に 25 に 6 時間かけてゆっくりと温めた。次に溶液を真空下で濃縮した。得られた黄色のスラリーを塩化メチレン (7 mL) に溶解し、次に 0 に冷却した。この溶液に、塩化メチレン (8.6 mL) 中の 5 - メチルスルファニルメチル - ピラジン - 2 - イルアミン (267.2 mg、1.721 mmol) 及びピリジン (174 μ L、2.151 mmol) の溶液を加え、続いて塩化メチレン (1.7 mL) ですすいだ。反応の pH は約 3 ~ 4 であり、ピリジン (50 μ L、0.618 mmol) の第 2 のアリコートを加えて、pH を約 5 に調整した。反応混合物を 0 で撹拌し、25 に一晩ゆっくりと温めた。次に反応を水 (10 mL) でクエンチし、25 で 10 分間撹拌し、真空下で濃縮した。反応スラリーを、酢酸エチル (250 mL) と 1 塩酸水溶液 (250 mL) に分配した。有機層を、1 N 塩酸水溶液 (250 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (250 mL)、水 (250 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (250 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40L、シリカ、33% 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、所望のキラル 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファニルメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (679.0 mg、84%) を、白色の泡状物として得た：融点 75.0 ~ 76.7 (泡状物 ~ ゲル状物) ; (ES)⁺ - HRMS m/e $C_{21}H_{26}ClN_3O_3S_2$ ($M+H$)⁺ の計算値 468.1177、実測値 468.1180。

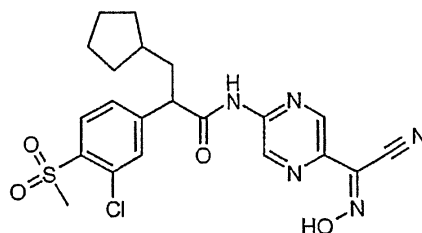
【0338】

実施例 37

2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - [5 - (シアノ - ヒドロキシミノ - メチル) - ピラジン - 2 - イル] - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド

【0339】

【化 80】



【0340】

N, N - ジメチルホルムアミド (6.9 mL) 中の (5 - ブロモメチル - ピラジン - 2 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (WO 02/070494 に従って調製した、1.00 g、3.470 mmol) の溶液を、シアニ化ナトリウム (350.7 mg、6.940 mmol) で処理した。反応混合物を 40 で 1 時間撹拌した。反応を飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で希釈し、次に酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウム

ムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 40L、シリカ、30% 酢酸エチル/ヘキサン）に付して、（5 - シアノメチル - ピラジン - 2 - イル） - カルバミン酸tert - ブチルエステル（807.6mg、99%）を、明黄色の固体として得た：融点162 ~ 164 ; EI - HRMS m/e $C_{11}H_{14}N_4O_2 (M^+)$ の計算値234.1117、実測値234.1120。

【0341】

塩化メチレン（4.3mL）中の（5 - シアノメチル - ピラジン - 2 - イル） - カルバミン酸tert - ブチルエステル（807.6mg、3.447mmol）の溶液を、トリフルオロ酢酸（2.7mL、34.470mmol）で処理した。反応混合物を25 で2時間加熱し、次に真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 40S、シリカ、10% メタノール/0.1% 水酸化アンモニウムを含む塩化メチレン）に付して、不純な（5 - アミノ - ピラジン - 2 - イル） - アセトニトリルを得た。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 40M、シリカ、99/1 酢酸エチル/メタノール）により再精製して、純粋な（5 - アミノ - ピラジン - 2 - イル） - アセトニトリル（281.4mg、60.8%）を、橙色の固体として得た：融点132 ~ 134 ; EI - HRMS m/e $C_6H_6N_4 (M^+)$ の計算値134.0592、実測値134.0593。

【0342】

塩化メチレン（10mL）中の2 - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸（実施例33と同様にして調製した、663.1mg、2.004mmol）の溶液を、N, N - ジメチルホルムアミド（2滴）で処理し、次に0 に冷却した。次に反応混合物を塩化オキサリル（357 μ L、4.009mmol）で処理した。反応混合物を0 で攪拌し、次に25 に温め、それを1.5時間攪拌した。この時点で、反応混合物を真空下で濃縮した。黄色のスラリーを塩化メチレン（10mL）に溶解し、次に0 に冷却した。この溶液に、塩化メチレン（10mL）中の（5 - アミノ - ピラジン - 2 - イル） - アセトニトリル（268.9mg、2.004mmol）とピリジン（324 μ L、4.009mmol）との混合物を加えた。反応混合物を0 で30分間攪拌し、次に25 に温め、それを16時間攪拌した。次に反応混合物を塩化メチレン（100mL）及び水（50mL）で希釈した。有機層を1N塩酸水溶液（50mL）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（50mL）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（50mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 40L、シリカ、10% 酢酸エチル/塩化メチレン）に付して、2 - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - N - （5 - シアノメチル - ピラジン - 2 - イル） - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド（523.4mg、58%）を、白色の泡状物として得た：融点79 ~ 82 （泡状物 ~ ゲル状物）；(ES)⁺ - HRMS m/e $C_{21}H_{23}ClN_4O_3S (M+H)^+$ の計算値447.1252、実測値447.1255。

【0343】

メタノール（671 μ L）中の2 - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - N - （5 - シアノメチル - ピラジン - 2 - イル） - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド（300.0mg、0.671mmol）の溶液を、0 に冷却し、次に水酸化ナトリウム（26.8mg、0.671mmol）、続いてtert - ブチルニトリル（92.3mg、0.805mmol）で処理した。反応を0 で30分間攪拌し、次に25 に温め、それを16時間攪拌した。この時点で、反応を1N塩酸水溶液でpHを約7に酸性化し、酢酸エチル（100mL）で希釈した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（50mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 40S、シリカ、50% 酢酸エチル/ヘキサン）に付して、2 - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - N - { 5 - （シアノ - ヒドロキシミノ - メチル） - ピラジン - 2 - イル } - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミドを、黄色の油状物として得た。この物質を、高速液体クロマトグラフィー（Metachem diol column、10、10 ~ 50% 酢酸エチル/ヘキサン）により再精製して、2 - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - N - { 5 - （シアノ - ヒドロキシミノ - メチル） - ピラジン - 2 - イル

〕 - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミドを、白色の凍結乾燥した粉末 (35 . 5 mg、11 %) として得た：融点 130 ~ 133 (泡状物 ~ ゲル状物) ; (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₁H₂₂ClN₅O₄S (M + H)⁺ の計算値 476 . 1154、実測値 476 . 1158。

【 0344 】

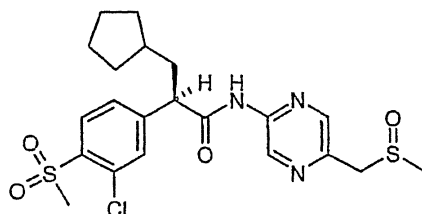
実施例 38

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルフィニルメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド

【 0345 】

【 化 81 】

10



【 0346 】

ギ酸 (11 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルスルファニルメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (実施例 36 と同様にして調製した、514 . 3 mg、1 . 099 mmol) の溶液を、30 % 過酸化水素水溶液 (113 μL、1 . 106 mmol) で処理した。反応を 25 で 4 日間撹拌した。次に反応を、酢酸エチル (250 mL) と水 (250 mL) に分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (250 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (150 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、5 % メタノール / 塩化メチレン) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メタンスルフィニルメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (269 . 9 mg、51 %) を、明黄色の泡状物として得た：融点 102 ~ 106 (泡状物 ~ ゲル状物) ; (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₁H₂₆ClN₃O₄S₂ (M + H)⁺ の計算値 484 . 1126、実測値 484 . 1134。

20

30

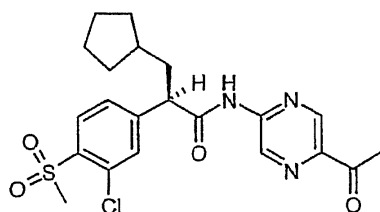
【 0347 】

実施例 39

N - (5 - アセチル - ピラジン - 2 - イル) - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド

【 0348 】

【 化 82 】



40

【 0349 】

オルトギ酸トリメチル (13 . 5 mL) 及びメタノール (36 mL) 中の N - (5 - アセチル - ピラジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド (実施例 28 と同様にして調製した、2 . 00 g、9 . 038 mmol) の懸濁液を、p - トルエンスルホン酸一水和物 (174 . 5 mg、0 . 904 mmol) で処理した。得られた反応混合物を 2 . 5 時間加熱還流し、次に真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (200 mL) で希釈した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグ

50

ラフィー (FLASH 40L、シリカ、20% 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、N - [5 - (1, 1 - ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチルプロピオンアミドを、白色の固体 (1.74 g、72%) として得た：融点 108 ~ 109 ; EI - HRMS m/e $C_{13}H_{21}N_3O_3 (M^+)$ の計算値 267.1583、実測値 267.1486。

【0350】

エタノール (13 mL) 中の N - [5 - (1, 1 - ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (1.73 g、6.470 mmol) の溶液を、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (11 mL、22 mmol) で処理した。反応を 25 で 63 時間攪拌し、次に 65 で 1.5 時間加熱した。次に反応混合物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (75 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (100 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40M、シリカ、4% メタノール/塩化メチレン) に付して、不純な 5 - (1, 1 - ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イルアミンを、黄色の固体として得た。この物質を、Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40L、シリカ、70% 酢酸エチル/ヘキサン) により再精製して、依然として不純な 5 - (1, 1 - ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イルアミンを、明黄色の固体 (880.4 mg、74%) として得て、それを、更に精製又は特性決定をしないで使用した。

【0351】

塩化メチレン (24 mL) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (2 滴) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、1.59 g、4.805 mmol) の溶液を、0 に冷却した。次に反応混合物を、塩化オキサリル (855 µL、9.609 mmol) で処理した。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次に 25 に温め、それを 2 時間攪拌した。次に溶液を真空下で濃縮した。黄色のスラリーを塩化メチレン (24 mL) に溶解し、次に 0 に冷却した。この溶液に、塩化メチレン (24 mL) 中の 5 - (1, 1 - ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イルアミン (880.4 mg、4.805 mmol) 及びピリジン (466 µL、5.766 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。次に反応を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) でクエンチし、層を分離した。水層を塩化メチレン (50 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (75 mL)、硫酸銅 (II) 水溶液 (2 x 50 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (75 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40L、シリカ、30% 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1, 1 - ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (1.25 g、52%) を、白色の泡状物として得た：融点 85 ~ 88 (泡状物 ~ ゲル状物) ; (ES)⁺ - HRMS m/e $C_{23}H_{30}ClN_3O_5S (M + Na)^+$ の計算値 518.1487、実測値 518.1488。

【0352】

アセトン (28 mL) 及び水 (3 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1, 1 - ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (1.22 g、2.459 mmol) の溶液を、p - トルエンスルホン酸一水和物 (142.5 mg、0.738 mmol) で処理した。反応混合物を 60 に 30 分間加熱し、次に酢酸エチル (100 mL) で希釈した。有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL)、水 (100 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40M、シリカ、25% 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、N - (5 - アセチル - ピラジン - 2 - イル) - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミドを、白色の泡状物 (1.07 g、96%) として得た：融点 77 ~ 80 (泡状物 ~ ゲル状物) ; (ES)⁺ - HR

MS m/e $C_{21}H_{24}ClN_3O_4S$ ($M+H$)⁺の計算値 450.1249、実測値 450.1253。

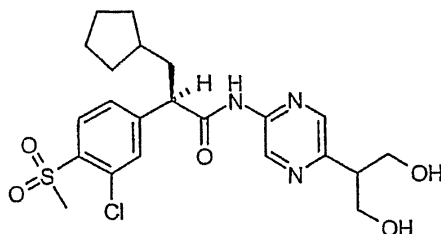
【0353】

実施例 40

2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-[5-(2-ヒドロキシ-1-ヒドロキシメチル-エチル)-ピラジン-2-イル]-プロピオンアミド

【0354】

【化83】



10

【0355】

テトラヒドロフラン (24.5 mL) 中の 2-ブromo-5-ニトロピラジン (3.0 g、14.7 mmol) の溶液を、ジエチルマロナート (3.35 mL、22.0 mmol) 及び炭酸カリウム (5.08 g、36.7 mmol) で処理した。次に混合物を 90 ~ 95 °で一晩撹拌した。この時点で、反応を 25 °に冷却し、次に 1 N 塩酸水溶液 (60 mL) に注いだ。この溶液を、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) で希釈し、次に酢酸エチル (3 x 75 mL) で抽出した。あわせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40M、シリカ、25% 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、2-(5-ニトロ-ピラジン-2-イル)-マロン酸ジエチルエステル (3.28 g、78%) を、淡黄色の油状物として得た：EI-HRMS m/e $C_{11}H_{13}N_3O_6$ (M^+) の計算値 283.0804、実測値 283.0801。

20

【0356】

エタノール (10 mL) 中の 2-(5-ニトロ-ピラジン-2-イル)-マロン酸ジエチルエステル (425 mg、1.5 mmol) の溶液を、ギ酸アンモニウム (510 mg、8.1 mmol) 及び 10% パラジウム担持活性炭 (51 mg) で 25 °にて処理した。混合物を 95 ~ 100 °に 4 時間加熱し、次に 25 °で一晩撹拌した。この時点で、触媒をセライトパッド (エタノールウオッシュ) で濾過して除去した。濾液を真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40M、シリカ、50% 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、2-(5-アミノ-ピラジン-2-イル)-マロン酸ジエチルエステル (131.5 mg、37%) を、明黄褐色の固体として得た：EI-HRMS m/e $C_{11}H_{15}N_3O_4$ (M^+) の計算値 253.1063、実測値 253.1065。

30

【0357】

0 °に冷却した塩化メチレン (10 mL) 中の 2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、170 mg、0.51 mmol) の溶液を、塩化メチレン (385 μ L、0.77 mmol) 及び触媒 N,N-ジメチルホルムアミド中の塩化オキサリル 2.0 M 溶液で処理した。反応混合物を 0 °で 30 分間、25 °で 2 時間撹拌した。次に溶液を真空下で濃縮した。残渣を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、0 °に冷却し、次にテトラヒドロフラン (10 mL) 中の 2-(5-アミノ-ピラジン-2-イル)-マロン酸ジエチルエステル (130 mg、0.51 mmol) 及び 2,6-ルチジン (120 μ L、1.03 mmol) の溶液で処理した。次に反応混合物を 0 °で 15 分間、25 °で 16 時間撹拌した。次に反応を真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40M、シリカ、50% 酢酸エチル/ヘキサン) に付して、2(R)-{5-[2-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-プロピオニルアミノ]-ピラジン-2-イル}-マロン酸ジエチ

40

50

ルエステル (76.9 mg、26%) を、淡黄色の油状物として得た。この物質を、塩化メチレンに溶解し、1 N 塩酸水溶液 (25 mL) で洗浄して、更に精製した。次に有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2(R) - {5 - [2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - イル} - マロン酸ジエチルエステル (51.3 mg、18%) を、淡黄色の油状物として得た：(ES)⁺ - HRMS m/e C₂₆H₃₂ClN₃O₇S (M + H)⁺ の計算値 566.1722、実測値 566.1726。

【0358】

0 に冷却したテトラヒドロフラン (5.0 mL) 中の 2(R) - {5 - [2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオニルアミノ] - ピラジン - 2 - イル} - マロン酸ジエチルエステル (189 mg、0.33 mmol) の溶液を、ヘキサン (1.84 mL、1.84 mmol) 中の水素化ジイソブチルアルミニウム 2.0 M 溶液で処理した。反応混合物を 0 で 1.25 時間、次に 25 で 2 時間撹拌した。この時点で、反応を 0 に再冷却し、ヘキサン (0.92 mL、0.92 mmol) 中の水素化ジイソブチルアルミニウム 2.0 M 溶液の追加の量で処理した。反応を 0 で 15 分間、次に 25 で 1 時間撹拌した。この時点で、反応混合物を、氷、水及び酢酸エチルとの混合物に注いだ。水層を酢酸エチル及びジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を、1 N クエン酸水溶液、冷飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム及び硫酸ナトリウムで乾燥させ、木炭で処理し、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40M、シリカ、90% 酢酸エチル/アセトニトリル) に付して、2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (17.9 mg、11%) を、淡黄色の泡状物として得た：融点 110 ~ 120 ; (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₂H₂₈N₃O₅ (M + H)⁺ の計算値 482.1511、実測値 482.1512。

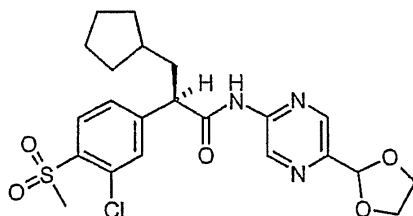
【0359】

実施例 41

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - [1,3] ジオキソラン - 2 - イル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド

【0360】

【化 84】



【0361】

5 - メチルピラジン - 2 - カルボン酸 (5.0 g、36.2 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (15 mL、113 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (15 mL) の溶液を、油浴中 90 にアルゴン下、60 分間撹拌しながら加熱した。油浴の温度を 120 に上昇させ、加熱及び撹拌を更に 120 分間続けた。次に反応混合物を 25 に冷却し、真空下で濃縮して、容量を約 10 mL にした。油状残渣を、水 (50 mL) と酢酸エチル (50 mL) に分配した。水相を更に酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出し、各有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (25 mL) の一部で洗浄した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、暗色の油状物を得た。残渣をジエチルエーテル/ヘキサン (50 mL、3:2) の溶液で処理して、橙色の固体を生成した。固体を濾過により回収し、ジエチルエーテル/ヘキサン (25 mL、1:1) の混合物で洗浄して、5 - (2 - ジメチルアミノ - ビニル) - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (4.94 g、66%) を、鮮橙色の固体として得た。

【0362】

テトラヒドロフラン及び水（10 mL、1 : 1）中の5 - （2 - ジメチルアミノ - ビニル） - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル（415 mg、2.0 mmol）の溶液を、粉末過ヨウ素酸ナトリウム（1.3 g、6.07 mmol）で処理した。混合物を25 で30分間攪拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィーが、出発材料より極性の少ない生成物への完全な変換を示した。反応混合物を真空下で濃縮してほとんど乾固し、残渣を酢酸エチル（50 mL）と飽和重炭酸ナトリウム溶液（25 mL）に分配した。水相を酢酸エチル（2 × 50 mL）で抽出した。各有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液（25 mL）で洗浄した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗アルデヒド、5 - ホルミル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル（180 mg）を、橙色の油状物として得て、それを更に特性決定又は精製しないで使用した。

10

【0363】

ベンゼン（10 mL）中の5 - ホルミル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル（325 mg、1.56 mmol）、エチレングルコール（100 µL、1.79 mmol）及びp - トルエンスルホン酸一水和物（30 mg、0.157 mmol）との混合物を、Dean-Starkコンデンサーで17時間加熱還流した。混合物を冷却し、ベンゼン（25 mL）で希釈した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（25 mL）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（25 mL）で洗浄した。各水性ウオッシュを、少量のベンゼンで逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、5 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを、橙 - 赤色の油状物（250 mg）として得た。

20

【0364】

テトラヒドロフラン（5 mL）中の5 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル（250 mg、1.19 mmol）の溶液を、水酸化カリウム（150 mg、2.27 mmol）で処理し、続いてメタノール（2 mL）及び水（1 mL）で処理した。混合物を25 で30分間攪拌し、次に真空下で濃縮乾固した。残渣を、ベンゼンの20 mL部分から真空下で濃縮乾固し、カリウム塩（約280 mg、1.19 mmol）を、褐色の固体として得た。塩をN, N - ジメチルホルムアミド（10 mL）に懸濁し、ジフェニルホスホリルアジド（0.35 mL、1.62 mmol）で攪拌しながら処理した。混合物を25 で18時間攪拌した。次に溶液を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル（50 mL）と水（25 mL）に分配した。水相を酢酸エチル（2 × 25 mL）で抽出した。各有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液の少量の部分で洗浄した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、酸アジ化物（約240 mg）を、橙色の油状物として得た。酸アジ化物をベンジルアルコール（185 µL、1.78 mmol）で処理し、混合物を85 で30分間攪拌しながら加熱した。反応混合物を冷却し、ジエチルエーテル（10 mL）で攪拌した。得られた固体を濾過して、カルバマート（153 mg、43%）を、明褐色の固体として得た：融点：95 ~ 99。濾液を真空下で濃縮乾固し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（Merck Silica gel 60、230 ~ 400メッシュ、酢酸エチル/ヘキサン）の種々の濃度を用いて溶離により精製して、カルバマート（60 mg、16%）の追加量を得た。

30

40

【0365】

メタノール（5 mL）中のカルバマート（200 mg、0.66 mmol）の溶液を、10%パラジウム担持活性炭（40 mg）で処理した。次に反応混合物を、水素雰囲気下、25 にて大気圧で60分間水素化し、その時点で薄層クロマトグラフィー（1/1 酢酸エチル/ヘキサン）が、極性生成物への完全な変換を示した。混合物をセライトで濾過し、濾液を真空下で濃縮して、所望のアミノピラジン誘導体（110 mg、100%）を、オフホワイトの固体として得た。

【0366】

塩化メチレン（5 mL）及びN, N - ジメチルホルムアミド（2滴）中の2（R） - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸（実

50

施例 1 と同様にして調製、200 mg、0.604 mmol) の溶液を、5 に冷却し、次に塩化オキサリル (105 μ L、1.2 mmol) で処理した。溶液 5 で 5 分間攪拌し、冷却浴を取り外し、攪拌を 10 分間続けた。この時点で、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をベンゼン (10 mL) に溶解し、溶媒を再び真空下で濃縮した。得られた酢酸クロリドを塩化メチレン (5 mL) に溶解し、5 に冷却し、次に塩化メチレン (5 mL) 中の 5 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル - ピラジン - 2 - イルアミン (105 μ L、0.628 mmol)、ピリジン (100 μ L、1.23 mmol) の溶液で処理した。5 分後、冷却浴を取り外し、攪拌を 18 時間続けた。次に反応混合物を、塩化メチレン (50 mL) に溶解し、溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (25 mL)、0.5 M 塩酸水溶液 (25 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (25 mL) で洗浄した。各水性ウオッシュを少量の塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、黄色の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、酢酸エチル/ヘキサンの種々の濃度) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (148 mg、51%) を、無色の泡状物として得た: (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₂H₂₆ClN₃O₅S (M + H)⁺ の計算値 480.1355、実測値 480.1357。

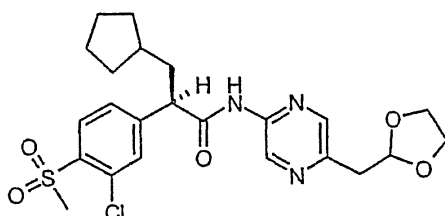
【0367】

実施例 42

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イルメチル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド

【0368】

【化 85】



【0369】

ベンゼン (5 mL) 中の 5 - (2 - ジメチルアミノピニル) - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (実施例 41 と同様にして調製した、600 mg、2.9 mmol) の溶液を、1 M 塩酸水溶液 (5 mL) 及び水 (5 mL) の溶液で処理し、次に 50 で 60 分間激しく攪拌した。混合物を冷却し、次に塩化ナトリウム (2 g) で処理した。混合物をベンゼン (3 x 25 mL) で抽出した。各抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 x 20 mL) で洗浄した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、5 - (2 - オキソ - エチル) - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (295 mg、56%) を、黄色の結晶として得た。

【0370】

ベンゼン (10 mL) 中の 5 - (2 - オキソ - エチル) - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (295 mg、1.42 mmol) 及びエチレングリコール (100 μ L、1.79 mmol) の溶液を、p - トルエンスルホン酸一水和物 (27 mg、0.142 mmol) で処理し、混合物を Dean-Stark コンデンサーを用いて 20 時間加熱還流した。混合物を冷却し、ベンゼン (15 mL) で希釈し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) で、続いて飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄した。各水相を少量のベンゼンで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固して、5 - [1, 3] ジオキソラン - 2 - イルメチル - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを、橙色の油状物 (273 mg、86%) として得た。

【0371】

メタノール（１．５ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（１．５ｍＬ）中の５－〔１，３〕ジオキソラン－２－イルメチル－ピラジン－２－カルボン酸メチルエステル（２７３ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）の溶液を、水酸化カリウム（１５０ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）で処理した。水（０．２ｍＬ）を反応混合物に、水酸化カリウムが溶解するまで滴加した。９０分後、薄層クロマトグラフィーが、出発材料が極性生成物に完全に変換したことを示した。反応を真空下で濃縮した。残渣をトルエン（１０ｍＬ）に懸濁し、更に真空下で濃縮乾固して、カリウム塩を黄褐色の固体（３００ｍｇ、１００％）として得た。塩を更に精製又は特性決定しないで使用した。この塩（３００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中のジフェニルホスホリルアジド（０．４ｍＬ、１．８５ｍｍｏｌ）と合わせ、反応混合物を２５

で１８時間撹拌した。溶液を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル（２５ｍＬ）と水（２５ｍＬ）に分配した。水相を酢酸エチル（２５ｍＬ）で逆抽出し、各有機抽出物を少量の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。合わせた有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、酸アジ化物を、淡黄色の油状物（２６３ｍｇ）として得た。この油状物をベンゼンアルコール（１６０μＬ、１．５５ｍｍｏｌ）で処理し、８５℃で３５分間撹拌しながら加熱した。残渣をジエチルエーテル（１０ｍＬ）で撹拌し、濾過してカルバマートを、オフホワイトの固体（１３８ｍｇ、収率３６％）として得た。濾液を、フラッシュクロマトグラフィー（Merck Silica gel 60（２３０～４００メッシュ、酢酸エチル／ヘキサンの勾配混合物）により精製して、更なる量の５－〔１，３〕ジオキソラン－２－イルメチル－ピラジン－２－イル－カルバミン酸ベンジルエステル（２１ｍｇ、５．５％）を得た。

【０３７２】

メタノール（５ｍＬ）中の５－〔１，３〕ジオキソラン－２－イルメチル－ピラジン－２－イル－カルバミン酸ベンジルエステル（２４０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の溶液を、１０％パラジウム担持活性炭（４０ｍｇ）で処理した。次に反応混合物を水素雰囲気下、２５℃にて大気圧で６０分間、水素化し、その時点で薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル）が極性生成物への完全な変換を示した。反応をセライトで濾過し、濾液を真空下で濃縮して、５－〔１，３〕ジオキソラン－２－イルメチル－ピラジン－２－イルアミン（１４０ｍｇ、１００％）を、結晶化した油状物として得た。

【０３７３】

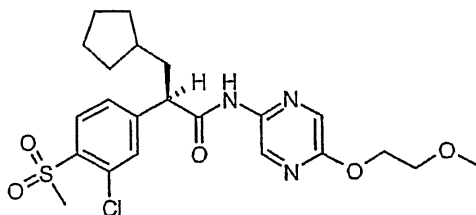
塩化メチレン（５ｍＬ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２滴）中の２（Ｒ）－（３－クロロ－４－メタンスルホニル－フェニル）－３－シクロペンチル－プロピオン酸（実施例１と同様にして調製した、１６０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の溶液を、５℃に冷却し、次に塩化オキサリル（９０μＬ、１．０３ｍｍｏｌ）で処理した。５分後、冷却浴を取り外し、撹拌を１５分間続けた。混合物を真空下で濃縮乾固し、残渣を更にベンゼン（１５ｍＬ）から真空下で濃縮乾固した。得られた酸塩化物を塩化メチレン（１０ｍＬ）に溶解し、５℃に冷却し、次に塩化メチレン（５ｍＬ）中の５－〔１，３〕ジオキソラン－２－イルメチルピラジン－２－イル－アミン（０．４９ｍｍｏｌ）、ピリジン（１００μＬ、１．２３ｍｍｏｌ）の溶液で処理した。混合物を５℃で３０分間、次に２５℃で１８時間撹拌した。混合物を塩化メチレン（２５ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）、０．５Ｍ塩酸水溶液（２０ｍＬ）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。各水層を、少量の酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（Merck Silica gel 60（２３０～４００メッシュ、酢酸エチル／ヘキサンを用いた勾配溶離）に付して、２（Ｒ）－（３－クロロ－４－メタンスルホニル－フェニル）－３－シクロペンチル－Ｎ－（５－〔１，３〕ジオキソラン－２－イルメチル－ピラジン－２－イル）－プロピオンアミド（１１２ｍｇ、４７％）を、無色の泡状物として得た： $(ES)^+ - HRMS$ m/e $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$ の計算値４９４．１５１１、実測値４９４．１５１７。

【０３７４】

実施例４３

２（Ｒ）－（３－クロロ－４－メタンスルホニル－フェニル）－３－シクロペンチル－Ｎ

- 5 - (2 - メトキシエトキシ - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド
 【 0 3 7 5 】
 【 化 8 6 】



【 0 3 7 6 】

2 - メトキシエタノール (2 0 mL) 中のメチル 5 - クロロピラジン - 2 - カルボキシラート (2 . 0 g 、 1 1 . 6 3 mmol) の溶液を、固体炭酸カリウム (4 . 8 g 、 3 4 . 8 mmol) で処理した。混合物を 9 5 で加熱し、この温度で 4 . 5 時間撹拌した。混合物を水 (2 0 mL) に溶解し、ジエチルエーテルで抽出した。水層を 1 N 塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、5 - メトキシエトキシピラジン - 2 - カルボン酸を、淡黄色の固体粉末として得た： (1 . 8 9 g 、 8 2 . 2 %)。

【 0 3 7 7 】

tert - ブチルアルコール (2 0 mL) 中の 5 - メトキシエトキシピラジン - 2 - カルボン酸 (1 . 0 g 、 5 . 0 5 mmol) の混合物を、ジフェニルホスホリルアジド (1 . 1 4 mL 、 5 . 3 0 mmol) 及びトリエチルアミン (1 . 4 0 mL 、 1 0 . 1 0 mmol) で処理した。混合物を 4 時間加熱還流した。溶媒を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、3 / 1 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、2 - N - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 5 - メトキシエトキシピラジン (2 5 9 . 4 mg 、 1 9 . 1 %) を、白色の固体として得た。

【 0 3 7 8 】

塩化メチレン (3 mL) 中の 2 - N - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 5 - メトキシエトキシピラジン (2 5 4 mg 、 0 . 9 4 4 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理した。混合物を 2 5 で 5 時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮乾固し、次に真空下で乾燥させた。赤色の油状残渣を、酢酸エチル及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2 - アミノ - 5 - メトキシエトキシピラジン (1 4 8 mg 、 8 7 . 6 %) を、油状残渣として得た。

【 0 3 7 9 】

塩化メチレン (6 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メチルスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、2 8 8 . 9 mg 、 0 . 8 7 5 7 mmol) の溶液を、塩化オキサリル (1 5 3 μ L 、 1 . 7 5 1 4 mmol) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (1 滴) で処理した。混合物を 2 5 で 2 時間撹拌し、その時点で、溶媒を真空下で濃縮し、残渣を真空下で一晩乾燥させた。次に残渣をベンゼンに溶解し、溶媒を真空下で濃縮し、残渣を真空下で乾燥させた。この物質を塩化メチレン (4 mL) に溶解し、0 に冷却し、次に塩化メチレン (5 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - メトキシエトキシピラジン (1 4 8 mg 、 0 . 8 7 5 7 mmol) 及びピリジン (1 8 0 μ L) で処理した。氷浴を取り外し、溶液を 2 5 で一晩撹拌した。次に溶媒を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (1 . 5 / 1 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - 5 - (2 - メトキシエトキシ - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (3 6 3 mg 、 8 6 . 2 %) を、綿毛状の固体として得た： (E S) ⁺ - H R M S m / e C₂₂H₂₈ClN₃O₅S (M + H) ⁺ の計算値 4 8 2 . 1 5 1 1 、実測値 4 8 2 . 1 5 1 8 。

10

20

30

40

50

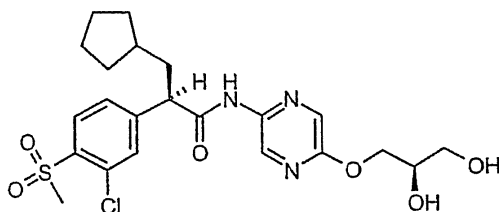
【 0 3 8 0 】

実施例 4 4

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - 2 (R) , 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ] - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【 0 3 8 1 】

【 化 8 7 】



10

【 0 3 8 2 】

メチル 5 - クロロピラジン - 2 - カルボキシラート (1 . 7 g 、 1 0 mmol) とアリルアルコール (1 0 mL 、 1 4 7 mmol) との混合物を、攪拌しながら 9 5 に加熱し、次に微粉碎水酸化カリウム (1 . 3 g 、 2 3 mmol) で処理した。1 0 分以内に、濃ペースト状物が生成した。加熱を 2 時間続けた。反応混合物を真空下で濃縮乾固し、残渣を更にトルエン (2 × 5 0 mL) から真空下で濃縮乾固した。単離した 5 - アリルオキシ - ピラジン - 2 - カルボン酸カリウム塩 (2 . 2 g) を、精製及び特性決定しないで使用した。

20

【 0 3 8 3 】

5 - アリルオキシ - ピラジン - 2 - カルボン酸カリウム塩 (2 . 2 g 、 1 0 mmol) を、N , N - ジメチルホルムアミド (7 5 mL) 中のジフェニルホスホリルアジド (2 . 8 mL 、 1 2 . 9 9 mmol) と合わせ、懸濁液を 2 5 で 1 8 時間攪拌した。攪拌中に清澄化した反応混合物を、真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル (5 0 mL) 及び水 (3 5 mL) で希釈した。水相を酢酸エチル (2 × 5 0 mL) で逆抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を tert - ブチルアルコール (2 5 mL) に懸濁し、混合物を、ガスが観察されなくなるまで加熱還流した。次に溶媒を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60 、 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ、酢酸エチル / ヘキサン の混合物を用いて溶離) に付して、5 - アリルオキシ - ピラジン - 2 - イル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (4 8 0 mg 、 1 9 %) を得た。

30

【 0 3 8 4 】

塩化メチレン (2 mL) 中の 5 - アリルオキシ - ピラジン - 2 - イル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (4 0 0 mg 、 1 . 5 9 mmol) の溶液を、塩化メチレン (5 mL) 中のトリフルオロ酢酸の 2 5 % 溶液で処理した。混合物を 2 5 で 9 0 分間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 0 mL) に攪拌しながらそそぎ、次に塩化ナトリウム (3 g) を加えた。得られた混合物を塩化メチレン (3 × 2 5 mL) で抽出し、各有機抽出物を少量の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。合わせた有機抽出物を炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、5 - アリルオキシ - ピラジン - 2 - イルアミン (2 4 0 mg 、 1 0 0 %) を、淡黄色の結晶として得た。

40

【 0 3 8 5 】

塩化メチレン (1 5 mL) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (2 滴) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、5 1 0 mg 、 1 . 5 4 mmol) の溶液を、5 に冷却し、次に塩化オキサリル (0 . 2 7 mL 、 3 . 0 9 mmol) で処理した。5 分間攪拌した後、冷却浴を取り外し、攪拌を 2 5 で 1 0 分間続けた。溶媒を真空下で濃縮し、残渣をベンゼン (2 5 mL) に溶解し、溶媒を再び真空下で濃縮した。得られた酸塩化物を塩化メチレン (1 0 mL) に溶解し、5 に冷却し、次に塩化メチレン (1 5 mL) 中の 5 - アリルオキシ - ピラジン - 2 - イルアミン (2 3 8 mg 、 1 . 5 7 mmol) 及びピリジン (0 . 3 2 mL 、 3 . 9 6 mmol) の溶液で処理した。混合物を更に 2 5 で 1 6 時間攪拌した。次に反応混合物を

50

塩化メチレン (25 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (25 mL)、0.5 M 塩酸水溶液 (25 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (25 mL) で洗浄した。各水層を塩化メチレン (25 mL) の別の部分で逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、酢酸エチル / ヘキサン の増加濃度を用いて溶離) に付して、N - (5 - アリルオキシ - ピラジン - 2 - イル) - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミドを、白色の泡状物 (57.4 mg、80 %) として得た。

【0386】

フェリシアン化カリウム (430 mg、1.3 mmol)、炭酸カリウム (180 mg、1.3 mmol) 及び (DHQ)₂PHAL (8 mg、0.010 mmol) との混合物を、水 / tert - ブチルアルコール (10 mL、1 : 1) の溶液で処理し、反応混合物を 25 °C で 5 分間撹拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、次にトルエン (20 µL、0.004 mmol) 中の四酸化オスミウム 0.2 M 溶液で処理し、続いて水 / tert - ブチルアルコール (3 mL、1 : 1) 中の N - (5 - アリルオキシ - ピラジン - 2 - イル) - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (210 mg、0.452 mmol) の混合物で処理した。不均一な混合物を 5 分間撹拌し、冷却浴を取り外し、撹拌を 2 時間続けた。次に混合物を酢酸エチル (20 mL) 及びメタ重亜硫酸ナトリウム (150 mg、0.79 mmol) で撹拌しながら処理し、撹拌を 30 分間続けた。反応混合物の色が黄色から無色に変化し、際立つ水相が発現した。相を分離し、水相を水 (25 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) で洗浄した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、酢酸エチル / ヘキサン の増加濃度を用いて溶離) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - 2 (R), 3 - ジヒドロキシ - プロポキシ] - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (110 mg、49 %) を、白色の泡状物として得た：EI - HRMS m/e C₂₂H₂₈ClN₃O₆S (M + H)⁺ の計算値 498.1460、実測値 498.1462。僅かに純粋ではない物質 (7.5 mg、33 %) も得た。

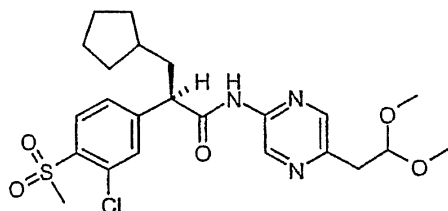
【0387】

実施例 45

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2, 2 - ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【0388】

【化 88】



【0389】

5 - (2 - オキシ - エチル) - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (実施例 42 と同様にして調製した、330 mg、1.83 mmol)、p - トルエンスルホン酸一水和物 (35 mg、0.184 mmol)、トリメチルオルトギ酸 (3 mL、137 mmol) 及びメタノール (10 mL) との混合物を、90 分間加熱還流した。混合物を真空下で濃縮乾固し、残渣を更にトルエン (10 mL) から真空下で濃縮乾固した。得られた残渣を塩化メチレン (25 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) と共に振とうした。水相を塩化メチレン (10 mL) で逆抽出した。各抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (5 mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、5 - (2, 2 -

ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (3 2 5 mg、 7 8 %) を、黄色の油状物として得た。

【 0 3 9 0 】

メタノール / テトラヒドロフラン / 水 (5 mL、 3 : 3 : 1) の混合物中の 5 - (2 , 2 - ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (3 2 0 mg、 1 . 4 mmol) の混合物を、水酸化カリウム (1 6 0 mg、 2 . 4 mmol) で処理した。6 0 分後、溶媒を真空下で濃縮し、残渣を更にトルエン (2 × 2 0 mL) から濃縮乾固して、塩 (3 8 0 mg) を褐色の固体として得て、それを更に精製又は特性決定しないで使用した。

【 0 3 9 1 】

N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 mL)、ジフェニルホスホリルアジド (0 . 4 5 mL、 2 . 0 8 mmol) 及び 5 - (2 , 2 - ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - カルボン酸カリウム塩 (3 8 0 mg、 1 . 4 mmol) の懸濁液を、2 5 で 1 8 時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮乾固し、残渣を酢酸エチル (5 0 mL) と水 (2 5 mL) に分配した。有機層を水 (2 5 mL) で洗浄し、各水相を酢酸エチル (2 5 mL) の別の部分で逆抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、アシルアジドを橙色の油状物 (2 0 9 mg) として得た。アジド酸をベンジルアルコール (1 6 0 μ L、 1 . 5 4 mmol) で処理し、9 0 で 4 5 分間加熱した。反応混合物を真空ポンプ (2 5、 1 mmHg) に 1 7 時間放置した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 6 0、 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ、酢酸エチル / ヘキサンの混合物の勾配を用いて溶離) に付して、5 - (2 , 2 - ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル - カルバミン酸ベンジルエステル (1 3 2 mg、 4 2 %) を、白色の固体として得た。

【 0 3 9 2 】

メタノール (5 mL) 中の 5 - (2 , 2 - ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル - カルバミン酸ベンジルエステル (1 3 0 mg、 0 . 4 0 9 6 mmol) の溶液を、1 0 % パラジウム担持活性炭 (3 0 mg) で処理した。次に反応混合物を水素雰囲気下、2 5 にて大気圧で 6 0 分間、水素化した。混合物をセライトで濾過し、濾液を真空下で濃縮して、5 - (2 , 2 - ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イルアミン (7 5 mg、 1 0 0 %) を、淡黄色の油状物として得た。

【 0 3 9 3 】

塩化メチレン (5 mL) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (2 滴) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、 1 3 6 mg、 0 . 4 1 mmol) の溶液を、5 に冷却し、次に塩化オキサリル (7 5 μ L、 0 . 8 6 mmol) で処理した。混合物を 5 で 5 分間撹拌し、冷却浴を取り外し、混合物を更に 1 0 分間撹拌した。溶媒を真空下で濃縮した。残渣をベンゼン (1 0 mL) に溶解し、溶媒を再び真空下で濃縮した。得られた酸塩化物を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、0 に冷却し、次に塩化メチレン (5 mL) 中の 5 - (2 , 2 - ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イルアミン (7 5 mg、 0 . 4 1 mmol) 及びピリジン (8 5 μ L、 1 . 0 5 mmol) の溶液で処理した。反応混合物を 0 で 5 分間撹拌し、冷却浴を取り外し、撹拌を 1 8 時間続けた。混合物を塩化メチレン (2 5 mL) で希釈し、溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 5 mL)、0 . 5 M 塩酸水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 5 mL) で順次洗浄した。各水性ウオッシュを塩化メチレンの別の少量で、逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、 2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ、 1 / 3 ~ 1 / 1 酢酸エチル / ヘキサンの混合物を用いて溶離) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 , 2 - ジメトキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (1 2 0 mg、 5 9 %) を得た：(E S) ⁺ - H R M S m / e C₂₃H₃₀ClN₃O₅S (M + H) ⁺ の計算値 4 9 6 . 1 6 6 8、実測値 4 9 6 . 1 6 7 2。

【 0 3 9 4 】

実施例 4 6

10

20

30

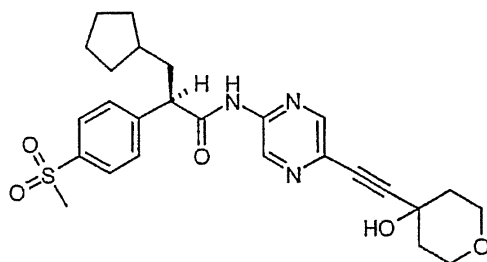
40

50

3 - シクロペンチル - N - 5 - [(4 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 4 - イル - エチニル) ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド

【 0 3 9 5 】

【 化 8 9 】



10

【 0 3 9 6 】

テトラヒドロフラン (1 0 mL) 中のテトラヒドロピラノン (1 . 2 5 g 、 1 2 . 5 mmol) の溶液を、 0 に冷却し、次にテトラヒドロフラン (4 0 mL 、 2 0 mmol) 中のエチレンマグネシウムブロミド 0 . 5 M 溶液で処理した。混合物を 0 で 2 時間、 2 5 で 4 時間攪拌した。得られた混合物を 0 に冷却し、メタノール (1 0 mL) で希釈した。溶媒を真空下で濃縮し、残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を真空下で乾燥させて、固体の 4 - エチニル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - オール (1 . 2 g 、 9 5 . 2 %) を得た。

20

【 0 3 9 7 】

トルエン (8 mL) 中の 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - 5 - プロモ - ピラジン - 2 - イル - プロピオンアミド (実施例 3 と同様にして調製、 4 5 2 mg 、 1 . 0 mmol) の懸濁液を、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 mL) 、 4 - エチニル - テトラヒドロ - ピラン - 4 - オール (2 5 2 mg 、 2 . 0 mmol) 、 ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) パラジウム (4 0 mg) 及びヨウ化銅 (I) (2 0 mg) で処理した。混合物を 2 5 で一晩攪拌し、油状の黒色沈殿物を得た。上部の澄明な溶液をデカントし、油状沈殿物をまずトルエン (8 mL) ですすぎ、つぎにヘキサン / 酢酸エチル (2 × 8 mL 、 4 : 1) ですすいだ。残渣を塩化メチレンに溶解し、塩化メチレン及び 0 . 2 N 塩酸水溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付して、 3 - シクロペンチル - N - 5 - [(4 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 4 - イル - エチニル) ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - プロピオンアミド (3 9 0 mg 、 7 8 . 5 %) を、綿毛状の固体として得た： (E S) ⁺ - H R M S m / e C₂₆H₃₁N₃O₅S (M + H) ⁺ の計算値 + 4 9 8 . 2 0 5 7 、実測値 4 9 8 . 2 0 6 3 。

30

【 0 3 9 8 】

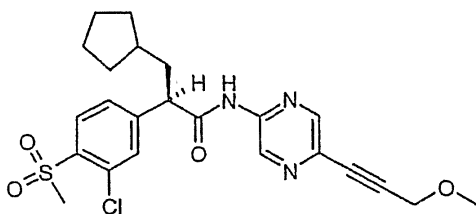
実施例 4 7

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - メトキシ - プロパ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

40

【 0 3 9 9 】

【 化 9 0 】



50

【0400】

無水塩化メチレン（110 mL）中のトリフェニルホスフィン（8.57 g、32.6 mmol）の撹拌した溶液を、窒素下、0℃にてN-ブロモスクシンイミド（5.80 g、32.6 mmol）で処理した。15分後、2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-プロピオン酸（9.00 g、27.2 mmol）を反応に加えた。混合物を25℃に温めた。25℃で10分間撹拌した後、反応を2-アミノ-5-ブロモピラジン（7.92 g、45.6 mmol）で、続いてピリジン（8.79 mL、108.8 mmol）で処理した。混合物を25℃で1.5時間撹拌した。この時点で、反応を塩化メチレンで希釈し、次に1 N塩酸水溶液（200 mL）で、続いて10%炭酸カリウム水溶液（100 mL）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（Merck Silica gel 60、70~230メッシュ、30% 酢酸エチル/ヘキサン）に付して、N-(5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-プロピオンアミド（10.02 g、76%）を、白色の泡状物として得た：融点77~82℃（泡状物~ゲル状物）；(ES)⁺-HRMS m/e C₁₉H₂₁BrClN₃O₃S (M+H)⁺の計算値486.0249、実測値486.0255。

10

【0401】

トルエン（8 mL）中のN-(5-ブロモ-ピラジン-2-イル)-2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-プロピオンアミド（486 mg、1.0 mmol）の懸濁液を、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（2 mL）、3-キシプロピン（350 mg、10.0 mmol）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）パラジウム（40 mg）及びヨウ化銅（I）（20 mg）で処理した。混合物を25℃で一晩撹拌し、油状の黒色沈殿物を得た。上部の澄明な溶液をデカントし、油状沈殿物をトルエン（5 mL）ですすいだ。残渣を塩化メチレンに溶解し、塩化メチレン及び0.2 N塩酸水溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（1/3~1/2 酢酸エチル/ヘキサン）に付して、2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-[5-(3-メトキシ-プロパ-1-イニル)-ピラジン-2-イル]-プロピオンアミド（330 mg、69.5%）を、綿毛状の固体として得た。(ES)⁺-HRMS m/e C₂₃H₂₆ClN₃O₄S (M+H)⁺の計算値476.1406、実測値476.1405。

20

30

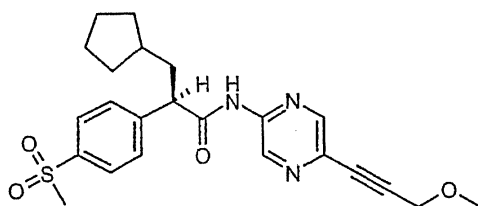
【0402】

実施例48

3-シクロペンチル-2(R)-(4-メタンスルホニル-フェニル)-N-[5-(3-メトキシプロパ-1-イニル)-ピラジン-2-イル]-プロピオンアミド

【0403】

【化91】



40

【0404】

トルエン（8 mL）中の2(R)-(4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-5-ブロモ-ピラジン-2-イル-プロピオンアミド（実施例3と同様にして調製した、452 mg、1.0 mmol）の懸濁液を、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（2 mL）、3-メトキシプロピン（700 mg、10.0 mmol）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）パラジウム（40 mg）及びヨウ化銅（I）（20 mg）で処理した。混合物を25℃で一晩撹拌し、油状の黒色沈殿物を得た。上部の澄明な溶液を

50

デカントし、油状沈殿物を最初にトルエン（8 mL）で、次にヘキサン／酢酸エチル（2 × 8 mL、2 : 1）ですすいだ。残渣を塩化メチレンに溶解し、塩化メチレン及び 0.2 N 塩酸水溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（1 / 2 酢酸エチル／ヘキサン）に付して、3 - シクロペンチル - 2（R） - （4 - メタンスルホニル - フェニル） - N - { 5 - （3 - メトキシプロパ - 1 - イニル） - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド（217 mg、49.2 %）を、綿毛状の固体として得た。（ES）⁺ - HRMS m/e C₂₃H₂₇N₃O₄S（M + H）⁺の計算値 442.1795、実測値 442.1800。

【0405】

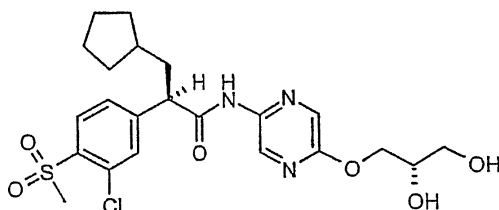
10

実施例 49

2（R） - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - （2（S），3 - ジヒドロキシ - プロポキシ） - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド

【0406】

【化92】



20

【0407】

フェリシアン化カリウム（430 mg、1.3 mmol）、炭酸カリウム（180 mg、1.3 mmol）及び（DHQD）₂PHAL（8 mg、0.010 mmol）との混合物を、水／tert - ブチルアルコール（10 mL、1 : 1）の溶液で処理し、反応混合物を 25 で 5 分間撹拌した。反応混合物を 0 に冷却し、次にトルエン（20 μL、0.004 mmol）中の四酸化オスmium 0.2 M 溶液で処理し、続いて水／tert - ブチルアルコール（3 mL、1 : 1）中の N - （5 - アリルオキシ - ピラジン - 2 - イル） - 2（R）（3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド（実施例 44 と同様にして調製した、210 mg、0.452 mmol）の混合物で処理した。不均一な混合物を 5 分間撹拌し、冷却浴を取り外し、撹拌を 2 時間続けた。次に混合物を酢酸エチル（20 mL）及びメタ重亜硫酸ナトリウム（150 mg、0.79 mmol）で撹拌しながら処理し、撹拌を 30 分間続けた。反応混合物の色が黄色から無色に変化し、明確な水相が発現した。相を分離し、水相を水（25 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 × 50 mL）で抽出した。抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液（20 mL）で洗浄した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、酢酸エチル／ヘキサンの増加濃縮を用いて溶離）に付して、不純な 2（R） - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - 2（S），3 - ジヒドロキシ - プロポキシ } - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド（80 mg）を、白色の泡状物として得た。同じ条件で再精製して、純粋な 2（R） - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - 2（S），3 - ジヒドロキシ - プロポキシ } - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド（40 mg、18.6 %）を、無色の泡状物として得た：（ES）⁺ - HRMS m/e C₂₂H₂₈ClN₃O₆S（M + H）⁺の計算値 498.1460、実測値 498.1468。

30

40

【0408】

実施例 50

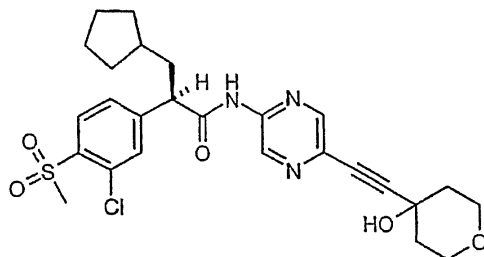
2（R） - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - （4 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 4 - イル - エチニル） - ピラジン - 2

50

- イル} - プロピオンアミド

【 0 4 0 9 】

【 化 9 3 】



10

【 0 4 1 0 】

トルエン (8 mL) 中の N - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (実施例 4 7 と同様にして調製、 4 8 6 mg、 1 . 0 mmol) の懸濁液を、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 mL)、 4 - エチニル - テトラヒドロピラン - 4 - オール (実施例 4 6 と同様にして調製、 2 5 2 mg、 2 . 0 mmol)、ヨウ化銅 (I) (2 0 mg) 及びジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) パラジウム (4 0 mg) で処理した。混合物を 2 5 で一晩攪拌し、油状の黒色沈殿物を得た。上部の澄明な溶液をデカントし、油状の沈殿物を最初にトルエン (5 mL) で、次にヘキサン (5 mL) ですすいだ。残渣を塩化メチレンに溶解し、塩化メチレン及び 0 . 2 N 塩酸水溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (2 / 1 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (4 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 4 - イル - エチニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (4 7 4 mg、 8 9 . 3 %) を、綿毛状の固体として得た： (E S) ⁺ - H R M S m / e C₂₃H₃₀ClN₃O₄S (M + H) ⁺ の計算値 5 3 2 . 1 6 6 8、実測値 5 3 2 . 1 6 7 5。

20

【 0 4 1 1 】

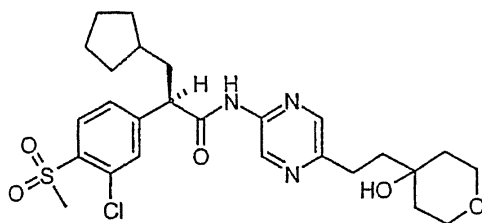
実施例 5 1

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (4 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 4 - イル - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

30

【 0 4 1 2 】

【 化 9 4 】



40

【 0 4 1 3 】

メタノール (3 0 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (4 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 4 - イル - エチニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (実施例 5 0 と同様にして処理した、 2 0 0 mg、 0 . 3 7 6 mmol) の溶液を、 1 0 % パラジウム担持活性炭 (3 9 mg) で処理した。次に反応混合物を、 Parr shaker に 5 0 psi の水素雰囲気下、 4 時間置いた。混合物を濾過し、溶媒を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付して、 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (4 - ヒドロキシ - テトラヒドロピラン - 4 - イル - エチル) - ピラ

50

ジン - 2 - イル} - プロピオンアミド (1 6 9 mg、8 4 %) を、綿毛状の固体として得た：
 (E S) ⁺ - H R M S m / e C₂₆H₃₄ClN₃O₅S (M + H) ⁺ の計算値 5 3 6 . 1 9 8 1、実測値 5 3 6 . 1 9 8 8。

【 0 4 1 4 】

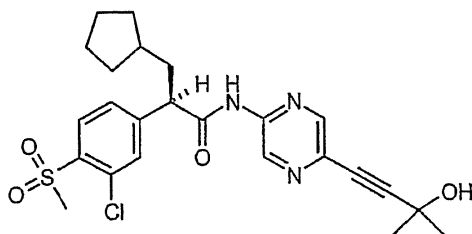
実施例 5 2

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N -
 - [5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル } -
 プロピオンアミド

【 0 4 1 5 】

【 化 9 5 】

10



【 0 4 1 6 】

トルエン (8 mL) 中の N - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - 2 (R) - (3 - ク
 ロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (実
 施例 4 7 と同様に調製した、4 8 6 mg、1 . 0 mmol) の懸濁液を、N , N - ジイソ
 プロピルエチルアミン (2 mL)、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチン (1 6 8 mg、2 . 0 mm
 ol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) パラジウム (4 0 mg
) 及びヨウ化銅 (I) (2 0 mg) で処理した。混合物を 2 5 で一晩攪拌し、油状の黒色
 沈殿物を得た。上部の澄明な溶液をデカントし、油状の沈殿物を最初にトルエン (5 mL)
 で、次にヘキサン (5 mL) ですすいだ。残渣を塩化メチレンに溶解し、塩化メチレン及び
 0 . 2 N 塩酸水溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナト
 リウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (1 / 1
 酢酸エチル / ヘキサンを用いて溶離) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタ
 ンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチ
 ル - ブタ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド (4 1 2 mg、8 4 %
) を、綿毛状の固体として得た：
 (E S) ⁺ - H R M S m / e C₂₄H₂₈ClN₃O₄S
 (M + H) ⁺ の計算値 4 9 0 . 1 5 6 2、実測値 4 9 0 . 1 5 5 3。

20

30

【 0 4 1 7 】

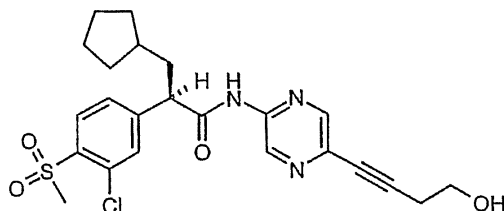
実施例 5 3

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N -
 - [5 - (4 - ヒドロキシ - ブタ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンア
 ミド

【 0 4 1 8 】

【 化 9 6 】

40



【 0 4 1 9 】

トルエン (8 mL) 中の N - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - 2 (R) - (3 - ク
 ロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (実
 施例 4 7 と同様に調製した、7 2 9 mg、1 . 5 mmol) の懸濁液を、N , N - ジイソ
 プロピルエチルアミン (2 mL)、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチン (1 6 8 mg、2 . 0 mm
 ol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) パラジウム (4 0 mg
) 及びヨウ化銅 (I) (2 0 mg) で処理した。混合物を 2 5 で一晩攪拌し、油状の黒色
 沈殿物を得た。上部の澄明な溶液をデカントし、油状の沈殿物を最初にトルエン (5 mL)
 で、次にヘキサン (5 mL) ですすいだ。残渣を塩化メチレンに溶解し、塩化メチレン及び
 0 . 2 N 塩酸水溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナト
 リウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (1 / 1
 酢酸エチル / ヘキサンを用いて溶離) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタ
 ンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (4 - ヒドロキシ - ブタ - 1 - イ
 ニル) - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド (4 1 2 mg、8 4 %) を、綿毛状の固体として得た：
 (E S) ⁺ - H R M S m / e C₂₄H₂₈ClN₃O₄S
 (M + H) ⁺ の計算値 4 9 0 . 1 5 6 2、実測値 4 9 0 . 1 5 5 3。

50

ロピルエチルアミン (2 mL)、4 - ヒドロキシブチン (210 mg、3.0 mmol)、ジクロロピス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) パラジウム (60 mg) 及びヨウ化銅 (I) (30 mg) で処理した。混合物を 25 で一晩攪拌し、油状の黒色沈殿物を得た。上部の澄明な溶液をデカントし、油状の沈殿物を最初にトルエン (5 mL) で、次にヘキサン (5 mL) ですすいだ。残渣を塩化メチレンに溶解し、塩化メチレン及び 0.2 N 塩酸水溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (1 / 1 酢酸エチル / ヘキサンを用いて溶離) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (4 - ヒドロキシ - ブタ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (650 mg、88.4%) を、綿毛状の固体として得た。 (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₃H₂₆ClN₃O₄S (M + H)⁺ の計算値 476.1406、実測値 476.1395。

10

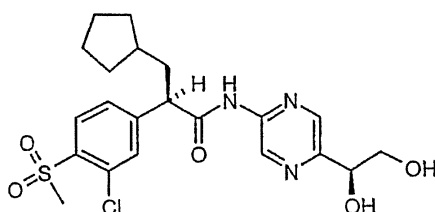
【0420】

実施例 5 4

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (S), 2 - ジヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【0421】

【化97】



20

【0422】

この化合物を直線型合成法 (方法 A) 及び収斂型合成法 (方法 B) により調製した。

【0423】

方法 A :

N, N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - ブロモピラジン (500 mg、2.87 mmol) の溶液を、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (66 mg、0.06 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.25 mL、7.18 mmol)、塩化リチウム (426 mg、0.06 mmol)、及びビニルトリ - n - ブチルスズ (840 µL、2.87 mmol) で処理し、反応を 120 で4時間加熱した。この後、反応を 25 に冷却し、飽和フッ化カリウム水溶液 (10 mL) で処理し、25 で一晩16時間攪拌した。溶液を塩化メチレン (25 mL) で希釈し、塩化メチレン (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、40 / 60 ~ 20 / 80 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、2 - アミノ - 5 - ビニルピラジン (211 mg、61%) を、明黄色の固体として得た: EI - HRMS m/e C₆H₇N₃ (M⁺) の計算値 121.0640、実測値 121.0642。

30

40

【0424】

塩化メチレン (7 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、470 mg、1.42 mmol) の溶液を、0 に冷却し、次に塩化メチレン (817 µL、1.63 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の塩化オキサリル 2.0 M 溶液で処理した。反応混合物を 0 で30分間攪拌し、真空下で濃縮し、塩化メチレン (3 × 2 mL) で共沸した。次に得られた油状物をテトラヒドロフラン (10 mL) に 25 で溶解し、次にテトラヒドロフラン (8 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - ビニルピラジン (207 mg、1.71 mmol) 及び 2, 6 - ルチジン (198 µL、1.71 mmol) の溶液を、添加漏斗により滴加

50

した。次に得られた濁った溶液を25 で一晩16時間撹拌した。この後、反応を水(10 mL)で希釈し、次に塩化メチレン(3 × 25 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー(FLASH 40S、シリカ、65 / 35 ~ 20 / 80 ヘキサン/酢酸エチル)に付して、2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ビニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド(472 mg, 77%)を、明黄色の固体として得た: (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₁H₂₄ClN₃O₃S (M + H)⁺の計算値434.1300、実測値434.1301。

【0425】

フェリシアン化カリウム(375 mg, 1.14 mmol)、炭酸カリウム(160 mg, 1.16 mmol)及び(DHQ)₂PHAL(7 mg, 0.00898 mmol)との混合物を、水/tert - ブチルアルコール(10 mL, 1:1)の溶液で処理し、25 で5分間撹拌した。反応混合物を0 に冷却し、次にトルエン(17 µL, 0.0034 mmol)中の四酸化オスミウムの0.2 M溶液で処理し、続いて水/tert - ブチルアルコール(2 mL, 1:1)中の2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ビニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド(175 mg, 0.374 mmol)の混合物で処理した。不均一な混合物を10分間撹拌し、冷却浴を取り外した。30分後、未だに溶解していないビニル物質が存在し、tert - ブチルアルコール(2 mL)の追加量を反応混合物に加えた。撹拌を18時間続けた。次に混合物を酢酸エチル(20 mL)及びメタ重亜硫酸ナトリウム(150 mg, 0.79 mmol)で撹拌しながら処理し、撹拌を15分間続けた。相を分離し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液(2 × 25 mL)で洗浄した。各水相を酢酸エチル(25 mL)で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、1/3 ~ 1/1 酢酸エチル/ヘキサン)に付して、2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - (1(S), 2 - ジヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド(50 mg)を、無色の泡状物として得た: (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₁H₂₆ClN₃O₅S (M + H)⁺の計算値468.1355、実測値468.1360。

【0426】

方法B:

塩化メチレン(144 mL)中の2 - アミノ - 5 - ブロモピラジン(10.00 g, 57.47 mmol)及びピリジン(5.6 mL, 68.96 mmol)の溶液を、0 に冷却し、次にトリメチルアセチルクロリド(8.6 mL, 68.96 mmol)でゆっくりと処理した。得られた反応混合物を0 で30分間撹拌し、次に25 に温め、それを18時間撹拌した。この時点で、反応混合物は依然として出発物質の2 - アミノ - 5 - ブロモピラジンを含んでいた。反応混合物をトリメチルアセチルクロリド(4.3 mL, 34.48 mmol)の追加の量で処理し、次に25 で4時間撹拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮して、塩化メチレンを除去した。得られた残渣を酢酸エチル(700 mL)で希釈した。有機層を1 N 塩酸水溶液(2 × 200 mL)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(1 × 200 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー(FLASH 65M、シリカ、10% 酢酸エチル/ヘキサン)に付して、N - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - 2,2 - ジメチル - プロピオンアミド(12.19 g, 82%)を、白色の固体として得た: 融点122 ~ 124 ; (ES)⁺ - HRMS m/e C₉H₁₂BrN₃O (M + H)⁺の計算値258.0237、実測値258.0240。

【0427】

エタノール(245 mL)中のN - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - 2,2 - ジメチル - プロピオンアミド(29.67 g, 114.9421 mmol)、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(0.95 g, 1.1633 mmol)、トリエチルアミン(17.6 mL, 126.273 mmol)及びビニルトリフルオロホウ酸カリウム(19.25 g, 143.7103 mmol)

）との混合物を、100 で90分間加熱した。この時点で、反応混合物を25 に冷却し、次に真空下で濃縮した。得られた橙色のスラリーを塩化メチレン（200 mL）で希釈した。有機層を、1 N塩酸水溶液（2 × 200 mL）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（1 × 200 mL）及び飽和塩化ナトリウム水溶液（1 × 200 mL）で洗浄した。合わせた水層を、塩化メチレン（1 × 200 mL）で逆抽出した。合わせた有機層を塩化マグネシウム及び脱色炭で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 75S、シリカ、100% ヘキサン～10% 酢酸エチル/ヘキサン）に付して、2,2-ジメチル-N-（5-ビニル-ピラジン-2-イル）-プロピオンアミド（21.64 g、92%）を、オフホワイトの固体として得た：融点80.4～81.8 ; EI-HRMS m/e C₁₁H₁₅N₃O（M⁺）の計算値205.1215、実測値205.1214

10

【0428】

フェリシアン化カリウム（148.74 g、450 mmol）、炭酸カリウム（62.25 g、450 mmol）及び（DHQ）₂PHAL（2.6 g、3.34 mmol）との混合物を、水/tert-ブチルアルコール（2 L、1：1）の溶液で処理し、反応混合物を25 で15分間撹拌した。反応混合物を5 に冷却し、トルエン（7.5 mL、1.5 mmol）中の四酸化オスミウム0.2 M溶液で処理し、次に水/tert-ブチルアルコール（150 mL、1：1）中に部分的に溶解している2,2-ジメチル-N-（5-ビニル-ピラジン-2-イル）-プロピオンアミド（30.8 g、150 mmol）で処理した。混合物を、Neslab Endocal冷却システムを使用し温度を制御して、4～5 にて18時間撹拌した。4～5 で撹拌しながら、次に混合物をメタ重亜硫酸ナトリウム（35 g、184 mmol）でゆっくりと処理すると、発泡が生じた。冷却浴を取り外し、撹拌を15分間続けた。層を分離し、水層を酢酸エチル（600 mL）で抽出した。各有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液（500 mL）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、N-〔5-（1（S）, 2-ジヒドロキシ-エチル）-ピラジン-2-イル〕-2,2-ジメチル-プロピオンアミド（46 g、100%）を、赤色油状物として得て、それを更に精製しないで使用した。

20

【0429】

テトラヒドロフラン（275 mL）中のN-〔5-（1（S）, 2-ジヒドロキシ-エチル）-ピラジン-2-イル〕-2,2-ジメチルプロピオンアミド（46 g、溶媒で僅かに湿っている、約170 mmol）の溶液を、2,2-ジメトキシプロパン（225 mL、1.88 mol）及びp-トルエンスルホン酸一水和物（3.4 g、17.9 mmol）で処理した。反応混合物を25 で16.5時間撹拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィーが反応が完了して極性の少ない生成物を形成したことを示した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を塩化メチレン（600 mL）に溶解した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（250 mL）及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（250 mL）で洗浄した。各水層を塩化メチレン（250 mL）で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム（35 mg）及びNorit A Charcoal（8 g）で撹拌し、次にセライトパッドで濾過した。濾液を真空下で濃縮し、約250 gの重量とした。物質をジエチルエーテル（300 mL）で処理し、混合物を再び真空下で濃縮し、約350 gの重量とし、その時点で結晶化が始まった。混合物を冷蔵庫（4 ）に4時間保存し、濾過した。固体を真空オープン中で30 にて16時間乾燥させて、白色の結晶（32.3 g、68%）、融点144～144.5 を得た。母液から追加の生成物を白色の結晶（9.5 g、20%）として回収し、それは純度において第1の生成物に匹敵した。キラルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィー分析により、双方の生成物が基準ラセミ体サンプルと比較して100% eeであることを示した。2つの生成物を合わせて、N-〔5-（（S）-2,2-ジメチル-〔1,3〕ジオキソラン-4-イル）-ピラジン-2-イル〕-2,2-ジメチル-プロピオンアミドを得た。

30

40

【0430】

メタノール（150 mL）中のN-〔5-（（S）-2,2-ジメチル-〔1,3〕ジオキソラン-4-イル）-ピラジン-2-イル〕-2,2-ジメチル-プロピオンアミド（

50

8.4 g、30.7 mmol)と炭酸カリウム(4.32 g、31.2 mmol)との混合物を、25 で16.5時間攪拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィーが、より極性の多い生成物への部分的変換を示した。立体中心構造におけるエピマー化を避けるために、反応を完了前に停止した。したがって、溶媒を減圧下、25 で除去した。得られた残渣を、再び酢酸エチル(50 mL)から真空下で濃縮した。物質をBiotageクロマトグラフィー(FLASH 40L、シリカ、酢酸エチル)を使用して精製した。回収した初期の画分により反応しなかった出発のピバロイルアミドを回収し、白色の固体として得た(2.0 g、24%)。その後の画分を真空下で濃縮し、5-(5)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-ピラジン-2-イルアミン(3.7 g、63%)を、淡黄色の油状物として得た。キラルカラムを用いた高速液体クロマトグラフィー分析により、100% eeを示した。

10

【0431】

塩化メチレン(70 mL)中の2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-プロピオン酸(実施例1と同様にして調製した、6.29 g、19.01 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(2滴)の溶液を、2 で攪拌し、次に塩化オキサリル(4.15 mL、45.7 mmol)で処理した。混合物を2 で5分間、25 で15分間攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をベンゼン(25 mL)に溶解し、蒸発を繰り返した。得られた酸塩化物物を塩化メチレン(40 mL)に溶解し、0 に冷却し、次に5-(5)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-ピラジン-2-イルアミン(3.65 g、18.95 mmol)、ピリジン(4.6 mL、56.9 mmol)及び塩化メチレン(40 mL)を含有する溶液で処理した。混合物を、氷浴を補充することなく16時間攪拌した。次に反応混合物を、1 N塩酸水溶液(100 mL)で処理した。層を分離し、水層を塩化メチレン(75 mL)で抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(100 mL)及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー(FLASH 40L、シリカ、1/1 酢酸エチル/ヘキサン)に付して、2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-[5-(5)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-ピラジン-2-イル]-プロピオンアミド(8.9 g、92%)を、白色の泡状物として得た：(ES)⁺-HRMS m/e C₂₄H₃₀ClN₃O₅S(M+H)⁺の計算値508.1668、実測値508.1671。

20

30

【0432】

テトラヒドロフラン(50 mL)中の2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-[5-(5)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イル)-ピラジン-2-イル]-プロピオンアミド(8.85 g、17.4 mmol)の溶液を、1 N塩酸水溶液(50 mL)で処理した。得られた乳白色の反応混合物を25 で攪拌し、15分以内に、乳白色の反応混合物は澄清になった。攪拌を25 で16時間続けた。反応を真空下で濃縮し、残渣を塩化メチレン(1×100 mL、次に2×50 mL)で抽出した。各有機抽出物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(50 mL)及び飽和塩化ナトリウム水溶液(50 mL)で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー(FLASH 40L、シリカ、1/1 酢酸エチル/ヘキサン、次に100%酢酸エチル)に付して、2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-[5-(1(S),2-ジヒドロキシ-エチル)-ピラジン-2-イル]-プロピオンアミド(7.15 g、88%)を、無色の泡状物として得た：(ES)⁺-HRMS m/e C₂₁H₂₆ClN₃O₅S(M+H)⁺の計算値468.1355、実測値468.1360。

40

【0433】

実施例55

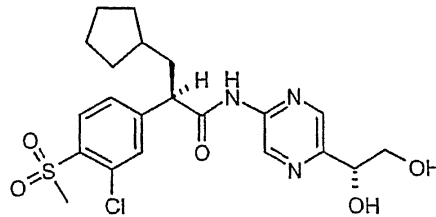
2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-[5-1(R),2-ジヒドロキシ-エチル)-ピラジン-2-イル]-プロピオンア

50

ミド

【 0 4 3 4 】

【 化 9 8 】



10

【 0 4 3 5 】

フェリシアン化カリウム (365 mg、1.10 mmol)、炭酸カリウム (155 mg、1.12 mmol) 及び (DHQD)₂PHAL (7 mg、0.00898 mmol) との混合物を、水 / tert - ブチルアルコール (10 mL、1 : 1) の溶液で処理し、反応混合物を 25 で 5 分間撹拌した。反応混合物を 0 に冷却し、次にトルエン (17 µL、0.0034 mmol) 中の四酸化オスミウム 0.2 M 溶液で処理し、続いて水 / tert - ブチルアルコール (2 mL、1 : 1) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ビニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (175 mg、0.374 mmol) の混合物で処理した。不均一な混合物を 10 分間撹拌し、冷却浴を取り外し、撹拌を 18 時間続けた。次に混合物を酢酸エチル (20 mL) 及びメタ重亜硫酸ナトリウム (150 mg、0.79 mmol) で撹拌しながら処理し、撹拌を 15 分間続けた。相を分離し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 × 25 mL) で洗浄した。各水相を酢酸エチル (25 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、1 / 3 酢酸エチル / ヘキサン ~ 100 % 酢酸エチル) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - (1 (S), 2 - ジヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (65 mg) を、無色の泡状物として得た: (ES)⁺ - HRMS m / e C₂₁H₂₆ClN₃O₅S (M + H)⁺ の計算値 468.1355、実測値 468.1359。

20

【 0 4 3 6 】

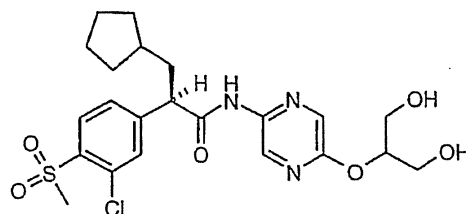
30

実施例 56

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エトキシ) - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド

【 0 4 3 7 】

【 化 9 9 】



40

【 0 4 3 8 】

塩化メチレン (30 mL) 中の 5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 (実施例 29 と同様にして調製した、1.00 g、6.33 mmol) の懸濁液を、1, 3 - ジベンジルオキシ - 2 - プロパノール (2.06 g、7.57 mmol)、ビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド (1.61 g、6.34 mmol) 及びトリエチルアミン (1.83 mL、12.66 mmol) で処理した。混合物を 25 で一晩撹拌した。溶液を塩化メチレン及び飽和重炭酸ナトリウム溶液で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶

50

液、1 N 塩酸溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 40L、シリカ、3 / 1 ヘキサン / 酢酸エチル）に付して、5 - クロロピラジン - 2 - カルボン酸 2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル - エチルエステル（1 . 4 5 g、5 5 . 7 %）を、無色の油状物として得た。

【 0 4 3 9 】

無水テトラヒドロフラン（3 0 mL）中の 1 , 3 - ジベンジルオキシ - 2 - プロパノール（2 . 8 1 5 g、1 0 . 3 5 mmol）の溶液を、水酸化ナトリウム（鉱油中 6 0 % 分散、0 . 3 4 5 g、8 . 6 2 mmol）で処理した。溶液を 0 で 1 0 分間、次に 2 5 で 2 時間撹拌した。次に反応混合物を、無水テトラヒドロフラン（1 0 mL）中の 5 - クロロピラジン - 2 - カルボン酸 2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル - エチルエステル（1 . 4 3 g、3 . 4 5 mmol）の溶液で処理した。混合物を 2 5 で 1 時間撹拌し、次に 2 時間加熱還流した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を水（3 0 mL）及び 1 N 水酸化ナトリウム水溶液（5 mL）に懸濁した。この混合物を 8 0 に加熱し、それを 3 時間撹拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィーが不完全な加水分解を示したので、追加のテトラヒドロフラン（1 0 mL）及びメタノール（1 0 mL）を加え、全てのエステルが加水分解するまで混合物を 6 時間加熱還流した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を水（1 0 0 mL）に懸濁した。混合物をジエチルエーテルで抽出した。水層を 1 N 塩酸水溶液で酸性化し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を真空下で濃縮して、5 - [（2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル） - エトキシ - ピラジン] - 2 - カルボン酸（4 4 0 mg、3 2 %）を、油状物として得た。

【 0 4 4 0 】

tert - ブチルアルコール（5 mL）中の 5 - [（2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル） - エトキシ - ピラジン] - 2 - カルボン酸（0 . 4 4 g、1 . 1 1 mmol）の溶液を、ジフェニルホスホリルアジド（0 . 2 4 mL、1 . 1 1 mmol）及びトリエチルアミン（0 . 1 6 mL、1 . 1 1 mmol）で処理した。反応混合物を 2 5 で 3 0 分間撹拌し、次に 5 時間加熱還流した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を塩化メチレン及び 0 . 1 N 塩酸水溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、次に真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 40S、シリカ、4 / 1 ヘキサン / 酢酸エチル）に付して、[5 - （2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル - エトキシ） - ピラジン - 2 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル（1 6 3 . 2 mg、3 1 . 4 %）を、淡黄色の油状物として得た。

【 0 4 4 1 】

塩化メチレン（4 mL）中の [5 - （2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル - エトキシ） - ピラジン - 2 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル（1 6 3 mg）の溶液を、トリフルオロ酢酸（1 mL）で処理した。混合物を 2 5 で一晩撹拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を塩化メチレン及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2 - アミノ - 5 - [（2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル） - エトキシ] - ピラジンを、油状物（1 1 1 mg）として得た。

【 0 4 4 2 】

塩化メチレン（3 mL）中の 2（R） - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸（1 0 1 mg、0 . 3 0 6 1 mmol）の溶液を、塩化オキサリル（5 5 μ L、0 . 6 1 2 2 mmol）及び N , N - ジメチルホルムアミド（1 滴）で処理した。混合物を 2 5 で 2 時間撹拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を真空下で一晩乾燥させた。次に残渣をベンゼンに溶解し、溶媒を真空下で濃縮した。得られた残渣を真空下で乾燥させた。この物質を塩化メチレン（4 mL）に溶解し、0 に冷却し、次に塩化メチレン（2 mL）中の 2 - アミノ - 5 - [（2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル） - エトキシ] - ピラジン（1 1 1 mg、0 . 3 0 4 1 mmol）及びピリジン（5 0 μ L）の溶液で処理した。氷浴を取り外し、溶液を 2 5 で一晩撹拌した。混合物を塩化メ

チレン及び 0.2 N 塩酸水溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、2 / 1 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、N - [5 - (2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル) エトキシ - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (179.3 mg, 87%) を、油状物として得た。

【 0 4 4 3 】

メタノール (30 mL) 及びテトラヒドロフラン (2 mL) 中の N - [5 - (2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル) エトキシ - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (179 mg) の溶液を、10% パラジウム担持活性炭 (105 mg) で処理した。次に反応混合物を、全ての出発材料が消費されるまで、Parr shaker に 50 p s i の水素雰囲気下、5 時間置いた。LC - MS が、目的生成物及び脱塩素化の副産物 (比率 5 : 1) を示した。2 つの化合物の薄層クロマトグラフィー分離のための最高の条件は、R_f 値 0.27 及び 0.21 の酢酸エチル / ヘキサン / イソプロパノール (20 : 5 : 1) である。粗物質を、高速液体クロマトグラフィー (ヘキサン中の 40% ~ 90% 酢酸エチルの直線勾配を 20 分以内に使用するジオールカラム) を使用して精製した。第一の化合物を溶離して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - エトキシ) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (45 mg) を、無色の泡状物として得た：(E S)⁺ - H R M S m / e C₂₂H₂₈ClN₃O₆S (M + H)⁺ の計算値 498.1460、実測値 498.1451。

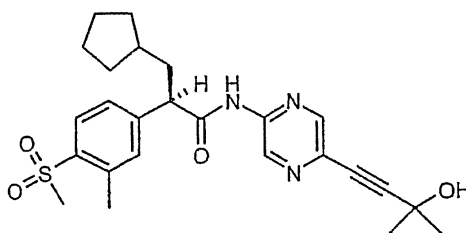
【 0 4 4 4 】

実施例 57

3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェニル) - プロピオンアミド

【 0 4 4 5 】

【 化 1 0 0 】



【 0 4 4 6 】

アセトン (50 mL) 中の o - チオクレゾール (5 g, 40 mmol) の溶液を、炭酸カリウム (22 g, 159 mmol) で、続いてヨードメタン (16 mL, 257 mmol) で処理した。発熱が続き温度が上昇した (約 38 ~ 40)。得られた反応混合物を 25 で 17 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を塩化メチレン (100 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) で振とうした。水相を塩化メチレン (50 mL) で逆抽出した。各有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液 (25 mL) で再び洗浄した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して 1 - メチル - 2 - チオメチル - ベンゼン (5.5 g, 100%) を、淡黄色の油状物として得た：

【 0 4 4 7 】

塩化メチレン (25 mL) 中の塩化アルミニウム (7 g, 52.5 mmol) の懸濁液を、3 に冷却した。個別に、1 - メチル - 2 - チオメチル - ベンゼン (5.5 g, 40 mmol) の希釈していない液体を、5 に冷却し、次に塩化オキサリルエチル (4.7 mL, 42.06 mmol) を滴加して処理した。添加が完了した時、このように形成されたこの混合物を

、シリンジを介して冷却した塩化アルミニウム - 塩化メチレン懸濁液に加えた。塩化水素ガスの激しい発生が観察された。反応混合物を5 で5分間撹拌した。冷却浴を取り外し、撹拌を18時間続けた。次に反応を10 に冷却戻し、2N塩酸水溶液(40mL)を滴加して処理した。最初の10mLを加え、急激なガスの発生が生じた。塩化メチレン相を分離し、水相を塩化メチレン(2×35mL)で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮して、4 - メタンスルファニル - 3 - メチル - フェニル) - オキシ - 酢酸エチルエステル(約9.5g)を、黄色の油状物として得て、それを更に精製しないで使用した。

【0448】

(4 - メタンスルファニル - 3 - メチル - フェニル) - オキシ - 酢酸エチルエステル(9.5g、39.8mmol)と6N塩酸水溶液(25mL)との混合物を、4時間加熱還流(104~105)した。この時点で、反応混合物を水(25mL)で処理し、浴温度を125 に上昇させた。加熱及び撹拌を8時間続けた。次に加熱を停止し、反応混合物を水(10mL)及びトルエン(10mL)で希釈した。黄色の固体が沈殿した。2~3時間放置し、固体を濾過し、水で洗浄し、次に自然乾燥させて、(4 - メタンスルファニル - 3 - メチル - フェニル) - オキシ - 酢酸(9.5g、僅かに湿っている)を得て、それを更に精製しないで使用した。

【0449】

トルエン(25mL)中の(4 - メタンスルファニル - 3 - メチル - フェニル) - オキシ - 酢酸(9.0g、38mmol)の懸濁液を、2 - エトキシエタノール(5mL、51.6mmol)で処理し、混合物が澄清になった。次に反応混合物を、ヒドラジン - 水和物(2.3mL、48mmol)を5分間かけて滴加して処理した。反応混合物は褐色の液体から橙色の液体に変化し、最終的に深橙色の懸濁液に変化した。反応混合物を、105 に設定された油浴に置いた。反応の内部温度は8分間かけて90 に上昇した。この時点で、内部温度を90 以上に保持しながら、反応混合物を水酸化カリウム水溶液(50%w/v、62mmol)で10分間かけて徐々に処理した。浴温度を115 に上昇し、アンモニアガスの制御された発生が観察された。水を、Dean-Starkスチルヘッドで共沸蒸留した。90分後、反応の内部温度が106 に達した。混合物を冷却し、次に真空下で濃縮して約半分の容量になった。混合物を80 に冷却し、次に6N塩酸水溶液(12.5mL)でゆっくりと処理した。反応混合物を25 に冷却し、ジエチルエーテル(3×50mL)で抽出した。各有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液(25mL)で洗浄した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、黄色の半固体(7g)を得た。この固体をジエチルエーテル(30mL)に溶解し、ヘキサン(40mL)で処理して、結晶化した。2回の生成物を濾過し、(3 - メチル - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - 酢酸(4.27g、54%)を、黄色の固体として得た。

【0450】

テトラヒドロフラン(10mL)中の(3 - メチル - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - 酢酸(1.55g、7.89mmol)と炭酸カリウム(2.75g、19.89mmol)との混合物を、25 で15分間撹拌した。懸濁液をアルゴン下、-15 に冷却し、次にトリメチルアセチルクロリド(1.02mL、8.28mmol)を、シリンジを介し2分間かけて滴加して処理した。撹拌を20分間続け、次に反応混合物を(1R, 2R) - (-) - プソイドエフェドリン(1.7g、10.28mmol)を、3分間かけて少量ずつ加えて処理した。反応混合物を冷却浴に0 で置き、90分間撹拌した。次に反応混合物を水(10mL)及びトルエン(25mL)で処理した。層を分離し、水層をトルエン(2×25mL)で抽出した。各有機抽出物を、各25mLの1N硫酸水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、精製していない粗生成物(2.75g)を、琥珀色の油状物として得て、それを放置して結晶化させた。固体の塊をジエチルエーテル(25mL)中で撹拌しながら溶解し、濾過した。固体生成物をジエチルエーテル/ヘキサン(1:1)で洗浄し、乾燥させて、N - [2(R) - ヒドロキシ - 1(R) - メチル - 2(R) - フェニル - エチル] - N - メチル - 2 - (3 - メチル - 4

10

20

30

40

50

- メチルスルファニル - フェニル) - アセトアミド (2 . 1 7 g、 8 0 %) を、オフホワイトの結晶として得た：融点： 1 0 4 ~ 1 0 5 。

【 0 4 5 1 】

無水テトラヒドロフラン (2 0 mL) 中の N - [2 (R) - ヒドロキシ - 1 (R) - メチル - 2 (R) - フェニル - エチル] - N - メチル - 2 - (3 - メチル - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - アセトアミド (1 . 0 g、 2 . 9 1 mmol) の溶液を、アルゴン下、
- 2 5 に冷却し、次に温度を - 1 5 未満に保持しながら、テトラヒドロフラン (6 . 1 mL、 6 . 1 mmol) 中のリチウムビス (トリメチルシリル) アミドの 1 . 0 M 溶液で処理した。冷却浴を取り外し、反応温度を 0 に上昇させ、それを 2 0 分間保持した。この時点で、反応混合物を 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - ピリミジノン (0 . 7 5 mL、 6 . 2 mmol) 中のヨードメチルシクロペンタン (実施例 1 と同様にして調製、 0 . 7 5 g、 3 . 5 7 mmol) の溶液で、シリンジを介して 2 分間かけて処理した。混合物を 0 で 2 . 5 時間攪拌し、その時点で、反応混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液 (3 0 mL) でクエンチし、トルエン (5 0 mL) で抽出した。有機相を 1 N 塩酸水溶液 (3 0 mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (3 0 mL) 飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (5 0 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (3 0 mL) で洗浄した。各水性ウオッシュをトルエン (2 0 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗白色の固体を得た。この物質を温かいジエチルエーテル (2 0 mL) に溶解し、ヘキサン (1 5 mL) で処理し、結晶化した。固体を濾過し、ジエチルエーテル / ヘキサン (1 : 1) の冷溶液で洗浄し、自然乾燥させて、3 - シクロペンチル - N - [2 (R) ヒドロキシ - 1 (R) - メチル - 2 (R) - フェニル - エチル] - N - メチル - 2 (R) - (3 - メチル - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - プロピオンアミド (8 2 0 mg、 6 6 %) を、結晶質固体として得た。

【 0 4 5 2 】

ジオキサン (2 mL) 中の 3 - シクロペンチル - N - [2 (R) - ヒドロキシ - 1 (R) - メチル - 2 (R) - フェニル - エチル] - N - メチル - 2 (R) - (3 - メチル - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - プロピオンアミド (8 0 0 mg、 1 . 8 7 mmol) の混合物を、9 N 硫酸水溶液 (2 mL) で処理した。得られた反応混合物を 1 0 8 ~ 1 1 0 で 1 6 時間加熱した。冷却した反応を水 (2 0 mL) と酢酸エチル (3 0 mL) に分配した。水相を酢酸エチル (2 x 3 0 mL) で抽出した。各有機層を少量の飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、3 - シクロペンチル - 2 (R) - (3 - メチル - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - プロピオン酸 (5 5 0 mg、 1 0 0 %) を、琥珀色の固体として得た。

【 0 4 5 3 】

9 8 % ギ酸 (4 mL) 中の 3 - シクロペンチル - 2 (R) - (3 - メチル - 4 - メチルスルファニル - フェニル) - プロピオン酸 (5 1 0 mg、 1 . 8 3 mmol) の懸濁液を、3 0 % 過酸化水素水溶液 (0 . 7 5 mL、 6 . 2 mmol) で処理した。混合物を 2 5 で 9 0 分間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮し、残渣を水 (2 0 mL) で攪拌した。固体を濾過し、水で洗浄した。得られた物質を塩化メチレンに溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。乾燥残渣をジエチルエーテル / ヘキサンから再結晶化して、3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェニル) - プロピオン酸 (4 0 6 mg、 7 1 %) を、白色の結晶とした：(E S)⁺ - H R M S m / e C₁₆H₂₂O₄S (M + N a)⁺の計算値 3 3 3 . 1 1 3 1、実測値 3 3 3 . 1 1 3 4。

【 0 4 5 4 】

塩化メチレン (5 mL) 中の 3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェニル) - プロピオン酸 (3 1 0 mg、 1 . 0 mmol) の溶液を、塩化オキサリル (0 . 1 7 5 mL、 2 . 0 mmol) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (1 滴) で処理した。溶液を 2 5 で 4 5 分間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をトルエンに懸濁した。トルエンを更に真空下で濃縮した。得られた残渣を真空下で乾燥させた。ロウ状の物質を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、0 に冷却し、次に塩化メチレン (5 mL) 中

の 2 - アミノ - 5 - ブロモピラジン (1 . 7 4 g、1 . 0 mmol) 及びピリジン (0 . 1 2 mL、1 . 5 mmol) の溶液で処理した。混合物を 0 で 2 0 分間攪拌し、次に 2 5 で 3 時間攪拌した。溶液を塩化メチレン及び水で抽出した。有機層を 1 N 塩酸水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ、1 / 2 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、N - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - 3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェニル) - プロピオンアミド (3 9 1 mg、8 4 %) を、綿毛状の固体として得た。

【 0 4 5 5 】

トルエン (2 mL) 中の N - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - 3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェニル) - プロピオンアミド (1 2 0 mg、0 . 2 5 7 mmol)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 mL、2 . 8 7 mmol) 及び 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチン (9 0 mg、1 . 0 7 mmol) との混合物を、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) パラジウム (1 1 mg、0 . 0 1 5 7 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (5 . 5 mg、0 . 0 2 8 8 mmol) で処理した。混合物を 2 5 で 1 8 時間攪拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を塩化メチレン (2 5 mL) と 0 . 2 M 塩酸水溶液 (2 0 mL) に分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 0 mL) で洗浄し、各水相を少量の塩化メチレンで逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ、酢酸エチル / ヘキサンの増加濃度を用いた勾配溶離) に付して、3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェニル) - プロピオンアミド (9 3 mg、7 7 %) を、黄色の泡状物として得た：(E S) ⁺ - H R M S m / e C₂₅H₃₁N₃O₄S (M + H) ⁺ の計算値 4 7 0 . 2 1 0 8、実測値 4 7 0 . 2 1 1 3。

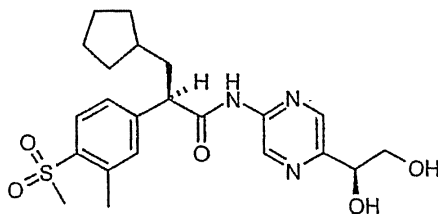
【 0 4 5 6 】

実施例 5 8

3 - シクロペンチル - N - [5 - 1 (S) , 2 - ジヒドロキシ - エチル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル) - プロピオンアミド

【 0 4 5 7 】

【 化 1 0 1 】



【 0 4 5 8 】

塩化メチレン (2 0 mL) 中の 3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェニル) - プロピオン酸 (4 6 5 mg、1 . 5 mmol) の溶液を、塩化オキサリル (0 . 3 mL、3 . 4 mmol) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (1 ~ 2 滴) で処理した。溶液を 0 で 5 分間、次に 2 5 で 1 5 分間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を塩化メチレン (2 0 mL) に溶解し、0 に冷却し、次に塩化メチレン (5 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - ビニルピラジン (実施例 5 4 と同様にして調製した、1 8 2 mg、1 . 5 mmol) 及びピリジン (0 . 3 7 mL、4 . 6 mmol) の溶液で処理した。混合物を 0 で攪拌し、次に 2 5 で一晩攪拌した。溶液を塩化メチレン (2 5 mL) で希釈した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 mL) 及び 1 N 塩酸水溶液 (2 5 mL) で洗浄した。各相を少量の塩化メチレンで逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、2

10

20

30

40

50

30 ~ 400 メッシュ、1 / 3 ~ 1 / 1 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェニル) - N - (5 - ビニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (385 mg、63%) を、白色の泡状物として得た: (ES)⁺ - HRMS m / e C₂₂H₂₇N₃O₃S (M + H)⁺ の計算値 414.1846、実測値 414.1849。

【0459】

フェリシアン化カリウム (442 mg、1.34 mmol)、炭酸カリウム (190 mg、1.37 mmol)、及び (DHQ)₂PHAL (8 mg、0.010 mmol) との混合物を、水 / tert - ブチルアルコール (10 mL、1 : 1) の溶液で処理し、25 で5分間撹拌した。反応混合物を0 に冷却し、次にトルエン (20 µL、0.004 mmol) 中の四酸化オスミウム 0.2 M 溶液で処理し、続いて水 / tert - ブチルアルコール (5 mL、1 : 1) 中の3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェニル) - N - (5 - ビニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (185 mg、0.447 mmol) の混合物で処理した。得られた反応混合物を0 で5分間、次に25 で5時間撹拌した。次に混合物を撹拌しながら、酢酸エチル (25 mL) 及びメタ重亜硫酸ナトリウム (150 mg、0.79 mmol) で処理し、撹拌を30分間続けた。相を分離し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) で洗浄した。各水層を酢酸エチル (25 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、25% 酢酸エチル / ヘキサン ~ 100% 酢酸エチル) に付して、3 - シクロペンチル - N - [5 - 1 (S)、2 - ジヒドロキシ - エチル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル) - プロピオンアミド (135 mg、67%) を、無色の泡状物として得た: (ES)⁺ - HRMS m / e C₂₂H₂₉N₃O₅S (M + H)⁺ の計算値 448.1901、実測値 448.1904。

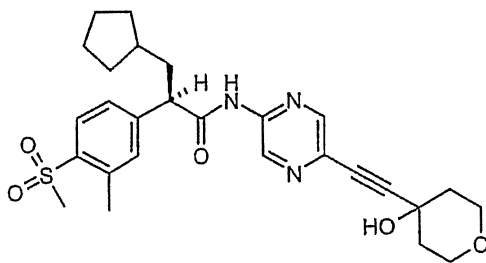
【0460】

実施例 59

3 - シクロペンチル - N - [5 - (4 - ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルエチニル) - ピラジン - 2 - イル] - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェニル) - プロピオンアミド

【0461】

【化102】



【0462】

トルエン (2 mL) 中の N - (5 - ブロモ - ピラジン - 2 - イル) - 3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - 3 - メチル - フェニル) - プロピオンアミド (154 mg、0.33 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.6 mL、3.44 mmol) 及び 4 - エチニル - テトラヒドロピラン - 4 - オール (実施例 46 と同様にして調製した、85 mg、0.67 mmol) との混合物を、ジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) パラジウム (14 mg、0.02 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (7 mg、0.0367 mmol) で処理した。混合物を25 で17時間撹拌した。次に反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を塩化メチレン (50 mL) 及 0.2 M 塩酸水溶液 (25 mL) に分配し、層を分離した。水相を塩化メチレン (25 mL) で逆抽出した。各有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (1 mL) で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し

、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400メッシュ、酢酸エチル/ヘキサンをういた勾配溶離) に付して、3-シクロペンチル-N-[5-(4-ヒドロキシ-テトラヒドロピラン-4-イルエチニル)-ピラジン-2-イル]-2(R)-(4-メタンスルホニル-3-メチル-フェニル)-プロピオンアミド(93mg、55%)を、黄色の泡状物として得た：(ES)⁺-HRMS m/e C₂₇H₃₃N₃O₅S(M+H)⁺の計算値512.2214、実測値512.2219。

【0463】

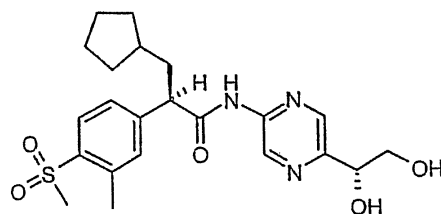
実施例60

3-シクロペンチル-N-[5-1(R), 2-ジヒドロキシ-エチル]-2(R)-(4-メタンスルホニル-3-メチル)-プロピオンアミド

10

【0464】

【化103】



【0465】

20

フェリシアン化カリウム(410mg、1.24mmol)、炭酸カリウム(175mg、1.26mmol)及び(DHQD)₂PHAL(8mg、0.010mmol)との混合物を、水/tert-ブチルアルコール(10mL、1:1)の溶液で処理し、25℃で5分間撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、次にトルエン(20μL、0.004mmol)中の四酸化オスミウム0.2M溶液で処理し、続いて水/tert-ブチルアルコール(5mL、1:1)中の3-シクロペンチル-2(R)-(4-メタンスルホニル-3-メチル-フェニル)-N-(5-ビニル-ピラジン-2-イル)-プロピオンアミド(170mg、0.411mmol)の混合物で処理した。得られた反応混合物を0℃で5分間、次に25℃で5時間撹拌した。次に混合物を撹拌しながら、酢酸エチル(25mL)及びメタ重亜硫酸ナトリウム(150mg、0.79mmol)で処理し、撹拌を30分間続けた。相を分離した。水相を飽和塩化ナトリウム水溶液(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。各有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400メッシュ、酢酸エチル/ヘキサンを用いて溶離) に付して、3-シクロペンチル-N-[5-1(R), 2-ジヒドロキシ-エチル]-2(R)-(4-メタンスルホニル-3-メチル)-プロピオンアミド(99mg、54%)を、無色の泡状物として得た：(ES)⁺-HRMS m/e C₂₂H₂₉N₃O₅S(M+H)⁺の計算値448.1901、実測値448.1900。

30

【0466】

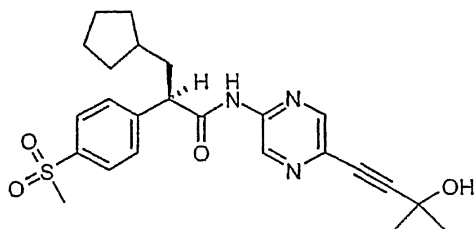
実施例61

40

3-シクロペンチル-2(R)-(4-メタンスルホニル-フェニル)-N-[5-(3-ヒドロキシ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-ピラジン-2-イル]-プロピオンアミド

【0467】

【化 1 0 4】



【0 4 6 8】

トルエン (6 mL) 中の 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - 5 - プロモ - ピラジン - 2 - イル - プロピオンアミド (実施例 3 と同様に調製した、226 mg、0.5 mmol) の混合物を、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2 mL)、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチン (84 mg、1.0 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) パラジウム (19 mg) 及びヨウ化銅 (I) (9 mg) で処理した。混合物を 25 で一晩攪拌し、油状の黒色沈殿物を得た。上部の澄明な溶液をデカントし、油状の沈殿物を最初にトルエン (8 mL) で、次にヘキサン / 酢酸エチル (2 × 8 mL、8 : 1) ですすいだ。残渣を塩化メチレンに溶解し、塩化メチレン及び 0.2 N 塩酸水溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、1 / 1 酢酸エチル / ヘキサン) に付して、3 - シクロペンチル - 2 (R) - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - [5 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - ブタ - 1 - イニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (100 mg、44%) を、綿毛状の固体として得た：(ES)⁺ - HRMS m/e C₂₄H₂₉N₃O₄S (M + H)⁺ の計算値 456.1952、実測値 456.1943。

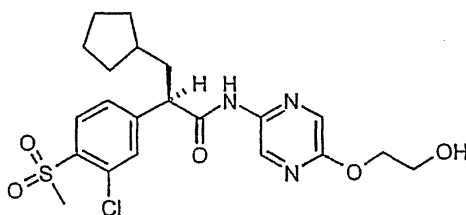
【0 4 6 9】

実施例 6 2

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【0 4 7 0】

【化 1 0 5】



【0 4 7 1】

塩化メチレン (50 mL) 中の 5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 (実施例 29 と同様に調製した、3.15 g、19.94 mmol) の溶液を、2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) エタノール (2.91 g、19.94 mmol) で処理した。溶液を 0 に冷却し、次にトリエチルアミン (5.60 mL、39.88 mmol) 及びビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロリド (5.07 g、19.94 mmol) で処理した。混合物を 0 で 15 分間、次に 25 で 24 時間攪拌した。混合物を塩化メチレン及び水で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、2 / 1 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、5 - クロロ - ピラジン - 2 - カルボン酸 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) - エチルエステルを、無色の油状物 (3.41 g、60%) として得た。

【0 4 7 2】

無水テトラヒドロフラン中の 2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) エタノール

(5.22 g、35.77 mmol)の溶液を、水素化ナトリウム(1.43 g、35.75 mmol、ヘキサンで予洗した鉱油中60%分散)で0 にて処理した。混合物を、水素化ナトリウムが全て消費されるまで、0 で10分間、次に25 で2時間撹拌した。反応混合物を0 に冷却し、次にテトラヒドロフラン(15 mL)中の5-クロロ-ピラジン-2-カルボン酸2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチルエステル(3.41 g、11.92 mmol)の溶液で処理した。混合物を0 で20分間、25 で一晩撹拌した。反応混合物は深い色になり、薄層クロマトグラフィーが発材料の完全な消費を示した。反応混合物を真空下、濃縮乾固した。残渣を水(30 mL)及び1 N水酸化ナトリウム水溶液(15 mL)で希釈し、次に混合物を2時間加熱還流した。得られた溶液を水(30 mL)で希釈し、次にジエチルエーテル(3×30 mL)で抽出した。水層を1 N塩酸水溶液で酸性化し、次に酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、油状物(2.11 g)を得た。¹H-NMRは、5-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピラジン-2-カルボン酸と未反応2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エタノール(比率 1.4/1)との混合物を示した。この油状物を水(20 mL)に懸濁し、次に1 N水酸化ナトリウム水溶液(6.5 mL)を加えて、pHを値8.0に調整した。溶液を真空下で濃縮し、残渣を乾燥させた。得られた物質をジエチルエーテルに懸濁し、濾過して、5-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピラジン-2-カルボン酸(1.74 g、50.3%)のナトリウム塩を、固体として得た。

10

【0473】

20

N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中の5-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-ピラジン-2-カルボン酸(1.72 g、5.93 mmol)のナトリウム塩の懸濁液を、ジフェニルホスホリルアジド(1.40 mL、6.50 mmol)で処理した。反応混合物を25 で一晩撹拌し、次に真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルで懸濁し、固体を濾過により除去した。有機濾液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、アシルアジド(1.80 g)を油状物として得て、それを更に精製しないで使用した。このアシルアジド(1.80 g)を、トルエン(15 mL)中のベンジルアルコール(0.64 g)で処理した。混合物を、ガスの発生が完了するまで、90 で1時間加熱した。反応混合物を25 に冷却し、反応混合物を凝固させた。Bi otageクロマトグラフィー(FLASH 40L、シリカ、2/1 ヘキサン/酢酸エチル)に付して、{5-[2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-カルバミン酸ベンジルエステル(1.12 g、51%)を、固体として得た。

30

【0474】

テトラヒドロフラン(5 mL)及びメタノール(15 mL)中の{5-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-エトキシ]-ピラジン-2-イル}-カルバミン酸ベンジルエステル(560 mg、1.5 mmol)の溶液を、メタノール(5 mL)中の10%パラジウム担持活性炭で処理した。反応混合物を水素ガス(風船)の陽圧下、25 で2時間撹拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィーが保護基の完全な除去を示した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮して、5-[2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-エトキシ]-ピラジン-2-イルアミンを、油状物として得て、それを更に精製しないで使用した。

40

【0475】

塩化メチレン(5 mL)中の2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-プロピオン酸(実施例1と同様にして調製した、495 mg、1.5 mmol)の溶液を、塩化オキサリル(262 µL、3.0 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1滴)で処理した。混合物を25 で2時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を真空下で一晩乾燥させた。次に残渣をベンゼンに溶解し、溶媒を真空下で濃縮した。残渣を真空下で乾燥させた。この物質を塩化メチレン(5 mL)に溶解し、0 に冷却し、次に塩化メチレン(7 mL)中の5-[2-(テトラヒドロピラン-2-イル)-エトキシ]-ピラジン-2-イルアミンとピリジン(240 µL)との混合物で処理した。氷浴を取り外し、溶液を25 で2時間撹拌した。混合物を塩化メチレン及び0

50

、1 N 塩酸水溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、1.5 / 1 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) エトキシ - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (594 mg、72%) を、白色の泡状物として得た。

【0476】

メタノール (8 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) エトキシ - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (300 mg) の溶液を、6 N 塩酸水溶液 (0.2 mL) で処理した。混合物を、全ての出発材料が消費されるまで、25 で 2 時間撹拌した。溶液を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - エトキシ) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (254 mg、100%) を、白色の泡状物として得た：(ES)⁺ - HRMS m/e C₂₁H₂₆ClN₃O₅S (M + H)⁺ の計算値 468.1355、実測値 468.1339。

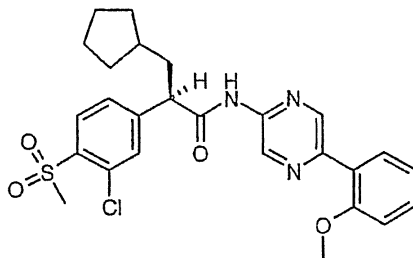
【0477】

実施例 63

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - メトキシフェニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【0478】

【化106】



【0479】

N, N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - ブロモピラジン (1.16 g、6.67 mmol) 及び 2 - メトキシフェニルボロン酸 (1.17 g、7.70 mmol) の溶液を、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (193 mg、0.17 mmol) 及び炭酸カリウム (1.87 g、13.34 mmol) で処理した。混合物を 110 で一晩加熱した。反応混合物をクロロホルム及び水で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、2 / 1 酢酸エチル / ヘキサン (比率 2 / 1)) に付して、5 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピラジン - 2 - イルアミン (210 mg、16%) を得た。

【0480】

塩化メチレン (5 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、343 mg、1.04 mmol) の溶液を、塩化オキサリル (182 µL、2.08 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (1 滴) で処理した。混合物を 25 で 2 時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を真空下で一晩乾燥させた。次に残渣をベンゼンに溶解し、溶媒を真空下で濃縮した。残渣を真空下で乾燥させた。この物質を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、0 に冷却し、次に塩化メチレン (10 mL) 中の 5 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピラジン - 2 - イルアミンとピリジン (130 µL) との混合物で処理した。氷浴を取り

外し、溶液を 25 で一晩撹拌した。混合物を塩化メチレン及び 0.3 N 塩酸水溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、2/1 ヘキサン/酢酸エチル) に付して、2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - メトキシフェニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (378 mg、71%) を、オフホワイトの泡状物として得た: (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₆H₂₈ClN₃O₄S (M + H)⁺ の計算値 514.1562、実測値 514.1547。

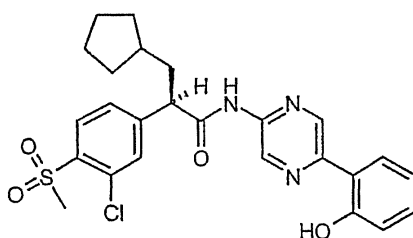
【0481】

実施例 64

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシフェニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【0482】

【化107】



【0483】

8本の各マイクロ波管に、2 - アミノ - 5 - ブロモピラジン (174 mg、1.00 mmol)、2 - ヒドロキシフェニルボロン酸 (151 mg、1.10 mmol)、アセトニトリル (3 mL)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (36 mg、0.05 mmol) 及び 1 M 重炭酸ナトリウム水溶液 (1 mL) を加えた。8本の管を 150 で 15 分間マイクロ波加熱した。反応混合物を冷却し、次に酢酸エチルと水の溶液に注いだ。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を熱いメタノール (100 mL) に溶解した。メタノール溶液を、沈殿物が観察されるまで、真空下で濃縮した。沈殿物を濾過した。濾液を更に濃縮し、濾過して、5 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - ピラジン - 2 - イルアミン (478 mg、32%) を、固体として得た。

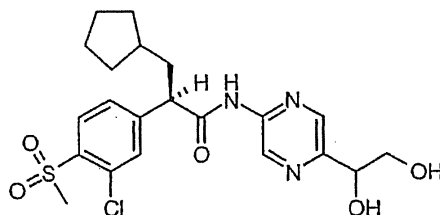
【0484】

塩化メチレン (5 mL) 中の 2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した。330 mg、1.0 mmol) の溶液を、塩化オキサリル (175 µL、2.0 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (1 滴) で処理した。混合物を 25 で 2 時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を真空下で乾燥させた。次に残渣をベンゼンに溶解し、溶媒を真空下で濃縮した。残渣を真空下で乾燥させた。この物質を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、0 に冷却し、次に塩化メチレン (10 mL) 中の 5 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - ピラジン - 2 - イルアミンとピリジン (125 µL) との混合物で処理した。氷浴を取り外し、溶液を 25 で一晩撹拌した。混合物を塩化メチレン及び 0.3 N 塩酸水溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、2/1 ヘキサン/酢酸エチル) に付して、2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシフェニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (256 mg、51%) を、オフホワイトの泡状物として得た: (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₅H₂₆ClN₃O₄S (M + H)⁺ の計算値 500.1406、実測値 500.1395。

【0485】

実施例 6 5

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N -
 - [5 - (1 , 2 - ジヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド
 【 0 4 8 6 】
 【 化 1 0 8 】



10

【 0 4 8 7 】

アセトン (0 . 5 mL) 及び水 (0 . 5 mL) 中の N - メチルモルホリンオキシド (2 7 mg 、 0 . 2 3 mmol) 及び四酸化オスミウム 0 . 2 M 溶液 (トルエン (5 μ L 、 0 . 0 0 1 mmol) 溶液) を、 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ビニル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (実施例 5 4 と同様にして調製した、 5 0 mg 、 0 . 1 1 5 mmol) で処理した。テトラヒドロフラン 2 滴を加えて、基質を完全に溶解し、得られた混合物を 2 5 で一晩撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を水 (1 0 mL) 及び塩化メチレン (2 5 mL) で処理した。有機相を 1 N 塩酸水溶液 (1 0 mL) で洗浄し、各水相を少量の塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 12M 、 シリカ 、 酢酸エチル) に付して、 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 , 2 - ジヒドロキシ - エチル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (4 8 mg) を、無色の泡状物として得た： (E S) ⁺ - H R M S m / e C₂₁H₂₆N₃O₅S (M + H) ⁺ の計算値 4 6 8 . 1 3 5 5 、実測値 4 6 8 . 1 3 5 7 。

20

【 0 4 8 8 】

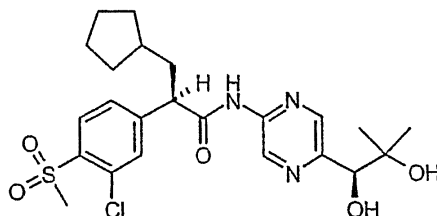
実施例 6 6

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N -
 - [5 - (1 (S) , 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

30

【 0 4 8 9 】

【 化 1 0 9 】



【 0 4 9 0 】

乾燥テトラヒドロフラン (6 0 mL) 中のマグネシウム (2 . 6 4 g 、 1 1 0 mmol) の懸濁液を、少量のヨウ素で処理し、次にテトラヒドロフラン (3 0 mL) 中の 1 - プロモ - 2 - メチルプロペン (1 3 . 5 g 、 1 0 0 mmol) を数回に分けて加えた。混合物を 3 分間加熱還流した。混合物を 2 5 に冷却し、次にヨードメタン (0 . 2 mL 、 3 . 0 mmol) で処理した。反応混合物を 2 5 で 3 0 分間撹拌し、次に全てのマグネシウムが消費されるまで、2 時間加熱還流した。混合物を 2 5 に冷却し、次にテトラヒドロフラン (3 0 mL) 中の塩化トリブチルスズ (2 7 mL 、 1 0 0 mmol) の溶液で処理した。混合物を 1 9 時間加熱還流し、次に 2 5 に冷却した。溶液をジエチルエーテル及び飽和塩化アンモニウム水溶液で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、イソブテニルトリ - n - ブチルスズ (3 1 . 9 5 g) を、粗油状物として得た。粗油状物の¹

40

50

H - NMR のデータは、目的のイソブテニルトリ - n - ブチルスズの純度 58% を示した。

【0491】

N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の粗イソブテニルトリ - n - ブチルスズ (6.90 g、純度 58%)、2 - アミノ - 5 - プロモピラジン (1.92 g、11 mmol) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (5 mL) との混合物を、塩化リチウム (2.0 g) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (381 mg、0.33 mmol) で処理した。混合物を 130 で 4 時間撹拌し、その時点で、薄層クロマトグラフィーが発着材料の完全な消費を示した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を飽和フッ化カリウム溶液で処理し、次に酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、1.5 / 1 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、2 - アミノ - 5 - (2, 2 - ジメチルビニル) - ピラジン (420 mg、26%) を得た。

【0492】

塩化メチレン (10 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、930 mg、2.82 mmol) の溶液を、塩化オキサリル (490 µL、5.64 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (1 滴) で処理した。混合物を 25 で 2 時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を真空下で乾燥させた。次に残渣をベンゼンに溶解し、溶媒を真空下で濃縮した。残渣を真空下で乾燥させた。この物質を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、0 に冷却し、次に塩化メチレン (10 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - (2, 2 - ジメチルビニル) - ピラジン (420 mg、2.82 mmol) とピリジン (340 µL) との混合物で処理した。氷浴を取り外し、溶液を 25 で一晩撹拌した。混合物を塩化メチレン及び 0.1 N 塩酸水溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、2 / 1 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - メチルプロペニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (1.10 g、85%) を、明黄色の泡状物として得た。

【0493】

フェリシアン化カリウム (738 mg、2.24 mmol)、炭酸カリウム (310 mg、2.24 mmol)、及び (DHQ)₂PHAL (11.7 mg、0.015 mmol) との混合物を、水 / tert - ブチルアルコール (15 mL、1 : 1) の溶液で処理し、25 で撹拌して、澄明な溶液を得た。次に反応混合物をトルエン (37.4 µL) 中の四酸化オスミウム 0.2 M 溶液で処理した。反応混合物を 0 に冷却し、次に 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - メチルプロペニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (345 mg、0.748 mmol) で処理し、続いてメタンスルホンアミド (71 mg、0.747 mmol) を加えた。混合物を、全てのオレフィンが反応するまで、0 で 18 時間撹拌した。混合物を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、亜硫酸ナトリウム (1.0 g) で処理した。溶液を酢酸エチル及び水で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、230 ~ 400 メッシュ、1 / 5 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (S), 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (255 mg、69%) を、オフホワイトの泡状物として得た：(ES)⁺ - HRMS m/e C₂₃H₃₀ClN₃O₅S (M + H)⁺ の計算値 496.1668、実測値 496.1657。

【0494】

実施例 67

10

20

30

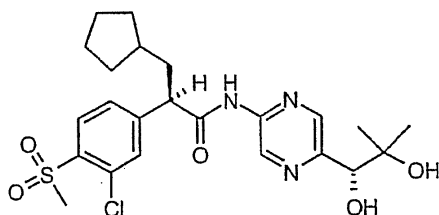
40

50

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (R) , 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【 0 4 9 5 】

【 化 1 1 0 】



10

【 0 4 9 6 】

フェリシアン化カリウム (7 3 8 mg、2 . 2 4 mmol)、炭酸カリウム (3 1 0 mg、2 . 2 4 mmol) 及び (D H Q D)₂ P H A L (1 1 . 7 mg、0 . 0 1 5 mmol) との混合物を、水 / tert - ブチルアルコール (1 5 mL、1 : 1) の溶液で処理し、2 5 で攪拌して、澄明な溶液を得た。次に反応混合物をトルエン (3 7 . 4 μL) 中の四酸化オスミウム 0 . 2 M 溶液で処理した。反応混合物を 0 に冷却し、次に 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - メチルプロペニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (実施例 6 6 と同様に調製した、3 4 5 mg、0 . 7 4 8 mmol) で処理し、続いてメタンスルホンアミド (7 1 mg、0 . 7 4 7 mmol) を加えた。混合物を、全てのオレフィンが反応するまで、0 で 1 8 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (3 0 mL) で希釈し、亜硫酸ナトリウム (1 . 0 g) で処理した。溶液を酢酸エチル及び水で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ、1 / 5 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1 (R) , 2 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (3 2 8 mg、8 9 %) を、オフホワイトの泡状物とし得た : (E S)⁺ - H R M S m / e C₂₃H₃₀ClN₃O₅S (M + H)⁺ の計算値 4 9 6 . 1 6 6 8、実測値 4 9 6 . 1 6 5 4。

20

【 0 4 9 7 】

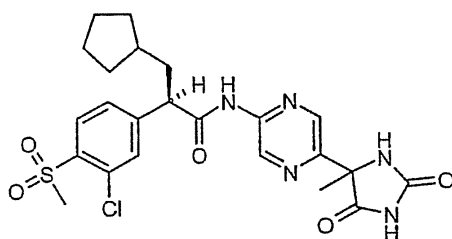
30

実施例 6 8

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【 0 4 9 8 】

【 化 1 1 1 】



40

【 0 4 9 9 】

エタノール (3 2 mL) 中の N - (5 - アセチル - ピラジン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオンアミド (実施例 2 8 と同様に調製した、8 8 4 mg、4 . 0 mmol) の懸濁液を、加熱して澄明な溶液を得た。次に反応混合物をシアン化ナトリウム (2 9 4 mg、6 . 0 mmol) 及び炭酸アンモニウム (1 . 5 4 g、1 6 mmol) で処理し、続いて水 (3 2 mL) を加えた。混合物を 6 5 で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を 1 N 塩酸水溶液で中和して、p H を約 3 . 0 に調整した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を

50

飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2, 2 - ジメチル - N - [5 - (4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イル) - ピラジン - 2 - イル] プロピオンアミド (1 . 1 6 g、1 0 0 %) を、オフホワイトの固体として得た。

【 0 5 0 0 】

メタノール (3 0 mL) 中の 2 , 2 - ジメチル - N - [5 - (4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (1 . 1 6 g、4 . 0 mmol) の懸濁液を、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 5 mL) で処理した。混合物を 6 5 ° で 4 時間、2 5 ° で一晩加熱した。混合物を真空下で濃縮し、残渣を真空下で一晩乾燥させて、粗固体を得た。この固体の物質を酢酸エチルとメタノール (1 0 0 mL、1 : 1) との混合物に懸濁し、穏やかに加熱した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40L、シリカ、1 0 % ~ 3 0 % メタノール / 酢酸エチル) に付して、5 - (5 - アミノ - ピラジン - 2 - イル) - 5 - メチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (8 4 1 mg、1 0 0 %) を、固体として得た。

【 0 5 0 1 】

塩化メチレン (5 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、2 0 0 mg、0 . 6 0 6 mmol) の溶液を、塩化オキサリル (1 1 6 μ L、1 . 2 1 2 mmol) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (1 滴) で処理した。混合物を 2 5 ° で 1 時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を真空下で乾燥させた。次に残渣をベンゼンに溶解し、溶媒を真空下で濃縮した。残渣を真空下で乾燥させた。この物質を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、0 ° に冷却し、次に塩化メチレン (1 mL) 及びジメチルスルホキシド (1 mL) 中の 5 - (5 - アミノ - ピラジン - 2 - イル) - 5 - メチル - イミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (1 5 0 mg、0 . 7 2 7 mmol) とピリジン (9 8 μ L) との混合物で処理した。氷浴を取り外し、溶液を 2 5 ° で一晩撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、次に酢酸エチル及び 0 . 1 N 塩酸水溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (Merck Silica gel 60、2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ、1 / 4 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 4 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (8 2 mg、2 6 %) を、明黄色の固体として得た：(E S) ⁺ - H R M S m / e C₂₃H₂₆ClN₅O₅S (M + H) ⁺ の計算値 5 2 0 . 1 4 1 6、実測値 5 2 0 . 1 4 0 3。

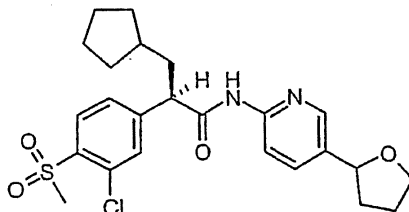
【 0 5 0 2 】

実施例 6 9

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【 0 5 0 3 】

【 化 1 1 2 】



【 0 5 0 4 】

2 - アミノ - 5 - ブロモピリジン (5 . 0 0 g、2 8 . 9 0 mmol) の溶液を、テトラヒドロフラン (8 0 mL) に溶解し、- 7 8 ° に冷却し、次にヘキサン (1 1 . 6 8 mL、2 9 . 1 9 mmol) 中の n - ブチルリチウム 2 . 5 M 溶液で処理した。得られた反応混合物を 1

時間攪拌し、その時点で、テトラヒドロフラン（15 mL）中の1,2-ビス（クロロジメチルシリル）エタン（6.22 g、28.90 mmol）を反応に滴加した。反応混合物を更に-78℃で更に90分間攪拌し、次にヘキサン（11.68 mL、29.19 mmol）中のn-ブチルリチウム2.5 M溶液の別の部分で処理した。反応をゆっくりと25℃に温め、それを2時間攪拌した。次に反応を飽和塩化ナトリウム水溶液（50 mL）を加えてクエンチし、次にジエチルエーテル（2 × 200 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。クーグラー蒸留により、125 ~ 135℃にて0.5 mmHgで、5-ブロモ-2-（2,2,5,5-テトラメチル-〔1,2,5〕アザジシロリジン-1-イル）-ピリジン（5.38 g、59%）を、白色の固体として得た：融点50.4 ~ 55.8℃。

10

【0505】

塩化メチレン（80 mL）中の2,3-ジヒドロフラン（1.40 g、19.97 mmol）及びベンゼンスルホン酸（3.12 g、21.97 mmol）との混合物を、25℃で2時間攪拌した。次に反応を分液漏斗に移し、飽和炭酸ナトリウム水溶液（15 mL）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。次に得られた固体を、ジエチルエーテル/石油エーテルを使用し再結晶化して、2-ベンゼンスルホニル-テトラヒドロフランを白色の固体として得た：融点55.9 ~ 56.8℃。

【0506】

テトラヒドロフラン（6 mL）中の5-ブロモ-2-（2,2,5,5-テトラメチル-〔1,2,5〕アザジシロリジン-1-イル）-ピリジン（1.26 g、3.99 mmol）の溶液を、ペンタン（4.93 mL、8.39 mmol）中のtert-ブチルリチウム1.7 M溶液で、-78℃にて滴加して処理し、次に10分間攪拌した。次に反応混合物を臭化亜鉛（53.9 mg、2.39 mmol）及び臭化マグネシウムジエチルエーテラート（1.03 g、3.99 mmol）で処理し、反応混合物を25℃に温め、それを30分間攪拌した。次にこの溶液をテトラヒドロフラン（10 mL）中の2-ベンゼンスルホニル-テトラヒドロフラン（42.4 mg、1.99 mmol）で処理し、反応を25℃で20時間攪拌した。次に反応を飽和塩化アンモニウム水溶液（10 mL）でクエンチし、次に酢酸エチル（3 × 15 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 40S、シリカ、95 / 5 塩化メチレン/メタノール）に付して、5-（テトラヒドロフラン-2-イル）-ピリジン-2-イルアミンと2-アミノピリジン（22.7 mg）との不可分混合物を、ロウ状の固体として得た。

20

30

【0507】

塩化メチレン（5 mL）中の2（R）-（3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル）-3-シクロペンチル-プロピオン酸（実施例1と同様にして調製した、250 mg、0.76 mmol）の溶液を0℃に冷却し、次に塩化メチレン（435 µL、0.87 mmol）及びN,N-ジメチルホルムアミド（1滴）中の塩化オキサリル2.0 M溶液で処理した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次に真空下で濃縮した。得られた油状物を、テトラヒドロフラン（2 mL）に25℃で溶解し、次にテトラヒドロフラン（3 mL）中の5-（テトラヒドロフラン-2-イル）-ピリジン-2-イルアミン及び2-アミノピリジン（22.4 mg、1.36 mmol）及び2,6-ルチジン（263 µL、2.27 mmol）との不可分混合物の溶液を、添加漏斗を介し滴加して処理した。次に、得られた濁った溶液を25℃で一晩16時間攪拌した。この後、反応を水（10 mL）で希釈し、次に塩化メチレン（3 × 25 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 12M、シリカ、65 / 35 ~ 50 / 50 ヘキサン/酢酸エチル）に付して、2（R）-（3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル）-3-シクロペンチル-N-〔5-（テトラヒドロフラン-2-イル）-ピリジン-2-イル〕-プロピオンアミド（86 mg、24%）を、白色の泡状物として得た：（ES）⁺-HRMS m/e C₂₄H₂₉ClN₂O₄S（M+H）⁺の計算値477.1610、実測値477.1616。

40

【0508】

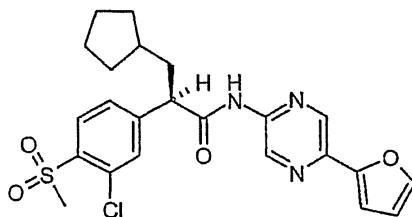
50

実施例 70

2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-(5-フラン-2-イル-ピラジン-2-イル)-プロピオンアミド

【0509】

【化113】



10

【0510】

N,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)中の2-アミノ-5-プロモピラジン(500 mg、2.87 mmol)の溶液を、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(66 mg、0.06 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.25 mL、7.18 mmol)、塩化リチウム(426 mg、10.06 mmol)及び2-(トリブチルスタンニル)フラン(905 µL、2.87 mmol)で処理した。得られた反応混合物を120 で4時間撹拌した。その後、反応を25 に冷却し、飽和フッ化カリウム溶液(10 mL)で処理し、次に25 で一晩16時間撹拌した。次に溶液を塩化メチレン(25 mL)で希釈し、塩化メチレン(3×15 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー(FLASH 40S、シリカ、98/2~96/4 塩化メチレン/メタノール)により、5-フラン-2-イル-ピラジン-2-イルアミン(356 mg、77%)を、褐色の固体として得た：融点80.2~83.8。

20

【0511】

0 に冷却した塩化メチレン(2.5 mL)中の2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-プロピオン酸(実施例1と同様にして調製した、125 mg、0.38 mmol)の溶液を、塩化メチレン(217 µL、0.44 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1滴)中の塩化オキサリル2.0 M溶液で処理した。反応混合物を0 で30分間撹拌し、真空下で濃縮し、トルエン(2 mL)で2回共沸した。次に得られた油状物を、テトラヒドロフラン(1 mL)に25 で溶解した。次にこの溶液をテトラヒドロフラン(1.5 mL)中の5-フラン-2-イル-ピラジン-2-イルアミン(91 mg、0.57 mmol)及び2,6-ルチジン(66 µL、0.57 mmol)で、添加漏斗を介して滴加して処理した。次に得られた濁った溶液を、25 で一晩16時間撹拌した。この後、反応を水(10 mL)で希釈し、次に塩化メチレン(3×25 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー(FLASH 12M、シリカ、80/20~60/40 ヘキサン/酢酸エチル)に付して、2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-(5-フラン-2-イル-ピラジン-2-イル)-プロピオンアミド(124 mg、69%)を、黄色の泡状物として得た：(ES)⁺-HRMS m/e C₂₃H₂₄ClN₃O₄S(M+H)⁺の計算値474.1249、実測値474.1254。

30

40

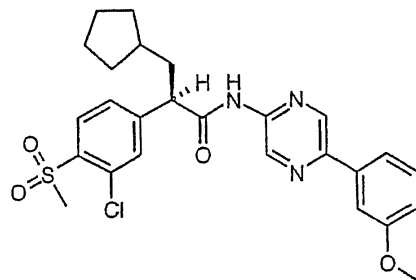
【0512】

実施例 71

2(R)-(3-クロロ-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-(5-(3-メトキシ-フェニル)-ピラジン-2-イル)-プロピオンアミド

【0513】

【化 1 1 4】



【0 5 1 4】

10

窒素を、3 - メトキシフェニルボロン酸 (3 9 3 mg、2 . 5 9 mmol)、2 - アミノ - 5 - プロモピラジン (3 0 0 mg、1 . 7 2 mmol)、炭酸ナトリウム (6 0 3 mg、5 . 6 9 mmol)、ジメトキシエタン (1 0 mL) 及び水 (3 mL) の溶液に 1 5 分間泡立てた。この後、溶液をジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) (1 2 1 mg、0 . 1 7 mmol) で処理し、得られた反応混合物を 9 0 ° で 2 日間加熱した。次に反応を水 (5 0 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 5 0 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、4 0 / 6 0 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、5 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピラジン - 2 - イルアミン (2 1 8 mg、6 3 %) を、明黄色の固体として得た：融点 1 1 3 . 2 ~ 1 1 5 . 5 °C ; E I - H R M S m / e C₁₁H₁₁N₃O (M⁺) の計算値 2 0 1 . 0 9 0 2、実測値 2 0 1 . 0 9 0 5。

20

【0 5 1 5】

0 ° に冷却した塩化メチレン (1 5 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、3 0 0 mg、0 . 9 1 mmol) の溶液を、塩化メチレン (5 2 2 μL、1 . 0 4 mmol) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (1 滴) 中の塩化オキサリル 2 . 0 M 溶液で処理した。反応混合物を 0 ° で 3 0 分間攪拌し、真空下で濃縮し、塩化メチレン (2 mL) で 2 回共沸した。得られた油状物をテトラヒドロフラン (5 mL) に 2 5 ° で溶解し、次にテトラヒドロフラン (6 mL) 中の 5 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピラジン - 2 - イルアミン (2 0 1 mg、1 . 0 0 mmol) 及び 2 , 6 - ルチジン (1 2 6 μL、1 . 0 9 mmol) の溶液で、添加漏斗を介して滴加して処理した。次に得られた濁った溶液を、2 5 ° で一晩 1 6 時間攪拌した。この後、反応を水 (1 0 mL) で希釈し、次に塩化メチレン (3 × 2 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、7 5 / 2 5 ~ 6 0 / 4 0 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (3 - メトキシ - フェニル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (3 8 8 mg、8 3 %) を、明黄色の泡状物として得た：(E S)⁺ - H R M S m / e C₂₆H₂₈ClN₃O₄S (M + H)⁺ の計算値 5 1 4 . 1 5 6 2、実測値 5 1 4 . 1 5 6 7。

30

【0 5 1 6】

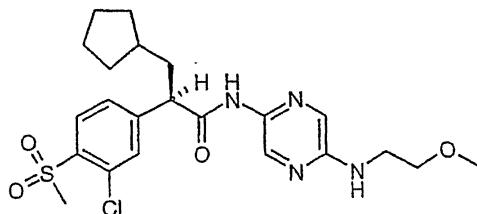
40

実施例 7 2

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【0 5 1 7】

【化 1 1 5】



【 0 5 1 8 】

メタノール（15 mL）中の2-ブロモ-5-ニトロピラジン（500 mg、2.45 mmol）と2-メトキシエチルアミン（276 mg、3.67 mmol）との混合物を、25℃で5時間撹拌した。この後、反応を真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 40S、シリカ、40/60～20/80 ヘキサン/酢酸エチル）に付して、（2-メトキシ-エチル）-（5-ニトロ-ピラジン-2-イル）-アミン（291 mg、60%）を、黄色の固体として得た：融点116.0～117.3℃；EI-HRMS m/e C₇H₁₀N₄O₃（M⁺）の計算値198.0753、実測値198.0751。

10

【 0 5 1 9 】

酢酸エチル（25 mL）中の（2-メトキシ-エチル）-（5-ニトロ-ピラジン-2-イル）-アミン（290 mg、1.46 mmol）の溶液を、10%パラジウム担持活性炭（40 mg）で処理した。次に反応混合物を、Parr shakerに50 psiの水素雰囲気下、4時間置いた。次に触媒をセライトパッドで濾取し、次にセライトパッドを酢酸エチルで十分に洗浄した。次に濾液を真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 12M、シリカ、98/2～95/5 塩化メチレン/メタノール）に付して、N-（2-メトキシ-エチル）-ピラジン-2,5-ジアミン（198 mg、80%）を、橙色の固体として得た：EI-HRMS m/e C₇H₁₂N₄O（M⁺）の計算値168.1011、実測値168.1018。

20

【 0 5 2 0 】

0℃に冷却した塩化メチレン（15 mL）中の2（R）-（3-クロロ-4-メタンスルホニルフェニル）-3-シクロペンチル-プロピオン酸（実施例1と同様にして調製した、325 mg、0.33 mmol）の溶液を、塩化メチレン（565 μL、1.13 mmol）及びN,N-ジメチルホルムアミド（1滴）中の塩化オキサリル2.0 M溶液で処理した。反応混合物を0℃で30分間撹拌し、真空下で濃縮し、塩化メチレン（2 mL）で2回共沸した。得られた油状物をテトラヒドロフラン（5 mL）に25℃で溶解し、次にテトラヒドロフラン（6 mL）中のN-（2-メトキシ-エチル）-ピラジン-2,5-ジアミン（182 mg、1.08 mmol）及び2,6-ルチジン（137 μL、1.18 mmol）の溶液で、添加漏斗を介して滴加して処理した。次に得られた濁った溶液を、25℃で一晩16時間撹拌した。この後、反応を水（10 mL）で希釈し、次に塩化メチレン（3×25 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 40S、シリカ、40/60～20/80 ヘキサン/酢酸エチル）に付して、2（R）-（3-クロロ-4-メタンスルホニルフェニル）-3-シクロペンチル-N-〔5-（2-メトキシ-エチルアミノ）-ピラジン-2-イル〕-プロピオンアミド（295 mg、62%）を、白色の泡状物として得た：（ES）⁺-HRMS m/e C₂₂H₂₉ClN₄O₄S（M+H）⁺の計算値481.1671、実測値481.1678。

30

40

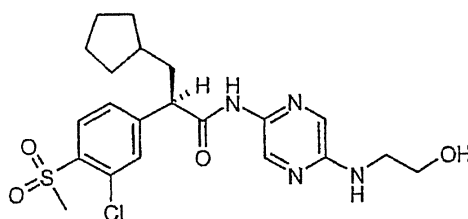
【 0 5 2 1 】

実施例 7 3

2（R）-（3-クロロ-4-メタンスルホニルフェニル）-3-シクロペンチル-N-〔5-（2-ヒドロキシ-エチルアミノ）-ピラジン-2-イル〕-プロピオンアミド

【 0 5 2 2 】

【化 1 1 6】



【 0 5 2 3 】

メタノール (1 5 mL) 中の 2 - ブロモ - 5 - ニトロピラジン (5 0 0 mg、 2 . 4 5 mmol) とエタノールアミン (2 2 5 mg、 3 . 6 7 mmol) との混合物を、 2 5 °C で 5 時間撹拌した。この後、反応を真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、 2 0 / 8 0 ヘキサン / 酢酸エチル ~ 9 7 / 3 酢酸エチル / メタノール) に付して、 2 - (5 - ニトロ - ピラジン - 2 - イルアミノ) - エタノール (3 7 5 mg、 8 3 %) を、黄色の固体として得た：融点 1 5 7 . 5 ~ 1 5 9 . 8 °C ; E I - H R M S m / e C₆H₈N₄O₃ (M⁺) の計算値 1 8 4 . 0 5 9 6、実測値 1 8 4 . 0 6 0 3。

10

【 0 5 2 4 】

N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 mL) 中の 2 - (5 - ニトロ - ピラジン - 2 - イルアミノ) - エタノール (3 7 0 mg、 2 . 0 1 mmol) の溶液を、クロロトリエチルシラン (3 7 1 μL、 2 . 2 1 mmol) 及びイミダゾール (3 4 2 mg、 5 . 0 2 mmol) で 0 °C にて処理した。次に反応混合物を 2 5 °C に温め、それを一晩 1 6 時間撹拌した。この後、反応を 20 °C にて処理した。次に反応混合物を 2 5 °C に温め、それを一晩 1 6 時間撹拌した。この後、反応を酢酸エチル (2 0 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (1 0 mL) で希釈し、次に更に酢酸エチル (2 × 1 0 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、 2 5 / 7 5 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、 (5 - ニトロ - ピラジン - 2 - イル) - (2 - トリエチルシラニルオキシ - エチル) - アミン (5 3 1 mg、 8 9 %) を、明黄色の固体として得た： (E S)⁺ - H R M S m / e C₁₂H₂₂N₄O₃Si (M + H)⁺ の計算値 2 9 9 . 1 5 3 4、実測値 2 9 9 . 1 5 3 8。

20

【 0 5 2 5 】

酢酸エチル (2 5 mL) 中の (5 - ニトロ - ピラジン - 2 - イル) - (2 - トリエチルシラニルオキシ - エチル) - アミン (5 3 0 mg、 1 . 7 8 mmol) の溶液を、 1 0 % パラジウム担持活性炭 (6 0 mg) で処理した。次に反応混合物を、Parr shaker に 5 0 psi の水素雰囲気下、 4 時間置いた。次に触媒をセライトパッドで濾取し、次にセライトパッドを酢酸エチルで十分に洗浄した。次に濾液を真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、酢酸エチル) に付して、N - (2 - トリエチルシラニルオキシ - エチル) - ピラジン - 2 , 5 - ジアミン (4 5 9 mg、 9 6 %) を、橙 - 褐色の固体として得た： (E S)⁺ - H R M S m / e C₁₂H₂₄N₄O₂Si (M + H)⁺ の計算値 2 6 9 . 1 7 9 2、実測値 2 6 9 . 1 7 9 4。

30

【 0 5 2 6 】

0 °C に冷却した塩化メチレン (2 0 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、 5 0 0 mg、 1 . 5 1 mmol) の溶液を、塩化メチレン (8 6 9 μL、 1 . 7 4 mmol) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (1 滴) 中の塩化オキサリル 2 . 0 M 溶液で処理した。反応混合物を 0 °C で 3 0 分間撹拌し、真空下で濃縮し、塩化メチレン (2 mL) で 2 回共沸した。次に得られた油状物をテトラヒドロフラン (1 0 mL) に 2 5 °C で溶解し、次にテトラヒドロフラン (1 5 mL) 中の N - (2 - トリエチルシラニルオキシ - エチル) - ピラジン - 2 , 5 - ジアミン (4 4 6 mg、 1 . 6 6 mmol) 及び 2 , 6 - ルチジン (2 1 1 μL、 1 . 8 1 mmol) の溶液で、添加漏斗を介して滴加して処理した。次に得られた濁った溶液を、 2 5 °C で一晩 1 6 時間撹拌した。この後、反応を水 (1 0 mL) で希釈し、次に塩化メチレン (3 × 2 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー (FLASH 40M、シリカ、 8 5 / 1 5 ~ 5

40

50

0 / 50 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - トリエチルシラニルオキシ - エチルアミノ) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (606 mg、69%) を、明黄色の泡状物として得た：(ES)⁺ - HRMS m/e C₂₇H₄₁ClN₄O₄SSi (M + H)⁺ の計算値 581.2379、実測値 581.2386。

【0527】

テトラヒドロフラン (2 mL)、水 (0.5 mL) 及び酢酸 (2 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - トリエチルシラニルオキシ - エチルアミノ) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (100 mg、0.17 mmol) の溶液を、25 で 6 時間撹拌した。次に反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 12M、シリカ、40 / 60 ヘキサン / 酢酸エチル ~ 100% 酢酸エチル) に付して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド (69 mg、86%) を、白色の泡状物として得た：(ES)⁺ - HRMS m/e C₂₁H₂₇ClN₄O₄S (M + H)⁺ の計算値 467.1515、実測値 467.1517。

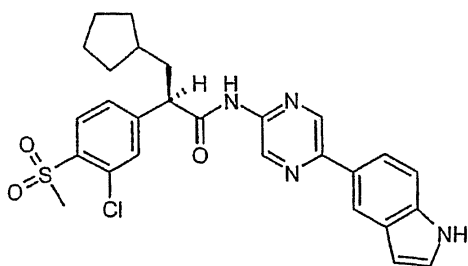
【0528】

実施例 74

2 (R) - (3 - クロロ - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (1H - インドール - 5 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド

【0529】

【化 117】



【0530】

窒素を、5 - インドリルボロン酸 (340 mg、2.11 mmol)、2 - アミノ - 5 - ブロモピラジン (245 mg、1.41 mmol)、炭酸ナトリウム (493 mg、4.65 mmol)、ジメトキシエタン (12 mL) 及び水 (4 mL) の溶液に 15 分間泡立てた。この後、溶液をジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (98 mg、0.14 mmol) で処理し、得られた反応混合物を 90 で 2 日間加熱した。次に反応を水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、35 / 65 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、5 - (1H - インドール - 5 - イル) - ピラジン - 2 - イルアミン (122 mg、41%) を、褐色の固体として得た：EI - HRMS m/e C₂₁H₁₀N₄ (M⁺) の計算値 210.0905、実測値 210.0901。

【0531】

0 に冷却した塩化メチレン (8 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、189 mg、0.54 mmol) の溶液を、塩化メチレン (313 µL、0.63 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (1 滴) 中の塩化オキサリル 2.0 M 溶液で処理した。反応混合物を 0 で 30 分間撹拌し、真空下で濃縮し、塩化メチレン (2 mL) で 2 回共沸した。次に得られた油状物をテトラヒドロフラン (4 mL) に 25 で溶解し、次にテトラヒ

ドロフラン（6 mL）中の 5 - （1 H - インドール - 5 - イル） - ピラジン - 2 - イルアミン（126 mg、0.60 mmol）及び 2, 6 - ルチジン（76 μ L、0.65 mmol）の溶液で、添加漏斗を介して滴加して処理した。次に得られた濁った溶液を、25 で一晩 16 時間撹拌した。この後、反応を水（10 mL）で希釈し、次に塩化メチレン（3 \times 25 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 40S、シリカ、50 / 50 ヘキサン / 酢酸エチル）から得られた物質を、塩化メチレン（30 mL）に溶解した。この有機層を、1 N クエン酸水溶液（15 mL）及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液（15 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、2（R） - （3 - クロロ - メタンスルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - （1 H - インドール - 5 - イル） - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド（203 mg、71 %）を、オフホワイトの泡状物として得た：
 (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₇H₂₇ClN₄O₃S (M + H)⁺ の計算値 523.1565、実測値 523.1567。

10

【0532】

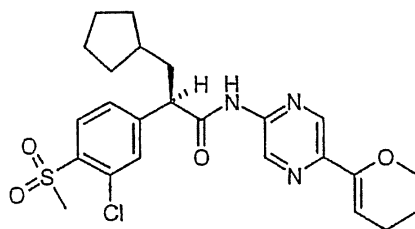
実施例 75

2（R） - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - N - { 5 - （5, 6 - ジヒドロ - 4 H - ピラン - 2 - イル） - ピラジン - 2 - イル } - プロピオンアミド

【0533】

【化118】

20



【0534】

N, N - ジメチルホルムアミド（6 mL）中の 2 - アミノ - 5 - ブロモピラジン（100 mg、0.58 mmol）の溶液を、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（13 mg、0.01 mmol）、N, N - ジイソプロピルエチルアミン（250 μ L、1.43 mmol）、塩化リチウム（85 mg、2.01 mmol）及び 5, 6 - ジヒドロ - 2 - （トリブチルスチル） - 4 H - ピラン（214 mg、0.58 mmol）で処理した。得られた反応混合物を 120 で 4 時間加熱した。この後、反応を 25 に冷却し、飽和フッ化カリウム溶液（10 mL）で処理し、25 で一晩 16 時間撹拌した。溶液を塩化メチレン（25 mL）で希釈し、塩化メチレン（3 \times 15 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー（FLASH 12M、シリカ、50 / 50 ~ 25 / 75 ヘキサン / 酢酸エチル）に付して、5 - （5, 6 - ジヒドロ - 4 H - ピラン - 2 - イル） - ピラジン - 2 - イルアミン（25 mg、25 %）を、泡状物として得た：EI - HRMS m/e C₉H₁₁N₃O (M⁺) の計算値 177.0902、実測値 177.0906。

30

40

【0535】

0 に冷却した塩化メチレン（2 mL）中の 2（R） - （3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル） - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸（実施例 1 と同様にして調製した、40 mg、0.12 mmol）の溶液を、塩化メチレン（70 μ L、1.63 mmol）及び N, N - ジメチルホルムアミド（1 滴）中の塩化オキサリル 2.0 M 溶液で処理した。反応混合物を 0 で 30 分間撹拌し、真空下で濃縮し、塩化メチレン（2 mL）で 3 回共沸した。次に得られた油状物をテトラヒドロフラン（1 mL）に 25 で溶解し、次にテトラヒドロフラン（15 mL）中の 5 - （5, 6 - ジヒドロ - 4 H - ピラン - 2 - イル） - ピラジン - 2 - イルアミン（24 mg、0.13 mmol）及び 2, 6 - ルチジン（17 μ L、0.15 mmol）

50

1) の溶液で、添加漏斗を介して滴加して処理した。次に得られた濁った溶液を、25 で一晩16時間撹拌した。この後、反応を水(10 mL)で希釈し、次に塩化メチレン(3 × 25 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー(FLASH 12M、シリカ、80/20 ~ 70/30 ヘキサン/酢酸エチル)に付して、2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (5, 6 - ジヒドロ - 4H - ピラン - 2 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - プロピオンアミド(25 mg, 42%)を、白色の泡状物として得た: (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₄H₂₈ClN₃O₄S (M + H)⁺の計算値 490.1562、実測値 490.1562。

【0536】

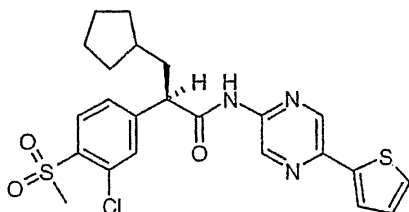
10

実施例 76

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - チオフェン - 2 - イル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド

【0537】

【化119】



20

【0538】

エチレングリコールジメチルエーテル(8 mL)及びエタノール(8 mL)中の2 - アミノ - 5 - プロモピラジン(500 mg, 2.874 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(290 mg, 0.413 mmol)、2 - チオフェンボロン酸(500 mg, 3.907 mmol)及び飽和炭酸ナトリウム水溶液(4 mL)との混合物を、一晩加熱還流した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で希釈した。混合した後、層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー(FLASH 40M、シリカ、1/1 ヘキサン/酢酸エチル)に付して、5 - チオフェン - 2 - イル - ピラジン - 2 - イルアミン(267 mg, 52.4%)を、黄色の固体として得た: EI - HRMS m/e C₈H₇N₃S (M⁺)の計算値 177.0361、実測値 177.0355。

30

【0539】

0 に冷却した塩化メチレン(15 mL)中のトリフェニルホスフィン(230.0 mg, 0.877 mmol)の溶液を、N - プロモスクシンイミド(160.0 mg, 0.899 mmol)で処理した。反応混合物を0 で5分間撹拌し、次に2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸(実施例1と同様にして調製した、232.0 mg, 0.701 mmol)で処理した。反応混合物を25 に15分間温めた。次に反応混合物を5 - チオフェン - 2 - イル - ピラジン - 2 - イルアミン(260.0 mg, 1.467 mmol)で、続いてピリジン(0.24 mL, 2.967 mmol)で処理した。得られた反応混合物を25 で1時間撹拌した。次に反応混合物を塩化メチレンで希釈し、希塩酸水溶液で洗浄した。水層を塩化メチレンで逆抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー(FLASH 40M、シリカ、3/1 ~ 3/2 ヘキサン/酢酸エチル)に付して、2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - チオフェン - 2 - イル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド(202.3 mg, 58.9%)を、黄色の泡状物として得た: 融点 97 ~ 99 (泡状物 ~ ゲル状物); (ES)⁺ - HRMS m/e C₂₃H₂₄ClN₃

40

50

$O_3S_2(M+H)^+$ の計算値 490.1021、実測値 490.1026。

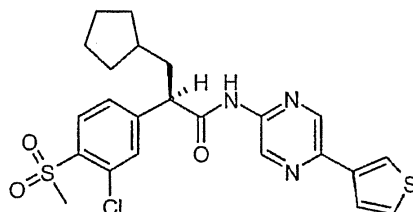
【0540】

実施例 77

2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-(5-チオフェン-3-イル-ピラジン-2-イル)-プロピオンアミド

【0541】

【化120】



10

【0542】

エチレングリコールジメチルエーテル (8 mL) 及びエタノール (8 mL) 中の 2-アミノ-5-ブロモピラジン (500 mg、2.874 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (290 mg、0.413 mmol)、3-チオフェンボロン酸 (500 mg、3.908 mmol) 及び飽和炭酸ナトリウム水溶液 (4 mL) との混合物を、45 分間加熱還流した。次に反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40M、シリカ、1/1 ヘキサン/酢酸エチル) に付して、5-チオフェン-3-イル-ピラジン-2-イルアミン (351.3 mg、69%) を、明紫色の固体として得た：EI-HRMS m/e $C_8H_7N_3S(M^+)$ の計算値 177.0361、実測値 177.0358。

20

【0543】

0 に冷却した塩化メチレン (8 mL) 中のトリフェニルホスフィン (149.0 mg、0.568 mmol) の溶液を、N-ブロモスクシンイミド (103.0 mg、0.579 mmol) で処理した。反応混合物を 0 で 5 分間攪拌し、次に 2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、150.0 mg、0.453 mmol) で処理した。反応混合物を 25 に 15 分間かけて温めた。次に反応混合物を 5-チオフェン-3-イル-ピラジン-2-イルアミン (168.0 mg、0.948 mmol) で、続いてピリジン (0.16 mL、1.978 mmol) で処理した。得られた反応混合物を 25 で 1.5 時間攪拌した。次に反応混合物を塩化メチレンで希釈し、希塩酸水溶液で洗浄した。水層を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、3/1 ~ 2/1 ヘキサン/酢酸エチル) に付して、2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-(5-チオフェン-3-イル-ピラジン-2-イル)-プロピオンアミド (105.6 mg、47.5%) を、淡黄色の泡状物として得た：

30

融点 96 ~ 102 (泡状物 ~ ゲル状物)；(ES) $^+$ -HRMS m/e $C_{23}H_{24}ClN_3O_3S_2(M+H)^+$ の計算値 490.1021、実測値 490.1023。

40

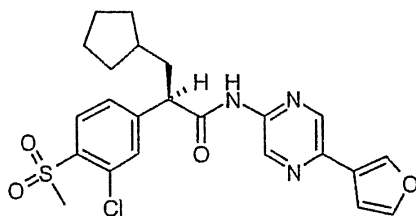
【0544】

実施例 78

2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-(5-フラン-3-イル-ピラジン-2-イル)-プロピオンアミド

【0545】

【化 1 2 1】



【 0 5 4 6】

エチレングリコールジメチルエーテル (5 mL) 及びエタノール (5 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - ブロモピラジン (3 0 0 mg、 1 . 7 2 4 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (3 4 0 mg、 0 . 2 9 4 mmol)、フラン - 3 - ボロン酸 (3 0 0 mg、 2 . 6 8 1 mmol) 及び飽和炭酸ナトリウム水溶液 (2 mL) との混合物を、 4 5 分間加熱還流した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー (FLASH 40M、シリカ、 2 / 3 ヘキサン / 酢酸エチル ~ 酢酸エチル) に付して、 5 - フラン - 3 - イル - ピラジン - 2 - イルアミン (2 5 6 . 9 mg、 9 2 . 5 %) を、黄色の固体として得た： L R M S m / z C₈H₇N₃O (M + H)⁺ = 1 6 2。

10

【 0 5 4 7】

0 に冷却した塩化メチレン (1 4 mL) 中のトリフェニルホスフィン (2 3 0 . 0 mg、 0 . 8 7 7 mmol) の溶液を、 N - ブロモスクシンイミド (1 6 0 . 0 mg、 0 . 8 9 9 mmol) で処理した。反応混合物を 0 で 5 分間攪拌し、次に 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、 2 3 2 . 0 mg、 0 . 7 0 1 mmol) で処理した。反応混合物を 2 5 に 1 5 分間かけて温めた。次に反応混合物を 5 - フラン - 3 - イル - ピラジン - 2 - イルアミン (2 5 0 . 0 mg、 1 . 5 5 1 mmol) で、続いてピリジン (0 . 1 2 mL、 1 . 4 8 4 mmol) で処理した。得られた反応混合物を 2 5 で 2 . 5 時間攪拌した。次に反応混合物を塩化メチレンで希釈し、希塩酸水溶液で洗浄した。水層を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー (FLASH 40M、シリカ、 3 / 2 ~ 4 5 / 5 5 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - フラン - 3 - イル - ピラジン - 2 - イル) - プロピオンアミド (1 6 1 . 1 mg、 4 8 . 5 %) を、淡黄色の泡状物として得た：融点 9 7 ~ 1 0 1 (泡状物 ~ ゲル状物)；(E S)⁺ - H R M S m / e C₂₃H₂₄ClN₃O₃S₂ (M + H)⁺ の計算値 4 7 4 . 1 2 4 9、実測値 4 7 4 . 1 2 5 2。

20

30

【 0 5 4 8】

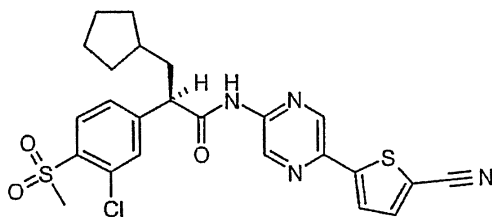
実施例 7 9

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - [5 - (5 - シアノ - チオフェン - 2 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド

40

【 0 5 4 9】

【化 1 2 2】



【 0 5 5 0】

エチレングリコールジメチルエーテル (5 mL) 及びエタノール (5 mL) 中の 2 - アミノ

50

- 5 - プロモピラジン (300 mg、1.724 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (175 mg、0.249 mmol)、5 - シアノチオフェン - 2 - ボロン酸 (540 mg、3.53 mmol) 及び飽和炭酸ナトリウム水溶液 (2 mL) との混合物を、一晚加熱還流した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、2/3 ~ 1/9 ヘキサン/酢酸エチル) に付して、5 - (5 - アミノ - ピラジン - 2 - イル) - チオフェン - 2 - カルボニトリル (49.1 mg、14.1%) を、黄色の固体として得た：LRMS m/z $C_9H_6N_4S$ ($M+H$)⁺ = 203。

【0551】

0 に冷却した、塩化メチレン (2 mL) 中のトリフェニルホスフィン (50.0 mg、0.191 mmol) の溶液を、N - プロモスクシンイミド (35.0 mg、0.197 mmol) で処理した。反応混合物を 0 で 5 分間攪拌し、次に 2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様にして調製した、51.0 mg、0.154 mmol) で処理した。反応混合物を 25 に 15 分間かけて温めた。次に反応混合物を 5 - (5 - アミノ - ピラジン - 2 - イル) - チオフェン - 2 - カルボニトリル (47.0 mg、0.232 mmol) で、続いてピリジン (30.0 μ L、0.371 mmol) で処理した。得られた反応混合物を 25 で 2 時間攪拌した。次に反応混合物を塩化メチレンで希釈し、希塩酸水溶液で洗浄した。水層を塩化メチレンで抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー (FLASH 40S、シリカ、1/1 ヘキサン/酢酸エチル) に付して、2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - N - [5 - (5 - シアノ - チオフェン - 2 - イル) - ピラジン - 2 - イル] - 3 - シクロペンチル - プロピオンアミド (44.4 mg、55.9%) を、黄色の泡状物として得た：融点 101 ~ 107 (泡状物 ~ ゲル状物)；(ES)⁺ - HRMS m/e $C_{24}H_{23}ClN_4O_3S_2$ ($M+H$)⁺ の計算値 515.0973、実測値 515.0974。

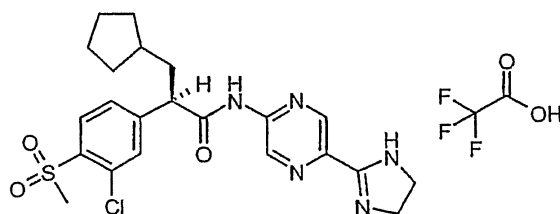
【0552】

実施例 80

2(R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - {5 - (4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - ピラジン - 2 - イル} - プロピオンアミドトリフルオロ酢酸塩

【0553】

【化123】



【0554】

2 - アミノ - 5 - シアノピラジン (500.0 mg、4.163 mmol)、エチレンジアミン (3.0 mL、44.88 mmol) 及び五硫化リン (185.1 mg、0.416 mmol) との混合物を密封管に置き、120 で 3 時間加熱した。この時点で、反応を氷に注いだ。得られた反応混合物をクロロホルム (50 mL)、水 (10 mL) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) で希釈した。層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、5 - (4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - ピラジン - 2 - イルアミン (327.0 mg、48.1%) を、白色の固体として得て、それを更に精製しないで使用した。

【0555】

10

20

30

40

50

0 に冷却した塩化メチレン (4 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様に調製した、288.0 mg、0.871 mmol) の溶液を、N, N - ジメチルホルムアミド (1 滴) で、続いて塩化オキサリル (0.16 mL、1.834 mmol) で処理した。反応混合物を 0 で 15 分間、次に 25 で 1 時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、油状物を得た。塩化メチレン (4 mL) 中のこの油状溶液を 0 に冷却し、次にテトラヒドロフラン (4 mL) 中の 5 - (4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - ピラジン - 2 - イルアミン (150.0 mg、0.919 mmol) 及びピリジン (0.08 mL、0.989 mmol) のスラリーで処理し、続いて前記スラリーのテトラヒドロフラン (2 mL) すずぎ液によって反応混合物に入れた。得られた橙色の反応混合物をピリジン (0.08 mL、0.989 mmol) で処理し、0 で 30 分間、次に 25 で一晩撹拌した。次に反応混合物を、90 / 10 / 1 塩化メチレン / メタノール / 濃縮水酸化アンモニウム水溶液で希釈し、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を、90 / 10 / 1 塩化メチレン / メタノール / 濃縮水酸化アンモニウム水溶液で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、逆相高速液体クロマトグラフィーにより精製して、2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - {5 - (4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - ピラジン - 2 - イル} - プロピオンアミド; フルオロ - 酢酸 (1.1 mg、0.21%) を有する化合物を、白色の固体として得た: LRMS m/z C₂₂H₂₆ClN₅O₃S (M + H)⁺ = 476。

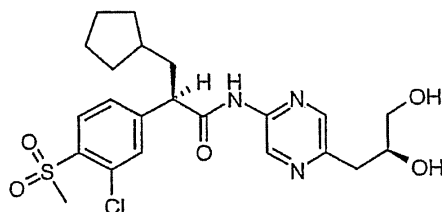
【0556】

実施例 8 1

2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - N - {5 - (2 (S), 3 - ジヒドロキシ - プロピル) - ピラジン - 2 - イル} - プロピオンアミド

【0557】

【化 124】



【0558】

N, N - ジメチルホルムアミド (29 mL) 中の 2 - アミノ - 5 - ブロモピラジン (1.00 g、5.746 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (132 mg、0.114 mmol)、アリルトリ - n - ブチルスズ (2.2 mL、7.096 mmol)、塩化リチウム (875.0 mg、20.64 mmol) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2.6 mL、14.93 mmol) との混合物を、120 で 45 分間撹拌した。反応混合物を 25 に冷却し、次に飽和フッ化カリウム水溶液 (20 mL) で処理した。混合物を 3 時間撹拌し、水の溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotage クロマトグラフィー (FLASH 40L、シリカ、1 / 1 ヘキサン / 酢酸エチル) に付して、5 - アリル - ピラジン - 2 - イルアミン (378.2 mg、48.7%) を、黄色の固体として得た: LRMS m/z C₇H₉N₃ (M + H)⁺ = 136。

【0559】

0 に冷却した塩化メチレン (12 mL) 中の 2 (R) - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 3 - シクロペンチル - プロピオン酸 (実施例 1 と同様に調製した、800.0 mg、2.418 mmol) の溶液を、塩化オキサリル (0.64 mL、7.336 mmol)、続いて N, N - ジメチルホルムアミド (2 滴) で処理した。反応混合物を 0

で20分間攪拌し、次に25℃で1.25時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を塩化メチレン(12 mL)に溶解し、窒素下、0℃に冷却し、次に塩化メチレン(12 mL)中の5-アリル-ピラジン-2-イルアミン(0.37 g、2.737 mmol)及びピリジン(0.59 mL、7.295 mmol)の溶液で1分間かけて処理した。得られた反応混合物を0℃で30分間、次に25℃で1時間攪拌した。次に反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 N塩酸水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー(FLASH 40L、シリカ、1/1 ヘキサン/酢酸エチル)に付して、N-(5-アリル-ピラジン-2-イル)-2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチルプロピオンアミド(965 mg、89.1%)を、白色の泡状物として得た：LRMS m/z C₂₂H₂₆ClN₃O₃S (M-H)⁺ = 446。

【0560】

tert-ブチルアルコール/水(16.0 mL、1:1)中のフェリシアン化カリウム(1.00 g、3.037 mmol)、炭酸カリウム(430.0 mg、3.111 mmol)及び(DHQ)₂PHAL(19.0 mg、0.0244 mmol)の黄色の溶液を、0℃に冷却し、次にトルエン(0.048 mL、0.0096 mmol)中の四酸化オスミウム0.2 M溶液で処理し、続いてN-(5-アリル-ピラジン-2-イル)-2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチルプロピオンアミド(446.0 mg、0.996 mmol)で処理した。反応混合物を0℃で4時間攪拌した。次に反応混合物を酢酸エチル及びメタ重亜硫酸ナトリウム(0.45 g、2.37 mmol)で希釈し、25℃に温め、それを15分間攪拌した。次に混合物を冷却し、飽和塩化ナトリウム水溶液及び水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー(FLASH 40M、シリカ、2/3 ヘキサン/酢酸エチル~酢酸エチル)に付して、2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-[5-(2(S), 3-ジヒドロキシ-プロピル)-ピラジン-2-イル]-プロピオンアミド(370.2 mg、77.1%)を、白色の泡状物として得た：融点61~65℃(泡状物~ゲル状物)；(ES)⁺-HRMS m/e C₂₂H₂₈ClN₃O₅S (M+H)⁺の計算値482.1511、実測値482.1516。

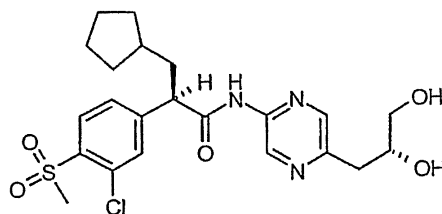
【0561】

実施例 8 2

2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-[5-(2(R), 3-ジヒドロキシ-プロピル)-ピラジン-2-イル]-プロピオンアミド

【0562】

【化125】



【0563】

tert-ブチルアルコール/水(16.0 mL、1:1)中のフェリシアン化カリウム(1.00 g、3.037 mmol)、炭酸カリウム(430.0 mg、3.111 mmol)及び(DHQ)₂PHAL(19.0 mg、0.0244 mmol)の黄色の溶液を、0℃に冷却し、次にトルエン(0.048 mL、0.0096 mmol)中の四酸化オスミウム0.2 M溶液で処理し、続いてN-(5-アリル-ピラジン-2-イル)-2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチルプロピオンアミド(実施例 8 1と同様に調製した、446.0 mg、0.996 mmol)で処理した。反応混合物を0℃で4

時間攪拌した。次に反応混合物を酢酸エチル及びメタ重亜硫酸ナトリウム (0.45 g、2.37 mmol) で希釈し、25 に温め、それを15分間攪拌した。混合物を飽和塩化ナトリウム水溶液及び水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。Biotageクロマトグラフィー (FLASH 40M、シリカ、2/3 ヘキサン/酢酸エチル~酢酸エチル) に付して、2(R)-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-3-シクロペンチル-N-[5-(2(R),3-ジヒドロキシ-プロピル)-ピラジン-2-イル]-プロピオンアミド (469.2 mg、89%) を、白色の泡状物として得た：融点 64~69 (泡状物~ゲル状物)；(ES)⁺-HRMS m/e C₂₂H₂₈ClN₃O₅S (M+H)⁺の計算値 482.1511、実測値 482.1511。

10

【0564】

生物学的活性

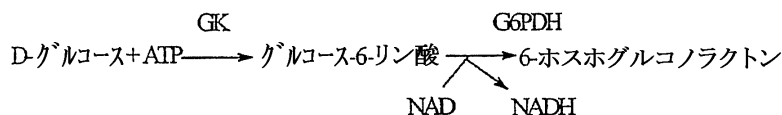
例 A：インビトログルコキナーゼ活性

グルコキナーゼのインビトロアッセイのためのプロトコール：グルコース-6-リン酸の産生を共役酵素として *Leuconostoc mesenteroides* からのグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G6PDH、0.75~1 kunits/mg; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) を用いる NADH 産生と共役させる (スキーム 2) ことにより、グルコキナーゼ (GK) を評価した。

【0565】

【化126】

20



スキーム 2

【0566】

組換えヒト肝 GK1 を、グルタチオン S-トランスフェラーゼ融合タンパク質 (GST-GK) [Liang et al, 1995] として *E. coli* に発現させ、製造会社 (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ) により提供された手順を使用して、グルタチオン-セファロース 4B アフィニティーカラムのクロマトグラフィーにより精製した。以前の研究により、天然の GK と GST-GK の酵素特性が実質的に同一であることが示されている (Liang et al, 1995; Neet et al., 1990)。

30

【0567】

アッセイは、Costar 製 (Cambridge, MA) の平底 96 ウエル組織培養プレート中、最終インキュベーション容量 120 µL を用いて 25 で実施した。インキュベーション混合物は下記を含有した：25 mM Hepes 緩衝液 (pH 7.1)、25 mM KCl、5 mM D-グルコース、1 mM ATP、1.8 mM NAD、2 mM MgCl₂、1 µM ソルビトール-6-リン酸、1 mM ジチオトレイトール、試験薬物又は 10% DMSO、18 unit/ml G6PDH 及び GK (下記を参照)。有機試薬は、全て純度 > 98% であり、Sigma Chemical 社製 (St Louis, MO) の D-グルコース及び Hepes 以外は Boehringer Mannheim 社製であった。試験化合物を DMSO に溶解し、容量 12 µL の GST-GK を除いたインキュベーション混合物に加えて、最終 DMSO 濃度 10% を得た。この混合物を、SPECTRAMAX 250 マイクロプレート分光光度計 (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) の温度制御室で 10 分間プリインキュベーションして、温度平衡させ、次に GST-GK 20 µL を加えて反応を開始させた。

40

【0568】

酵素を加えた後、GK 活性の尺度として、340 nm における光学濃度 (OD) の増加が、10 分間にわたるインキュベーションの間に観察された。十分な GST-GK を加えて、10% DMSO を含有するが試験化合物を含有しないウエル中で、10 分間にわたる

50

インキュベーションの間に、 OD_{340} を0.08から0.1ユニットへ増加させた。予備実験は、GK活性を5倍増加させる活性化物質の存在下においてさえも、GK反応がこの時間の間は直線状であったことを確立した。対照ウエルのGK活性を、試験GK活性化物質を含有するウエルの活性と比較し、GK活性を50%増加させる活性化物質の濃度、すなわち $SC_{1.5}$ を計算した。合成実施例に記載された式Iの化合物は、全て、100 μ M以下の $SC_{1.5}$ を有した。

【0569】

参考文献：

Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Niswender, K., Tanizawa, Y., Permut, M. A., Magnuson, M., and Matschinsky, F. M. Variable effects of maturity-onset-diabetes-of-youth(MODY)-associated glucokinase mutations on the substrate interactions and stability of the enzyme. *Biochem. J.* 309: 167-173, 1995.

10

【0570】

Neet, K., Keenan, R. P., and Tippet, P. S. Observation of a kinetic slow transition in monomeric glucokinase. *Biochemistry* 29; 770-777, 1990.

【0571】

生物学的活性

例B：インビボグルコキナーゼ活性

インビボスクリーンプロトコールにおけるグルコキナーゼ活性化物質 C57BL/6Jマウスには、2時間の絶食の後、強制胃管投与によりグルコキナーゼ(GK)活性化物質を50mg/kg体重で経口投与した。血中グルコースの測定を、投与後の6時間の試験期間の間に5回行った。

20

【0572】

マウス(n=6)の体重を計測し、経口処置の2時間前から絶食させた。GK活性化物質は、Gelucireビヒクル(エタノール：Gelucire 44/14：PEG400適量 4：66：30v/w/v)中6.76mg/mlの製剤とした。マウスには、50mg/kg投与量に匹敵する体重1g当たり7.5 μ Lの製剤を経口投与した。投与の直前に、動物の尾の僅かな部分(約1mm)を切り落とし、分析のために15 μ Lの血液をヘパリン処置した毛細管に収集して、投与前(0時間)血中グルコースの読み取り値を得た。GK活性化物質を投与した後、同じ尾の傷から投与の1、2、4及び6時間後に、追加の血中グルコースの読み取り値を得た。結果は、ビヒクルで処理した6匹のマウスとGK活性化物質で処理した6匹のマウスの平均血中グルコース値を、6時間の試験期間にわたって比較することにより解釈した。好ましい化合物は、連続した2回の評価の時点で、ビヒクルに対して血中グルコースが統計的に有意な($p \leq 0.05$)減少を示す化合物であると考慮された。

30

【0573】

製剤例A

下記の成分を含有する錠剤は従来の方法により調製できる：

【0574】

【表1】

成分	1錠当たりmg
式Iの化合物	10.0 - 100.0
乳糖	125.0
トウモロコシデンプン	75.0
タルク	4.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0

40

【0575】

製剤例B

下記の成分を含有するカプセル剤は、常法により製造することができる：

50

【 0 5 7 6 】

【表 2】

成分	<u>1 カプセル当たり m g</u>
式 I の化合物	25.0
乳糖	150.0
トウモロコシデンプン	20.0
タルク	5.0

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 417/06	(2006.01)	C 0 7 D 417/06
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	C 0 7 D 403/06
C 0 7 D 405/04	(2006.01)	C 0 7 D 405/04
C 0 7 D 405/06	(2006.01)	C 0 7 D 405/06
C 0 7 D 403/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/04
C 0 7 D 409/04	(2006.01)	C 0 7 D 409/04
A 6 1 K 31/4965	(2006.01)	A 6 1 K 31/4965
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/44
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10

- (72)発明者 チャン, シャオチン
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 8 8 0 7、ブリッジウォーター、ホワイトヘッド・ロード 5 2
- (72)発明者 コーベット, ウェンディ・リー
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 8 8 3 3、レバノン、スタントン・レバノン・ロード 1 0 1 2
- (72)発明者 ガーティン, ケビン・リチャード
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 0 4 4、ペロナ、ウエッジウッド・ドライブ 1 4、アパートメント 2 0
- (72)発明者 ヘインズ, ナンシー・エレン
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 0 1 6、クランフォード、リンデン・ブレイス 5 0 8
- (72)発明者 ケスター, ロバート・フランシス
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 0 5 2、ウエスト・オレンジ、フォレスト・ヒル・ロード 1 6 2
- (72)発明者 メンノナ, フランシス・エー
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 1 1 0、ナットレー、ブルームフィールド・アベニュー 3 8 0
- (72)発明者 ミシュク, スティーブン・グレゴリー
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 9 3 2、フローハム・パーク、ビーチウッド・ロード 1 1 8
- (72)発明者 チェン, イミン
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 4 7 0、ウェイン、アガワーム・ドライブ 8 1
- (72)発明者 サラブ, ラマカンス
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 0 8 2、トワコ、キャンドルウィック・ドライブ 3
- (72)発明者 スコット, ネイサン・ロバート
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 0 3 9、リビングストーン、ピトケアン・ロード 1 4
- (72)発明者 タッカー, クシティジ・チャピルブハイ
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 1 1 0、ナットレー、パセーイク・アベニュー 1 3 4、アパートメント・エイ - 1 3

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 特表2002-540196(JP, A)
国際公開第01/083478(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 213/75

C07D 213/78

C07D 241/20

C07D 241/28

C07D 403/04

C07D 403/06

C07D 405/04

C07D 405/06

C07D 409/04

C07D 413/04

C07D 417/06

A61K 31/44

A61K 31/4965

A61K 31/497

CAplus/REGISTRY(STN)