

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第4372195号
(P4372195)

(45) 発行日 平成21年11月25日 (2009.11.25)

(24) 登録日 平成21年9月11日 (2009.9.11)

(51) Int.Cl. F I

CO7D 309/32 (2006.01)

CO7D 487/04 (2006.01)

CO7D 405/06 (2006.01)

CO7D 413/10 (2006.01)

CO7D 405/14 (2006.01)

CO7D 309/32

CO7D 487/04 1 4 6

CO7D 405/06 C S P

CO7D 413/10

CO7D 405/14

請求項の数 14 (全 289 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-526609 (P2007-526609)	(73) 特許権者	593141953
(86) (22) 出願日	平成17年8月5日 (2005.8.5)		ファイザー・インク
(65) 公表番号	特表2008-509984 (P2008-509984A)		アメリカ合衆国10017ニューヨーク州
(43) 公表日	平成20年4月3日 (2008.4.3)		ニューヨーク市イースト・フォーティーセ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2005/002697		カンド・ストリート235
(87) 国際公開番号	W02006/018725	(74) 代理人	100131934
(87) 国際公開日	平成18年2月23日 (2006.2.23)		弁理士 ▲高▼橋 宏次
審査請求日	平成20年8月1日 (2008.8.1)	(74) 代理人	100137040
(31) 優先権主張番号	60/602, 618		弁理士 宮澤 純子
(32) 優先日	平成16年8月18日 (2004.8.18)	(74) 代理人	100133927
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 四本 能尚
早期審査対象出願		(74) 代理人	100096666
			弁理士 室伏 良信
		最終頁に続く	

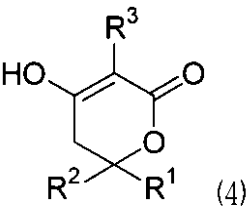
(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼの阻害剤、並びにそれを使用する組成物及び治療

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(4)：

【化1】



[式中、
R¹はシクロペンチルであり；
R²はそれぞれ少なくとも1つのR⁴基で場合により置換される、- (CH₂)₂ (ピリジル) 又は - (CH₂)₂ (ピラゾリル) であり；
R³は、少なくとも1つのR⁵基で場合により置換される - (CH₂) ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) であり；
各R⁴は、ハロ、- OR⁶、オキソ、- NR⁶R⁷、- CF₃、- CN、- C (O) R⁶、-

$C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、及び C_2-C_6 アルキニルより独立して選択され、ここで該 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、及び C_2-C_6 アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され；

各 R^5 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ、 $-OR^6$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CN$ より独立して選択され；

各 R^6 及び R^7 は、水素及び C_1-C_6 アルキルより独立して選択され；

ただし、式(4)の化合物は6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(2-エチルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、3-[(6-クロロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-シクロペンチル-6-[2-(2-エチルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、又は6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(5-エチルピリジン-3-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オンではない]の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物。

【請求項2】

R^2 が、 $-(CH_2)_2$ (ピリジル)又は $-(CH_2)_2$ (ピラゾリル)であって、そのそれぞれがハロ、 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^6$ 、及び $-NR^6R^7$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換され；そして

R^3 が、ハロ及び C_1-C_6 アルキルより選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される、 $-(CH_2)_2$ ([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)である、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物。

【請求項3】

6-[2-(6-アミノ-5-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)エチル]-6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン；

6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(4-エチルピリジン-2-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン；

6-シクロペンチル-6-[2-(4-エチルピリジン-2-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-3-[(6-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン；

6-シクロペンチル-6-[2-(2,6-ジエチルピリジン-4-イル)エチル]-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン；

6-シクロペンチル-6-[2-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)エチル]-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン；

6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(5-エトキシ-2-エチルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン；

6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(2-エチル-5-メトキシピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン；

6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-

10

20

30

40

50

a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - [2 - (2 - イソプロピル
ピリジン - 4 - イル) エチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 -
a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 6 - イソプロピルピリ
ジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 -
a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 6 - メチルピリジン -
4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2, 6 - ジエチルピリジン - 4 - イル) エチル] -
4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジ
ン - 2 - イル) メチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル) エ
チル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a]
ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 -
a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロポキシピリジ
ン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン
;

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル) エ
チル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a]
ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロポキシピリジン - 4 - イル)
エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a]
ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - { 2 - [2, 6 - ビス (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル]
エチル} - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1, 2, 4] ト
リアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピ
ラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 -
a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (6 - エチル - 3 - メトキシピリジン
- 2 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 -
a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4
- イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 -
a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - [2 - (1 - イソプロピル
- 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン
;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 -
a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - [2 - (5 - メトキシ - 2
- メチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - { 2 - [2, 6 - ビス (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル]
エチル} - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1,
5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2
H - ピラン - 2 - オン;

5 - プロモ - 1 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2,
4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 -
オキソ - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル} エチル) ピリジン - 2 (1 H) -
オン;

10

20

30

40

50

1 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 5 - エチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;

2 - [3 - クロロ - 5 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

(+) - 6 - { 2 - [2 , 6 - ビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(-) - 6 - { 2 - [2 , 6 - ビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(+) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(-) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(+) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 , 6 - ジエチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(-) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 , 6 - ジエチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(+) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(-) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(+) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロボキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(-) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロボキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(+) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ; 及び

10

20

30

40

50

(-) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンより選択される請求項 1 に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物。

【請求項 4】

(+) - 6 - { 2 - [2 , 6 - ビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

10

(-) - 6 - { 2 - [2 , 6 - ビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(+) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(-) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

20

(+) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 , 6 - ジエチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(-) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 , 6 - ジエチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(+) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

30

(-) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(+) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロボキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

40

(-) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロボキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(+) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ; 及び

(-) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 ,

50

5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンより選択される請求項 1 に記載の化合物、又はそれらの薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物。

【請求項 5】

(+) - 6 - { 2 - [2 , 6 - ビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - (5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(+) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(+) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 , 6 - ジエチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(+) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(+) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロボキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ; 及び

(+) - (6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル) [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン

から選択される請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物。

【請求項 6】

(-) - 6 - { 2 - [2 , 6 - ビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(-) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(-) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 , 6 - ジエチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(-) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(-) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロボキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ; 及び

(-) - 6 - シクロペンチル - 6 - (2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンから選択される請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物。

【請求項 7】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物及び薬学的に許容し得る担体を含む医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の化合物を含む、C 型肝炎ウイルスポリメラーゼを阻害するための医薬組成物。

10

【請求項 9】

請求項 1 に記載の化合物の C 型肝炎ウイルス複製阻害量を含む、H C V 感染された哺乳類の C 型肝炎ウイルス複製を阻害するための医薬。

【請求項 10】

(+) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 , 6 - ジエチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 3 - (5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンである化合物、又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物。

【請求項 11】

(-) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 , 6 - ジエチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 3 - (5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンである化合物、又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物。

20

【請求項 12】

(+) - 6 - { 2 - [2 , 6 - ビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンである化合物、又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物。

【請求項 13】

(-) - 6 - { 2 - [2 , 6 - ビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンである化合物、又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物。

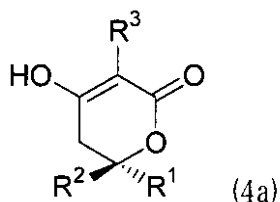
30

【請求項 14】

式 (4 a) :

【化 2】

40



[式中、

R¹はシクロペンチルであり；

R²はそれぞれ少なくとも 1 つの R⁴基で場合により置換される、- (C H₂)₂ (ピリジ

50

ル)又は $-(CH_2)_2$ (ピラゾリル)であり;

R^3 は、少なくとも1つの R^5 基で場合により置換される $-(CH_2)([1, 2, 4]$ トリアゾロ $[1, 5-a]$ ピリミジン-2-イル)であり;

各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、及び C_2-C_6 アルキニルより独立して選択され、ここで該 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、及び C_2-C_6 アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され;

各 R^5 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ、 $-OR^6$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CN$ より独立して選択され;

10

各 R^6 及び R^7 は、水素及び C_1-C_6 アルキルより独立して選択され;

ただし、式(4)の化合物は6-シクロペンチル-3-[(5, 7-ジメチル $[1, 2, 4]$ トリアゾロ $[1, 5-a]$ ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(2-エチルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、3-[(6-クロロ $[1, 2, 4]$ トリアゾロ $[1, 5-a]$ ピリミジン-2-イル)メチル]-6-シクロペンチル-6-[2-(2-エチルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、又は6-シクロペンチル-3-[(5, 7-ジメチル $[1, 2, 4]$ トリアゾロ $[1, 5-a]$ ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(5-エチルピリジン-3-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オンではない]の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、C型肝炎ウイルス(HCV)ポリメラーゼ酵素の阻害剤として有用な化合物、このような化合物を含む医薬組成物、HCVに感染した哺乳動物;例えばヒトの治療においてこのような化合物及び製剤を使用する方法、並びにこのような化合物を製造する際に有用な方法及び中間体化合物に関する。

【背景技術】

30

【0002】

本発明はC型肝炎ウイルス(HCV)RNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)を阻害する薬剤に関する。本発明はまた、HCV複製の阻害に有用な医薬組成物および治療的処置におけるこのような化合物の使用に関する。

【0003】

HCVは、長さが約9.5kbの1本鎖プラスセンスRNAゲノムを含むエンベロープドRNAウイルスである(Chooら, Science 244:359-362(1989))。このRNAゲノムは、341個のヌクレオチドの5'-非翻訳領域(5'-NTR)(Brown他, Nucleic Acids Res. 20:5041-5045(1992); Bukh他, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4942-4946(1992))、アミノ酸3,010~3,040の単一ポリペプチドをコードする大きいオープンリーディングフレーム(ORF)(Chooら, (1989), 前出)、および可変長の約230個のヌクレオチドの3'-非翻訳領域(3'-NTR)(Kolykhalovら, J. Virol. 70:3363-3371(1996); Tanakaら, J. Virol. 70:3307-3312(1996))を含む。

40

【0004】

この5'-NTRはウイルスゲノムの最も保存された領域の1つであり、そしてウイルスポリタンパク質の翻訳開始において中枢の役割を果たす。単一のORFは、細胞またはウイルスのプロテイナーゼのいずれかにより、翻訳と同時にまたは翻訳後にプロセッシングを受け、構造(コア、E1およびE2)及び非構造(NS2、NS3、NS4A、NS4B、

50

NS5AおよびNS5B)ウイルスタンパク質を生じるポリタンパク質をコードする(Bartenschlager(1997),前出)。3'NTRは3つの明確に異なった領域:すなわちポリタンパク質の終止コドンに続く約38個のヌクレオチドの可変領域、シスチンの散在する置換を伴う可変長のポリウリジン域、および種々のHCV分離物間で高く保存されている3'最末端の98ヌクレオチド(nt)からなる。このゲノム内の遺伝子の順序は、NH₂-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOHである(Grakoui他,J.Virol.67:1385-1395(1993))。

【0005】

C型肝炎ウイルス(HCV)は、Flaviviridae科、hepacivirus属のメンバーである。これが非A型、非B型肝炎ウイルス性肝炎の主な原因物質であり、そして輸血関連の肝炎の主な原因であり、そして世界の肝炎の症例の有意な比率を占めるものである。急性HCV感染はしばしば症状がないが、ほぼ80%の症例が慢性肝炎に至る。HCV感染の執のような特性は、エンベロープタンパク質E2における露出領域の高変異性による、宿主の免疫学的監視を免れるその能力によって説明されている(Weiner他,Virology 180:842-848(1991);Weiner他,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:3468-3472(1992))。

【0006】

構造タンパク質コア(C)、エンベロープタンパク質1および(E1,E2)およびp7領域のプロセッシングは、宿主シグナルペプチダーゼによって仲介される。対照的に、非構造(NS)領域の成熟は、2つのウイルス酵素によって達成される。HCVポリタンパク質は、まず宿主シグナルペプチダーゼにより切断され、構造タンパク質C/E1、E1/E2、E2/p7およびp7/NS2を生成する(Hijikata他,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 88:5547-5551(1991);Lin他,J.Virol.68:5063-5073(1994))。次いで、メタロプロテアーゼであるNS2-3プロテイナーゼが、NS2/NS3ジャンクションで切断する。次いで、NS3/4Aプロテイナーゼ複合体(NS3セリンプロテアーゼ/NS4Aコファクター)が、全ての残りの切断部位で切断する(Bartenschlager他,J.Virol.67:3835-3844(1993);Bartenschlager(1997),前出)。RNAヘリカーゼおよびNTPアーゼ活性がまた、NS3タンパク質において確認された。NS3タンパク質のN末端の3分の1はプロテアーゼとして機能し、そしてその分子の残った3分の2はヘリカーゼ/ATPアーゼとして作用し、それがHCV複製に関係していると思われる(Bartenschlager(1997),前出)。NS5Aはリン酸化され得、そしてNS5Bの推定のコファクターとして作用する。第4のウイルス酵素であるNS5Bは、RNA依存RNAポリメラーゼ(RdRp)であり、そしてウイルスRNAゲノムの複製に重要な役割の鍵となる成分である(Lohmann他,J.Virol.71:8416-8428(1997))。

【0007】

HCVの複製は、膜関連複製複合体で起こると考えられる。これらの中で、ゲノムのプラス鎖RNAがマイナス鎖RNAに転写され、そして今度はこれが子孫のゲノムのプラス鎖の合成のためのテンプレートとして、用いられることができる。2つのウイルスタンパク質が、この反応に関係していると思われ、カルボキシ末端3分の2においてヌクレオシドトリホスファターゼ/RNAヘリカーゼを担持するNS3タンパク質、およびRNA依存RNAポリメラーゼ活性(RdRp)を有する膜関連リントタンパク質であるNS5Bタンパク質(Hwang他,J.Virol.227:439-446(1997))である。RNA複製におけるNS3の役割があまりわかっていないが、NS5Bは明らかに子孫のRNA鎖の合成の原因である鍵となる酵素である。昆虫細胞においてNS5Bを発現するために組換えバキュロウイルスおよび基質として合成の非ウイルス性RNAを使用して、2つの酵素活性がNS5Bと関係しているものと同定された。2つの活性は、プライマー依存性RdRpおよびターミナルトランスフェラーゼ(TNTase)活性を含む。

NS5Bの活性が確認され、そしてさらに基質としてHCV RNAゲノムを使用することにより更に特徴づけられた(Lohmann他, Virology 249:108-118(1998))。最近の研究は、Escherichia coliで発現されるC末端21アミノ酸トランシェーションを伴うNS5Bもまた、インビトロRNA合成に活性であることを示した(Ferrari他, J. Virol. 73:1649-1654(1999); Yamashita他, J. Biol. Chem. 273:15479-15486(1998))。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

10

HCVの持続的な感染が慢性肝炎、および最終的には肝細胞癌の発生に関係することから、HCV複製はHCV再生をなくすため、および肝細胞癌を予防するための目標の1つである。残念なことに、HCV感染に対する現在の治療への取り組みは、比較的低い有効性および好ましくない副作用の側面によって特徴づけられる。したがって、医薬適用に適切な、所望のまたは改善された物理的および化学的特性を有するHCV RdRp阻害剤である、非ペプチド低分子化合物の発見への引続く必要性が存在し、HCV複製を阻害するように設計された薬物を含め、この疾患を治療するための分子の発見に、集中的な努力が向けられている。

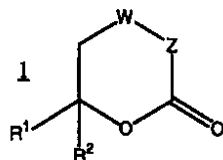
【課題を解決するための手段】

【0009】

20

本発明は、式1

【化1】



[式中:]

W-Zは $-C(=O)-C(-R^3)(H)-$ 又は $-C(-OR^6)=C(-R^{3'})-$ であり、ここでW-Zが $-C(-OR^6)=C(-R^{3'})-$ である場合;

30

各 R^1 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、(C_3-C_{10})シクロアルキル、4~10員複素環式基、及び C_6-C_{10} アリールより独立して選択され、ここで前述の R^1 基は、Hを除いて、 R^4 より選択される1~4個の置換基で場合により置換され;

R^2 は、 R^1 置換基の群、 $-(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$ アリール)、 $-(CR^8R^9)_t(4~10$ 員複素環式基)、 $-(CR^8R^9)_qC(O)(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$ アリール)、 $-(CR^8R^9)_qC(O)(CR^8R^9)_t(4~10$ 員複素環式基)、 $(CR^8R^9)_tO(CR^8R^9)_q(C_6-C_{10}$ アリール)、 $-(CR^8R^9)_tO(CR^8R^9)_q(4~10$ 員複素環式基)、 $-(CR^8R^9)_qSO_n(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$ アリール)、及び $-(CR^8R^9)_qSO_n(CR^8R^9)_t(4~10$ 員複素環式基)より選択され、ここでq及びtは、それぞれ独立して0~5の整数であり、nは0~2の整数であり、前記 R^2 基のアルキル部分、アリール部分及び複素環式基部分は、1~5個の R^4 基で場合により置換され、ただし R^2 はHではなく;

40

R^3 は、水素、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、及び R^2 置換基の群であり;

$R^{3'}$ は、 $R^{3'}$ がHではないことを除いて R^3 置換基の群より選択され;

各 R^4 は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アジド、 C_1-C_{10} アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 $C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6OR^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_t(C_6-C_{10}$ アリール)(ここでtは0~5の整数である)、 $-(CR^8R^9)_t($

50

4 ~ 10 員複素環式基) (ここで t は 0 ~ 5 の整数である)、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $R^6 - O -$ 、 $R^6 - SO_n -$ (ここで n は 0 ~ 2 の整数である)、及びオキソ (= O) より独立して選択され、そしてここで前記 R^4 基のアルキル部分、アリール部分、及び複素環式基部分は、 R^5 より選択される 1 ~ 4 個の置換基で場合により置換され；

各 R^5 は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $-OR^8$ 、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、4 ~ 10 員複素環式基、オキソ (= O)、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)NR^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6OR^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 及び $SO_2NR^6R^7$ より独立して選択され、ここで前述の R^5 基のアルキル部分、アリール部分及び複素環式基部分は、1 ~ 3 個の R^{10} で場合により置換され；

10

各 R^6 及び R^7 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $-(CR^8R^9)_t$ ($C_6 - C_{10}$ アリール)、及び $-(CR^8R^9)_t$ (4 ~ 10 員複素環式基) より独立して選択され、ここで t は 0 ~ 5 の整数であり、複素環式基の 1 個又は 2 個の環炭素原子は、オキソ (= O) 部分で場合により置換され、そして前述の R^6 基及び R^7 基のアルキル部分、アリール部分及び複素環式基部分は、1 ~ 3 つのハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $-(CR^8R^9)_t$ ($C_6 - C_{10}$ アリール)、及び $-(CR^8R^9)_t$ (4 ~ 10 員複素環式基) で場合により置換され、ここで t は 0 ~ 5 個の整数であり；

各 R^8 及び R^9 は、H 及び $C_1 - C_4$ アルキルより独立して選択され；そして

20

各 R^{10} は、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-C(O)O - R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)(CR^8R^9)_pC(O)OR^6$ [ここで p は 1 ~ 5 個の整数である]、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、及び NR^6R^7 より独立して選択される]

の化合物並びにその薬学的に許容しうる塩、水和物、代謝産物、プロドラッグ及び溶媒和物に関する。

【0010】

本発明はまた、式 (1) [式中：

$W - Z$ は $-C(=O) - C(-R^3)(H) -$ 又は $-C(-OR^6) = C(-R^{3'}) -$ であり；

30

各 R^1 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、4 ~ 10 員複素環式基、及び $C_6 - C_{10}$ アリールより独立して選択され、ここで前述の R^1 基は、H を除いて、 R^4 基より選択される 1 ~ 4 個の置換基で場合により置換され；

R^2 は、 R^1 置換基の群、 $-(CR^8R^9)_t$ ($C_3 - C_{10}$ シクロアルキル)、 $-(CR^8R^9)_t$ ($C_6 - C_{10}$ アリール)、 $-(CR^8R^9)_t$ (4 ~ 10 員複素環式基)、 $-(CR^8R^9)_qC(O)(CR^8R^9)_t$ ($C_6 - C_{10}$ アリール)、 $-(CR^8R^9)_qC(O)(CR^8R^9)_t$ (4 ~ 10 員複素環式基)、 $-(CR^8R^9)_tO(CR^8R^9)_q$ ($C_6 - C_{10}$ アリール)、 $-(CR^8R^9)_tO(CR^8R^9)_q$ (4 ~ 10 員複素環式基)、 $-(CR^8R^9)_qSO_n$ ($CR^8R^9)_t$ ($C_6 - C_{10}$ アリール)、及び $-(CR^8R^9)_qSO_n(CR^8R^9)_t$ (4 ~ 10 員複素環式基) より選択され、ここで q 及び t はそれぞれ独立して 0 ~ 5 の整数であり、 n は 0 ~ 2 の整数であり、前記 R^2 基のアルキル部分、シクロアルキル部分、アリール部分及び複素環式基部分は、1 ~ 5 個の R^4 基で場合により置換され、ただし R^2 は H ではなく；

40

R^3 は、水素、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、及び R^2 置換基の群であり；

$R^{3'}$ は R^3 置換基の群より選択され；

各 R^4 は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アジド、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $-(CR^8R^9)_tN(R^5)_2$ 、 $-(CR^8R^9)_tNR^6C(O)R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_tOR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_tC(O)R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_tC(O)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)$

50

$)_t C(O)R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_t NR^6 C(O)R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_t NR^6 C(O)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_t NR^6 C(O)NR^7$ 、 $-(CR^8R^9)_t C(O)NR^6 R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_t NR^6 R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_t NR^6 OR^7$ 、 $-(CR^8R^9)_t SO_2 NR^6 R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_t NR^6 SO_2 R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_t (C_6 - C_{10} \text{アリール})$ (ここで t は 0 ~ 5 の整数である)、 $-(CR^8R^9)_t (4 \sim 10 \text{員複素環式基})$ (ここで t は 0 ~ 5 の整数である)、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $R^6 - O -$ 、 $R^6 - SO_n - (CR^8R^9)_t -$ (ここで n は 0 ~ 2 の整数である)、及びオキソ(=O)より独立して選択され、そしてここで前記 R^4 基のアルキル部分、アリール部分、及び複素環式基部分は、 R^5 より選択される 1 ~ 4 個の置換基で場合により置換され；

各 R^5 は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $-OR^8$ 、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、4 ~ 10 員複素環式基、オキソ(=O)、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6 C(O)R^6$ 、 $-NR^6 C(O)NR^7$ 、 $-C(O)NR^6 R^7$ 、 $-NR^6 R^7$ 、 $-NR^6 OR^7$ 、 $-NR^6 SO_2 R^7$ 及び $SO_2 NR^6 R^7$ より独立して選択され、ここで前述の R^5 基のアルキル部分、アリール部分及び複素環式基部分は、1 ~ 3 個の R^{10} で場合により置換され；

各 R^6 及び R^7 は、H、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $-(CR^8R^9)_t (C_6 - C_{10} \text{アリール})$ 、及び $-(CR^8R^9)_t (4 \sim 10 \text{員複素環式基})$ 、 $-(CR^8R^9)_t C(O)R^8$ より独立して選択され、ここで t は 0 ~ 5 の整数であり、複素環式基の 1 個又は 2 個の環炭素原子は、オキソ(=O)部分で場合により置換され、そして前述の R^6 基及び R^7 基のアルキル部分、アリール部分及び複素環式基部分は、1 ~ 3 個の、ハロ、シアノ、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $-C(O)OR^8$ 、 $-NR^8 C(O)R^9$ 、 $-(CR^8R^9)_t NR^8 R^9$ 、 $-OR^8$ 、 $-NC(O)R^9$ 、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(CR^8R^9)_t (C_6 - C_{10} \text{アリール})$ 、及び $-(CR^8R^9)_t (4 \sim 10 \text{員複素環式基})$ で場合により置換され、ここで t は 0 ~ 5 の整数であり；

各 R^8 及び R^9 は、H 及び $C_1 - C_4$ アルキルより独立して選択され；そして

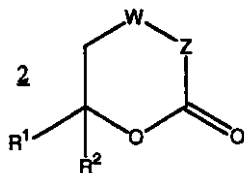
各 R^{10} は、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)O - R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)(CR^8R^9)_p C(O)OR^6$ [ここで p は 1 ~ 5 の整数である]、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、及び $-NR^6 R^7$ より独立して選択される]

の化合物に関する。

【0011】

本発明はさらに、式 2

【化 2】



[式中：

$W - Z$ は $-C(-OR^6) = C(-R^{3'}) -$ であり；

R^1 はシクロペンチルであり；

R^2 は $-(CR^8R^9)_t (C_6 - C_{10} \text{アリール})$ 又は $-(CR^8R^9)_t (4 \sim 10 \text{員複素環式基})$ であり、ここで t は 0 ~ 5 の整数であり、そして前記 R^2 基のアリール部分及び複素環式基部分は、1 ~ 5 個の R^4 基で場合により置換され、ただし R^2 は H ではなく；

R^3 は水素、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-NR^6 R^7$ 、及び R^2 置換基の群であり；

各 R^4 は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アジド、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6 C(O)R^7$ 、 $-NR^6 C(O)NR^7$ 、 $-C(O)$

10

20

30

40

50

) NR^6R^7 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_t$ ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール) (ここで t は 0 ~ 5 の整数である)、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_t$ (4 ~ 10 員複素環式基) (ここで t は 0 ~ 5 の整数である)、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{R}^6 - \text{O} -$ 、 $\text{R}^6 - \text{SO}_n -$ (ここで n は 0 ~ 2 の整数である)、及びオキソ (=O) より独立して選択され、そしてここで前記 R^4 基のアルキル部分、アリール部分、及び複素環式基部分は、 R^5 より選択される 1 ~ 4 個の置換基で場合により置換され；

各 R^5 は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、 $-\text{OR}^8$ 、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール、4 ~ 10 員複素環式基、オキソ (=O)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 及び $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ より独立して選択され、ここで前述の R^5 基のアルキル部分、アリール部分及び複素環式基部分は、1 ~ 3 個の R^{10} で場合により置換され；

各 R^6 及び R^7 は、H、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_{10}$ シクロアルキル、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_t$ ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール)、及び $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_t$ (4 ~ 10 員複素環式) より独立して選択され、ここで t は 0 ~ 5 の整数であり、複素環式基の 1 個又は 2 個の環炭素原子はオキソ (=O) 部分で場合により置換され、そして前述の R^6 基及び R^7 基のアルキル部分、アリール部分及び複素環式基部分は、1 ~ 3 個のハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、 $(\text{CR}^8\text{R}^9)_t$ ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール)、及び $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_t$ (4 ~ 10 員複素環式基) で場合により置換され、ここで t は 0 ~ 5 の整数であり；

各 R^8 及び R^9 は、H 及び $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルキルより独立して選択され；そして

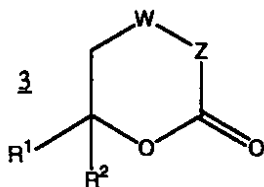
各 R^{10} は、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{O} - \text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^8\text{R}^9)_p\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ [ここで p は 1 ~ 5 の整数である]、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、及び NR^6R^7 より独立して選択される]

の化合物並びにその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、代謝産物、プロドラッグ及び溶媒和物に関する。

【0012】

本発明はさらに、式 (3)

【化3】



[式中:]

$\text{W} - \text{Z}$ は $-\text{C}(=\text{O}) - \text{C}(-\text{R}^3)(\text{H}) -$ であり；

R^1 はシクロペンチルであり；

R^2 は $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_t$ ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール) 又は $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_t$ (4 ~ 10 員複素環式基) であり、ここで t は 0 ~ 5 の整数であり、そして前記 R^2 基のアリール部分及び複素環式基部分は、1 ~ 5 個の R^4 基で場合により置換され、そしてただし R^2 は H ではなく；

R^3 は水素であり；

各 R^4 は、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アジド、 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{OR}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_t$ ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール) (ここで t は 0 ~ 5 の整数である)、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_t$ (

10

20

30

40

50

4 ~ 10 員複素環式基) (ここでtは0 ~ 5の整数である)、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $R^6 - O -$ 、 $R^6 - SO_n -$ (ここでnは0 ~ 2の整数である)、及びオキソ(=O)より独立して選択され、そしてここで前記 R^4 基のアルキル部分、アリール部分、及び複素環式基部分は、 R^5 より選択される1 ~ 4個の置換基で場合により置換され；

各 R^5 は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $-OR^8$ 、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、4 ~ 10 員複素環式基、オキソ(=O)、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)NR^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6OR^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 及び $SO_2NR^6R^7$ より独立して選択され、ここで前述の R^5 基のアルキル部分、アリール部分及び複素環式基部分は、1 ~ 3個の R^{10} で場合により置換され；

10

各 R^6 及び R^7 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $-(CR^8R^9)_t$ ($C_6 - C_{10}$ アリール)、及び $-(CR^8R^9)_t$ (4 ~ 10 員複素環式基)より独立して選択され、ここでtは0 ~ 5の整数であり、複素環式基の1個又は2個の環炭素原子は、オキソ(=O)部分で場合により置換され、そして前述の R^6 基及び R^7 基のアルキル部分、アリール部分及び複素環式基部分は、1 ~ 3個のハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $(CR^8R^9)_t$ ($C_6 - C_{10}$ アリール)、及び $-(CR^8R^9)_t$ (4 ~ 10 員複素環式)で場合により置換され、ここでtは0 ~ 5の整数であり；

各 R^8 及び R^9 は、H及び $C_1 - C_4$ アルキルより独立して選択され；そして

20

各 R^{10} はハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)(CR^8R^9)_pC(O)OR^6$ [ここでpは1 ~ 5の整数である]、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、及び NR^6R^7 より独立して選択される]

の化合物並びにその薬学的に許容しうる塩、溶媒和物、プロドラッグ、及び代謝産物に関する。

【0013】

本発明の特定の実施態様において、式1に従って、 R^2 は $-(CR^8R^9)_t$ ($C_6 - C_{10}$ アリール)であり、ここでtは2 ~ 5の整数であり、そして前記 R^2 基のアリール部分は、1 ~ 5個の R^4 で場合により置換され、そしてただし R^2 はHではなく；場合により各 R^4 は、ハロ、ニトロ、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_t$ (4 ~ 10 員複素環式基) (ここでtは0 ~ 5の整数である)、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $R^6 - O -$ より独立して選択され、そしてここで前記 R^4 基のアルキル部分、アリール部分、及び複素環式基部分は、 R^5 より選択される1 ~ 4個の置換基で場合により置換され、場合により各 R^5 は、ハロ、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^8$ 、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、オキソ(=O)、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)NR^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NR^6OR^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 及び $SO_2NR^6R^7$ より独立して選択され、ここで前述の R^5 基のアルキル部分及びアリール部分は、1 ~ 3個の R^{10} で場合により置換され；場合により各 R^{10} は、ハロ、トリフルオロメチル、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OR^6$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル及び NR^6R^7 より独立して選択され；場合により R^3 は、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、及び $-(CR^8R^9)_t$ ($C_6 - C_{10}$ アリール)であり、ここでtは2 ~ 5の整数であり、そして前記 R^2 基のアリール部分は、1 ~ 5個の R^4 基で場合により置換されるものである。

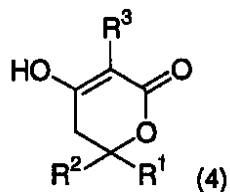
30

40

【0014】

本発明の別の局面において、式(4)

【化 4】



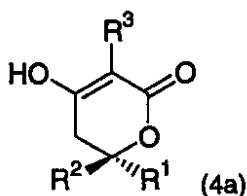
の化合物が提供されるもので、式中以下の R^1 、 R^2 及び R^3 の定義のいずれかが適用される。

【 0 0 1 5 】

10

式 (4 a)

【化 5】



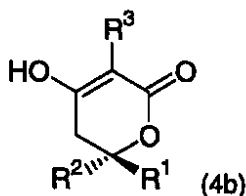
の化合物も提供されるもので、式中以下の R^1 、 R^2 及び R^3 の定義のいずれかが適用される。

20

【 0 0 1 6 】

式 (4 b)

【化 6】



の化合物がさらに提供されるもので、式中以下の R^1 、 R^2 及び R^3 の定義のいずれかが適用される。

30

【 0 0 1 7 】

他に指示がなければ式 (4) の化合物が式 (4 a) の化合物及び式 (4 b) の化合物の両方を包含することを意味するということは、本明細書において明確に意図される。

【 0 0 1 8 】

さらなる局面において、式 (4)

[式中 :

R^1 はシクロペンチルであり ;

R^2 は $-(CR^6R^7)_n$ (5 ~ 6 員複素環式基) であり、ここで該 5 ~ 6 員複素環式基は、少なくとも 1 つの R^4 基で場合により置換され ;

40

R^3 は、 $-(CR^6R^7)_t$ ($C_6 - C_{10}$ アリール) 又は $(CR^6R^7)_t$ (4 ~ 10 員複素環式基) であり、ここで該 R^3 基の $C_6 - C_{10}$ アリール及び 4 ~ 10 員複素環式基部分はそれぞれ、少なくとも 1 つの R^5 基で場合により置換され ;

各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで該 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも 1 つの R^5 で場合により置換され ;

各 R^5 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、 $-OR^6$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CN$ より独立して選択

50

され；

各 R^6 及び R^7 は、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され；

n は 0、1、2、3、4、又は 5 であり；そして

t は 0、1、2、3、4、又は 5 である]

の化合物又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物が提供されるが、ただし式 (4) の化合物は 6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン、3 - [(6 - クロロ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン、又は 6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エチルピリジン - 3 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンではないものとする。

10

【0019】

本発明のなお別の局面は、式 (4) [式中：

R^1 はシクロペンチルであり；

R^2 は - (CR^6R^7)_n (5 ~ 6 員複素環式基) であり、ここで前記 5 ~ 6 員複素環式基は、少なくとも 1 つの R^4 基で場合により置換され；

20

R^3 は - (CR^6R^7)_t ($C_6 - C_{10}$ アリール) 又は - (CR^6R^7)_t (4 ~ 10 員複素環式基) であり、ここで前記 R^3 基のアリール部分及び複素環式基部分は、少なくとも 1 つの R^5 基で場合により置換され；

各 R^4 は、ハロ、-OR⁶、オキソ、-NR⁶R⁷、-CF₃、-CN、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-OC(O)R⁶、-NR⁶C(O)R⁷、-NR⁶C(O)OR⁷、-NR⁶C(O)NR⁶R⁷、-C(O)NR⁶R⁷、-SO₂NR⁶R⁷、-NR⁶SO₂R⁷、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも 1 つの R^5 基で場合により置換され；

各 R^5 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、-OR⁶、-CF₃、及び -CN より独立して選択され；

30

各 R^6 及び R^7 は、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され；

n が 1 又は 2 であり；そして

t が 1 又は 2 である] の化合物、又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物を提供するが、ただし式 (4) の化合物は 6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン、3 - [(6 - クロロ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン、又は 6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エチルピリジン - 3 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンではないものとする。

40

【0020】

式 (4) [式中：

R^1 はシクロペンチルであり；

R^2 は - (CR^6R^7)_n (5 ~ 6 員複素環式基) であり、ここで前記 5 ~ 6 員複素環式基は、少なくとも 1 つの R^4 基で場合により置換され；

R^3 は - (CR^6R^7)_t ($C_6 - C_{10}$ アリール) 又は - (CR^6R^7)_t (4 ~ 10 員複素環

50

式基)であり、ここで前記 R^3 基のアリール部分及び複素環式基部分は、少なくとも1つの R^5 基で場合により置換され；

各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、及び C_2-C_6 アルキニルより独立して選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、及び C_2-C_6 アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され；

各 R^5 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ、 $-OR^6$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CN$ より独立して選択され；

10

各 R^6 及び R^7 は水素及び C_1-C_6 アルキルより独立して選択され；

n が2であり；そして

t が1又は2である]の化合物、又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物がさらに提供されるが、ただし式(4)の化合物は6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(2-エチルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、3-[(6-クロロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-シクロペンチル-6-[2-(2-エチルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、又は6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(5-エチルピリジン-3-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オンではないものとする。

20

【0021】

さらに別の局面において、式(4)[式中：

R^1 はシクロペンチルであり；

R^2 は $-(CR^6R^7)_n$ (5~6員複素環式基)であり、ここで前記5~6員複素環式基は、少なくとも1つの R^4 基で場合により置換され；

R^3 は、少なくとも1つの R^5 基で場合により置換される $(CR^6R^7)_t$ (4~10員複素環式基)であり；

30

各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、及び C_2-C_6 アルキニルより独立して選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、及び C_2-C_6 アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され；

各 R^5 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ、 $-OR^6$ 、 CF_3 、及び CN より独立して選択され；

各 R^6 及び R^7 は、水素及び C_1-C_6 アルキルより独立して選択され；

n は2であり；そして

40

t は1又は2である]の化合物、又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物が提供されるが、ただし式(4)の化合物は6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(2-エチルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、3-[(6-クロロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-シクロペンチル-6-[2-(2-エチルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、又は6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(5-エチルピリジン-3-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジ

50

ヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンではないものとする。

【 0 0 2 2 】

本明細書では、式 (4) [式中 :

R^1 はシクロペンチルであり ;

R^2 は - (CR^6R^7)_n (5 ~ 6 員複素環式基) であり、ここで前記 5 ~ 6 員複素環式基は、少なくとも 1 つの R^4 基で場合により置換され ;

R^3 は、少なくとも 1 つの R^5 基で場合により置換される - (CR^6R^7)_t (4 ~ 10 員複素環式) であり ;

各 R^4 は、ハロ、- OR^6 、オキソ、- NR^6R^7 、- CF_3 、- CN 、- $C(O)R^6$ 、- $C(O)OR^6$ 、- $OC(O)R^6$ 、- $NR^6C(O)R^7$ 、 $NR^6C(O)OR^7$ 、- $NR^6C(O)NR^6R^7$ 、- $C(O)NR^6R^7$ 、- $SO_2NR^6R^7$ 、- $NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は少なくとも 1 つの R^5 で場合により置換され ;

各 R^5 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、- OR^6 、- CF_3 、及び - CN より独立して選択され ;

各 R^6 及び R^7 は、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され ;

n は 2 であり ; そして

t は 1 である] の化合物、又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物もまた提供されるが、ただし式 (4) の化合物は 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン、3 - [(6 - クロロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン、又は 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エチルピリジン - 3 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンではないものとする。

【 0 0 2 3 】

さらに別の局面は、式 (4) [式中 :

R^1 はシクロペンチルであり ;

R^2 は、- (CH_2)₂ (ピリジル) 基、- (CH_2)₂ (ピラゾリル) 基、- (CH_2)₂ (ピロリル) 基、- (CH_2)₂ (オキサゾリル) 基、- (CH_2)₂ (チアゾリル) 基、- (CH_2)₂ (イミダゾリル) 基、- (CH_2)₂ (イソオキサゾリル) 基、- (CH_2)₂ (イソチアゾリル) 基、- (CH_2)₂ (1 , 2 , 3 - トリアゾリル) 基、- (CH_2)₂ (1 , 3 , 4 - トリアゾリル) 基、- (CH_2)₂ (1 , 3 , 4 - チアジアゾリル) 基、- (CH_2)₂ (ピリダジニル) 基、- (CH_2)₂ (ピリミジニル) 基、- (CH_2)₂ (ピラジニル) 基、又は - (CH_2)₂ (1 , 3 , 5 - トリアジニル) 基であり、これらはそれぞれ少なくとも 1 つの R^4 基で場合により置換され ;

R^3 は、少なくとも 1 つの R^5 基で場合により置換される - (CR^6R^7)_t (4 ~ 10 員複素環式基) であり ;

各 R^4 は、ハロ、- OR^6 、オキソ、- NR^6R^7 、- CF_3 、- CN 、- $C(O)R^6$ 、- $C(O)OR^6$ 、- $OC(O)R^6$ 、- $NR^6C(O)R^7$ 、- $NR^6C(O)OR^7$ 、- $NR^6C(O)NR^6R^7$ 、- $C(O)NR^6R^7$ 、- $SO_2NR^6R^7$ 、- $NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも 1 つの R^5 で場合により置換され ;

各 R^5 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、- OR^6 、- CF_3 、及び - CN より独立して選択され ;

各 R^6 及び R^7 は、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択される；そして
 t は 1 又は 2 である] の化合物、又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物を提供するが、ただし式 (4) の化合物は
 6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン、3 - [(6 - クロロ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン、又は 6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エチルピリジン - 3 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンではないものとする。

10

【0024】

さらに式 (4) [式中：

R^1 はシクロペンチルであり；

R^2 は、- (CH₂)₂ (ピリジル) 基、- (CH₂)₂ (ピラゾリル) 基、- (CH₂)₂ (ピロリル) 基、- (CH₂)₂ (オキサゾリル) 基、- (CH₂)₂ (チアゾリル) 基、- (CH₂)₂ (イミダゾリル) 基、- (CH₂)₂ (イソオキサゾリル) 基、- (CH₂)₂ (イソチアゾリル) 基、- (CH₂)₂ (1, 2, 3 トリアゾリル) 基、- (CH₂)₂ (1, 3, 4 - トリアゾリル) 基、- (CH₂)₂ (1, 3, 4 - チアジアゾリル) 基、- (CH₂)₂ (ピリダジニル) 基、- (CH₂)₂ (ピリミジニル) 基、- (CH₂)₂ (ピラジニル) 基、又は - (CH₂)₂ (1, 3, 5 - トリアジニル) 基であり、これらはそれぞれ、少なくとも 1 つの R^4 基で場合により置換され；

20

R^3 は、少なくとも 1 つの R^5 基で場合により置換される (CH₂) (4 ~ 10 員複素環式基) であり；

各 R^4 は、ハロ、- OR⁶、オキソ、- NR⁶R⁷、- CF₃、- CN、- C(O)R⁶、- C(O)OR⁶、- OC(O)R⁶、- NR⁶C(O)R⁷、- NR⁶C(O)OR⁷、- NR⁶C(O)NR⁶R⁷、- C(O)NR⁶R⁷、- SO₂NR⁶R⁷、- NR⁶SO₂R⁷、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも 1 つの R^5 で場合により置換され；

30

各 R^5 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、- OR⁶、- CF₃、及び CN より独立して選択され；そして

各 R^6 及び R^7 は、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択される] の化合物、又は
 その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物がさらに提供されるが、ただし式 (4) の化合物は 6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン、3 - [(6 - クロロ [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン、又は 6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エチルピリジン - 3 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンではないものとする。

40

【0025】

なお別の局面において、式 (4) [式中：

R^1 はシクロペンチルであり；

R^2 は、- (CH₂)₂ (ピリジル) 基、- (CH₂)₂ (ピラゾリル) 基、- (CH₂)₂ (ピロリル) 基、- (CH₂)₂ (オキサゾリル) 基、- (CH₂)₂ (チアゾリル) 基、- (CH₂)₂ (イミダゾリル) 基、- (CH₂)₂ (イソオキサゾリル) 基、- (CH₂)₂ (

50

イソチアゾリル)基、 $-(CH_2)_2(1, 2, 3\text{-トリアゾリル})$ 基、 $-(CH_2)_2(1, 3, 4\text{-トリアゾリル})$ 基、 $-(CH_2)_2(1, 3, 4\text{-チアジアゾリル})$ 基、 $-(CH_2)_2(1, 3, 5\text{-トリアジニル})$ 基であり、これらはそれぞれ、少なくとも1つの R^4 基で場合により置換され；

R^3 は、少なくとも1つの R^5 基で場合により置換される $-(CH_2)([1, 2, 4]\text{トリアゾロ}[1, 5-a]\text{ピリミジン}-2\text{-イル})$ であり；

各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、及び C_2-C_6 アルキニルより独立して選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、及び C_2-C_6 アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され；

各 R^5 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ、 $-OR^6$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CN$ より独立して選択され；そして

各 R^6 及び R^7 は、水素及び C_1-C_6 アルキルより独立して選択される]の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物を提供するが、ただし式(4)の化合物は6-シクロペンチル-3-[(5, 7-ジメチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(2-エチルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、3-[(6-クロロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-シクロペンチル-6-[2-(2-エチルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、又は6-シクロペンチル-3-[(5, 7-ジメチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(5-エチルピリジン-3-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オンではないものとする。

【0026】

さらに別の局面において、式(4)[式中：

R^1 はシクロペンチルであり；

R^2 は、 $-(CH_2)_2(1, 2, 3\text{-トリアゾリル})$ 基、 $-(CH_2)_2(1, 3, 4\text{-トリアゾリル})$ 基、 $-(CH_2)_2(1, 3, 4\text{-チアジアゾリル})$ 基、 $-(CH_2)_2(1, 3, 5\text{-トリアジニル})$ 基であり、これらはそれぞれ、少なくとも1つの R^4 基で場合により置換され；

R^3 は、少なくとも1つの R^5 基で場合により置換される $-(CH_2)([1, 2, 4]\text{トリアゾロ}[1, 5-a]\text{ピリミジン}-2\text{-イル})$ であり；

各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、及び C_2-C_6 アルキニルより独立して選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、及び C_2-C_6 アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され；

各 R^5 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ、 $-OR^6$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CN$ より独立して選択され；そして

各 R^6 及び R^7 は、水素及び C_1-C_6 アルキルより独立して選択される]の化合物、又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物を提供するが、ただし式(4)の化合物は

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン、3 - [(6 - クロロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン、又は 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エチルピリジン - 3 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンではないものとする。

【 0 0 2 7 】

なおさらに、式 (4) [式中 :

R^1 はシクロペンチルであり ;

R^2 は、 $-(CH_2)_2$ (ピリジル) 又は $-(CH_2)_2$ (ピラゾリル) であり、これらはそれぞれ少なくとも 1 つの R^4 基で場合により置換され ;

R^3 は、少なくとも 1 つの R^5 基で場合により置換される $-(CH_2)$ ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) であり ;

各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも 1 つの R^5 で場合により置換され ;

各 R^5 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、 $-OR^6$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CN$ より独立して選択され ; そして

各 R^6 及び R^7 は、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択される] の化合物、または

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物が提供されるが、ただし式 (4) の化合物は 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン、3 - [(6 - クロロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン、又は 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エチルピリジン - 3 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オンではない。

【 0 0 2 8 】

なお別の局面において、式 (4) [式中 :

R^1 はシクロペンチルであり ;

R^2 は $-(CH_2)_2$ (ピリジル) 又は $-(CH_2)_2$ (ピラゾリル) であり、これらはそれぞれ、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^6$ 、及び $-NR^6R^7$ より選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換され ;

R^3 は、ハロ及び $C_1 - C_6$ アルキルより選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換される $-(CH_2)$ ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) であり ; そして

各 R^6 及び R^7 は、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択される] の化合物、又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物が提供されるが、ただし式 (4) の化合物は 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン、3 - [(6 - ク

10

20

30

40

50

口口[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-シクロペンチル-6-[2-(2-エチルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、又は6-シクロペンチル-3-[(5, 7-ジメチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(5-エチルピリジン-3-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オンではない。」

さらになお、式(4)[式中:

R^1 はシクロペンチルであり;

R^2 は、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^6$ 、及び NR^6R^7 より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される $-(CH_2)_2$ (ピリジル)であり;

R^3 は、ハロ及び $C_1 - C_6$ アルキルより選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される $-(CH_2)_2$ ([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)であり;そして

各 R^6 及び R^7 は、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択される]の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物が提供されるが、ただし式(4)の化合物は6-シクロペンチル-3-[(5, 7-ジメチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(2-エチルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、3-[(6-クロロ口口[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-シクロペンチル-6-[2-(2-エチルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、又は6-シクロペンチル-3-[(5, 7-ジメチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(5-エチルピリジン-3-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オンではない。

【0029】

また式(4)[式中:

R^1 はシクロペンチルであり;

R^2 は、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^6$ 、及び NR^6R^7 より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される $-(CH_2)_2$ (ピラゾリル)であり;

R^3 は、ハロ及び $C_1 - C_6$ アルキルより選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される $-(CH_2)_2$ ([1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)であり;そして

各 R^6 及び R^7 は、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択される]の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物が提供されるが、ただし式(4)の化合物は6-シクロペンチル-3-[(5, 7-ジメチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(2-エチルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、3-[(6-クロロ口口[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-シクロペンチル-6-[2-(2-エチルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、又は6-シクロペンチル-3-[(5, 7-ジメチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(5-エチルピリジン-3-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オンではない。

【0030】

更に別の局面において、化合物は:

6-[2-(6-アミノ-5-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)エチル]-6-シクロペンチル-3-[(5, 7-ジメチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

6-シクロペンチル-3-[(5, 7-ジメチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-

a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (4 - エチルピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (4 - エチルピリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2, 6 - ジエチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2, 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - [2 - (2 - イソプロピルピリジン - 4 - イル) エチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 6 - イソプロピルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

【 0 0 3 1 】

6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 6 - メチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2, 6 - ジエチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロポキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロポキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - { 2 - [2, 6 - ビス (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (6 - エチル - 3 - メトキシピリジン

10

20

30

40

50

- 2 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;
【 0 0 3 2 】

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - [2 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - [2 - (5 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - { 2 - [2 , 6 - ビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

5 - ブロモ - 1 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) ピリジン - 2 (1 H) - オン ;

1 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 5 - エチルピリジン - 2 (1 H) - オン ;

2 - [3 - クロロ - 5 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

【 0 0 3 3 】

(+) - 6 - { 2 - [2 , 6 - ビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(-) - 6 - { 2 - [2 , 6 - ビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピリジン - 4 - イル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(+) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(-) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(+) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 , 6 - ジエチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(-) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 , 6 - ジエチルピリジン - 4 - イル) エチル] - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン

10

20

30

40

50

- 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;
 (+) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチル
 ピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2
 - オン ;

【 0 0 3 4 】

(-) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]
 ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチル
 ピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2
 - オン ;

10

(+) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]
 ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロボキ
 シピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン -
 2 - オン ;

(-) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]
 ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロボキ
 シピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン -
 2 - オン ;

(+) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 -
 イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 ,
 5 - a] ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン
 ; 及び

20

(-) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 -
 イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 ,
 5 - a] ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン
 ; 又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物より選択される。

【 0 0 3 5 】

本発明のさらなる局面は、式 (4)

[式中 :

30

R^1 はシクロペンチルであり ;

R^2 は - (CR^6R^7)_n ($C_6 - C_{10}$ アリール) 又は - (CR^6R^7)_n (4 ~ 10 員複素環
 式基) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基及び 4 ~ 10 員複素環式基はそれぞれ、
 少なくとも 1 つの R^4 基で場合により置換され ;

R^3 は、少なくとも 1 つの R^5 で置換され、そしてさらに少なくとも 1 つの $C_1 - C_6$ アル
 キルで場合により置換される - (CR^6R^7)_t (4 ~ 10 員複素環式基) であり ;

各 R^4 は、ハロ、 - OR^6 、オキソ、 - NR^6R^7 、 - CF_3 、 - CN 、 - $C(O)R^6$ 、 -
 $C(O)OR^6$ 、 - $OC(O)R^6$ 、 - $NR^6C(O)R^7$ 、 - $NR^6C(O)OR^7$ 、 - $NR^6C(O)NR^6R^7$ 、
 - $C(O)NR^6R^7$ 、 - $SO_2NR^6R^7$ 、 - $NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここ
 で前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少な
 くとも 1 つの R^5 で場合により置換され ;

40

R^5 はハロゲン、オキソ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 - OR^6 、 -
 $C(O)OR^6$ 、 - NR^6R^7 、及び R^6 で置換された 4 ~ 10 員複素環式基であり ;

各 R^6 及び R^7 は、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され ;

n は 0、1、2、3、4、又は 5 であり ; そして

t は、0、1、2、3、4、又は 5 である] の化合物、又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物を提供するが、ただし式 (4) の化合物は 6
 - { 2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(2 - シクロプロピル - 6 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル) メチル] ジヒドロ - 2 H -

50

ピラン - 2, 4 (3 H) - ジオン、メチル { 5 - [(6 - シクロペンチル - 6 - { 2 - [4 - (ジフルオロメチル) - 3 - フルオロフェニル] エチル } - 2, 4 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチル] イソオキサゾール - 3 - イル } カルバメート ; 又は 6 - [2 - (5 - クロロ - 2, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] - 6 - シクロペンチル - 3 - [(3 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル] ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2, 4 (3 H) - ジオンではない。

【 0 0 3 6 】

さらに別の局面において、式 (4) [式中 :

R^1 はシクロペンチルであり ;

R^2 は - (CR^6R^7)_n ($C_6 - C_{10}$ アリール) 又は - (CR^6R^7)_n (4 ~ 10 員複素環式基) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基及び 4 ~ 10 員複素環式基はそれぞれ、少なくとも 1 つの R^4 基で場合により置換され ;

R^3 は、少なくとも 1 つの R^5 で置換され、そしてさらに少なくとも 1 つの $C_1 - C_6$ アルキルで場合により置換される (CH_2) (4 ~ 10 員複素環式基) であり ;

各 R^4 は、ハロ、- OR^6 、オキソ、- NR^6R^7 、- CF_3 、- CN 、- $C(O)R^6$ 、- $C(O)OR^6$ 、- $OC(O)R^6$ 、- $NR^6C(O)R^7$ 、- $NR^6C(O)OR^7$ 、- $NR^6C(O)NR^6R^7$ 、- $C(O)NR^6R^7$ 、- $SO_2NR^6R^7$ 、- $NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも 1 つの R^5 で場合により置換され ;

R^5 は、ハロゲン、オキソ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、- OR^6 、- $C(O)OR^6$ 、- NR^6R^7 、及び R^6 で置換された 4 ~ 10 員複素環式基であり ;

各 R^6 及び R^7 は、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され ;

n は 0、1、2、3、4、又は 5 であり ; そして

t は 0、1、2、3、4、又は 5 である] の化合物、又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物が提供されるが、ただし式 (4) の化合物は 6 - { 2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(2 - シクロプロピル - 6 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル) メチル] ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2, 4 (3 H) - ジオン、メチル { 5 - [(6 - シクロペンチル - 6 - { 2 - [4 - (ジフルオロメチル) - 3 - フルオロフェニル] エチル } - 2, 4 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチル] イソオキサゾール - 3 - イル } カルバメート ; 又は 6 - [2 - (5 - クロロ - 2, 4 - ジメトキシフェニル) エチル] - 6 - シクロペンチル - 3 - [(3 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) メチル] ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2, 4 (3 H) - ジオンではない。

【 0 0 3 7 】

さらに式 (4) [式中 :

R^1 はシクロペンチルであり ;

R^2 は、- (CH_2)₂ ($C_6 - C_{10}$ アリール) 又は - (CH_2)₂ (4 ~ 10 員複素環式基) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基及び 4 ~ 10 員複素環式基はそれぞれ、少なくとも 1 つの R^4 基で場合により置換され ;

R^3 は、少なくとも 1 つの R^5 で置換され、そしてさらに少なくとも 1 つの $C_1 - C_6$ アルキルで場合により置換された - (CH_2) (4 ~ 10 員複素環式基) であり ;

各 R^4 は、ハロ、- OR^6 、オキソ、- NR^6R^7 、- CF_3 、- CN 、- $C(O)R^6$ 、- $C(O)OR^6$ 、- $OC(O)R^6$ 、- $NR^6C(O)R^7$ 、- $NR^6C(O)OR^7$ 、- $NR^6C(O)NR^6R^7$ 、- $C(O)NR^6R^7$ 、- $SO_2NR^6R^7$ 、- $NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも 1 つの R^5 で場合により置換され ;

R^5 は、ハロゲン、オキソ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、- OR^6 、- $C(O)OR^6$ 、- NR^6R^7 、及び R^6 で置換された 4 ~ 10 員複素環式基であり ;

各 R^6 及び R^7 は、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され；

n は 0、1、2、3、4、又は 5 であり；そして

t は 0、1、2、3、4、又は 5 である] の化合物、又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物がさらに提供されるが、ただし式 (4) の化合物は 6 - { 2 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル]エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(2 - シクロプロピル - 6 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル)メチル] ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2, 4 (3 H) - ジオン、メチル { 5 - [(6 - シクロペンチル - 6 - { 2 - [4 - (ジフルオロメチル) - 3 - フルオロフェニル]エチル } - 2, 4 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル)メチル] イソオキサゾール - 3 - イル } カルバメート；又は 6 - [2 - (5 - クロロ - 2, 4 - ジメトキシフェニル)エチル] - 6 - シクロペンチル - 3 - [(3 - ピリジン - 2 - イル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル)メチル] ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2, 4 (3 H) - ジオンではない。

10

【 0 0 3 8 】

加えて、ここに本発明は：

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(1, 5 - ジメチル - 3 - オキソ - 2 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル；

エチル 2 - [(6 - { 2 - [3 - クロロ - 4 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル)フェニル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル)メチル] [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - カルボキシレート；

20

6 - [2 - (5 - クロロ - 2, 4 - ジメトキシフェニル)エチル] - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(1 - メチル - 3 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル)メチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン；

6 - [2 - (5 - クロロ - 2, 4 - ジメトキシフェニル)エチル] - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(1 - メチル - 3 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル)メチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン；

6 - [2 - (5 - クロロ - 2, 4 - ジメトキシフェニル)エチル] - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(1 - メチル - 3 - フェニル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル)メチル] - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン；

30

2 - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - { [1 - メチル - 3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル] メチル } - 6 - オキソ - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - フルオロフェニル } - 2 - メチルプロパンニトリル；

2 - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 5 - { [1, 3 - ジメチル - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル } - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - フルオロフェニル } - 2 - メチルプロパンニトリル；

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチル - 3 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル)メチル] - 6 - オキソ - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル；

40

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(3 - エチル - 1 - メチル - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル；

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(1, 3 - ジメチル - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メ

50

チルプロパンニトリル；及び

2 - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 5 - { [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル } - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 2 - フルオロフェニル } - 2 - メチルプロパンニトリル；又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物より選択される化合物を提供する。

【 0 0 3 9 】

本発明のなおさらなる局面において、式 (4)

[式中：

R^1 はシクロペンチルであり；

R^2 は - (CR^6R^7)_n ($C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、少なくとも 1 つの R^{4a} 基で置換され、そして少なくとも 1 つの R^{4b} 基で場合により置換され；

R^3 は - (CR^6R^7)_t ($C_6 - C_{10}$ アリール) 又は - (CR^6R^7)_t (4 ~ 10 員複素環式基) であり、ここで前記 R^3 基のアリール部分及び複素環式基部分は、少なくとも 1 つの R^5 基で場合により置換され；

各 R^{4a} は、- O (4 ~ 10 員複素環式基)、S (4 ~ 10 員複素環式基)、及び - (CR^6R^7)_t (4 ~ 10 員複素環式基) より独立して選択され；

各 R^{4b} は、ハロ、オキソ、- NR^6R^7 、- CF_3 、- CN、- C (O) R^6 、- C (O) O R^6 、- O C (O) R^6 、- NR^6C (O) R^7 、- NR^6C (O) O R^7 、- NR^6C (O) NR^6R^7 、- C (O) NR^6R^7 、- $SO_2NR^6R^7$ 、- $NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも 1 つの R^5 で場合により置換され；

各 R^5 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、- O R^6 、- CF_3 、及び CN より独立して選択され；

R^6 及び R^7 はそれぞれ、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され；

n は 0、1、2、3、4、又は 5 であり；そして

t は 0、1、2、3、4、又は 5 である] の化合物、又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物が提供される。

【 0 0 4 0 】

別の局面において、式 (4) [式中：

R^1 はシクロペンチルであり；

R^2 は - (CH_2)₂ ($C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、少なくとも 1 つの R^{4a} 基で置換され、そして少なくとも 1 つの R^{4b} 基で場合により置換され；

R^3 は - (CR^6R^7)_t ($C_6 - C_{10}$ アリール) 又は - (CR^6R^7)_t (4 ~ 10 員複素環式基) であり、ここで前記 R^3 基のアリール部分及び複素環式基部分は、少なくとも 1 つの R^5 基で場合により置換され；

各 R^{4a} は、- O (4 ~ 10 員複素環式基)、- S (4 ~ 10 員複素環式基)、及び (CR^6R^7)_t (4 ~ 10 員複素環式基) より独立して選択され；

各 R^{4b} は、ハロ、オキソ、- NR^6R^7 、- CF_3 、- CN、- C (O) R^6 、- C (O) O R^6 、- O C (O) R^6 、- NR^6C (O) R^7 、- NR^6C (O) O R^7 、- NR^6C (O) NR^6R^7 、- C (O) NR^6R^7 、- $SO_2NR^6R^7$ 、- $NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも 1 つの R^5 で場合により置換され；

各 R^5 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、- O R^6 、- CF_3 、及び - CN より独立して選択され；

各 R^6 及び R^7 は、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され；そして

t は 0、1、2、3、4、又は 5 である] の化合物、又は
その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物を提供する。

【 0 0 4 1 】

また、ここに本発明は、式 (4) [式中 :

R^1 はシクロペンチルであり ;

R^2 は - (CH_2)₂ ($C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、少なくとも 1 つの R^{4a} 基で置換され、そして少なくとも 1 つの R^{4b} 基で場合により置換され ;

R^3 は - (CH_2) ($C_6 - C_{10}$ アリール) 又は - (CH_2) (4 ~ 10 員複素環式基) であり、ここで前記 R^3 基のアリール部分及び複素環式基部分は、少なくとも 1 つの R^5 基で
10 場合により置換され ;

各 R^{4a} は、- O (4 ~ 10 員複素環式)、- S (4 ~ 10 員複素環式)、及び - (CR^{6R^7})_t (4 ~ 10 員複素環式) より独立して選択され ;

各 R^{4b} は、ハロ、オキソ、- NR^{6R^7} 、- CF_3 、- CN 、- $C(O)R^6$ 、- $C(O)OR^6$ 、- $OC(O)R^6$ 、- $NR^6C(O)R^7$ 、- $NR^6C(O)OR^7$ 、- $NR^6C(O)NR^6R^7$ 、- $C(O)NR^6R^7$ 、- $SO_2NR^6R^7$ 、- $NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも 1 つの R^5 で場合により置換され ;

各 R^5 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、- OR^6 、- CF_3 、及び - CN より独立して選択
20 され ;

各 R^6 及び R^7 は、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され ; そして

t は 0 又は 1 である] の化合物、又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物を提供する。

【 0 0 4 2 】

さらになお、本明細書では、式 (4) [式中 :

R^1 はシクロペンチルであり ;

R^2 は - (CH_2)₂ ($C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、少なくとも 1 つの R^{4a} 基で置換され、そして少なくとも 1 つの R^{4b} 基で場合により置換
30 され ;

R^3 は - (CH_2) (4 ~ 10 員複素環式基) であり、ここで前記 R^3 基のアリール部分及び複素環式基部分は、少なくとも 1 つの R^5 基で場合により置換され ;

各 R^{4a} は、- O (4 ~ 10 員複素環式基)、- S (4 ~ 10 員複素環式基)、及び (CR^{6R^7})_t (4 ~ 10 員複素環式基) より独立して選択され ;

各 R^{4b} は、ハロ、オキソ、- NR^{6R^7} 、- CF_3 、- CN 、- $C(O)R^6$ 、- $C(O)OR^6$ 、- $OC(O)R^6$ 、- $NR^6C(O)R^7$ 、- $NR^6C(O)OR^7$ 、- $NR^6C(O)NR^6R^7$ 、- $C(O)NR^6R^7$ 、- $SO_2NR^6R^7$ 、- $NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも 1
40 つの R^5 で場合により置換され ;

各 R^5 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、- OR^6 、- CF_3 、及び - CN より独立して選択
され ;

各 R^6 及び R^7 は、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され ; そして

t は 0 又は 1 である] の化合物、又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物が提供される。

【 0 0 4 3 】

更に別の局面において、式 (4) [式中 :

R^1 はシクロペンチルであり ;

R^2 は - (CH_2)₂ ($C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、少なくとも 1 つの R^{4a} 基で置換され、そして少なくとも 1 つの R^{4b} 基で場合により置換
50

され；

R^3 は、ハロ及び $C_1 - C_6$ アルキルより選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される $-(CH_2)([1, 2, 4]$ トリアゾロ $[1, 5 - a]$ ピリミジン $-2 - イル)$ であり；

各 R^{4a} は、 $-O$ (4～10員複素環式基)、 $-S$ (4～10員複素環式基)、及び $-(CR^6R^7)_t$ (4～10員複素環式基)より独立して選択され；

各 R^{4b} は、ハロ、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され；

各 R^5 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、 $-OR^6$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CN$ より独立して選択され；

R^6 及び R^7 はそれぞれ、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され；そして

t は0又は1である」の化合物、又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物が提供される。

【0044】

さらになお、式(4)〔式中：

R^1 はシクロペンチルであり；

R^2 は $-(CH_2)_2(C_6 - C_{10}$ アリール)であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、少なくとも1つの R^{4a} 基で置換され、そして少なくとも1つの R^{4b} 基で場合により置換され；

R^3 は、ハロ及び $C_1 - C_6$ アルキルより選択される少なくとも1つの置換基で置換される $-(CH_2)([1, 2, 4]$ トリアゾロ $[1, 5 - a]$ ピリミジン $-2 - イル)$ であり；

各 R^{4a} は、 $-O$ (4～10員複素環式基)、 S (4～10員複素環式基)、及び $(CR^6R^7)_t$ (4～10員複素環式基)より独立して選択され；

各 R^{4b} は、ハロ、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され；

各 R^5 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ、 $-OR^6$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CN$ より独立して選択され；

各 R^6 及び R^7 は、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され；そして

t は0又は1である」の化合物、又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物が提供される。

【0045】

本発明にあってはまた、

6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル $[1, 2, 4]$ トリアゾロ $[1, 5 - a]$ ピリミジン $-2 - イル)$ メチル] - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル)フェニル]エチル} - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン；

6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル $[1, 2, 4]$ トリアゾロ $[1, 5 - a]$ ピリミジン $-2 - イル)$ メチル] - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (1H - ピラゾール - 1 - イルメチル)フェニル]エチル} - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン；

6 - シクロペンチル - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (1H - ピラゾール - 1 - イルメ

10

20

30

40

50

チル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-3-[(6-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-{2-[3-エチル-4-(1,3-チアゾール-2-イルオキシ)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-{2-[3-エチル-4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-{2-[3-エチル-4-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

6-シクロペンチル-6-{2-[3-エチル-4-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-3-[(1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イルメチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

6-シクロペンチル-6-{2-[3-エチル-4-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-3-[(6-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

(+)-6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-{2-[3-エチル-4-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

(-)-6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-{2-[3-エチル-4-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;及び

6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-{2-[3-エチル-4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物より選択される化合物も提供される。

【0046】

本発明のなおさらなる局面において:

6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(5-エチル-4-ヒドロキシ-2-プロポキシフェニル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-エチルフェニル]アセトニトリル;

6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(3-エチル-4-メチルフェニル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

(6R)-6-シクロペンチル-6-[2-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]-4-ヒドロキシ-3-[(6-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,

10

20

30

40

50

5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - { 2 - [4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

10

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エチル - 2 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;
【 0 0 4 7 】

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロポキシフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

20

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - プロポキシフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - プロポキシフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

30

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソブトキシフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - { 2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) フェニル] エチル} - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

40

【 0 0 4 8 】

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - { 2 - [4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) フェニル] エチル} - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - [(6 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル} エチル) - 2 - メチルフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

50

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(1 , 3 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

10

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 5 - [(1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

20

【 0 0 4 9 】

2 - [4 - (2 - { 5 - [(5 - クロロ - 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

2 - { 4 - [2 - (5 - { [5 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル } - 2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 2 - フルオロフェニル } - 2 - メチルプロパンニトリル ;

30

2 - (2 - クロロ - 4 - { 2 - [2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - (イミダゾ [1 , 2 - b] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルメチル) - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル] エチル } フェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル ;

6 - [2 - (5 - クロロ - 2 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル] - 6 - シクロペンチル - 3 - [(1 - エチル - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - [2 - (3 - クロロ - 4 - イソプロポキシフェニル) エチル] - 6 - シクロペンチル - 3 - [(1 - エチル - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

40

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(2 - エチル - 5 - オキソ - 5 H - [1 , 3 , 4] チアジアゾロ [3 , 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(1 , 3 - ジメチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) フェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

【 0 0 5 0 】

2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(1 - エチル - 1 H - ピ

50

ラゾール - 4 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル}エチル)フェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル}エチル)フェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 5 - [(1 , 3 , 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル}エチル)フェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - { 2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチル} - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - [(6 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

[4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - [(6 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルフェニル]アセトニトリル ;
【 0 0 5 1 】

[4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]アセトニトリル ;

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2 - エチルブタンニトリル ;

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(3 - エチル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(1 - エチル - 3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ; 及び

2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ; 又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物より選択される化合物が提供される。

【 0 0 5 2 】

本発明のさらに別の局面において :

(+) - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルフェニル]ア

10

20

30

40

50

セトニトリル；

(-) - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - エチルフェニル] アセトニトリル；

(+) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン；

(-) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン；

(+) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン；

(-) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン；

(+) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン；

(-) - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン；

(+) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - { 2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) フェニル] エチル } - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン；及び

(-) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - { 2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) フェニル] エチル } - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン；又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物より選択される化合物が提供される。

【 0 0 5 3 】

さらに、本発明は：

N - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - エチルフェニル] メタンスルホンアミド；

N - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - [(6 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - エチルフェニル] メタンスルホンアミド；

N - (4 - { 2 - [2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 5 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル) - 3 , 6 - ジヒドロ -

10

20

30

40

50

2 H - ピラン - 2 - イル } エチル } - 2 - エチルフェニル) メタンスルホンアミド ;

N - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - エチルフェニル] エタン
スルホンアミド ;

N - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - エチルフェニル] プロパ
ン - 1 - スルホンアミド ;

メチル 4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキ
ソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - エチルベンゾエート ;

6 - シクロペンチル - 6 - (2 - { 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 3 - エチルフェ
ニル } エチル) - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a]
ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン -
2 - オン ;

【 0 0 5 4 】

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 -
a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - { 2 - [3 - エチル - 4 - (メトキシメチル
) フェニル] エチル } - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾ
ロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 ,
6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - エチル - N - メチルベンズアミ
ド ;

6 - { 2 - [4 - (アミノメチル) - 3 - エチルフェニル] エチル } - 6 - シクロペン
チル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン -
2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

tert - ブチル 4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1
 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ
 - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - エチルベン
ジルカルバメート ;

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (4 - { [(シクロプロピルメチル) アミノ] メチル
 } - 3 - エチルフェニル) エチル] - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾ
ロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ
 - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

N - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] ト
リアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ
 - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - エチルベンジル] メタン
スルホンアミド ;

N - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] ト
リアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ
 - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - エチルベンジル] アセト
アミド ;

【 0 0 5 5 】

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 -
a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - { 2 - [5 - エチル - 2 - (3 - メトキシプ
ロピル) フェニル] エチル } - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 -
オン ;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 -
a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - { 2 - [3 - エチル - 4 - (3 - メトキシプ

10

20

30

40

50

ロピル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

N-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-フルオロベンジル]アセトアミド;

N-{1-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-フルオロフェニル]-1-メチルエチル}メタンスルホンアミド;

6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-{2-[4-(エチルスルホニル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-(2-{4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル}エチル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

tert-ブチル 2-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-エチルフェノキシ]エチル(メチル)カルバメート;

【0056】

tert-ブチル 2-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-エチルフェノキシ]エチルカルバメート;

6-{2-[4-(2-アミノエトキシ)-3-エチルフェニル]エチル}-6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-(2-{3-エチル-4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]フェニル}エチル)-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-{2-[5-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシフェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン;

N-{(1R)-1-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)フェニル]エチル}エタンスルホンアミド;

N-{(1R)-1-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)フェニル]エチル}-2,2,2-トリフルオロエタンスルホンアミド;

N-{(1R)-1-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)フェニル]エチル}メタンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

【 0 0 5 7 】

tert - ブチル (1 R) - 1 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) フェニル] エチルカルバメート ;

6 - (2 - { 4 - [(1 R) - 1 - アミノエチル] フェニル } エチル) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - [2 - (5 - アセチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) エチル] - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - { 2 - [3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - フルオロ安息香酸 ;

2 - クロロ - 4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) 安息香酸 ;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - { 2 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 3 - メチルフェニル] エチル } - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - { 2 - [3 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] エチル } - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

【 0 0 5 8 】

6 - { 2 - [3 - クロロ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) フェニル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イルメチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - { 2 - [3 - クロロ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) フェニル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - { 2 - [3 - クロロ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) フェニル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - { 2 - [3 - クロロ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) フェニル] エチル } - 3 - [(6 - クロロ [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - { 2 - [4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

10

20

30

40

50

メチル 4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - フルオロベンゾエート ; 及び

メチル 2 - クロロ - 4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) ベンゾエート ; 又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物より選択される化合物を含む。

【 0 0 5 9 】

10

なお別の局面において、化合物は：

(+) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - { 2 - [3 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] エチル } - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(-) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 6 - { 2 - [3 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] エチル } - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

(+) - N - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - エチルベンジル] メタンスルホンアミド ;

20

(-) - N - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - エチルベンジル] メタンスルホンアミド ;

(+) - N - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - エチルベンジル] アセトアミド ;

30

(-) - N - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - エチルベンジル] アセトアミド ;

(+) - 6 - シクロペンチル - 6 - (2 - { 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 3 - エチルフェニル } エチル) - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ; 及び

(-) - 6 - シクロペンチル - 6 - (2 - { 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 3 - エチルフェニル } エチル) - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ; 又は

40

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物より選択される。

【 0 0 6 0 】

さらに、

{ 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 2 - エチルフェニル } アセトニトリル ;

N - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 2 - エチルフェニル } メタンスルホンアミド ;

50

6 - シクロペンチル - 6 - { 2 - [3 - エチル - 4 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) フェニル] エチル } ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン ;

N - ((1 R) - 1 - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] フェニル } エチル) エタンスルホンアミド ;

6 - シクロペンチル - 6 - { 2 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] エチル } ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン ;

6 - シクロペンチル - 6 - (2 - { 4 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] フェニル } エチル) ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン ;

tert - ブチル 2 - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 2 - エチルフェノキシ } エチル (メチル) カルバメート ;

10

tert - ブチル 2 - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 2 - エチルフェノキシ } エチルカルバメート ;

tert - ブチル 2 - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 2 - エチル - 5 - メトキシフェノキシ } エチル (メチル) カルバメート ;

N - ((1 R) - 1 - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] フェニル } エチル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタンスルホンアミド ;

20

tert - ブチル (1 R) - 1 - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] フェニル } エチルカルバメート ;
【 0 0 6 1 】

6 - [2 - (5 - アセチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル) エチル] - 6 - シクロペンチルジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン ;

2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] 安息香酸 ;

6 - { 2 - [3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] エチル } - 6 - シクロペンチルジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン ;

6 - シクロペンチル - 6 - { 2 - [4 - (メチルスルホニル) - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン ;

30

6 - シクロペンチル - 6 - { 2 - [3 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] エチル } ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン ;

メチル 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 2 - フルオロベンゾエート ;

4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 2 - フルオロ安息香酸 ;

メチル 2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] ベンゾエート ;

2 - [4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

40

[4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] アセトニトリル ;

1 - [4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] シクロプロパンカルボニトリル ;

2 - [4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - エチルブタンニトリル ;

50

tert - ブチル 4 - [4 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) ブチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル) エチル] ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン ;

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (6 - エチル - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル) エチル] ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン ;

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 4 - イル) エチル] ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン ; 及び

2 - { 3 - クロロ - 5 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) エチル] ピリジン - 2 - イル } - 2 - メチルプロパンニトリル ; 又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物より選択される化合物が提供される。

【 0 0 6 2 】

本発明はまた、

6 - シクロペンチル - 6 - { 2 - [2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフェニル] エチル } - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

6 - { 2 - [2 - (シクロブチルメトキシ) - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフェニル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ;

1 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) フェニル] シクロプロパンカルボニトリル ;

3 - [(2 - アミノ - 7 H - プリン - 6 - イル) チオ] - 6 - [2 - (5 - クロロ - 2 , 4 - ジメトキシフェニル) エチル] - 6 - シクロペンチルジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 , 4 (3 H) - ジオン ;

2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) (メチル) アミノ] - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) フェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) オキシ] - 4 , 6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) フェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル ;

1 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] シクロプロパンカルボニトリル ;

tert - ブチル 4 - (4 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル } ブチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ; 及び

6 - シクロペンチル - 3 - [(5 , 7 - ジメチル [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - ピペリジン - 4 - イルブチル) - 5 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン ; 又は

その薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物より選択される化合物を提供する。

【 0 0 6 3 】

10

20

30

40

50

本発明はまた、ヒトのような哺乳動物におけるＣ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）の処置のための方法に関し、この方法は、前記哺乳動物にＨＣＶの治療に有効な量の本発明の化合物又はその塩若しくは溶媒和物を投与することからなる。

【 0 0 6 4 】

本発明のさらなる局面において、Ｃ型肝炎ウイルス感染に罹患した哺乳動物、例えばヒトの治療のための方法が提供され、この方法は、前記哺乳動物に、Ｃ型肝炎ウイルス阻害量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、プロドラッグ、薬学的に活性な代謝産物若しくは溶媒和物を投与することからなる。

【 0 0 6 5 】

本発明はまた、Ｃ型肝炎ポリメラーゼを阻害する方法に関し、この方法は、前記ポリメ

10

【 0 0 6 6 】

本発明はまた、ヒトのような哺乳動物におけるＣ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）の治療のための医薬組成物に関し、この組成物は、感染した哺乳動物においてＣ型肝炎ウイルスを処置する際に有効な量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、プロドラッグ、薬学的に活性な代謝産物、若しくは溶媒和物、及び薬学的に許容しうる担体を含む。

【 0 0 6 7 】

本発明はまた、ヒトのような哺乳動物におけるＣ型肝炎ウイルス複製の阻害に関し、これは、前記哺乳動物に、Ｃ型肝炎ウイルス複製阻害量の本発明の化合物を投与することか

20

【 0 0 6 8 】

本発明はさらに、Ｃ型肝炎ウイルスＲｄＲｐタンパク質活性を阻害する方法に関し、この方法は、このタンパク質を有効量の本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、プロドラッグ、薬学的に活性な代謝産物、若しくは溶媒和物と接触させることからなる。例えば、ＨＣＶ活性は、本発明のＨＣＶ阻害剤を投与することにより哺乳動物組織において阻害され得る。

【 0 0 6 9 】

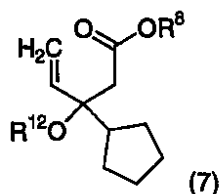
本発明はまた、Ｃ型肝炎ウイルス感染に罹患した哺乳動物の治療のための医薬の製造における本発明の化合物の使用に関する。この医薬は、Ｃ型肝炎ウイルス阻害量の本発明の化合物及び薬学的に許容しうる担体を含み得る。

30

【 0 0 7 0 】

本発明のさらなる局面において、式（ 7 ）

【 化 7 】



40

[式中：

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

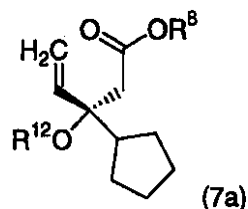
R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；そして

R^{13} は $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換される] の化合物又はその塩が提供される。

【 0 0 7 1 】

本明細書では、式（ 7 a ）

【化 8】



[R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

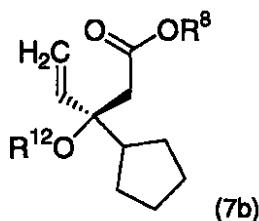
R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり ; そして

R^{13} は $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ より選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換される] の化合物又はその塩も提供される。

【 0 0 7 2 】

さらに別の局面において、式 (7 b)

【化 9】



[R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり ; そして

R^{13} は $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ より選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換される] の化合物又はその塩が提供される。

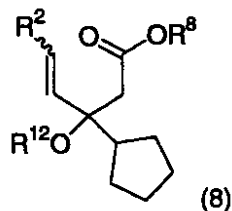
【 0 0 7 3 】

なおさらに、式中 R^8 が水素である式 (7)、(7 a)、若しくは (7 b) の上記化合物のいずれか、又は式中 R^8 が $C_1 - C_6$ アルキルであるこれらの化合物のいずれかが提供される。

【 0 0 7 4 】

本明細書では、式 (8)

【化 1 0】



[式中 :

R^2 は $-(CR^6R^7)_n C_6 - C_{10}$ アリール又は $-(CR^6R^7)_n$ (5 ~ 6 員複素環式基) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール又は 5 ~ 6 員複素環式基は、少なくとも 1 つの R^4 基で場合により置換され ;

各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C$

C_6 アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され；

R^5 は、オキソ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $-OR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CN$ 、及び R^6 で置換された4～10員複素環式であり；

R^6 及び R^7 はそれぞれ、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され；

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；

R^{13} は $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール)であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換され；そして

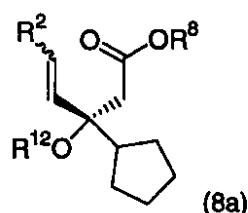
n は0、1、2、3、4、又は5である]

の化合物又はその塩がさらに提供される。

【0075】

なお別の局面において、式(8a)

【化11】



[式中：

R^2 は $-(CR^6R^7)_nC_6 - C_{10}$ アリールまたは $-(CR^6R^7)_n$ (5～6員複素環式基)であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは5～6員複素環式基は、少なくとも1つの R^4 基で場合により置換され；

各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され；

R^5 は、オキソ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $-OR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CN$ 、及び R^6 で置換された4～10員複素環式基であり；

R^6 及び R^7 はそれぞれ、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され；

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；そして

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；

R^{13} は $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール)、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換され；そして

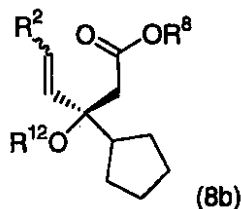
n は0、1、2、3、4、又は5である]

の化合物又はその塩が提供される。

【0076】

本明細書では、式(8b)

【化 1 2】



[式中：

R^2 は、 $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$ アリール又は $-(CR^6R^7)_n$ (5～6員複素環式基)であり、ここで前記 C_6-C_{10} アリール又は5～6員複素環式基は、少なくとも1つの

10

R^4 基で場合により置換され；
各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、及び C_2-C_6 アルキニルより独立して選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、及び C_2-C_6 アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され；

R^5 は、オキソ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、 $-OR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CN$ 、及び R^6 で置換された4～10員複素環式基であり；

R^6 及び R^7 はそれぞれ、水素及び C_1-C_6 アルキルより独立して選択され；

20

R^8 は水素又は C_1-C_6 アルキルであり；そして

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；

R^{13} は C_1-C_6 アルキル又は $-(CH_2)(C_6-C_{10}$ アリール)であり、ここで前記 C_6-C_{10} アリール基は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換され；そして

n は0、1、2、3、4、又は5である]

の化合物又はその塩がさらに提供される。

【0077】

なおさらに、式中：

30

R^2 が、少なくとも1つの R^4 基で場合により置換された $(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$ アリールであり；

各 R^4 が、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、及び C_2-C_6 アルキニルより独立して選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、及び C_2-C_6 アルキニル基は少なくとも1つの R^5 で場合により置換され；

R^5 が、オキソ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、 $-OR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CN$ 、及び R^6 で置換された4～10員複素環式基であり；

40

R^6 及び R^7 がそれぞれ、水素及び C_1-C_6 アルキルより独立して選択され；

R^8 が水素又は C_1-C_6 アルキルであり；そして

R^{12} が水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；

R^{13} が C_1-C_6 アルキル又は $-(CH_2)(C_6-C_{10}$ アリール)であり、ここで前記 C_6-C_{10} アリール基は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換され；そして

n が0、1、2、3、4、又は5である、

上記式(8)、(8a)、若しくは(8b)のいずれか又はその塩が本明細書に包含される。

50

【 0 0 7 8 】

なおさらに、式中：

R^2 が、ハロ、 $-OR^6$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、及び $C_1 - C_6$ アルキルより選択される少なくとも1つの置換基で置換された $C_6 - C_{10}$ アリールであり、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキルは少なくとも1つの R^5 で場合により置換され；

R^5 が、オキソ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $-OR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CN$ 、及び R^6 で置換された4～10員複素環式基であり；

R^6 及び R^7 がそれぞれ、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され；そして

R^8 が水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{12} が水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；そして

R^{13} が、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10} \text{アリール})$ であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される；上記式(8)、(8a)、若しくは(8b)のいずれか又はその塩が本明細書に包含される。

10

【 0 0 7 9 】

なおさらに、式中：

R^2 が、ハロ及び $-C(CH_3)_2CN$ で置換された $C_6 - C_{10}$ アリールであり；そして

R^8 が水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；そして

R^{12} が水素である；

上記式(8)、(8a)、若しくは(8b)のいずれか又はその塩が本明細書に包含される。

20

【 0 0 8 0 】

なおさらに、式中：

R^2 が、フッ素及び $-C(CH_3)_2CN$ で置換された $C_6 - C_{10}$ アリールであり；そして

R^8 が水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；そして

R^{12} が水素である；

上記式(8)、(8a)、若しくは(8b)のいずれか又はその塩が本明細書に包含される。

【 0 0 8 1 】

なおさらに、式中：

R^2 が、塩素及び $-C(CH_3)_2CN$ で置換された $C_6 - C_{10}$ アリールであり；そして

R^8 が水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；そして

R^{12} が水素である；

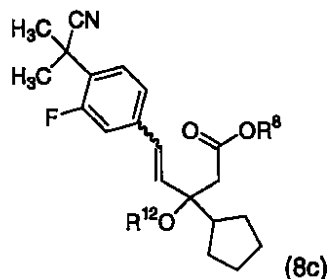
上記式(8)、(8a)、若しくは(8b)のいずれか又はその塩が本明細書に包含される。

30

【 0 0 8 2 】

本発明はまた、式(8c)

【 化 1 3 】



40

[式中；

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；そして

50

R^{13} は $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール)であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される]の化合物又はその塩も提供する。

【0083】

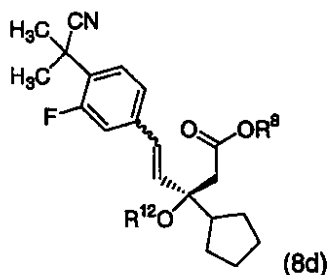
本明細書では、式中 R^{12} が水素である式(8c)の化合物又はその塩がさらに提供される。

【0084】

本発明の別の局面において、式(8d)

【化14】

10



[式中 :

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

20

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり ; そして

R^{13} は $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール)であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される]の化合物又はその塩が提供される。

【0085】

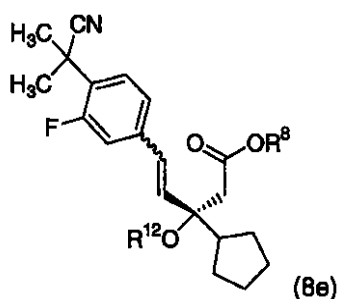
本明細書では、式中 R^{12} が水素である式(8d)の化合物又はその塩もまた提供される。

【0086】

本発明はさらに、式(8e)

30

【化15】



40

[式中 :

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり ; そして

R^{13} は、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール)であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される]の化合物又はその塩を提供する。

【0087】

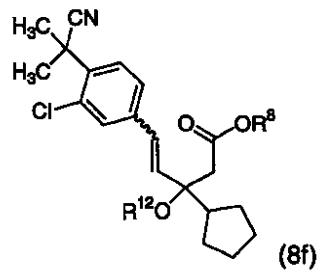
さらなる局面において、式中 R^{12} が水素である式(8e)の化合物又はその塩が提供される。

50

【 0 0 8 8 】

本発明のなおさらなる局面において、式 (8 f)

【 化 1 6 】



10

[式中 :

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり ; そして

R^{13} は $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ より選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換される] の化合物又はその塩が提供される。

【 0 0 8 9 】

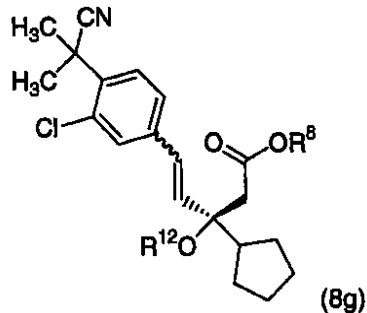
さらに、式中 R^{12} が水素である式 (8 f) の化合物又はその塩が提供される。

20

【 0 0 9 0 】

さらに別の局面において、式 (8 g)

【 化 1 7 】



30

[式中 :

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり ; そして

R^{13} は、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ より選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換される] の化合物又はその塩が提供される。

【 0 0 9 1 】

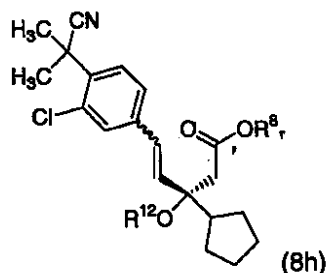
さらになお、式中 R^{12} が水素である式 (8 g) の化合物又はその塩が提供される。

40

【 0 0 9 2 】

本発明のさらなる局面において、式 (8 h)

【化 18】



[式中 :

10

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり ; そして

R^{13} は $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール)であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される]
の化合物又はその塩が提供される。

【0093】

なお別の局面において、式中 R^{12} が水素である式(8h)の化合物又はその塩が提供される。

【0094】

20

本発明はまた、式中 R^8 が水素である、式(8)、(8a)、(8b)、(8c)、(8d)、(8e)、(8f)、(8g)、及び(8h)のいずれか1つの化合物、又は式中 R^8 が $C_1 - C_6$ アルキルである化合物のいずれかを提供する。

【0095】

本明細書では、式(8)、(8a)、又は(8b) [式中 :

R^2 は、少なくとも1つの R^4 基で場合により置換された $(CR^6R^7)_n$ (5~6員複素環式基)であり ;

各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され ;

30

R^5 は、オキソ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $-OR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CN$ 、及び R^6 で置換された4~10員複素環式基であり ;

R^6 及び R^7 はそれぞれ、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され ;

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり ; そして

n は0、1、2、3、4、又は5である] の化合物がさらに提供される。

【0096】

本明細書では、式(8)、(8a)、又は(8b) [式中 :

40

R^2 は、少なくとも1つの R^4 基で場合により置換された $-(5~6$ 員複素環式基)であり ;

各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され ;

R^5 は、オキソ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $-OR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CN$ 、及び R^6 で置換された4~10員複素環式基であり ;

50

R^6 及び R^7 はそれぞれ、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され；そして
 R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである] の化合物がさらに提供される。

【 0 0 9 7 】

本明細書では、式 (8)、(8 a)、又は (8 b) [式中：

R^2 は、少なくとも 1 つの $C_1 - C_6$ アルキルで置換された - (4 - ピリジル) であり；
 そして

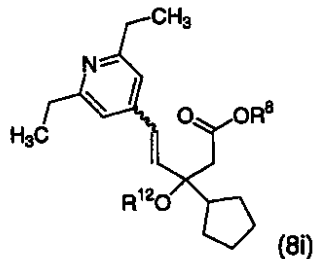
R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである] の化合物がさらに提供される。

【 0 0 9 8 】

本明細書では、式 (8 i)

【 化 1 9 】

10



[式中：

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

20

R^{12} は水素又は - $C(O)R^{13}$ であり；そして

R^{13} は、 $C_1 - C_6$ アルキル又は - (CH_2) ($C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記
 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、- OH 、- OCH_3 、及び - $N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換される]
 の化合物又はその塩もまた提供される。

【 0 0 9 9 】

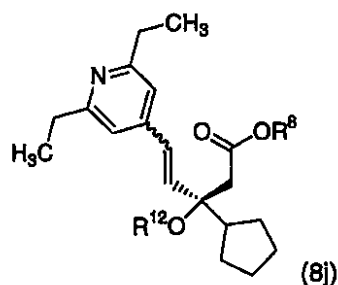
本明細書では、式中 R^{12} が水素である式 (8 i) の化合物又はその塩がさらに提供される。

【 0 1 0 0 】

本発明のなおさらなる局面において、式 (8 j)

30

【 化 2 0 】



[式中：

40

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{12} は水素又は - $C(O)R^{13}$ であり；そして

R^{13} は $C_1 - C_6$ アルキル又は - (CH_2) ($C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記
 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、- OH 、- OCH_3 、及び - $N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換される]
 の化合物又はその塩が提供される。

【 0 1 0 1 】

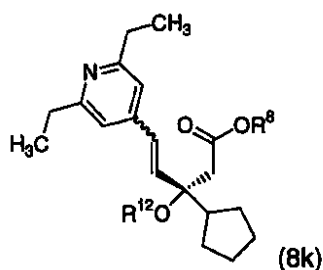
本明細書では、式中 R^{12} が水素である式 (8 j) の化合物又はその塩がさらに提供される。

【 0 1 0 2 】

50

本発明の別の局面は、式 (8 k)

【化 2 1】



10

[式中 :

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり ; そして

R^{13} は、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換される] の化合物又はその塩を提供する。

【 0 1 0 3】

本明細書では、式中 R^{12} が水素である式 (8 k) の化合物又はその塩がさらに提供される。

20

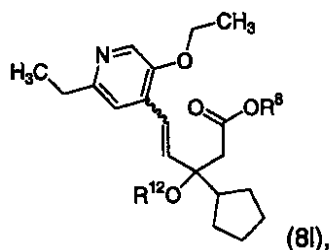
【 0 1 0 4】

本明細書では、式中 R^8 が水素であるか、又は式中 R^8 が $C_1 - C_6$ アルキルである式 (8 i)、(8 j)、又は (8 k) のいずれか 1 つの化合物もまた提供される。

【 0 1 0 5】

本発明はさらに、式 (8 l)

【化 2 2】



30

[式中 :

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり ; そして

R^{13} は、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換される] の化合物又はその塩をさらに提供する。

40

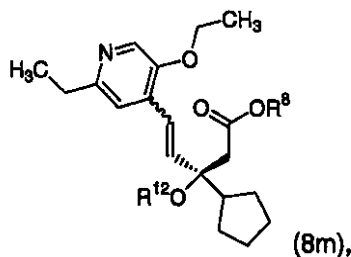
【 0 1 0 6】

本明細書では、式中 R^{12} が水素である式 (8 l) の化合物又はその塩もまた提供される。

【 0 1 0 7】

本発明のなおさらなる局面において、式 (8 m)

【化 2 3】



[式中 :

10

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり ; そして

R^{13} は $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換される] の化合物又はその塩が提供される。

【 0 1 0 8 】

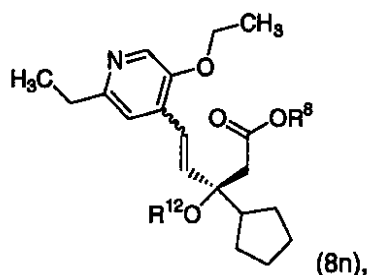
本明細書では、式中 R^{12} が水素である式 (8 m) の化合物又はその塩がさらに提供される。

【 0 1 0 9 】

20

本発明はさらに、式 (8 n)

【化 2 4】



30

[式中 :

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり ;

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり ; そして

R^{13} は $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換される] の化合物又はその塩を提供する。

【 0 1 1 0 】

本明細書では、式中 R^{12} が水素である式 (8 n) の化合物又はその塩もまた提供される。

40

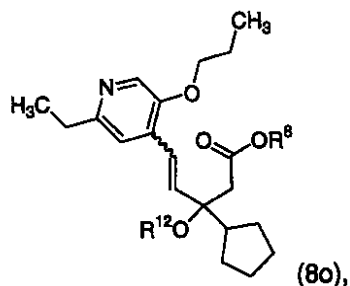
【 0 1 1 1 】

本明細書では、式中 R^8 が水素であるか、又は式中 R^8 が $C_1 - C_6$ アルキルである、式 (8 l)、(8 m)、又は (8 n) のいずれか 1 つの化合物がさらに提供される。

【 0 1 1 2 】

本発明はまた、式 (8 o)

【化 2 5】



[式中 :

10

R^8 は水素又は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり ;

R^{12} は水素又は $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ であり ; そして

R^{13} は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル又は $-(\text{CH}_2)(\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール)であり、ここで前記 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6\text{アルキル})_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される]
の化合物又はその塩を提供する。

【 0 1 1 3】

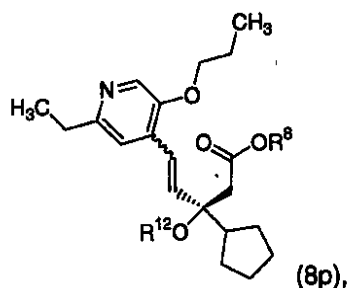
本明細書では、式中 R^{12} が水素である式(8o)の化合物又はその塩がさらに提供される。

【 0 1 1 4】

20

本明細書では、式(8p)

【化 2 6】



30

[式中 :

R^8 は水素又は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルであり ;

R^{12} は水素又は $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ であり ; そして

R^{13} は $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル又は $-(\text{CH}_2)(\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール)であり、ここで前記 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{N}(\text{C}_1 - \text{C}_6\text{アルキル})_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される]
の化合物又はその塩もまた提供される。

【 0 1 1 5】

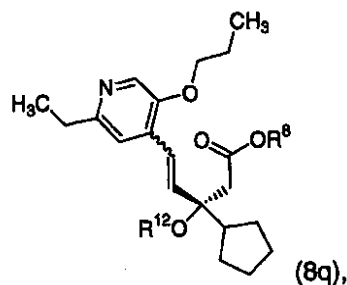
本明細書では、式中 R^{12} が水素である式(8p)の化合物又はその塩もまた提供される。

40

【 0 1 1 6】

本明細書では、式(8q)

【化 2 7】



10

[式中：

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；そして

R^{13} は $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール)であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される]の化合物又はその塩がさらに提供される。

【 0 1 1 7】

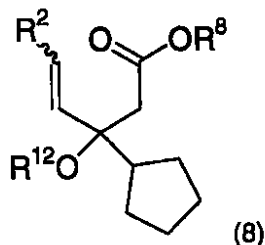
本明細書では、式中 R^{12} が水素である式(8q)の化合物又はその塩もまた提供される。

20

【 0 1 1 8】

本発明はさらに、式(8)

【化 2 8】



30

[式中：

R^2 は、 $-(CR^6R^7)_n C_6 - C_{10}$ アリール又は $-(CR^6R^7)_n$ (5~6員複素環式基)であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基又は5~6員複素環式基は、少なくとも1つの R^4 基で場合により置換され；

各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され；

40

R^5 は、オキソ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $-OR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CN$ 、及び R^6 で置換された4~10員複素環式基であり；

R^6 及び R^7 はそれぞれ、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され；

R^8 は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；

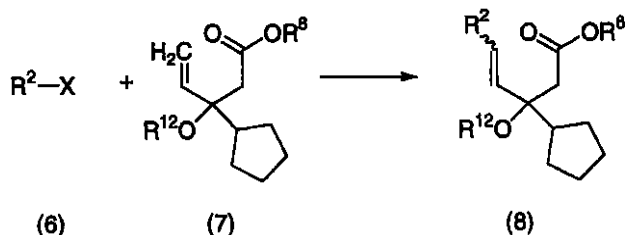
R^{13} は、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール)であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換され；そして

50

n は 0、1、2、3、4、又は 5 である]

の化合物を製造する方法を提供するもので、該方法は：

a) 式 (6) [式中 R^2 は本明細書で以前に定義されたとおりであり、そして X はハロゲン又は $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ である] の化合物を、触媒の存在下で式 (7) [式中 R^8 は本明細書で以前に定義されたとおりである] の化合物を用いて処理して、
【化 29】



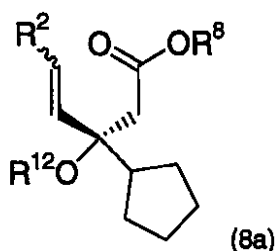
10

式 (8) の化合物を得ることからなる。

【0119】

本明細書では、式 (8a)

【化 30】



20

[式中：

R^2 は、 $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}_6-\text{C}_{10}$ アリール又は $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n$ (5 ~ 6 員複素環式基) であり、ここで前記 C_6-C_{10} アリール又は 5 ~ 6 員複素環式基は、少なくとも 1 つの R^4 基で場合により置換され；

各 R^4 は、ハロ、 $-\text{OR}^6$ 、オキソ、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、及び C_2-C_6 アルキニルより独立して選択され、ここで該 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、及び C_2-C_6 アルキニル基は、少なくとも 1 つの R^5 で場合により置換され；

30

R^5 は、オキソ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CN}$ 、及び R^6 で置換された 4 ~ 10 員複素環式基であり；

R^6 及び R^7 はそれぞれ、水素及び C_1-C_6 アルキルより独立して選択され；

R^8 は水素又は C_1-C_6 アルキルであり；

R^{12} は水素又は $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ であり；

R^{13} は、 C_1-C_6 アルキル又は $-(\text{CH}_2)(\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{アリール})$ であり、ここで前記 C_6-C_{10} アリール基は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ より選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換され；そして

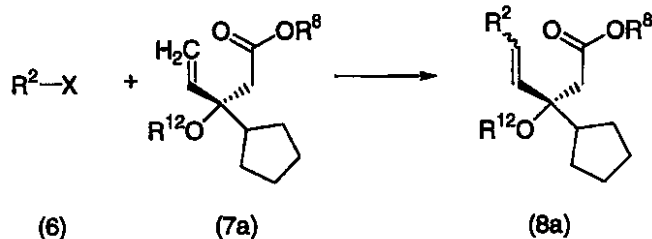
40

n は 0、1、2、3、4、又は 5 である]

の化合物を製造する方法も提供され、該方法は：

a) 式 (6) [式中 R^2 は本明細書でこれまでに定義されたとおりであり、そして X はハロゲン、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ である] の化合物を、触媒の存在下で式 (7a) [式中 R^8 は本明細書でこれまでに定義されたとおりである] の化合物を用いて処理して、

【化 3 1】



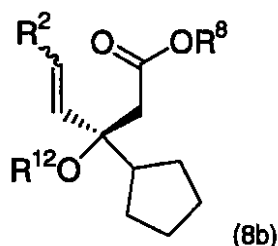
式 (8 a) の化合物を得ることからなる。

10

【 0 1 2 0 】

本発明はまた、式 (8 b)

【化 3 2】



20

[式中 :

R^2 は $-(\text{C}\text{R}^6\text{R}^7)_n\text{C}_6-\text{C}_{10}$ アリール又は $-(\text{C}\text{R}^6\text{R}^7)_n$ (5 ~ 6 員複素環式基) であり、ここで前記 C_6-C_{10} アリール基又は 5 ~ 6 員複素環式基は、少なくとも 1 つの R^4 基で場合により置換され ;

各 R^4 は、ハロ、 $-\text{OR}^6$ 、オキソ、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、及び C_2-C_6 アルキニルより独立して選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、及び C_2-C_6 アルキニル基は、少なくとも 1 つの R^5 で場合により置換され ;

30

R^5 は、オキソ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CN}$ 、及び R^6 で置換された 4 ~ 10 員複素環式基であり ;

R^6 及び R^7 はそれぞれ、水素及び C_1-C_6 アルキルより独立して選択され ;

R^8 は水素又は C_1-C_6 アルキルであり ;

R^{12} は水素又は $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ であり ;

R^{13} は、 C_1-C_6 アルキル又は $-(\text{CH}_2)(\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{アリール})$ であり、ここで前記 C_6-C_{10} アリール基は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ より選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換され ; そして

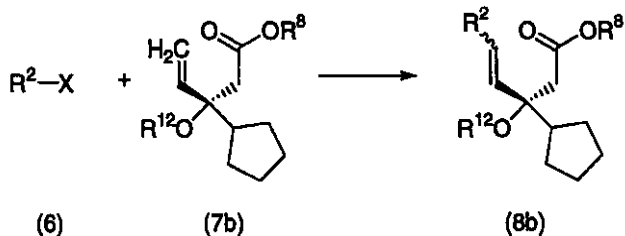
n は 0、1、2、3、4、又は 5 である]

40

の化合物を製造する方法を提供するもので、該方法は :

a) 式 (6) [式中 R^2 は本明細書でこれまでに定義されたとおりであり、そして X はハロゲン又は $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ である] の化合物を、触媒の存在下で式 (7 b) [式中、 R^8 は本明細書でこれまでに定義されたとおりである] を用いて処理して、

【化 3 3】

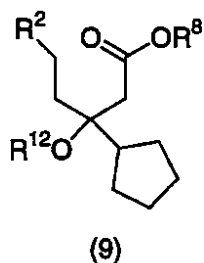


式(8a)の化合物を得ることからなる。

【0121】

本明細書では、式(9)

【化 3 4】



[式中：

R^2 は $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{C}_6-\text{C}_{10}$ アリール又は $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n$ (5～6員複素環式基)であり、ここで前記 C_6-C_{10} アリール基又は5～6員複素環式基は、少なくとも1つの R^4 基で場合により置換され；

各 R^4 は、ハロ、 $-\text{OR}^6$ 、オキソ、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、及び C_2-C_6 アルキニルより独立して選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、及び C_2-C_6 アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され；

R^5 は、オキソ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CN}$ 、及び R^6 で置換された4～10員複素環式基であり；

R^6 及び R^7 はそれぞれ、水素及び C_1-C_6 アルキルより独立して選択され；

R^8 は水素又は C_1-C_6 アルキルであり；

R^{12} は水素又は $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ であり；

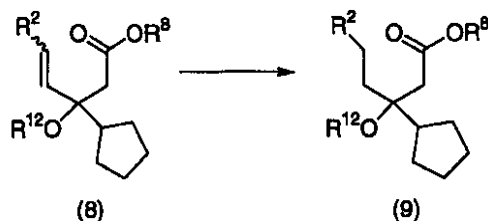
R^{13} は C_1-C_6 アルキル又は $-(\text{CH}_2)(\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{アリール})$ であり、ここで前記 C_6-C_{10} アリール基は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{アルキル})_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換され；そして

n は0、1、2、3、4、又は5である]

の化合物を製造する方法がさらに提供されるもので、該方法は：

a) 式(8) [式中 R^2 及び R^8 は本明細書で定義されたとおりである] の化合物を、触媒の存在下で還元剤で処理して、

【化 3 5】



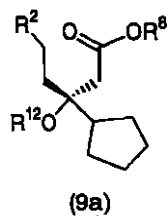
式(9)の化合物を得ることからなる。

【0122】

10

本明細書では、式(9a)

【化 3 6】



[式中：

20

R^2 は、 $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$ アリール又は $-(CR^6R^7)_n$ (5～6員複素環式基)であり、ここで前記 C_6-C_{10} アリール基又は5～6員複素環式基は、少なくとも1つの R^4 基で場合により置換され；

各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $NR^6SO_2R^7$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、及び C_2-C_6 アルキニルより独立して選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、及び C_2-C_6 アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され；

R^5 は、オキソ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、 $-OR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CN$ 、及び R^6 で置換された4～10員複素環式であり；

30

R^6 及び R^7 はそれぞれ、水素及び C_1-C_6 アルキルより独立して選択され；

R^8 は水素又は C_1-C_6 アルキルであり；

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；

R^{13} は、 C_1-C_6 アルキル又は $-(CH_2)(C_6-C_{10}$ アリール)であり、ここで前記 C_6-C_{10} アリール基は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換され；そして

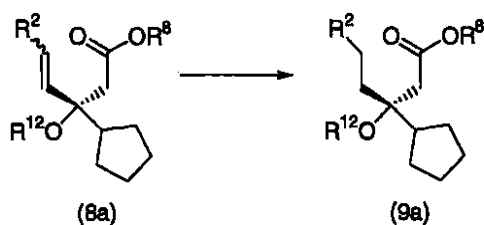
n は0、1、2、3、4、又は5である]

の化合物を製造する方法がさらに提供されるもので、該方法は：

40

a) 式(8a) [式中 R^2 及び R^8 は、本明細書中で定義されたとおりである] の化合物を、触媒の存在下で還元剤で処理して、

【化 3 7】



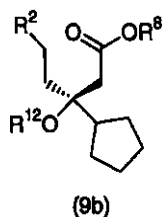
50

式(9a)の化合物を得ることからなる。

【0123】

本明細書では、式(9b)

【化38】



10

[式中 :

R^2 は、 $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$ アリール又は $-(CR^6R^7)_n$ (5~6員複素環式基)であり、ここで前記 C_6-C_{10} アリール基又は5~6員複素環式基は、少なくとも1つの R^4 基で場合により置換され；

各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、及び C_2-C_6 アルキニルより独立して選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、及び C_2-C_6 アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され；

20

R^5 は、オキソ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、 $-OR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CN$ 、及び R^6 で置換された4~10員複素環式基であり；

R^6 及び R^7 はそれぞれ、水素及び C_1-C_6 アルキルより独立して選択され；

R^8 は水素又は C_1-C_6 アルキルであり；

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；

R^{13} は、 C_1-C_6 アルキル又は $-(CH_2)(C_6-C_{10}$ アリール)であり、ここで前記 C_6-C_{10} アリール基は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換され；そして

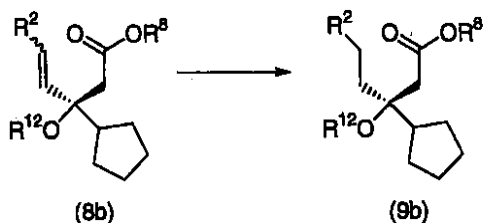
30

n は0、1、2、3、4、又は5である]

の化合物を製造する方法がさらに提供されるもので、該方法は：

a) 式(8b) [式中 R^2 及び R^8 は本明細書中で定義されたとおりである] の化合物を、触媒の存在下で還元剤で処理して、

【化39】



40

式(9b)の化合物を得ることからなる。

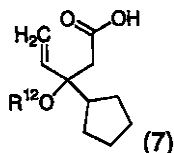
【0124】

前記触媒がパラジウム及び白金より選択される方法、並びに前記還元剤が水素である方法がさらに提供される。前記還元剤が水素であり、そして前記触媒がパラジウム及び白金より選択される方法がさらに提供される。

【0125】

本明細書では、式(7)

【化 4 0】



[式中：

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；そして

R^{13} は、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール)であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される] の立体異性体が富化された化合物を製造する方法もまた提供され、該方法は：

10

a) 式(7)の化合物を、キラルな非ラセミ塩基で処理して、ジアステレオマー塩の混合物を得ること；

b) 該ジアステレオマー塩を互いから分離して、立体異性体が富化されたジアステレオマー塩を得ること；及び

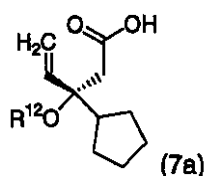
c) 該立体異性体が富化されたジアステレオマー塩を式(7)の立体異性体が富化された化合物に変換させることからなる。

【 0 1 2 6】

本明細書では、前記式(7)の立体異性体が富化された化合物が(7a)

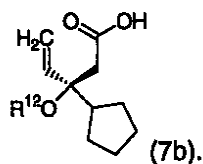
20

【化 4 1】



又は式(7b)

【化 4 2】



30

の化合物である方法がさらに提供される。

【 0 1 2 7】

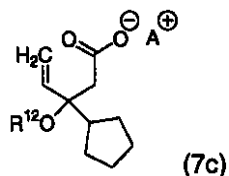
さらに別の局面において、前記キラルな非ラセミ塩基がキラルな非ラセミアミンであるような上記方法が提供される。前記キラルな非ラセミアミンが、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチル(napthyl)アミン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチル(napthyl)アミン、1-(2-ナフチル(napthyl))エチルアミン、1-(2-ナフチル(napthyl))エチルアミン、及びノルエフェドリンの一方の鏡像体より選択される、前記方法がさらに提供される。さらに、前記キラルな非ラセミアミンが(S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチル(napthyl)アミンである前記方法が提供される。

40

【 0 1 2 8】

本明細書では、式(7c)

【化 4 3】



[式中：

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；

R^{13} は、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール)であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6アルキル)_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換され；そして

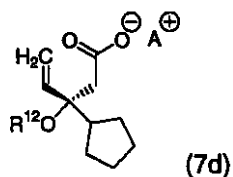
Aは適切な対イオンである]

の化合物がさらに提供される。

【 0 1 2 9】

本発明のさらなる局面において、式(7d)

【化 4 4】



[式中：

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；

R^{13} は $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール)であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6アルキル)_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換され；そして

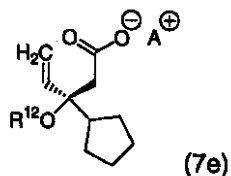
Aは適切な対イオンである]

の化合物が提供される。

【 0 1 3 0】

本明細書では、式(7e)

【化 4 5】



[式中：

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；

R^{13} は $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール)であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6アルキル)_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換され；そして

Aは適切な対イオンである]

の化合物がさらに提供される。

【 0 1 3 1】

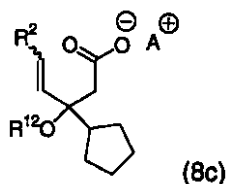
本発明のなお別の局面において、式中前記適切な対イオンがアミンから誘導される、式(7c)、(7d)、及び(7e)の化合物が提供される。前記アミンがキラルな非ラセミアミンである前記化合物もまた提供される。前記キラルな非ラセミアミンが、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル(napthyl)アミン、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル(napthyl)アミン、1-(2-ナフチル(napthyl))エチルアミン、ノルエフェドリン、ノルエフェドリンの一方の鏡像体より選択される前記化合物がさらに提供される。さらに、前記キラルな非ラセミアミンが(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル(napthyl)アミンである前記方法が提供される。

【0132】

10

本明細書では、式(8c)

【化46】



[式中:]

R^2 は、 $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$ アリール又は $-(CR^6R^7)_n$ (5~6員複素環式基)であり、ここで前記 C_6-C_{10} アリール又は5~6員複素環式基は、少なくとも1つの R^4 基で場合により置換され；

20

各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、及び C_2-C_6 アルキニルより独立して選択され、ここで前記 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、及び C_2-C_6 アルキニル基は、少なくとも1つの R^5 で場合により置換され；

R^5 は、オキソ、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、 $-OR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CN$ 、及び R^6 で置換された4~10員複素環式基であり；

30

R^6 及び R^7 はそれぞれ、水素及び C_1-C_6 アルキルより独立して選択され；

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；

R^{13} は、 C_1-C_6 アルキル又は $-(CH_2)(C_6-C_{10}$ アリール)であり、ここで前記 C_6-C_{10} アリール基は、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換され；

n は0、1、2、3、4、又は5であり；そして

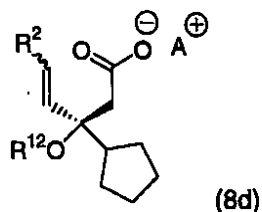
Aは適切な対イオンである]の化合物もまた提供される。

【0133】

本発明はさらに、式(8d)

【化47】

40



[式中:]

R^2 は、 $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$ アリール又は $-(CR^6R^7)_n$ (5~6員複素環式基)であり、ここで前記 C_6-C_{10} アリール基又は5~6員複素環式基は、少なくとも1つの R^4 基で場合により置換され；

50

各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも 1 つの R^5 で場合により置換され；

R^5 は、オキソ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $-OR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CN$ 、及び R^6 で置換された 4 ~ 10 員複素環式基であり；

R^6 及び R^7 はそれぞれ、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され；

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；

10

R^{13} は、 $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換され；

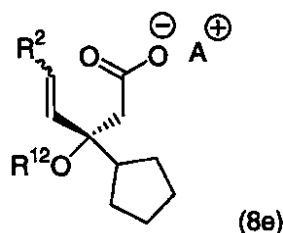
n は 0、1、2、3、4、又は 5 であり；そして

A は適切な対イオンである] の化合物を提供する。

【 0 1 3 4 】

本明細書では、式 (8 e)

【 化 4 8 】



20

[式中：

R^2 は $-(CR^6R^7)_n C_6 - C_{10}$ アリール又は $-(CR^6R^7)_n$ (5 ~ 6 員複素環式基) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基又は 5 ~ 6 員複素環式基は、少なくとも 1 つの R^4 基で場合により置換され；

各 R^4 は、ハロ、 $-OR^6$ 、オキソ、 $-NR^6R^7$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $NR^6SO_2R^7$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、及び $C_2 - C_6$ アルキニルより独立して選択され、ここで前記 $C_1 - C_6$ アルキル基、 $C_2 - C_6$ アルケニル基、及び $C_2 - C_6$ アルキニル基は、少なくとも 1 つの R^5 で場合により置換され；

30

R^5 は、オキソ、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、 $-OR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CN$ 、及び R^6 で置換された 4 ~ 10 員複素環式基であり；

R^6 及び R^7 はそれぞれ、水素及び $C_1 - C_6$ アルキルより独立して選択され；

R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり；

R^{13} は $C_1 - C_6$ アルキル又は $-(CH_2)(C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ より選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換され；

40

n は 0、1、2、3、4、又は 5 であり；そして

A は適切な対イオンである] の化合物もまた提供される。

【 0 1 3 5 】

本明細書では、前記適切な対イオンがアミンから誘導される、式 (8 c)、(8 d)、及び (8 e) の化合物がさらに提供される。さらに、アミンがキラルな非ラセミアミンである、これらの化合物のいずれかが提供される。キラルな非ラセミアミンが、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチル (n a p t h y l) アミン、1 - (2 - ナフチル (n a p t h y l)) エチルアミン、及びノルエフェドリンの一方の鏡像体より選択される、

50

これらの化合物のいずれかがさらに提供される。

【0136】

本願明細書で使用される場合、用語「からなる」および「含む」は、それらの制限のない非限定的意味で使用される。

【0137】

用語「 $C_1 - C_6$ アルキル」は、本明細書で使用される場合、特に明記しない限り直鎖、分枝鎖若しくは環式部分（縮合及び架橋二環式及びスピロ環式部分を含む）、又は上記部分の組み合わせを有し、かつ1～6個の炭素原子を含有する飽和一価炭化水素ラジカルを含む。アルキル基が環式部分を有するためには、その基は少なくとも3つの炭素原子を有さなければならない。

10

【0138】

「低級アルキル」はその鎖中に1～4個の炭素原子を有するアルキル基を意味することが意図される。用語「ヘテロアルキル」は、鎖中に2～12個の原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル基であって、その鎖中の原子の一つまたはそれ以上がS、O及びNより選択されるヘテロ原子である基を指す。典型的なヘテロアルキルは、アルキルエーテル、第二級および第三級アミン、アルキルスルフィドなどを含む。

【0139】

用語「 $C_2 - C_6$ アルケニル」は、本明細書で使用される場合、特に明記しない限り、アルキル部分に少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有するもので、ここでアルキルは上記で定義されたおりのものとし、そして上記アルケニル部分のEおよびZ異性体を含む、2～6個の炭素原子を有するものである

20

【0140】

用語「 $C_2 - C_6$ アルキニル」は、本明細書で使用される場合、特に明記しない限り、アルキル部分に少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を有するもので、ここでアルキルは上記で定義されたおりのものとし、2～6個の炭素原子を有するものである。

【0141】

用語「炭素環」は、飽和、部分的に飽和、不飽和、又は芳香族の、単環式又は縮合もしくは非縮合の多環式の、炭素環原子（ヘテロ原子ではないすなわち非炭素環原子ではない）のみを有する環構造を指す。例示的な炭素環には、シクロアルキル、アリール、およびシクロアルキル-アリール基が含まれる。

30

【0142】

「 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル基」は、合計3～10個の炭素環原子を有する（しかしヘテロ原子はない）、飽和または部分的に飽和の、単環式、又は縮合若しくはスピロ多環式の環構造を意味することが意図される。例示的なシクロアルキルには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびアダマンチル等の基が挙げられる。

【0143】

「ヘテロシクロアルキル基」は、飽和または部分的に飽和であり、そして窒素、酸素および硫黄より選択される1～5個のヘテロ原子を含み、合計3～18個の環原子を有する、単環式、または縮合もしくはスピロ多環式の環構造を意味することが意図される。ヘテロシクロアルキル基の例としては、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アジリジニル等の基が挙げられる。

40

【0144】

用語「 $C_6 - C_{10}$ アリール」は、本明細書で使用される場合、特に明記しない限り、1個の水素の除去により芳香族炭化水素から誘導された有機ラジカル、例えばフェニルまたはナフチルを含む。用語「フェニル」及び記号「Ph」は、本明細書で使用される場合、 C_6H_5 基を指す。

【0145】

用語「4～10員複素環式基」は、本明細書で使用される場合、特に明記しない限り、O、SおよびNよりそれぞれ選択される1～4個のヘテロ原子を含有する芳香族および非

50

芳香族の複素環式基を含み、ここで各複素環式基は、その環系中に 4 ~ 10 個の原子を有するが、ただし前記基の環は 2 つの隣接する O 原子も S 原子も含まない。さらに、このような複素環式基に含有される硫黄原子は、1 または 2 個の硫黄原子で酸化され得る。非芳香族複素環式基は、それらの環系に 4 個の原子のみを有する基を含むが、芳香族の複素環式基はそれらの環系に少なくとも 5 個の原子を有していなければならない。複素環式基はベンゾ縮合環系を含む。4 員複素環式基の例は、アゼチジニル（アゼチジンから誘導される）である。5 員複素環式基の例はチアゾリルであり、そして 10 員複素環式基の例はキノリニルである。非芳香族の複素環式基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、
 10
 ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、インドリニル、2 H - ピラニル、4 H - ピラニル、ジオキサニル、1, 3 - ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサニル、3 - アザピシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタニル、3 H - インドリルおよびキノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、
 20
 インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニルおよびフロピリジニルである。上に列挙した基より誘導される前述の基は、それが可能である場合、C - 結合であるかまたは N - 結合であることができる。例えば、ピロールに由来する基は、ピロール - 1 - イル（N - 結合）でもピロール - 3 - イル（C - 結合）でもよい。さらに、イミダゾールに由来する基は、イミダゾール - 1 - イル（N - 結合）でもイミダゾール - 3 - イル（C - 結合）でもよい。2 つの環炭素原子がオキソ（= O）部分で置換されている複素環式基の例は、1, 1 - ジオキソ - チオモル
 30
 ホリニルである。

【 0 1 4 6 】

用語「5 ~ 6 員複素環式」は、O、S および N よりそれぞれ選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する芳香族および非芳香族の複素環式基を意味し、ここで各複素環式基は、その環系中に 5 ~ 6 個の原子を有するが、ただし前記基の環は 2 つの隣接する O 原子または S 原子を含まない。このような複素環式基に含有される硫黄原子は、1 つ又は 2 つの酸素原子で酸化され得る。さらに、5 ~ 6 員複素環式基中のあらゆる原子は、そのような置換が安定な化合物を生じる場合はオキソ（= O）基で置換され得る。非芳香族複素環式基の例としては、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペ
 40
 リジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、インドリニル、2 H - ピラニル、4 H - ピラニル、ジオキサニル、1, 3 - ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサニル、3 - アザピシクロ [4 . 1 . 0] ヘプタニル、3 H - インドリル及びキノリジニルが挙げられるがこれらに限定されない。芳香族複素環式基の例としては、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル
 50

、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、キナゾリニル、及びキノキサリニルが挙げられるがこれらに限定されない。上に列挙した基より誘導される場合の前述の基は、それが可能である場合、C - 結合でもN - 結合でもよい。例えば、ピロールより誘導される基は、ピロール - 1 - イル (N - 結合) でもピロール - 3 - イル (C - 結合) でもよい。さらに、イミダゾールより誘導される基は、イミダゾール - 1 - イル (N - 結合) でもイミダゾール - 3 - イル (C - 結合) でもよい。2つの環炭素原子がオキソ (= O) 部分で置換されている複素環式基の例は、1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニルである。

10

【0147】

「ヘテロアリール基」は、4 ~ 18個の環原子を有し、窒素、酸素および硫黄から選択される1 ~ 5個のヘテロ原子を含む、単環式または縮合若しくはスピロ多環式の芳香族環構造を意味することが意図される。ヘテロアリール基の例示的な例としては、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、フリル、ピリジニル、ピラジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、キノリニル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾオキサゾリル等が挙げられる。

【0148】

用語「アルコキシ」は、本明細書で使用される場合、特に明記しない限り、O - アルキル基を含み、ここでアルキルは上記で定義されるとおりである。

20

用語「アミノ」は、- NH₂ラジカルを意味することが意図される。

用語「ハロゲン」および「ハロ」は、本明細書で使用される場合、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表す。

用語「オキソ」は、本明細書で使用される場合、基 (= O) を意味する。このような基は、そのような置換が安定な化合物を生じる場合、本発明の化合物中の炭素原子又はヘテロ原子のいずれにも結合され得る。

用語「トリフルオロメチル」は、本明細書で使用される場合、基 - CF₃を表すことが意図される。

用語「トリフルオロメトキシ」は、本明細書で使用される場合、基 - OCF₃を表すことが意図される。

30

用語「シアノ」は、本明細書で使用される場合、基 - CNを表すことが意図される。

用語「置換された」は、特定の基または部分が一つまたはそれ以上の置換基を持つことを意味する。用語「非置換の」は、特定の基が置換基を持たないことを意味する。用語「場合により置換された」は、特定の基が非置換かまたは一つまたはそれ以上の置換基で置換されることを意味する。

用語「HCV」は、本明細書で使用される場合、C型肝炎ウイルスを指す。

【0149】

用語「C型肝炎ウイルスを阻害すること」及び「C型肝炎ウイルス複製を阻害すること」は、HCV複製阻害量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物と、C型肝炎ウイルスを接触することにより、インビトロ又はインビボのいずれかで、例えばヒトのような哺乳動物において、C型肝炎ウイルス複製を阻害することを意味する。このような阻害は、インビボで、例えばヒトのような哺乳動物において、この哺乳動物にC型肝炎ウイルス阻害量の本発明の化合物を投与することにより起こりえる。インビトロ又はインビボのいずれかで、例えばヒトのような哺乳動物において、HCVウイルスの複製を阻害するのに必要な本発明の化合物の量は、当業者に公知の方法を用いて決定することができる。例えば、ある量の本発明の化合物を、単独または薬学的に許容しうる製剤の一部のいずれかとして、哺乳動物に投与してもよい。次いで、血液サンプルをその哺乳動物から採取し、そしてサンプル中のC型肝炎ウイルスの量を、当業者に公知の方法を用いて定量し得る。本発明の化合物の投与前に血液中で見出されるC型肝炎ウイルスの量

40

50

と比較してサンプル中のＣ型肝炎ウイルスの量の減少が、哺乳動物におけるＣ型肝炎ウイルスの複製の阻害を表す。哺乳動物への本発明の化合物の投与は、単回用量であっても、または連続する日にわたる一連の用量の形態であってもよい。

【 0 1 5 0 】

「ＨＣＶ阻害剤」は、本発明の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくは溶媒和物を意味する。

用語「ＨＣＶ阻害量」は、本明細書で使用される場合、哺乳動物、例えばヒトに投与される場合、Ｃ型肝炎ウイルスの複製を阻害するために十分である本発明の化合物の量を指す。

【 0 1 5 1 】

用語「ＨＣＶポリメラーゼ阻害量」は、本明細書で使用される場合、本発明の化合物がＣ型肝炎ウイルスポリメラーゼ酵素と接触して置かれる場合に、その酵素の機能を阻害するために十分である本発明の化合物の量を意味する。

【 0 1 5 2 】

「溶媒和物」は、特定の化合物の生物学的有効性を保持している、そのような化合物の薬学的に許容しうる溶媒和物形態を意味することを意図する。溶媒和物の例としては、溶媒、例えば制限されないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ＤＭＳＯ、酢酸エチル、酢酸またはエタノールアミンと組み合わせられた本発明の化合物が挙げられる。「薬学的に許容しうる塩」は、特定の誘導体の遊離酸および遊離塩基の生物学的有効性を保持し、そして生物学上またはそれ以外にも望ましくなくはない塩を意味することを意図する。薬学的に許容しうる塩の例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物塩、臭化物塩、ヨウ化物塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カブロン酸塩、ヘプタノエート、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、琥珀酸塩、スベリン酸塩、セバケート、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン - 1 , 4 - ジオエート、ヘキシン - 1 , 6 - ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオネート、フェニルブチレート、クエン酸塩、乳酸塩、γ - ヒドロキシブチレート、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホネート、ナフタレン - 2 - スルホネートおよびマンデレートが挙げられる。

【 0 1 5 3 】

用語「治療する」は、本明細書において使用される場合、特に明記しない限り、この用語が適用される障害もしくは状態、又はこのような障害もしくは状態の１つ若しくはそれ以上の症状の進行を後退、緩和、阻害するか、またはこれらを予防することを意味する。用語「治療」は、本明細書で使用される場合、特に明記しない限り、すぐ上で定義される「治療する」と同様の処置の行為を意味する。

【 0 1 5 4 】

句「薬学的に許容しうる塩」は、本明細書で使用される場合、特に明記しない限り、本発明の化合物に存在してもよい酸性または塩基性の基の塩を含む。本来は塩基性である本発明の化合物は、種々の無機酸および有機酸と様々な塩を形成することができる。本発明のこのような塩基性化合物の薬学的に許容しうる酸付加塩を製造するために使用され得る酸は、非毒性の酸付加塩、すなわち薬理学的に許容しうるアニオンを含有する塩、例えば酢酸塩、ベンゼンスルホネート、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物塩、エデト酸カルシウム塩、カンシラート、炭酸塩、塩化物塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩化水素化物、エデト酸塩、エジシル酸塩 (e d i s i l y a t e) 、エストレート、エシレート、エチルコハク酸塩、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン (h y d r a b a m i n e) 、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化物塩、イソチオネー

10

20

30

40

50

ト、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシレート、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモエート（エンボネート）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩（phosphate）/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、琥珀酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート、トシレート、トリエチオジド（triethiodode）および吉草酸塩、を形成する酸である。

【0155】

語句「治療有効量」、「有効量」および「HCV阻害量」は、治療を必要とする哺乳動物に投与される場合、HCV RNA複製の阻害により緩和される損傷または疾患状態の処置、例えば抗がん治療の強化、または発作、頭部外傷および神経変性疾患に伴う神経毒性の抑制を達成するために十分な、本発明の薬剤の量を意味することが意図される。治療的に有効である本発明の方法で使用される所定のHCV阻害剤の量は、特定のHCV阻害剤、疾患状態およびその重篤度、阻害剤を必要とする哺乳動物のアイデンティティおよび特性のような要因により変更され、その量は技術者により日常的に決定され得る。

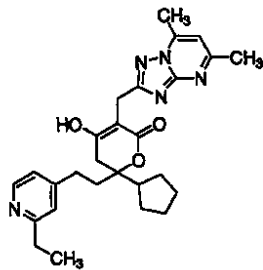
10

【0156】

用語「6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン」は、本明細書で使用される場合、構造：

【化49】

20



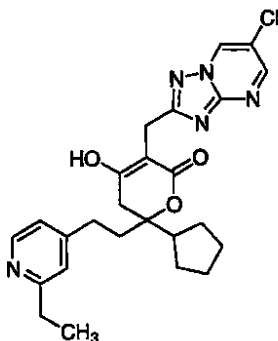
を有する化学化合物を意味する。

【0157】

30

本明細書で使用される場合、用語「3 - [(6 - クロロ[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン」は、構造：

【化50】



40

を有する化学化合物を意味する。

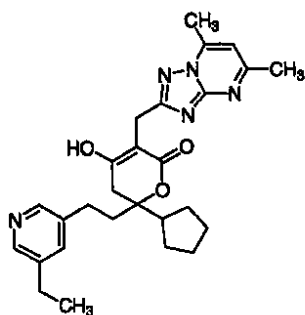
【0158】

用語「6 - シクロペンチル - 3 - [(5, 7 - ジメチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エチルピリジン - 3 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - オン」は、本明

50

細書で使用される場合、構造：

【化 5 1】



10

を有する化学化合物を意味する。

【0159】

用語「処理する」は、本明細書で使用される場合、2つ又はそれ以上の反応物を、化学的变化又は転換を達成するように互いに接触させる化学的プロセスを指す。例えば、反応物 A 及び反応物 B を互いに接触させて新しい化学化合物 C を得る場合、A を B と「反応させて」C を生成させたとする。

【0160】

本明細書で使用される場合、用語「触媒」は、活性化エネルギーを低減することにより化学反応の速度を増大させるがその反応によって変化しないままである化学元素又は化合物を意味する。触媒の例としては、限定されないが、パラジウム(0)及び白金(0)が挙げられる。このような触媒が化学反応過程の間に *in situ* で、いわゆる「プレ触媒 (pre-catalyst)」から形成され得るが、実際には観測又は単離されないかもしれないということが、特定的には考えられる。このようなプレ触媒は、化学反応過程の間に系中で、化学的及び触媒として適切な元素又は化合物へと変換されることができ化学化合物である。適切なプレ触媒の例としては、限定されないが、 PdCl_2 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pt}(\text{OH})_2$ 、及び PtCl_2 が挙げられる。

20

【0161】

用語「還元剤」は、本明細書で使用される場合、反応混合物中で別の化学元素又は化合物に電子を与える化学元素又は化合物を意味する。あるいは、水素の付加により不飽和化学化合物から飽和化学化合物を生じることができ化学元素又は化合物を意味する。例えば、本発明のアルケンへ水素を付加して飽和アルカンを生じることがを「還元」と呼ぶ。還元剤は、通常は触媒の存在下で、このような還元を行うことができる化学元素又は化合物である。還元剤の例としては、限定されないが水素、ギ酸、及びギ酸塩、例えばギ酸アンモニウムが挙げられる。

30

【0162】

用語「保護する」は、本明細書で使用される場合、選択的な反応が化学化合物上の他所で起きることを可能にするために、その化学化合物中の官能基を、非反応性の官能基で選択的にマスクするプロセスを指す。このような非反応性官能基は、本明細書では「保護基」と呼ばれる。例えば、用語「ヒドロキシル保護基」は、本明細書で使用される場合、ヒドロキシル (-OH) 基の反応性を選択的にマスクすることができる基を指す。用語「適切な保護基」は、本明細書で使用される場合、本発明の化合物の製造において有用である保護基を指す。このような基は、一般的に、対象となる化合物の他の部分に支障をきたさない穏和な反応条件を使用して選択的に導入及び除去することができる。本発明のプロセス及び方法における使用に適切な保護基は、当業者に公知である。このような保護基の化学特性、それらの導入方法、及びそれらの除去は、例えば T. Greene and P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999) に見いだされる。用語「脱保護」、「脱保護された」又は「脱保護する」は、本明細書で使

40

50

用される場合、化合物から保護基を除去するプロセスを指す。

【0163】

用語「加水分解する」、「加水分解すること」、「加水分解」及び「加水分解された」は、本明細書で使用される場合全て、通常は塩基性水溶液中に存在するであろうヒドロキシルアニオン ($-OH$) の作用により、エステル、アミド又はその両方がそれらの対応するカルボン酸誘導体に変換される化学反応を意味し、かつそれを指す。

【0164】

用語「脱離基」は、本明細書で使用される場合、概してそれが結合している原子において求核置換反応を起こすことを可能にする化学官能基を指す。例えば、式 $C1-C(O)R$ [式中 R はアルキル、アリール、又は複素環式である] の酸塩化物において、 $-C1$ 基は、それが結合しているカルボニル炭素において求核置換反応を起こすことを可能にするので、一般的に脱離基と呼ばれる。適切な脱離基は、当業者に公知であり、そしてこれらとしては、ハライド、芳香族複素環、シアノ、アミノ基 (一般的に酸性条件下)、アンモニウム基、アルコキシド基、カーボネート基、ホルメート、及びカルボジイミドのような化合物との反応により活性化されたヒドロキシ基を挙げることができる。例えば、適切な脱離基としては、限定されないが、クロリド、ブロミド、ヨージド、シアノ、イミダゾール、及びジシクロヘキシルカルボジイミド (場合によりヒドロキシベンゾトリアゾールのような添加剤の存在下で) のようなカルボジイミド又はカルボジイミド誘導体と反応させられたヒドロキシ基を挙げることができる。

【0165】

用語「試薬の組み合わせ」は、所望の化学反応を達成するために使用することができる、化学試薬、又は必要な場合は1種より多くの化学試薬を意味する。特定の試薬、又は試薬の組み合わせの選択は、当業者によく知られた要因に依存し、これらの要因としては、限定されないが、反応物のアイデンティティ、反応物中の他の官能基の存在、特定の化学反応において使用される溶媒、化学反応が行われる温度、及び所望の化学反応生成物の精製方法が挙げられる。特定の化学反応を達成するために必要な試薬又は試薬の組み合わせの選択は、当業者の知識の範囲内であり、このような選択は過度の実験を行うことなくなされ得る。

【0166】

用語「塩基」は、本明細書で使用される場合、いわゆる *Bronsted-Lowry* 塩基を意味する。*Bronsted-Lowry* 塩基は、反応混合物中に存在する酸からプロトン (H^+) を受容することができる試薬である。*Bronsted-Lowry* 塩基の例としては、限定されないが、無機塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化カリウム、及び炭酸セシウム、無機塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジシクロヘキシルアミン、モルホリン、ピロリドン、ピペリジン、ピリジン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン (DMA P)、及びイミダゾールが挙げられる。

【0167】

用語「キラルな非ラセミ塩基」は、本明細書で使用される場合、鏡像異性形態で存在することができるがその対応する反対の鏡像体と等量では存在しない塩基性化合物を意味する。例えば、化合物 2-フェニルグリシノールは、反対の配置の2つの鏡像体、いわゆる (R)-鏡像体及び (S)-鏡像体として存在する。(R)-鏡像体と (S)-鏡像体とが等量で存在する場合、このような混合物は「ラセミ」と言われる。しかし、一方の鏡像体他方が多量で存在する場合、その混合物は「非ラセミ」と言われる。

【0168】

用語「立体異性体」とは、同一の化学的構造を有するが、それらの原子又は基の空間配置に関して異なる化合物を指す。特に、用語「鏡像体」とは、互いの鏡像が重なり合わない化合物の2つの立体異性体を指す。用語「ラセミ」又は「ラセミ混合物」とは、本明細書で使用される場合、特定の化合物の鏡像体の1:1混合物を指す。他方、用語「ジアステレオマー」とは、2つ又はそれ以上の不斉中心を含むが互いの鏡像ではない1対の立体

異性体間の関係を指す。

【0169】

用語「立体化学的に富化された」生成物とは、本明細書で使用される場合、他の可能な立体異性体生成物よりも統計学的に有意に多い量で特定の立体異性体が存在する反応生成物を指す。例えば、他方よりも一方の鏡像体を多く含む生成物は、立体化学的に富化された生成物となるだろう。同様に、他方よりも一方のジアステレオマーを多く含む生成物もまた、立体化学的に富化された生成物となるだろう。本明細書中に含まれる方法及びプロセスは、「立体化学的に富化された」生成物を生じると云われる。このような場合、本明細書中に含まれる方法及びプロセスは、全ての可能な立体異性体化合物がほぼ等しい量で存在する立体異性体化合物の混合物を用いて開始され、そして少なくとも1つの立体異性体が他方よりも統計学的に有意に多い量で存在する生成物を生じる。

10

【0170】

用語「ジアステレオマーの」とは、本明細書で使用される場合、2つ又はそれ以上の不斉中心を含み、かつ互いの鏡像が重ならない1対の立体異性体間の関係を指す。句「ジアステレオマー塩」は、本明細書中で使用される場合、ジアステレオマーの化合物の塩を意味し、ここで「ジアステレオマー」は本明細書で定義されるとおりである。

【0171】

用語「ラセミ」は、本明細書で使用される場合、1:1の比の鏡像体を含む組成物を意味する。用語「スケールミック (scalemic)」は、本明細書で使用される場合、等量ではない鏡像体を含む組成物を意味する。例えば、本発明の化合物の(R)-鏡像体及び(S)-鏡像体の1:1混合物を含む組成物は、ラセミ組成物又はラセミ混合物と呼ばれる。さらなる例として、本発明の化合物の(R)-鏡像体及び(S)-鏡像体の2:1混合物を含む組成物は、スケールミック組成物又はスケールミック混合物と呼ばれる。本発明の方法が、本発明のラセミ化合物から本発明のスケールミック化合物を製造するために有利に使用され得ることは明確に考慮される。

20

【0172】

用語「分割」及び「分割すること」は、立体異性体の混合物、例えば特定の化合物の2つの鏡像体を含むラセミ混合物から、立体異性体を物理的に分離する方法を意味する。本明細書で使用される場合、「分割」及び「分割すること」は、部分的分割及び完全な分割の両方を包含することを意味する。

30

【0173】

用語「分離すること」又は「分離された」は、本明細書で使用される場合、少なくとも2つの異なる化学化合物を互いから物理的に単離するプロセスを意味する。例えば、化学反応が起こって少なくとも2つの生成物(A)及び(B)を生じる場合、(A)及び(B)の両方を互いから単離するプロセスは、(A)と(B)とを「分離する」と言われる。当業者に公知の分析技術及び本明細書中に記載される技術により決定される場合に、本発明の分離が部分的でも完全でもよいことは明確に考慮される。

【0174】

用語「変換する」は、本明細書で使用される場合、出発物質を用いて化学反応を起こさせて異なる生成物を生成することを意味する。例えば、化学反応物(A)及び(B)を互いに反応させて生成物(C)を生じる場合、出発物質(A)及び(B)は、生成物(C)に「変換された」と言うことができ、又は(A)が(C)に「変換された」、若しくは(B)が(C)に「変換された」と言うことができる。

40

【0175】

用語「適切な対イオン」は、本明細書で使用される場合、複合体又は塩の全体が中性の電荷を有するような、本発明の化合物中に存在するイオンと反対の電荷のイオンである。例えば、本発明の化合物が全体として1価の負電荷(-1)を含む場合、適切な対イオンは、その複合体又は塩に全体として中性の電荷を生じる全体として1価の正電荷(+1)を有するものである。適切な正(+)の対イオンの例としては、限定されないがナトリウムイオン(Na^+)、カリウムイオン(K^+)、セシウムイオン(Cs^+)、及びプロトン

50

化したアミン類（例えばプロトン化したトリエチルアミン、プロトン化したジシクロヘキシルアミン、プロトン化したモルホリン、又はプロトン化したピリジン）が挙げられる。あるいは、本発明の化合物が全体として1価の正電荷（+1）を含む場合、適切な対イオンは、その複合体又は塩に全体として中性の電荷を生じる全体として1価の負電荷（-1）を有するものだろう。適切な負（-）の対イオンの例としては、限定されないが、フルオリド（ F^- ）、クロリド（ Cl^- ）、ブロミド（ Br^- ）、ヨージド（ I^- ）、ヒドロキシド（ OH^- ）、及びアセテート（ $OC(O)CH_3$ ）が挙げられる。本発明の方法において使用される化合物を含めて本発明の化合物中の適切な対イオンが、それらに付随する単一の電荷より多くを有し得ることも可能である。例えば、本発明の化合物が1価の負電荷（-1）を含む場合、適切な対イオンはプラス2（+2）の電荷を含んでいてもよく、その結果1価の負電荷を有する本発明の化合物2つが、1つの適切な対イオンと結合することになる。1価より多い正電荷を有する適切な対イオンの例としては、限定されないが、カルシウム（ Ca^{2+} ）が挙げられる。最後に、本発明の化合物が1価より多い電荷を含んでもよく、その結果全体として中性の複合体又は塩を生じるために1つより多くの適切な対イオンが必要とされ得ることもまた考慮される。例えば、本発明の化合物は、1つより多くの1価の負電荷（-1）を含んでもよく、その結果それぞれプラス1（+1）の電荷を有する2つの適切な対イオンが、全体として中性の複合体又は塩を生じるために必要とされる。

10

【0176】

用語「置換された」は、特定の基または部分が一つまたはそれ以上の置換基を持つことを意味する。用語「非置換の」は、特定の基が置換基を持たないことを意味する。用語「場合により置換された」は、特定の基が非置換かまたは一つ若しくはそれ以上の置換基で置換されることを意味する。

20

【0177】

詳細な説明

当該分野において使用される慣例に従って、記号

【化52】



は、コア又は骨格の構造への部分又は置換基の結合点である結合を示すために本明細書において構造式中で使用される。別の慣例に従って、本明細書中のいくつかの構造式において、炭素原子及びそれらに結合した水素原子は明示されず、例えば、

30

【化53】



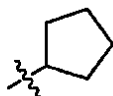
はメチル基を表し、

【化54】



はエチル基を表し、

【化55】



はシクロペンチル基を表す等である。

【0178】

アルケン類である本発明の化合物に関して、記号

【化56】



40

50

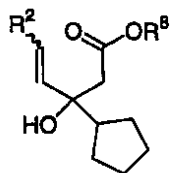
は、E - 異性体若しくはZ - 異性体のいずれか、又はE - 異性体及びZ - 異性体の混合物で存在し得ることを示す。例えば、以下の構造において、 R^2 基からアルケンへの結合についての記号

【化57】



の使用は、

【化58】



10

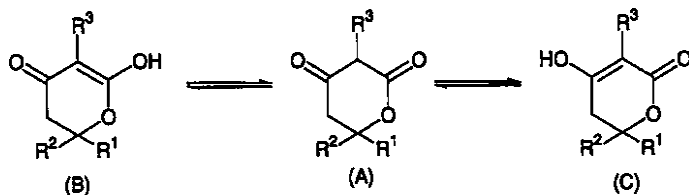
E - 異性体若しくはZ - 異性体のいずれか、又はE - 異性体及びZ - 異性体の混合物が、表現されていることを意味するということを示す。

【0179】

本発明の化合物は、いくつかの互変異性体形態で存在し得る。例えば、本発明の化合物は、以下の(A)に示されるような、化合物の環上に2つのケトンが存在する形態で存在し得る。あるいは、本発明の化合物は、以下の化合物(B)及び(C)に示されるように、少なくとも2つの異なるエノール形態で存在し得る。これらの3つの形態は、平衡状態にあり得、そして本発明の化合物は、3つの形態のうちの1つより多くで同時に存在し得る。例えば、本発明の特定の化合物において、あるパーセンテージの分子は形態(A)で存在し得、同時に残りは形態(B)又は形態(C)で存在する。本発明の特定の化合物においてどの形態が優勢であるかは、限定されないが、化合物が固体、液体又は結晶形態のどれであるか、化合物が溶媒に溶解されるか否か及び溶媒のアイデンティティ、周囲温度、並びに相対湿度を含むいくつかの要因による。本発明の化合物が特定の形態、例えば形態(A)で描かれる場合、全ての互変異性形態、例えば形態(B)及び(C)も包含されていることは、明確に考慮される。

20

【化59】

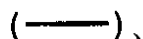


30

【0180】

本発明の化合物は、不斉炭素原子を有してもよい。本発明の化合物の炭素 - 炭素結合は、実線

【化60】



黒くさび形

【化61】



または点線くさび形

【化62】



40

を使用して、本明細書中で示され得る。不斉炭素原子への結合を示す実線の使用は、その炭素原子における全ての可能な立体異性体が含まれることを示すことを意味する。不斉炭

50

素原子への結合を示す黒くさび形または点線くさび形のいずれかの使用は、示される立体異性体だけが含まれることを意味することを示すことを意味する。本発明の化合物が、1つより多くの不斉炭素原子を含み得ることが可能である。それらの化合物において、不斉炭素原子への結合を示す実線の使用は、全ての可能な立体異性体が含まれることを意味することを示すことを意味する。本発明の化合物における1つまたはそれ以上の不斉炭素原子への結合を表す実線の使用および同じ化合物中の他の不斉炭素原子への結合を表す黒くさび形または点線くさび形の使用は、ジアステレオマーの混合物が存在することを示すことを意味する。

【0181】

本発明の個々の立体異性化合物の溶液は、平面偏光を回転させ得る。本発明の化合物の名称における「(+)」または「(-)」のいずれかの記号の使用は、当業者に公知の技術を用いて測定された場合に、特定の立体異性体の溶液が(+)または(-)方向で平面偏光を回転させることを示す。

【0182】

ジアステレオマー混合物を、当業者に公知の方法、例えばクロマトグラフィまたは分別結晶により、それらの物理的・化学的差異に基づいて、それらの個々のジアステレオマーに分離することができる。鏡像体は、適切な光学活性化合物(例えばアルコール)との反応によって鏡像体混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、そして個々のジアステレオマーを対応する純粋な鏡像体に変換する(例えば加水分解する)ことにより分離できる。ジアステレオマー混合物および純粋な鏡像体を含む全てのこのような異性体は、本発明の一部とみなされる。

【0183】

あるいは、本発明の個々の立体異性体化合物は、不斉合成によって、鏡像異性が富化された形態で製造され得る。不斉合成は、当業者に公知の技術、例えば、市販の若しくは当業者に公知の方法を用いて容易に製造される不斉出発物質の使用、合成の完了時に除去され得る不斉助剤の使用、または酵素的方法を用いる中間体化合物の分割を使用して実施し得る。このような方法の選択は、限定されないが、出発物質の入手可能性、方法の相対的効率、および上記の方法が特定の官能基を含む本発明の化合物に有用であるかどうかを含む要因に依存する。このような選択は、当業者の知識の範囲内である。

【0184】

本発明の化合物が不斉炭素原子を含む場合、誘導された塩、プロドラッグおよび溶媒物は単一の立体異性体、ラセミ体、ならびに/または鏡像異性体および/もしくはジアステレオマーの混合物として存在し得る。このような単一の立体異性体、ラセミ体およびそれらの混合物は全て、本発明の範囲内であることが意図される。

【0185】

当業者によって一般に理解されるように、光学的に純粋な化合物は鏡像異性的に純粋である化合物である。本明細書で使用される場合、用語「光学的に純粋な」は、少なくとも十分な活性を含む化合物を意味することが意図される。好ましくは、本発明の所望の薬理的に純粋な化合物を有する化合物を得るための単一の鏡像体の光学的に純粋な量は、少なくとも90%の単一の異性体(80%の鏡像体過剰率)、より好ましくは少なくとも95%(90% e.e.)、さらにより好ましくは少なくとも97.5%(95% e.e.)、そして最も好ましくは少なくとも99%(98% e.e.)を含む。

【0186】

本発明の方法において使用される誘導体が塩基である場合、所望の塩は、当該分野で公知のあらゆる適切な方法によって製造することができ、この方法としては、無機酸、例えば塩化水素酸、臭化水素酸；硫酸；硝酸；リン酸；等、または有機酸、例えば酢酸；マレイン酸；コハク酸；マンデル酸；フマル酸；マロン酸；ピルピン酸；シュウ酸；グリコール酸；サリチル酸；ピラノシジル酸、例えばグルクロン酸若しくはガラクトン酸； α -ヒドロキシ酸、例えばクエン酸若しくは酒石酸；アミノ酸、例えばアスパラギン酸若しくはグルタミン酸；芳香族酸、例えば安息香酸若しくは桂皮酸；スルホン酸、例えばp-ト

10

20

30

40

50

ルエンスルホン酸若しくはエタンスルホン酸；等を用いた遊離塩基の処理が挙げられる。

【0187】

本発明の方法で用いられる誘導体が酸である場合、所望の塩は、当該分野で公知のあらゆる適切な方法によって製造することができ、この方法としては、無機または有機塩基、例えばアミン（第一級、第二級または第三級）；アルカリ金属またはアルカリ土属金属水酸化物；等を用いた遊離酸の処理が挙げられる。適切な塩の説明的な実例としては、アミノ酸、例えばグリシンおよびアルギニン；アンモニア；第一級、第二級および第三級アミン；ならびに環式のアミン、例えばピペリジン、モルホリン、およびピペラジンから誘導される有機塩；さらに、ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウムおよびリチウムから誘導される無機塩が挙げられる。

10

【0188】

固体である、誘導体、プロドラッグ、塩または溶媒和物の場合、本発明の方法において使用される、誘導体、プロドラッグ、塩および溶媒和物は種々の多形または結晶形で存在し得、それら全てが本発明の範囲および特定の式の範囲内にいることが意図されるということが当業者に理解される。さらに、本発明の方法において使用される、誘導体、塩、プロドラッグおよび溶媒和物は、互変異性体として存在し得、それら全てが本発明の広い範囲内にいることが意図される。

【0189】

本来塩基性である本発明の化合物は、種々の無機および有機酸と、多種多様な異なる塩を形成することができる。このような塩は動物への投与に関して薬学的に許容しうるものでなければならないが、本発明の化合物を薬学的に許容できない塩として反応混合物から最初に単離し、次いでその塩をアルカリ試薬での処理によって遊離塩基化合物に単純に変換し、その後その遊離塩基を薬学的に許容しうる酸付加塩に変換することが、実際にはしばしば望ましい。本発明の塩基化合物の酸付加塩は、水性溶媒媒体中で、または適切な有機溶媒、例えばメタノールまたはエタノール中で、塩基化合物を実質的に等量の選択された鉱酸または有機酸で処理することにより、容易に製造される。溶媒を慎重に蒸発させると、所望の固体の塩が容易に得られる。所望の酸塩はまた、溶液に適切な鉱酸または有機酸を添加することにより、有機溶媒中で遊離塩基の溶液から沈殿させることができる。

20

【0190】

本来酸性である本発明の化合物は、種々の薬理学的に許容しうるカチオンと塩基塩を形成することができる。このような塩の例としては、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特に、ナトリウム塩およびカリウム塩が挙げられる。これらの塩は全て、従来の技術により製造される。本発明の薬学的に許容しうる塩基塩を製造するために試薬として用いられる化学的塩基は、本発明の酸性化合物と非毒性塩基塩を形成する塩基である。このような非毒性の塩基塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムなどのような薬理学的に許容しうるカチオンから誘導されるものが挙げられる。これらの塩は、対応する酸性化合物を所望の薬理学的に許容しうるカチオンを含有する水溶液で処理し、次いで生じた溶液を、好ましくは減圧下、蒸発乾燥させることによって容易に製造できる。あるいは、それらはまた、酸性の化合物の低級アルカノール溶液および所望のアルカリ金属アルコキシドと一緒に混合し、次いで生じた溶液を前と同じ方法で蒸発乾燥させることにより製造し得る。どちらの場合も、好ましくは反応の完了および所望の最終生成物の最大収率を確実にするために、化学量論量の試薬が好ましく使用される。

30

40

【0191】

HCV活性の阻害剤としての化合物の活性は、インビボアッセイおよびインビトロアッセイを含め、当該分野で利用可能なあらゆる適切な方法により、測定され得る。活性測定のために適切なアッセイの例は、本明細書において記載されているHCVレプリコンアッセイである。

【0192】

化合物およびそれらの薬学的に許容しうるプロドラッグ、塩、活性代謝産物および溶媒和物の投与は、当業者に利用可能な認められた投与様式のいずれかにしたがって行われ得

50

る。適切な投与様式の例示的例としては、経口、鼻、非経口、局所、経皮および直腸が挙げられる。経口および静脈内の送達が好ましい。

【0193】

本発明のHCV阻害剤は、任意の適切な医薬形態の医薬組成物として投与され得る。適切な医薬形態としては、固体、半固体、液体または凍結乾燥製剤、例えば錠剤、散剤、カプセル剤、坐薬、懸濁剤、リポソームおよびエアゾールが挙げられる。HCV阻害剤は、任意の様々な方法論を使用して、液剤として製造され得る。例えば、HCV阻害剤は、酸（例えば1MのHCl）で溶解させ、そして5%デキストロース水溶液（D5W）の十分量で希釈して、所望の最終濃度のHCV阻害剤（例えば約15mM）を得ることができる。あるいは、約15mMのHClを含有するD5Wの溶液を使用して、適切な濃度でHCV阻害剤の溶液を提供することができる。さらに、HCV阻害剤は、例えばカルボキシメチルセルロース（CMC）の1%溶液を使用して、懸濁液として製造することができる。

10

【0194】

医薬組成物の適切な医薬形態を製造する許容しうる方法は、公知であるか、または当業者により慣例的に決定し得る。例えば、医薬製剤は、錠剤形態が必要な場合、成分を混合、造粒、および圧縮し、または必要に応じて、成分を混合、充填および溶解する工程を包含する、医薬化学者の従来の技術に従って製造されて、経口、非経口、局所、腔内、鼻腔内、気管支内、眼内、耳内および/または直腸投与用の所望の製品が得られ得る。

【0195】

本発明の医薬組成物はまた、意図された用途によって、適切な補形薬、希釈剤、賦形剤および担体、さらに他の薬学的に活性な薬剤を含み得る。固体または液体の薬学的に許容しうる担体、希釈剤、賦形剤または補形薬を、医薬組成物において使用し得る。例示的な固体担体としては、デンプン、ラクトース、硫酸カルシウム二水和物、白土、ショ糖、タルク、ゼラチン、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸が挙げられる。例示的な液体担体としては、シロップ、落花生油、オリーブ油、食塩水および水が挙げられる。担体または希釈剤は、適切な持続性放出材料、例えばモノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルを単独またはワックスと共に含み得る。液体担体を用いられる場合、製剤は、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、軟ゼラチンカプセル剤、滅菌の注射可能な液体（例えば液剤）、または非水性もしくは水性の液体懸濁液の形態であってもよい。

20

30

【0196】

医薬組成物の用量は、少なくとも治療有効量のHCV阻害剤を含み得、そして好ましくは一つまたはそれ以上の医薬投薬単位からなる。選択された用量は、HCV活性の阻害が媒介する処置を必要とする哺乳動物、例えばヒトに、その用量を投与する任意の公知または適切な方法により投与され得、この投与方法としては、局所投与、例えば軟膏またはクリームとして；経口投与；直腸投与、例えば坐薬として；注射による非経口投与；静脈内投与；または腔内、鼻腔内、気管支内、耳内若しくは眼内注入による連続的投与が挙げられる。組成物が細胞傷害性薬物と共に投与される場合、組成物は細胞傷害性薬物の導入の前に、一緒に、および/または後に、投与することができる。しかし、組成物が放射線療法と共に投与される場合、その組成物は、好ましくは放射線療法が始められる前に導入される。

40

【0197】

特定量の活性化化合物を用いて種々の医薬組成物を製造する方法は公知であるか、または当業者に明らかだろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 第15版(1975)を参照のこと。

【0198】

本発明の医薬組成物において使用されるHCV阻害剤の実際の投薬量は、使用されている特定の薬剤の特性、製剤化される特定の組成物、投与様式および特定の部位ならびに処置される宿主および状態に従って選択されることが認識されるだろう。一定の一連の状態に

50

ついでに最適な投薬量を、従来の投薬量決定試験を使用して、当業者が確認することができる。例えば、経口投与については、使用され得る用量は、適切な間隔で処置クールを繰り返しながら、約0.001～約1000mg/kg体重、又は約0.1～約100mg/kg体重、又は約1～約50mg/kg体重、又は約0.1～約1mg/kg体重である。本明細書に記載される医薬製剤の投薬形態は、当業者により適切と考えられる量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物を含有し得る。例えば、このような投薬形態は、約1mg～約1500mgの本発明の化合物を含有しても、約5mg～約1500mg、又は約5mg～約1250mg、又は約10mg～約1250mg、又は約25mg～約1250mg、又は約25mg～約1000mg、又は約50mg～約1000mg、又は約50mg～約750mg、又は約75mg～約750mg、又は約100mg～約750mg、又は約125mg～約750mg、又は約150mg～約750mg、又は約150mg～約500mgの本発明の化合物又はその薬学的に許容しうる塩若しくは溶媒和物を含有してもよい。

【0199】

本発明はまた同位体で標識された化合物を包含し、この化合物は、通常天然に見られる原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子によって1つ又はそれ以上の原子が置き換えられているという事以外は、本発明の化合物において詳述されるものと同一である。本発明の化合物に組み入れることができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えばそれぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸Fおよび³⁶Cl、が挙げられる。上述した同位元素および/または他の原子の他の同位体を含有する、本発明の化合物、そのプロドラッグ、および上記化合物の薬学的に許容しうる塩または上記プロドラッグの薬学的に許容しうる塩は、本発明の範囲内である。特定の同位体で標識された本発明の化合物、例えば、³Hおよび¹⁴Cのような放射性同位体が組み入れられた化合物は、薬物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム、すなわち³H、および炭素14、すなわち¹⁴Cの同位体は、製造および検出の容易さのために特に好ましい。さらに、ジユウテリウム、すなわち²Hのようなより重い同位体での置換は、より高い代謝安定性、例えばインビボ半減期の増大または投薬必要量の減少に起因する特定の治療的利点をもたらすことができ、それ故、いくつかの状況において好ましいかもしれない。同位体で標識された本発明の化合物およびそのプロドラッグは、一般的に、容易に入手可能な同位体で標識された試薬を同位体で標識されていない試薬の代わりに用いることにより、以下のスキーム並びに/または実施例及び製造で開示される手順を実施することにより、製造することができる。

【0200】

本発明の化合物は、C型肝炎ウイルス、詳細にはHCV複製、そしてさらにより詳細には、HCV RNA-依存性RNA-ポリメラーゼの有効な阻害剤である。これらの化合物は全て、哺乳動物、特にヒトにおける抗HCV剤としての治療的用途に適応される。

【0201】

活性化合物は、単独の治療として適用され得るか、又は1種又はそれ以上の抗ウイルス物質、例えばHCV阻害剤、例えばインターフェロナルファcon-1、天然インターフェロン、インターフェロンベータ-1a、インターフェロンオメガ、インターフェロガンマ-1b、インターロイキン-10、BILN 2061(セリンプロテアーゼ)、アマンタジン(Symmetrel)、チモシンアルファ-1、ピラミジン(viramidine); HIV阻害剤、例えばネルフィナビル、デラビルジン、インジナビル、ネビラピン、サキナビル、及びテノホビルより選択される物質を含み得る。このような共同処置は、その処置の個々の構成要素の同時、連続的又は別々の投薬により達成され得る。

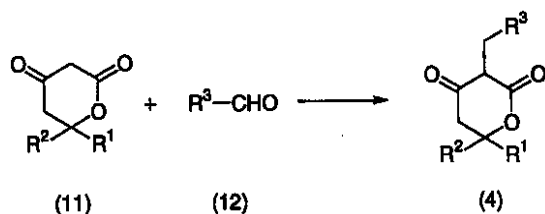
【0202】

一般的に、本発明の化合物は、本明細書に記載される方法に加えて、当業者に公知の方法に従って製造され得る。本明細書に記載される方法は、決して本発明の範囲を制限することを意味せず、かつ本発明の範囲を制限すると解釈されるべきではない。

【 0 2 0 3 】

式(4)の化合物は、式(11) [式中 R^1 及び R^2 は本明細書でこれまでに定義したとおりである] の化合物と、式(12) [式中、 R^3 は本明細書でこれまでに定義したとおりである] の化合物との反応により製造され得る。

【 化 6 3 】



10

【 0 2 0 4 】

これらの反応は、一般的には還元剤、例えばボラン源又は適切な触媒の存在下の水素の存在下で行われる。適切なボラン源としては、限定されないが、ボラン - トリメチルアミン錯体、ボラン - ジメチルアミン錯体、ボラン *t* - ブチルアミン錯体、及びボラン - ピリジン錯体が挙げられる。水素のような還元剤の存在下で使用するために適切な触媒としては、限定されないが、ニッケル、パラジウム、ロジウム及びルテニウムが挙げられる。さらに、このような反応は、所望の化学反応を妨害しない溶媒又は溶媒の混合物中で行われる。さらに、適切な溶媒としては、反応条件に適合しているものと当業者に知られる溶媒が挙げられ、そしてこれらとしては、アルキルエステル及びアリールエステル、アルキル、複素環式、及びアリールのエーテル類、炭化水素、アルキルアルコール及びアリールアルコール、アルキルハロゲン化合物及びアリールハロゲン化合物、アルキルニトリル又はアリールニトリル、アルキルケトンアリールケトン、並びに非プロトン性複素環化合物溶媒が挙げられる。例えば、適切な溶媒としては、限定されないが、酢酸エチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸 *n* - ブチル、メチルイソブチルケトン、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、プロピオニトリル、ブチロニトリル、*t* - アミルアルコール、酢酸、ジエチルエーテル、メチル - *t* - ブチルエーテル、ジフェニルエーテル、メチルフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、*t* - ブタノール、*n* - ブタノール、2 - ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、アセトニトリル、ベンゾニトリル、ベンゼン、トルエン、アニソール、キシレン、及びピリジン、又は上記溶媒の任意の混合物が挙げられる。さらに、所望の変換反応を妨害しない場合は、水を共溶媒として使用してもよい。最後に、このような反応は、約 0 ~ 約 75 の範囲の温度、好ましくは約 0 ~ 約 32 の範囲の温度、最も好ましくは室温又は周囲温度で行うことができる。特定の還元剤、溶媒及び温度の選択は、いくつかの要因の如何によって決まり、これらの要因としては、限定されないが、特定の反応物及びその反応物中に存在する官能基の性質が挙げられる。このような選択は、当業者の知識の範囲内であり、そして必要以上の実験なしになされ得る。

20

30

40

【 0 2 0 5 】

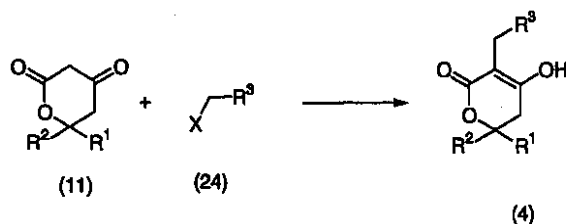
あるいは、式(4)の化合物は、式(11)の化合物と式(24)の化合物 [式中 X 適切な脱離基である] との反応により製造され得る。適切な脱離基としては、限定されないが、ハロゲン化物 (例えばクロリド、ブロミド、及びヨージド)、及び活性化エステル (例えばメタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、及びトシルエステル) が挙げられる。このような反応は、適切な塩基の存在下で行うことができる。適切な塩基としては、限定されないが、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化リチウム、水素化カリウム、及びリチウムジイソプロピルアミドが挙げられる。さらに、適切な溶媒としては、反応条件に適合しているものと当業者に知られる溶媒が挙げられ、そしてこれらと

50

しては、アルキル、複素環式、及びアリーのエーテル類、炭化水素、アルキルハロゲン化合物及びアリールハロゲン化合物、アルキルニトリル又はアリールニトリル、及び非プロトン性複素環式溶媒が挙げられる。例えば、適切な溶媒としては、限定されないが、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、プロピオニトリル、ブチロニトリル、ジエチルエーテル、メチル - t - ブチルエーテル、ジフェニルエーテル、メチルフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、1, 4 -ジオキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、アセトニトリル、ベンゾニトリル、ベンゼン、トルエン、アニソール、キシレン、及びピリジン、又は上記溶媒の任意の混合物が挙げられる。さらに、所望の変換反応を妨害しない場合は、水を共溶媒として使用してもよい。最後に、このような反応は、約 0

10

【化 6 4】

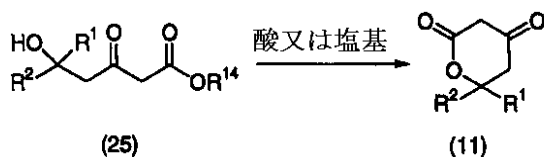


20

【 0 2 0 6 】

式 (1 1) の化合物 [式中 R^1 及び R^2 は本明細書でこれまでに定義したとおりである] は、式 (2 5) の化合物から、適切な酸又は塩基を用いた反応により製造することができる。

【化 6 5】



30

【 0 2 0 7 】

これらの反応における使用に適切な塩基は無機塩基及び有機塩基を含む。適切な無機塩基としては、限定されないが、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、及び炭酸セシウムが挙げられる。好ましくは、塩基は炭酸カリウムである。適切な有機塩基としては、限定されないが、ピリジン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、トリエタノールアミン、N - メチルモルホリン、N - エチル - N, N - ジイソプロピルアミン、DBU、及び 4 - N, N - ジメチルアミノピリジンが挙げられる。これらの反応はまた、触媒量の適切な酸の存在下で行うことができる。適切な酸は、Bronsted - Lowry 酸及び Lewis 酸の両方を含む。さらに、これらの反応は、一般的には、所望の化学反応を妨害しない溶媒又は溶媒の混合物中で行われる。さらに、適切な溶媒としては、反応条件に適合しているものと当業者に知られる溶媒が挙げられ、そしてこれらとしては、アルキルエステル及びアリールエステル、アルキル、複素環式、及びアリーのエーテル類、炭化水素、アルキルアルコール及びアリールアルコール、アルキルハロゲン化合物及びアリールハロゲン化合物、アルキルニトリル又はアリールニトリル、アルキルケトン及びアリールケトン、並びに非プロトン性複素環式溶媒が挙げられる。例えば、適切な溶媒としては、限定されないが、酢酸エチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸 n - ブチル

40

50

、メチルイソブチルケトン、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、プロピオニトリル、ブチロニトリル、*t*-アミルアルコール、酢酸、ジエチルエーテル、メチル-*t*-ブチルエーテル、ジフェニルエーテル、メチルフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、*t*-ブタノール、*n*-ブタノール、2-ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセトン、2-ブタノン、ベンゼン、トルエン、アニソール、キシレン、及びピリジン、又は上記溶媒の任意の混合物が挙げられる。さらに、所望の変換反応を妨害しない場合は、水を共溶媒として使用してもよい。最後に、このような反応は、約0

10
~ 約100 の範囲の温度、又は約25 ~ 約100 の範囲の温度、又は約35 ~ 約75 の範囲の温度、又は約45 ~ 約55 の範囲の温度、又は約50 にて行うことができる。特定の還元剤、溶媒及び温度の選択は、いくつかの要因の如何によって決まり、これらの要因としては、限定されないが、特定の反応物及びその反応物中に存在する官能基の性質が挙げられる。このような選択は、当業者の知識の範囲内であり、そして必要以上の実験なしになされ得る。

【0208】

あるいは、式(11)の化合物[式中 R^1 及び R^2 は、本明細書でこれまでに定義したとおりである]は、式(25)の化合物[式中 R^{14} は水素である]から、環化を達成するために適切な試薬又は適切な試薬の組み合わせを用いた反応により製造することができる。

20
このような反応は、カルボン酸の-OH基を適切な脱離基、例えば塩素又はイミダゾール基、に変換する試薬又は試薬の組み合わせの存在下で行われ得る。用語「適切な脱離基」は、適切な求核性基、例えばヒドロキシル基、が式(25)の化合物中のカルボキシル基のカルボニル炭素と反応する場合に置き換えられることができる化学基を意味する。このような適切な脱離基は、式(25)の化合物と、当業者に公知の試薬又は試薬の組み合わせとの反応により、式(25)[式中 R^{14} は水素である]の化合物中に導入することができる。例えば、式(25)[式中 R^{14} は水素である]の化合物を、ホスゲン($Cl-C(=O)-Cl$)又はトリホスゲン($(Cl)_3C-C(=O)-C(Cl)_3$)と反応させて、いわゆる酸塩化物(すなわちカルボキシヒドロキシル基が塩素原子で置き換えられているもの)を生じ得る。

30
さらに、式(25)の化合物は、カルボキシヒドロキシル基が別の型の適切な脱離基、例えばイミダゾール基で置き換えられている化合物に変換され得る。このような化合物は、カルボニルジイミダゾールのような適切な試薬又は試薬の組み合わせを使用して製造することができる。これらの型の反応は、例えばトリエチルアミンのような適切な塩基の存在下で、所望の化学反応を妨害しない例えば非プロトン性溶媒、例えばクロロホルム又はジクロロメタン中で行われ得る。さらに、このような反応は、約-78 ~ 約75

の範囲の温度、又は約0 ~ 約50 の範囲の温度、又は約0 ~ 約25 の範囲の温度で行われ得る。カルボキシル基を例えば酸塩化物に変換するための適切な試薬、適切な溶媒、及び適切な温度の選択は、全て当業者の知識の範囲内の選択であり、必要以上の実験なしになされ得る。

【0209】

次いで、式中カルボキシヒドロキシル基が適切な脱離基に変換されている式(25)の化合物、例えば酸塩化物を、適切な塩基の存在下での反応により式(11)の化合物に変換し得る。適切な塩基としては、限定されないが、無機塩基及び有機塩基が挙げられる。適切な無機塩基としては、限定されないが、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、及び炭酸セシウムが挙げられる。適切な有機塩基としては、限定されないが、ピリジン及び4-N,N-ジメチルアミノピリジンが挙げられる。さらに、適切な溶媒としては、反応条件に適合しているものと当業者に知られる溶媒が挙げられ、そしてこれらとしては、アルキルエステル及びアリールエステル、アルキル、複素環式、及びアリールのエーテル類、炭化水素、アルキルアルコール及びアリールアルコール、アルキルハロゲン化合物及びアリールハロゲン化合物、アルキルニトリル又はア

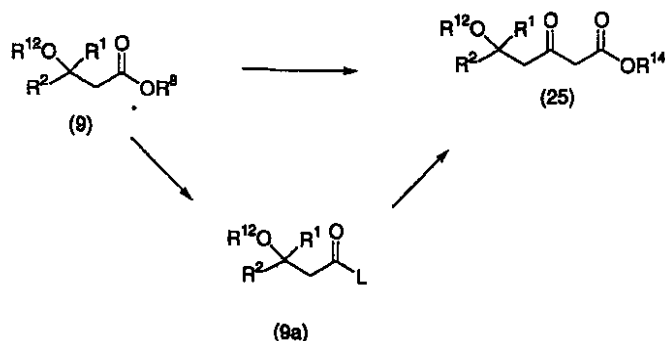
40
50

リールニトリル、アルキルケトン及びアリールケトン、並びに非プロトン性複素環式溶媒が挙げられる。例えば、適切な溶媒としては、限定されないが、酢酸エチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸 *n*-ブチル、メチルイソブチルケトン、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、プロピオニトリル、ブチロニトリル、*t*-アミルアルコール、酢酸、ジエチルエーテル、メチル-*t*-ブチルエーテル、ジフェニルエーテル、メチルフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、*t*-ブタノール、*n*-ブタノール、2-ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセトン、2-ブタノン、ベンゼン、トルエン、アニソール、キシレン、及びピリジン、又は上記溶媒の任意の混合物が挙げられる。所望の変換反応を達成するための活性化剤、溶媒、塩基、及び温度の特定の選択は、全て当業者の知識の範囲内の選択であり、必要以上の実験なしになされ得る。

【0210】

式(25) [式中 R^1 及び R^2 は、本明細書でこれまでに定義したとおりであり、 P^1 は水素又は適切な保護基であり、そして R^{14} は $C_1 - C_6$ アルキル、 $-Si(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_3$ 、又は $-CH_2(C_6 - C_{10} \text{ アリール})$ であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される] の化合物は、以下に示されるように、式(9) [式中 R^1 及び R^2 は、本明細書でこれまでに定義したとおりであり、 R^{12} は水素又は $-C(O)R^{13}$ であり、そして R^{13} は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-Si(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_3$ 、又は $-CH_2(C_6 - C_{10} \text{ アリール})$ であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される] の化合物、又は式(9a) [式中 R^1 、 R^2 、及び R^{12} は、本明細書でこれまでに定義したとおりであり、そして L は適切な脱離基である] の化合物から製造することができる。

【化66】



【0211】

式(9) [式中 R^8 が水素である] の化合物を、カルボキシヒドロキシル基を適切な脱離基 OA に変換する試薬又は試薬の組み合わせと反応させ得る。このような基としては、活性化エステル、例えば種々のベンゾイルエステル、例えば2,6-ジニトロベンゾイルエステル又はペルフルオロベンゾイルエステル、混成酸無水物、又はカルボキシ基とカルボジイミド、例えばジエチルカルボジイミド又はジイソプロピルカルボジイミドとの反応から誘導される中間体が挙げられる。これらの中間体化合物はカルボキシ基と適切な試薬、例えばカルボジイミドとの、所望の化学反応を妨害しない溶媒、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、又はテトラヒドロフラン中で、そして約-78 ~ 約100 の温度、又は約0 ~ 約75 の範囲の温度、又は約0 ~ 約50 の範囲の温度での反応により製造することができる。適切な脱離基- OA を含有する式(9)の化合物を単離することができるか、又はさらに精製することなく次の工程で反応させることができる。次いで、適切な脱離基- OA を含有する化合物を、試薬又は試薬の組み合わせと反応させて、式(

25) の化合物を得ることができる。このような適切な試薬としては、限定されないが、適切な塩基を用いるマロネート誘導体の脱プロトンから誘導されるマロネートアニオン、及びマロン酸エステルマグネシウム、例えばマロン酸メチルマグネシウム及びマロン酸エチルマグネシウムが挙げられる。さらに、適切な溶媒としては、反応条件に適合しているものと当業者に知られる溶媒が挙げられ、そしてこれらとしては、アルキルエステル及びアリールエステル、アルキル、複素環式、及びアリールのエーテル類、炭化水素、アルキルアルコール及びアリールアルコール、アルキルハロゲン化合物及びアリールハロゲン化合物、アルキルニトリル又はアリールニトリル、アルキルケトン及びアリールケトン、並びに非プロトン性複素環式溶媒が挙げられる。例えば、適切な溶媒としては、限定されないが、酢酸エチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸 n - ブチル、メチルイソブチルケトン、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、プロピオニトリル、ブチロニトリル、t - アミルアルコール、酢酸、ジエチルエーテル、メチル - t - ブチルエーテル、ジフェニルエーテル、メチルフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、t - ブタノール、n - ブタノール、2 - ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセトン、2 - ブタノン、ベンゼン、トルエン、アニソール、キシレン、及びピリジン、又は上記溶媒の任意の混合物が挙げられる。さらに、これらは、約 0 ~ 約 150 の範囲の温度、又は約 0 ~ 約 75 の範囲の温度、又は約 20 ~ 約 75 の範囲の温度、又は約 25 ~ 約 50 の範囲の温度、又は約 40 にて行われる。試薬又は試薬の組み合わせ、溶媒及び温度の詳細な選択は、当業者の知識の範囲内であり、必要以上の実験なしになされ得る。

【0212】

あるいは、式(25)の化合物は、式(9) [式中 R^8 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $Si(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_3$ 、又は $-CH_2(C_6 - C_{10}$ アリール) であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ より選択される少なくとも 1 つの置換基で場合により置換される] の化合物から、試薬又は試薬の組み合わせと反応させて式(III)の化合物を得ることにより製造することができる。この適切な試薬としては、限定されないが、マロン酸エステルマグネシウム、例えばマロン酸メチルマグネシウム及びマロン酸エチルマグネシウムが挙げられる。この適切な試薬としては、限定されないが、適切な塩基を用いるマロネート誘導体の脱プロトンから誘導されるマロネートアニオン、及びマロン酸エステルマグネシウム、例えばマロン酸メチルマグネシウム及びマロン酸エチルマグネシウムが挙げられる。さらに、適切な溶媒としては、反応条件に適合しているものと当業者に知られる溶媒が挙げられ、そしてこれらとしては、アルキルエステル及びアリールエステル、アルキル、複素環式、及びアリールのエーテル類、炭化水素、アルキルアルコール及びアリールアルコール、アルキルハロゲン化合物及びアリールハロゲン化合物、アルキルニトリル又はアリールニトリル、アルキルケトン及びアリールケトン、並びに非プロトン性複素環式溶媒が挙げられる。例えば、適切な溶媒としては、限定されないが、酢酸エチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸 n - ブチル、メチルイソブチルケトン、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、プロピオニトリル、ブチロニトリル、t - アミルアルコール、酢酸、ジエチルエーテル、メチル - t - ブチルエーテル、ジフェニルエーテル、メチルフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、t - ブタノール、n - ブタノール、2 - ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセトン、2 - ブタノン、ベンゼン、トルエン、アニソール、キシレン、及びピリジン、又は上記溶媒の任意の混合物が挙げられる。さらに、これらは、約 0 ~ 約 150 の範囲の温度、又は約 0 ~ 約 75

の範囲の温度、又は約 20 ~ 約 75 の範囲の温度、又は約 25 ~ 約 50 の範囲の温度、又は約 40 にて行われる。試薬又は試薬の組み合わせ、溶媒及び温度の詳細な選択は、当業者の知識の範囲内であり、必要以上の実験なしになされ得る。

【0213】

さらに、式(25)の化合物は、式(9a) [式中 R^1 、 R^2 、及び R^{12} は、本明細書でこれまでに定義したとおりであり、そして L は適切な脱離基である] の化合物から、試薬又は試薬の組み合わせと反応させて式(25)の化合物を得ることにより製造することができる。適切な脱離基としては、限定されないが、クロリド、ブロミド、ヨージド、及びイミダゾールが挙げられる。適切な脱離基を有する化合物は、式(9) [式中 R^8 は -OH である] の化合物から、カルボキシヒドロキシル基を L で置き換えることのできる活性化試薬又は活性化試薬の組み合わせとの反応により製造することができる。このような活性化試薬としては、限定されないが、塩化チオニル ($SOCl_2$)、ホスゲン、トリホスゲン、及びカルボニルジイミダゾールが挙げられる。これらの反応は、典型的には所望の化学反応を妨害しない塩基、例えばトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、ピリジン、又は 4-N, N, -ジメチルアミノピリジンの存在下で行われる。さらに、反応は、所望の化学反応を妨害しない非プロトン性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、メチルブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテル、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、又は 1, 2 - ジクロロエタン中で行われる。さらに、このような反応は、約 - 78 ~ 約 100 の範囲の温度、又は約 - 50 ~ 約 100 の範囲の温度、又は約 0 ~ 約 75 の範囲の温度、又は約 0 ~ 約 50 の範囲の温度、又は約 0 ~ 約 25 の範囲の温度で行われる。式(9)の化合物を式(9a)の化合物に変換した後、式(9a)の化合物を、式(9a)の化合物を式(25)のうちの 1 つに変換することができる試薬又は試薬の組み合わせと反応させ得る。このような適切な試薬としては、限定されないが、マロン酸エステルマグネシウム、例えばマロン酸メチルマグネシウム及びマロン酸エチルマグネシウムが挙げられる。これらの反応は、所望の化学反応を妨害しない溶媒又は溶媒の混合物、例えばジエチルエーテル、メチル t - ブチルエーテル、及びテトラヒドロフラン、又はそれらの混合物中で行われる。さらに、これらは、約 0 ~ 約 100 の範囲の温度、又は約 0 ~ 約 75 の範囲の温度、又は約 20 ~ 約 75 の範囲の温度、又は約 25 ~ 約 50 の範囲の温度、又は約 40 にて行われる。試薬又は試薬の組み合わせ、溶媒及び温度の詳細な選択は、当業者の知識の範囲内であり、必要以上の実験なしになされ得る。

【0214】

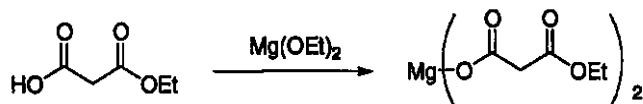
式(9)、(9a)の化合物、又はそれらの適切に活性化された誘導体と、試薬又は試薬の組み合わせとの、式(25)の化合物を与える反応は、式(9)の化合物中の第三級ヒドロキシル基のために適切な保護基の導入を必要とし得る。このような保護基は、このヒドロキシル基を選択的に保護する条件下で式(9)の化合物に導入することができるべきである。そのような試薬及び条件は、当業者に周知であり、そして例えば、T. Greene and P. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)に見いだすことができる。例えば、シリル保護基、例えばトリイソプロピルシリル基を、第三級ヒドロキシル基を選択的に保護するために式(9)の化合物に導入することができる。このような基は、活性化シラン試薬、例えばトリイソプロピルシリルクロリドを使用して、例えばトリエチルアミンのような塩基の存在下で、そして例えばクロロホルムのような非プロトン性溶媒中で導入することができる。次いで保護された式(9)の化合物を、上記のように反応させて、式(25)の化合物を保護された形態で得られる。次いで、保護された化合物(25)を、当業者に公知の条件を使用して脱保護することができる。例えば、式(25)の化合物中の第三級ヒドロキシル基がシリルエーテルとして保護されている場合、それを例えば、フルオリド源、例えばフッ化テトラブチルアンモニウムを使用して、例えば THF のような溶媒中で、そして約 0 ~ 約 100 の範囲の温度、又は約 0 ~ 約 25 の範囲の温度で脱保護することができる。式(9)の

化合物中の第三級ヒドロキシル基が、式(25)の化合物への変換の前に保護を必要とするか否かは、当業者の知識の範囲内であり、そしてこのような選択は必要以上の実験なしになされ得る。

【0215】

マロン酸エステルマグネシウム、例えばマロン酸メチルマグネシウム又はマロン酸エチルマグネシウム、のような試薬は、市販されているか、又は当業者に公知の方法を使用して製造できるかのいずれかである。例えば、マロン酸エチルマグネシウムは、以下に示されるように、マグネシウムエトキシドとマロン酸エチルとの反応により製造することができる。

【化67】

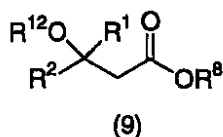


10

【0216】

式(9) [式中 R^1 、 R^2 、及び R^{12} は、本明細書でこれまでに定義されたとおりであり、そして R^8 は水素である] の化合物は、式(9)

【化68】



20

[式中 R^8 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $\text{Si}(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_3$ 、又は $-\text{CH}_2(C_6 - C_{10} \text{ アリール})$ であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OH 、 OCH_3 、及び $-\text{N}(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ より選択される少なくとも1つの置換基の場合により置換される] の化合物から、水性溶媒中で適切な酸又は塩基を用いる加水分解により製造することができる。適切な塩基としては、限定されないが、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、及び炭酸カリウムが挙げられる。適切な酸としては、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、及び硫酸が挙げられる。これらの反応は、所望の化学反応を妨害しない溶媒又は溶媒の混合物中で行うことができ、これらとしては、限定されないが、ジエチルエーテル、メチル *tert*-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルアルコール、エチルアルコール、*iso*-プロピルアルコール、*n*-プロピルアルコール、及び *tert*-ブチルアルコールが挙げられる。これらの反応において水は共溶媒として有利に使用され得る。さらに、これらの反応は、典型的には、約 -78 ~ 約 50 の範囲の温度、又は約 -35 ~ 約 50 の範囲の温度、又は約 -35 ~ 約 25 の範囲の温度で行われる。

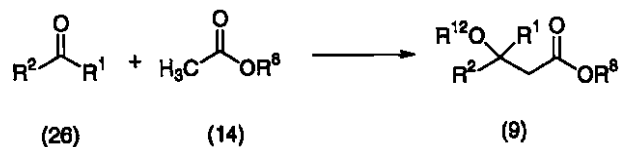
30

【0217】

式(9) [式中 R^1 、 R^2 、及び R^{12} は、本明細書でこれまでに定義したとおりであり、そして R^8 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $\text{Si}(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_3$ 、又は $-\text{CH}_2(C_6 - C_{10} \text{ アリール})$ であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OH 、 OCH_3 、及び $-\text{N}(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ より選択される少なくとも1つの置換基の場合により置換される] の化合物は、以下に示されるように、式(26) [式中 R^1 及び R^2 は、本明細書でこれまでに定義したとおりである] の化合物と、式(14) [式中 R^8 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $\text{Si}(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_3$ 、又は $-\text{CH}_2(C_6 - C_{10} \text{ アリール})$ であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 OH 、 OCH_3 、及び $-\text{N}(C_1 - C_6 \text{ アルキル})_2$ より選択される少なくとも1つの置換基の場合により置換される] の化合物との反応により製造することができる。

40

【化 6 9】



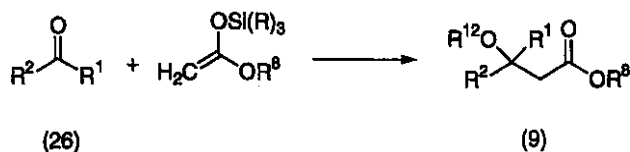
【 0 2 1 8 】

これらの反応を強塩基の存在下で行うことができ、まず最初に式(14)の化合物と反応させてアニオンを生じさせる。このような反応に適切な強塩基としては、リチウムヘキサメチルジシラジド(LiHMDS)、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミド、及びマグネシウムジイソプロピルアミドが挙げられる。さらに、このような反応は、所望の化学反応を妨害しない溶媒の存在下で行うことができる。適切な溶媒としては、限定されないが、式(14)の化合物のニート溶液、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、及びテトラヒドロフランが挙げられる。さらに、このような反応は、約-78～約25の範囲の温度、又は約-50～約25の範囲の温度、又は約-35～約25にて、又は約-35～約0の範囲の温度で行うことができる。

【 0 2 1 9 】

あるいは、式(9)の化合物は、以下に示されるように、式(26)の化合物と、シリルケテンアセタール[式中Rは、例えばC₁-C₆アルキル基であり、そしてR⁸は本明細書でこれまでに定義したとおりである]との反応により製造することができる。これらの反応は、触媒量又は化学量論量の適切なLewis酸の存在下で行うことができ、これらとしては、限定されないが、塩化アルミニウム(III)、塩化チタン(III)、塩化チタン(IV)、塩化スズ(II)、及び塩化スズ(IV)が挙げられる。さらに、このような反応は、所望の化学反応を妨害しない溶媒の存在下で行うことができる。適切な溶媒としては、限定されないが、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、及びテトラヒドロフランが挙げられる。さらに、このような反応は、約-78～約25の範囲の温度、又は約-50～約25の範囲の温度、又は約-35～約25にて、又は約-35～約0の範囲の温度で行うことができる。

【化 7 0】



【 0 2 2 0 】

式(9)[式中R¹、R²、及びR¹²は、本明細書でこれまでに定義したとおりであり、そしてR⁸は水素である]の化合物は、分割することができるか、又は立体異性が富化され得る。このような化合物は、それらをキラルな非ラセミ塩基と反応させてジアステレオマー塩の混合物を形成することにより立体異性が富化され得る。このジアステレオマー塩を次いで、当業者に周知の技術、例えば分別結晶を使用して分離することができる。例えば、ジアステレオマーの混合物を、適切な溶媒中に溶解し得、次いで一つのジアステレオマー塩を溶液から晶出させ得、その後それを収集、洗浄及び乾燥し得る。適切なキラルな非ラセミ塩基としては、アミン塩基が挙げられ、これらとしては、限定されないが、cis-1-アミノ-2-インダノール、シンコニジン、1-アミノインダン、tert-ロイシノール、2アミノ1,2-ジフェニルエタノール、及びアルファ-メチルベンジルアミンの一方の鏡像体が挙げられる。例えば、式(9)[式中R¹、R²、及びR¹²は、本明細書でこれまでに定義したとおりであり、そしてR⁸は水素である]の化合物を、テトラヒドロフランのような適切な溶媒中、(1R,2S)-(+) - cis-1-アミノ-2-インダノールと反応させてジアステレオマー塩の混合物を生成させる。次いでこのジア

ステレオマー塩の混合物を含有する溶液を、一方のジアステレオマー塩のみが冷却した溶媒に十分に可溶性であるようにゆっくりと冷却させることができる。残りのジアステレオマー塩を、次いで実質的に純粋な形態で1つのジアステレオマー塩を含む結晶性固体の形態で溶液から沈殿させ得る。次いで所望の立体異性が富化された式(9)の化合物は、沈殿したジアステレオマー塩か又は溶液中に残ったジアステレオマー塩のいずれかから得られ得る。次いで式(9) [式中 R^8 は水素である]の化合物は、クエン酸のような適切な酸性化合物との反応により、実質的に純粋なジアステレオマー塩から得られ得る。

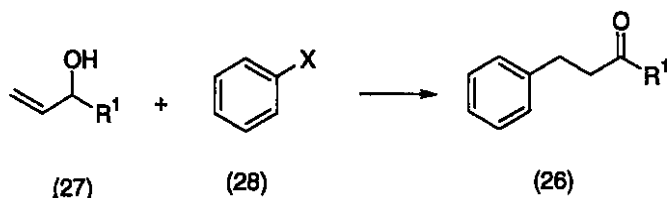
【0221】

式(14) [式中 R^8 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-Si(C_1 - C_6 \text{アルキル})_3$ 、又は $-CH_2(C_6 - C_{10} \text{アリール})$ であり、ここで前記 $C_6 - C_{10}$ アリール基は、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ より選択される少なくとも1つの置換基で場合により置換される]の化合物は、市販されているか、又は当業者に公知の方法に従って製造することができるかのいずれかである。

【0222】

式(26)の化合物は、いわゆるHec k型反応を経由して製造することができる。例えば、式(26) [式中 R^1 は本明細書で以前に定義したとおりであり、そして R^2 は $-(CH_2)_2Ph$ である]の化合物は、式(27)の化合物と式(28)の化合物との反応から製造することができ、式中 X はパラジウム-触媒(Pd-触媒)Hec k型カップリング反応における使用に適切な基である。Hec k型カップリング反応は、パラジウムを基本とする触媒を使用して行うことができる。適切な触媒としては、限定されないが、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2$ 、及び $Pd(PPh_3)_4$ が挙げられる。さらに、このような反応は、塩基、例えばトリエチルアミン、酢酸ナトリウム、酢酸リチウム、酢酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、又は炭酸セシウムの存在下で行うことができる。これらの反応は、所望の化学反応を妨害しない溶媒の中で行われ得る。さらに、適切な溶媒としては、反応条件に適合しているものと当業者に公知のものが挙げられ、これらとしてはアルキルエステル及びアリールエステル、アルキル、複素環式、及びアリールのエーテル類、炭化水素、アルキルアルコール及びアリールアルコール、アルキルハロゲン化合物及びアリールハロゲン化合物、アルキルニトリル又はアリールニトリル、アルキルケトン及びアリールケトン、アミド、並びに非プロトン性複素環式溶媒が挙げられる。例えば、適切な溶媒としては、限定されないが、酢酸エチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸 n -ブチル、メチルイソブチルケトン、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、プロピオニトリル、ブチロニトリル、 t -アミルアルコール、酢酸、ジエチルエーテル、メチル- t -ブチルエーテル、ジフェニルエーテル、 N -メチルピロリジノン、メチルフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、 t -ブタノール、 n -ブタノール、2-ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセトン、2-ブタノン、ベンゼン、トルエン、アニソール、キシレン、及びピリジン、又は上記溶媒の任意の混合物が挙げられる。次に、これらの反応は、約0 ~ 約150 の範囲の温度、又は約25 ~ 約150 の範囲の温度、又は約25 ~ 約100 の範囲の温度、又は約45 ~ 約100 の範囲の温度、又は約45 ~ 約75 の範囲の温度で行うことができる。最後に、式(28)の化合物において、 X はHec k型反応における使用に適切な基である。適切な基としては、クロリド、ブロミド、ヨージド、及びトリフレート(OSO_2CF_3)が挙げられる。

【化 7 1】

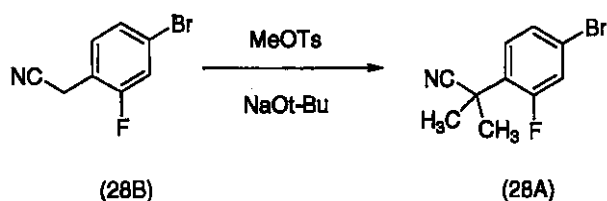


【 0 2 2 3 】

式(28)の化合物は、市販されているか、又は当業者に公知の方法により製造することができる。例えば、2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-メチルプロパンニトリル(化合物(28a))は、以下に示されるように、(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アセトニトリル(化合物(28b))から、アルキル化剤(例えばメチルトシレート)との反応により、塩基(例えばナトリウムt-ブトキシド)の存在下で製造することができる。

10

【化 7 2】

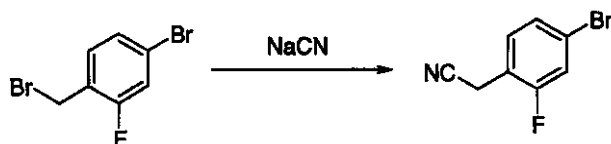


20

【 0 2 2 4 】

さらに、(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アセトニトリルは、以下に示されるように、4-ブロモ-1-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゼンから、シアン化物塩(例えばシアン化ナトリウム)との反応により製造することができる。

【化 7 3】

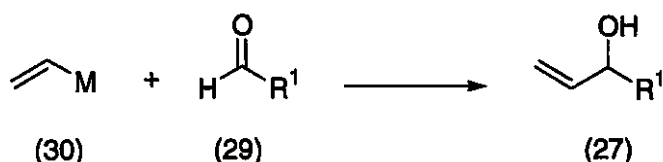


30

【 0 2 2 5 】

式の化合物(27) [式中 R^1 は本明細書でこれまでに定義したとおりである] は、示されるように、式(29) [式中 R^1 は本明細書でこれまでに定義したとおりである] の化合物、及び式(30)の化合物の反応により製造することができる、

【化 7 4】



40

【 0 2 2 6 】

式中Mは適切な金属である。式(30)の化合物において、Mは、臭化マグネシウムのようなマグネシウム誘導体、又はリチウムのような適切な金属から選択される。これらの反応は、例えばジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、又はテトラヒドロフランのような非プロトン性溶媒中で行うことができる。さらに、これらの反応は、約-78 ~ 約50 の範囲の温度、又は約-78 ~ 約25 の範囲の温度、又は約-78 ~ 約0 の範囲の温度で行うことができる。

【 0 2 2 7 】

式(30) [式中Mは適切な金属基である] の化合物は、市販されているかまたは当業

50

者に公知の方法により製造することができる。例えば、Mが-MgBrである式(30)の化合物は、臭化ビニル及び適切なマグネシウム前駆体、例えばマグネシウム金属又は活性化Reikeマグネシウムから製造することができる。これらの反応は、非プロトン性溶媒、例えばジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン中で、そして約0～約25の範囲の温度にて行うことができる。MがLiである式(30)の化合物は、ハロゲン化ビニル、例えば臭化ビニル又はヨウ化ビニル、及び適切なアルキルリチウム試薬、例えばブチルリチウム又はtert-ブチルリチウムから製造することができる。これらの反応は、非プロトン性溶媒、例えばジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、又はテトラヒドロフラン中で、そして約0～約25の範囲の温度にて行うことができる。

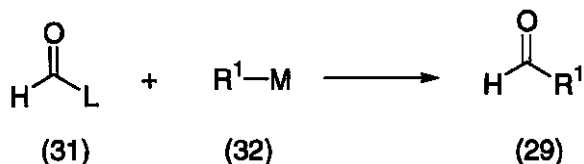
10

【0228】

式(29)〔式中R¹は本明細書で以前に定義したとおりである〕の化合物は、市販されているか、又はLが適切な脱離基である式(31)の化合物と式(32)〔R¹は本明細書でこれまでに定義したとおりであり、そしてMは適切な金属である〕の化合物との反応により製造することができる。式(31)の化合物において、Lは-N(CH₃)₂基のような適切な脱離基である。式(32)の化合物において、Mは-MgBr又はLiのような適切な金属である。これらの反応は、非プロトン性溶媒、例えばジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、又はテトラヒドロフラン中で、そして約0～約25の範囲の温度で行うことができる。

【化75】

20



【0229】

式(31)の化合物は、市販されているか又は当業者に公知の方法により製造することができる。

【0230】

Mが適切な金属である式の化合物(32)は、市販されているか又は当業者に公知の方法により製造することができる。例えば、Mが-MgBrである式(32)の化合物は、臭化ビニル及び適切なマグネシウム前駆体、例えばマグネシウム金属又は活性化Reikeマグネシウムから製造することができる。これらの反応は、非プロトン性溶媒、例えばジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、又はテトラヒドロフラン中で、そして約0～約25の範囲の温度にて行うことができる。MがLiである式(32)の化合物は、適切なハロゲン化物、例えば臭化物又はヨウ化物と、適切なアルキルリチウム試薬、例えばブチルリチウム又はtert-ブチルリチウムとから製造することができる。これらの反応は、非プロトン性溶媒、例えばジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、又はテトラヒドロフラン中で、そして約0～約25の範囲の温度にて行うことができる。

30

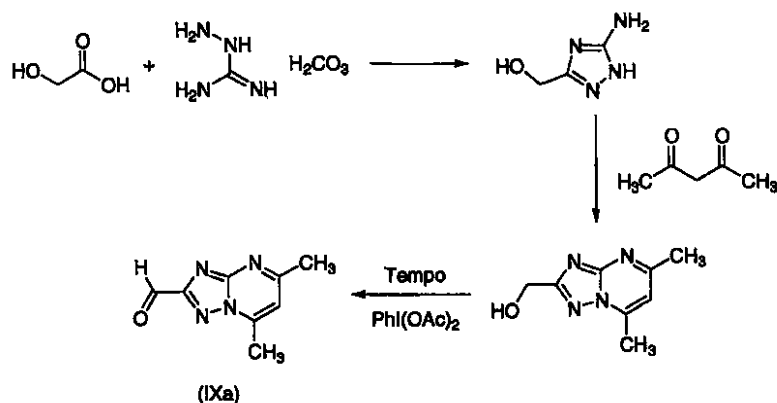
40

【0231】

以下の(24a)のような、式(24)の化合物は、市販されているか、又は当業者に公知の方法を使用して製造することができる。例えば、式(24a)の化合物は、グリコール酸とアミノグアニジン炭酸水素塩とを反応させて(5-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノールを得ることにより製造した。次いでこの生成物を2,4-ペンタンジオンと反応させて(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メタノールとし、次いでこれを2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ及びヨードベンゼンジアセテートを使用して酸化して、5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルバルデヒドを得た。

50

【化 7 6】

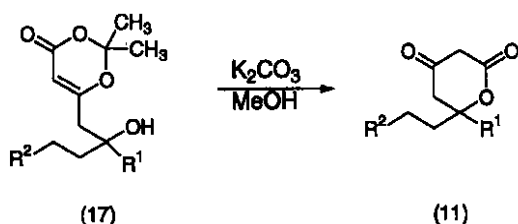


10

【 0 2 3 2】

式(11)の化合物〔式中 R^1 は本明細書でこれまでに定義したとおりであり、そして R^2 は場合により置換された $C_6 - C_{10}$ アリール又は場合により置換された4～10員複素環である〕は、式(17)の化合物から、適切な溶媒中で適切な塩基を用いる反応により製造することができる。

【化 7 7】



20

【 0 2 3 3】

このような反応は、適切な溶媒中、適切な塩基を使用して行われ得る。適切な塩基としては、限定されないが、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、及び水酸化ナトリウムが挙げられる。使用され得る溶媒としては、限定されないが、メチルアルコール、エチルアルコール、i s o - プロピルアルコール、n - プロピルアルコール、アセトニトリル、及びDMF、又はそれらの混合物が挙げられる。さらに、必要な場合は水を共溶媒として使用してもよい。これらの反応は、約0～約150の温度で行われ得る。塩基又は塩基の組み合わせ、溶媒又は溶媒の組み合わせ、及び反応温度の詳細な選択は、使用される特定の出發物質に依存し、そしてこのような選択は当業者の知識の範囲内であり、そして必要以上の実験なしになされ得る。

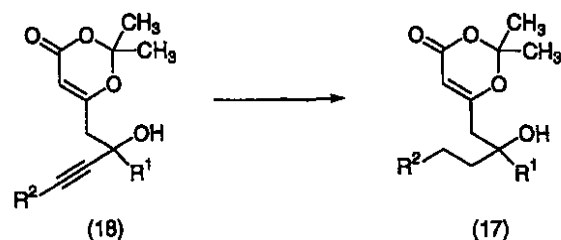
30

【 0 2 3 4】

式(17)〔式中 R^1 は本明細書でこれまでに定義したとおりであり、そして R^2 は場合により置換された $C_6 - C_{10}$ アリール又は場合により置換された4～10員複素環基である〕の化合物は、式(18)の化合物から、触媒の存在下での還元剤との反応により製造することができる。

40

【化 7 8】



【 0 2 3 5】

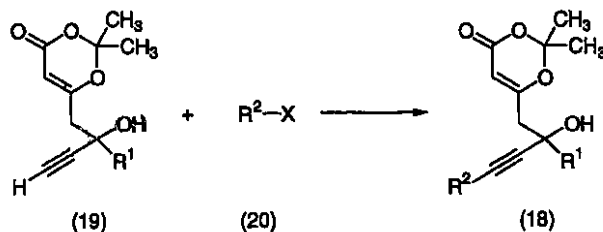
50

これらの反応は、典型的には、パラジウム触媒のような金属触媒、水素のような還元剤の存在下で、溶媒中で行われる。さらに、これらの反応は、基質、触媒、還元剤、及び溶媒の如何によって、約 25 ~ 約 150 の温度で行われ得る。このような反応において有用な触媒としては、限定されないが、炭素担持 Pd (例えば、5 % w / w 及び 10 % w / w)、炭素担持 Pt (例えば 5 % w / w 及び 10 % w / w)、水酸化パラジウム、及び R a n e y ニッケルが挙げられる。使用され得る適切な還元剤としては、限定されないが、水素及びギ酸アンモニウムが挙げられる。水素が還元剤として使用される場合、反応容器を少なくとも 1 気圧の水素ガスで加圧することが有利である。使用され得る溶媒としては、限定されないが、プロトン性溶媒、例えばメチルアルコール及びエチルアルコール、並びに非プロトン性溶媒、例えばアセトニトリル、DMF、酢酸エチル、アセトン、クロロホルム、及びジクロロメタンが挙げられる。触媒、還元剤、溶媒、及び温度の詳細な選択は、使用される特定の基質に依存し、そしてこのような選択は当業者の知識の範囲内であり、そして必要以上の実験なしになされ得る。

【 0 2 3 6 】

式 (1 8) [式中 R^1 は本明細書でこれまでに定義したとおりであり、そして R^2 は場合により置換された $C_6 - C_{10}$ アリール又は場合により置換された 4 ~ 10 員複素環である] の化合物は、式 (1 9) の化合物から、式 (2 0) [式中 R^2 は場合により置換された $C_6 - C_{10}$ アリール又は場合により置換された 4 ~ 10 員複素環基であり、そして X はハロゲン (例えば臭素又はヨウ素) 又は $-OSO_2CF_3$ である] の化合物との適切な触媒の存在下での反応により製造することができる。

【 化 7 9 】



【 0 2 3 7 】

これらの反応は、式 (1 9) の化合物、式 (2 0) の化合物、適切な触媒、及び適切な銅化合物 (例えばヨウ化銅 (I)) を使用して行うことができる。これらの反応はまた、ジイソプロピルアミンのような塩基の存在下で、そしてジメチルホルムアミド (DMF) のような溶媒中で行われる。これらの反応は、特定の基質、触媒、及び溶媒の如何に応じて、25 ~ 150 の温度で行われる。適切な触媒としては、限定されないが、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $PdCl_2$ 、及び $Pd(PPh_3)_4$ が挙げられる。適切な塩基としては、限定されないが、トリエチルアミン、ジエチルアミン、及びジエチルイソプロピルアミンが挙げられる。使用され得る溶媒としては、限定されないが、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF)、酢酸エチル、1,2-ジクロロエタン、及びクロロホルムが挙げられる。パラジウム触媒、塩基、溶媒、及び温度の詳細な選択は、使用される特定の基質の如何によって決まり、このような選択は、当業者の知識の範囲内であり、そして必要以上の実験なしになされ得る。

【 0 2 3 8 】

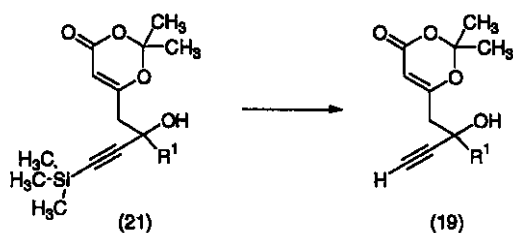
式 (2 0) [式中 R^2 は、場合により置換された $C_6 - C_{10}$ アリール又は場合により置換された 4 ~ 10 員複素環基であり、そして X はハロゲン (例えば臭素又はヨウ素) 又は $-OSO_2CF_3$ である] の化合物は、市販されているか、又は当業者に公知の方法を使用して製造することができる。

【 0 2 3 9 】

式 (1 9) [式中 R^1 は本明細書でこれまでに定義したとおりである] の化合物は、式 (2 1) [式中 R^1 は本明細書でこれまでに定義したとおりである] の化合物から、化合物 (2 1) 中のシリル基を切断する適切な試薬又は試薬の組み合わせを用いて製造するこ

とができる。

【化 8 0】



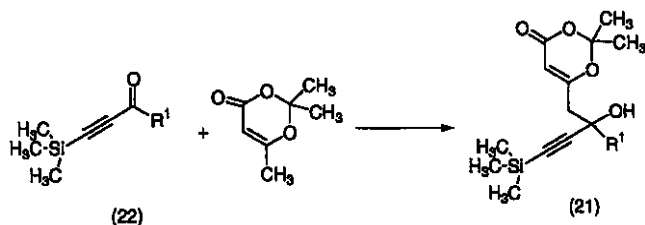
【 0 2 4 0 】

化合物(21)中のシリル基を切断する適切な試薬又は試薬の組み合わせとしては、限定されないが、強塩基、例えば水酸化ナトリウム及び水酸化カリウム、並びにフッ化物イオン(F⁻)が挙げられる。適切なフッ化物イオン源としては、限定されないが、フッ化アンモニウム塩、例えばフッ化テトラブチルアンモニウムが挙げられる。これらの反応は、所望の化学反応を妨害しない溶媒又は溶媒の混合物中で行うことができる。適切な溶媒としては、限定されないが、酢酸エチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸n-ブチル、メチルイソブチルケトン、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、プロピオニトリル、ブチロニトリル、t-アミルアルコール、酢酸、ジエチルエーテル、メチル-t-ブチルエーテル、ジフェニルエーテル、メチルフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、t-ブタノール、n-ブタノール、2-ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセトン、2-ブタノン、ベンゼン、トルエン、アニソール、キシレン、及びピリジン、又は上記溶媒の任意の混合物が挙げられる。さらに、所望の変換を妨害しない場合は、水を共溶媒として使用してもよい。最後に、このような反応は、約0～約100の範囲の温度、又は約0～約75の範囲の温度、又は約0～約50の範囲の温度、又は25～約50の範囲の温度で行うことができる。脱保護試薬又は試薬の組み合わせ、溶媒、及び温度の詳細な選択は、当業者の知識の範囲内であり、そして必要以上の実験なしになされ得る。

【 0 2 4 1 】

式(21) [式中R¹は本明細書でこれまでに定義したとおりである] の化合物は、式(22) [式中R¹は本明細書でこれまでに定義したとおりである] の化合物から、2,2,6-トリメチル[1,3]-ジオキシン-4-オンとの反応により製造することができる。

【化 8 1】



【 0 2 4 2 】

これらの反応は、2,2,6-トリメチル[1,3]-ジオキシン-4-オンを脱プロトン化する塩基の存在下で行うことができる。適切な塩基としては、限定されないが、リチウムジイソプロピルアミド、tert-ブチルリチウム、及びn-ブチルリチウムが挙げられる。リチウムジイソプロピルアミドのような塩基は、ジイソプロピルアミンとアルキルリチウム試薬、例えばtert-ブチルリチウム又はn-ブチルリチウムとの反応により系中で生成され、そして単離又はさらなる精製をすることなく使用することができる。

。これらの反応はまた、所望の化学反応を妨害しない溶媒中で行うことができる。適切な溶媒としては、限定されないが、非プロトン性溶媒、例えばジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、及びテトラヒドロフランが挙げられる。最後に、これらの反応は、約-78 ~ およそ周囲温度又は室温の範囲の温度、又は約-78 ~ 約0 の範囲の温度、又は約-78 ~ 約-30 の範囲の温度で行うことができる。特定の塩基、溶媒、及び温度の選択は、当業者の知識の範囲内であり、そして必要以上の実験なしになされ得る。

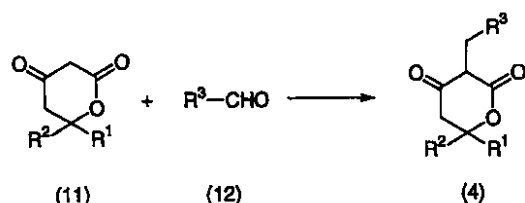
【0243】

式(22) [式中R¹は本明細書でこれまでに定義したとおりである] の化合物は、市販されているか、又は当業者に公知の方法、例えばJournal of Organic Chemistry、1984、4786-4800に見いだされる方法を使用して製造することができる。

【0244】

式(4)の化合物は、立体異性が富化されている式(11)の化合物と式(12)の化合物との反応により、立体異性が富化された形態で製造することができる。

【化82】



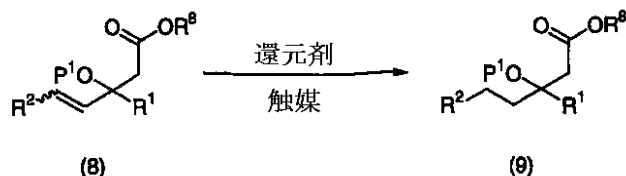
【0245】

これらの反応は一般的に、適切な触媒の存在下で、還元剤、例えばボラン源又は水素の存在下にて行われる。適切なボラン源としては、限定されないが、ボラン-トリメチルアミン錯体、ボラン-ジメチルアミン錯体、ボランt-ブチルアミン錯体、及びボラン-ピリジン錯体が挙げられる。水素のような還元剤の存在下での使用に適切な触媒としては、限定されないが、ニッケル、パラジウム、ロジウム及びルテニウムが挙げられる。さらに、このような反応は、所望の化学反応を妨害しない溶媒又は溶媒の混合物中で行われる。さらに、適切な溶媒としては、反応条件に適合しているものと当業者に知られる溶媒が挙げられ、これらとしてはアルキルエステル及びアリールエステル、アルキル、複素環式、及びアリールのエーテル類、炭化水素、アルキルアルコール及びアリールアルコール、アルキルハロゲン化合物及びアリールハロゲン化合物、アルキルニトリル又はアリールニトリル、アルキルケトン及びアリールケトン、並びに非プロトン性複素環式溶媒が挙げられる。例えば、適切な溶媒としては、限定されないが、酢酸エチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸n-ブチル、メチルイソブチルケトン、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、プロピオニトリル、ブチロニトリル、t-アミルアルコール、酢酸、ジエチルエーテル、メチル-t-ブチルエーテル、ジフェニルエーテル、メチルフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、t-ブタノール、n-ブタノール、2-ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、ベンゾニトリル、ベンゼン、トルエン、アニソール、キシレン、及びピリジン、又は上記溶媒の任意の混合物が挙げられる。さらに、所望の変換を妨害しない場合は、水を共溶媒として使用してもよい。最後に、このような反応は、約0 ~ 約75 の範囲の温度、好ましくは約0 ~ 約32 の範囲の温度、最も好ましくは室温または周囲温度にて行うことができる。特定の還元剤、溶媒、および温度の選択は、いくつかの要因の如何により決まり、これらとしては、限定されないが、特定の反応物およびこのような反応物に存在する官能基の性質の如何によって決まる。このような選択は、当業者の知識の範囲内であり、そして必要以上の実験なしになされ得る。

【 0 2 4 6 】

式 (9) [式中 R^1 、 R^2 、および R^8 は、本明細書でこれまでに定義したとおりである] の化合物は、式 (8) [式中 R^1 、 R^2 、及び R^8 は、本明細書でこれまでに定義したとおりである] の化合物から、触媒の存在下で還元剤を用いて製造することができる。

【 化 8 3 】



10

【 0 2 4 7 】

この反応に適切な還元剤は、水素 (H_2) をアルケンに移動させて所望のアルカン、化合物 (9) を得ることができるものである。適切な還元剤としては、限定されないが、水素ガス、ギ酸、及びギ酸塩、例えばギ酸アンモニウムが挙げられる。水素ガスが還元剤として使用される場合、反応容器を通常水素ガスで加圧する。この反応に適切な触媒としては、上記の適切な還元剤の存在下で化合物 (8) 中のアルケンを還元してアルカン (9) を生成することができるものが挙げられる。適切な触媒としては、限定されないが、 $Pd(0)$ 、 $Pt(0)$ 、及び $Ni(0)$ が挙げられる。これらの触媒は、より貯蔵安定性であり得る適切なプレ触媒から系中で製造され得る。適切なプレ触媒としては、限定されないが、炭素担持パラジウム (例えば $5\text{ w/w}\%$ 及び $10\text{ w/w}\%$)、 $PdCl_2$ 、 $Pd(OH)_2$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PtCl_2$ 、 $Pt(OH)_2$ 、及び $Raney$ ニッケルが挙げられる。さらに、これらの反応は、所望の化学反応を妨害しない溶媒又は溶媒の混合物中で行うことができる。適切な溶媒としては、限定されないが、アルキルエステル及びアリールエステル、アルキル、複素環式、及びアリールのエーテル類、炭化水素、アルキルアルコール及びアリールアルコール、アルキルハロゲン化合物及びアリールハロゲン化合物、アルキルニトリル又はアリールニトリル、アルキルケトン及びアリールケトン、並びに非プロトン性複素環式溶媒が挙げられる。例えば、適切な溶媒としては、限定されないが、酢酸エチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸 n -ブチル、メチルイソブチルケトン、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、プロピオニトリル、ブチロニトリル、 t -アミルアルコール、酢酸、ジエチルエーテル、メチル- t -ブチルエーテル、ジフェニルエーテル、メチルフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、 t -ブタノール、 n -ブタノール、2-ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセトン、2-ブタノン、ベンゼン、トルエン、アニソール、キシレン、及びピリジン、又は上記溶媒の任意の混合物が挙げられる。さらに、所望の変換を妨害しない場合は、水を共溶媒として使用してもよい。最後に、このような反応は、約 $0 \sim 100$ の範囲の温度、又は約 $0 \sim 75$ の範囲の温度、又は約 $0 \sim 50$ の範囲の温度、又は $25 \sim 50$ の範囲の温度で行うことができる。特定の還元剤、触媒、溶媒、及び温度の選択は、多数の要因に依存し、これらとしては、限定されないが、反応物のアイデンティティ並びに他の官能基の存在又は不在が挙げられる。このような選択は当業者の知識の範囲内であり、そして必要以上の実験なしになされ得る。

20

30

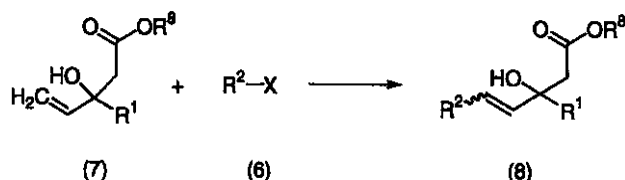
40

【 0 2 4 8 】

式 (8) [式中 R^1 、 R^2 、及び R^8 は、本明細書でこれまでに定義したとおりである] の化合物は、式 (7) [式中 R^1 及び R^8 は、本明細書でこれまでに定義したとおりである] の化合物から、適切な触媒の存在下での式 (6) [式中 X はハロゲン又は $-OSO_2CF_3$ であり、そして R^2 は本明細書でこれまでに定義したとおりである] の化合物との反応により製造することができる。

50

【化 8 4】



【 0 2 4 9 】

これらの反応は、いわゆる H e c k 型反応を行うために化学的及び触媒として適格な触媒の存在下で行うことができる。適切な触媒としては、適切な数のリガンドと結合しているか又は結合していない P d (0) 種が挙げられる。このような触媒は、適切なプレ触媒から適切なりガンドの存在下で系中にて生成させることができる。適切なプレ触媒としては、限定されないが、P d C l₂、P d C l₂(P P h₃)₂、及び P d (P P h₃)₄が挙げられる。これらの反応において使用される触媒又はプレ触媒の量は、特定の反応基質、反応が行われる温度、及び反応が行われる溶媒の如何による。触媒装填量は、約 0 . 0 1 m o l % (化合物 (7) 又は (6) のいずれかの量に基づく) ~ 約 9 9 m o l % の範囲、又は約 0 . 0 1 m o l % ~ 約 5 0 m o l % の範囲、又は約 0 . 0 1 m o l % ~ 約 2 5 m o l % の範囲、又は約 0 . 0 1 m o l % ~ 約 1 0 m o l % の範囲、又は約 0 . 0 1 m o l % ~ 約 5 m o l % の範囲であり得る。これらの反応はまた、塩基の存在下で行うことができる。適切な塩基としては、限定されないが、有機塩基、例えばトリエチルアミン及び酢酸ナトリウム、並びに無機塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、及び炭酸セシウムが挙げられる。これらの反応は、所望の化学反応を妨害しない溶媒中で行うことができる。適切な溶媒としては、限定されないが、酢酸エチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸 n - ブチル、メチルイソブチルケトン、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、プロピオニトリル、ブチロニトリル、t - アミルアルコール、酢酸、ジエチルエーテル、メチル - t - ブチルエーテル、ジフェニルエーテル、メチルフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、1 , 4 - ジオキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、t - ブタノール、n - ブタノール、2 - ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1 , 2 - ジクロロエタン、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセトン、2 - ブタノン、ベンゼン、トルエン、アニソール、キシレン、1 - メチル - 2 - ピロリジノン、及びピリジン、又は上記溶媒の任意の混合物が挙げられる。さらに、所望の変換反応を妨害しない場合は、水を共溶媒として使用してもよい。最後に、これらの反応は、約 0 ~ 約 1 5 0 の範囲の温度、又は約 2 5 ~ 約 1 5 0 の範囲の温度、又は約 2 5 ~ 約 1 0 0 の範囲の温度で行うことができる。触媒、塩基、溶媒、及び温度の詳細な選択は、全て当業者の知識の範囲内であり、必要以上の実験なしになされ得る。

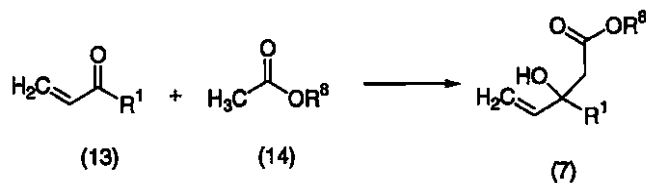
【 0 2 5 0 】

式 (6) [式中、X はハロゲン又は - O S O₂ C F₃ であり、そして R² 本明細書でこれまでに定義したとおりである] の化合物は、市販されているか又は当業者に公知の方法に従って製造することができる。

【 0 2 5 1 】

式 (7) [式中 R¹ 及び R⁸ は、本明細書で以前に定義したとおりである] の化合物は、式 (1 3) [式中 R¹ は本明細書で以前に定義したとおりである] の化合物から、式 (1 4) [式中 R⁸ は C₁ - C₆ アルキルである] の化合物との反応により製造することができる。

【化 8 5】



【 0 2 5 2 】

これらの反応は、式(14)の化合物を脱プロトンすることができる適切に塩基性の化合物の存在下で行うことができる。適切な塩基としては、限定されないが、リチウムヘキサメチルジシラジド(LiHMDs)、及びリチウムジイソプロピルアミド(LDA)が挙げられる。さらに、これらの反応は、所望の化学反応を妨害しない溶媒の存在下で行うことができる。適切な溶媒としては、限定されないが、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、クロロベンゼン、ジエチルエーテル、メチル-t-ブチルエーテル、ジフェニルエーテル、メチルフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン、アニソール、キシレン、及びピリジン、又は上記溶媒の任意の混合物が挙げられる。最後に、これらの反応は、約-78～約25の範囲の温度、又は約-78～約0の範囲の温度で行うことができる。塩基、溶媒、及び温度の詳細な選択は、当業者の知識の範囲内であり、そして必要以上の実験なしになされ得る。

【 0 2 5 3 】

式(7) [式中R¹は本明細これまでに定義したとおりであり、そしてR⁸は水素である] の化合物は、式(7) [式中R¹は本明細書でこれまでに定義したとおりであり、そしてR⁸は水素である] のラセミ化合物又はスケールミック化合物から：a) ジアステレオマー塩の混合物を生じるキラルな非ラセミ塩基との反応；b) ジアステレオマー塩の互いからの分離；及び3) 適切な酸性化合物との反応による式(7)の化合物への変換により、立体異性が富化された形態で製造することができる。適切なキラルな非ラセミ塩基としては、キラルな非ラセミアミン類が挙げられる。有用なキラルな非ラセミアミンとしては、限定されないが、(S)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル(naptyl)アミン、(R)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル(naptyl)アミン、(S)-()-1-(2-ナフチル(naptyl))エチルアミン、(R)-()-1-(2-ナフチル(naptyl))エチルアミン、(1R,2S)-()-ノルエフェドリン、(1S,2R)-()-ノルエフェドリンが挙げられる。これらの反応は、所望の化学反応を妨害しない溶媒中で行うことができる。適切な溶媒としては、限定されないが、酢酸エチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸n-ブチル、メチルイソブチルケトン、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、プロピオニトリル、ブチロニトリル、t-アミルアルコール、酢酸、ジエチルエーテル、メチル-t-ブチルエーテル、ジフェニルエーテル、メチルフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、t-ブタノール、n-ブタノール、2-ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセトン、2-ブタノン、ベンゼン、トルエン、アニソール、キシレン、及びピリジン、又は上記溶媒の任意の混合物が挙げられる。さらに、所望の変換を妨害しない場合は、水を共溶媒として使用してもよい。最後に、これらの反応は、約0～約150の範囲の温度、又は約25～約150の範囲の温度、又は約25～約100の範囲の温度、又は周囲温度にて行うことができる。溶媒は、ジアステレオマー塩のうちの1つが溶媒に十分に溶解性であると同時に、他のジアステレオマー塩が溶媒に十分に不溶性であるように選択することができる。このような溶解性の差異を使用して、ジアステレオマー塩のうちの1つを立体異性が富化された形態で沈殿させることにより、ジアステ

レオマー塩の互いからの分離を達成することができる。実質的に1つのジアステレオマー塩の沈殿後、その塩の立体異性純度を、適切な溶媒又は溶媒の混合物から再結晶を繰り返すことによりさらに増加させることができる。立体異性が富化されたジアステレオマー塩の変換は、その塩と適切な酸性化合物との反応により行うことができる。適切な酸としては、限定されないが、無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、及びリン酸）、及び有機酸（例えば酢酸、ギ酸、及びクエン酸）が挙げられる。

【0254】

あるいは、式7〔式中 R^1 は本明細これまでに定義したとおりであり、そして R^8 は水素である〕の化合物は、キラルな非ラセミアルコールと反応させてジアステレオマーエステルの混合物を得ることにより立体異性が富化された形態で得ることができる。ジアステレオマーエステルは、適切な活性化剤又は活性化剤の混合物の存在下で式(7)の化合物を所望のアルコールと反応させることにより得ることができる。適切な活性化剤としては、限定されないが、カルボジイミド類（例えばジエチルカルボジイミド）、ジエチルジアゾジカルボキシレート、塩化チオニル、ホスゲン、及びトリホスゲンが挙げられる。所望のキラルな非ラセミアルコールと活性化された式(7)の化合物との反応は、適切な塩基の存在下で行うことができる。適切な塩基としては、限定されないが、有機塩基、例えばトリエチルアミン、ジエチルイソプロピルアミン、ピリジン、及び4,4-N,N-ジメチルアミノピリジンが挙げられる。一旦得られれば、式(7)のジアステレオマーエステル化合物は、当業者に公知の方法を使用して互いから分離することができ、これらの方法としては、限定されないが、クロマトグラフィー及び分別結晶が挙げられる。適切なキラルな非ラセミアルコール及びジアステレオマーエステルの混合物の分離のための条件の選択は、当業者の知識の範囲内であり、そして必要以上の実験なしになされ得る。

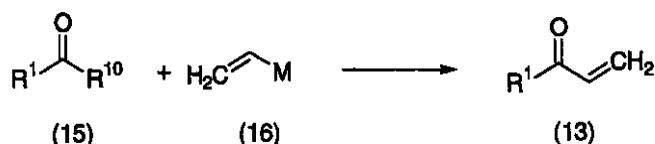
【0255】

式(14)の化合物は、市販されているか又は当業者に公知の方法を使用して製造することができる。

【0256】

式(13)の化合物〔式中 R^1 は本明細書でこれまでに定義したとおりである〕は、式(15)〔式中 R^1 は本明細書でこれまでに定義したとおりであり、そして R^{10} は適切な脱離基である〕の化合物と、式(16)の化合物とから製造することができ、ここでMは化合物(16)のビニル基を式(15)の化合物に移すことができる基である。

【化86】



【0257】

これらの反応は、式中Mがマグネシウム誘導体、例えば塩化マグネシウム又は臭化マグネシウムである式(16)の化合物と、式中 R^{10} が基-N(OC₂H₅)CH₃である式(15)の化合物とを用いて行うことができる。これらの反応は、所望の化学反応を妨害しない非プロトン性溶媒中で行うことができる。適切な溶媒としては、限定されないが、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、及びテトラヒドロフランが挙げられる。さらに、このような反応は、約-78～約25の範囲の温度、又は約-78～約0の範囲の温度で行うことができる。特定の溶媒及び温度の選択は、当業者の知識の範囲内であり、そして必要以上の実験なしになされ得る。

【0258】

あるいは、式(13)の化合物は、式(15)〔式中 R^1 は本明細書でこれまでに定義したとおりであり、そして R^{10} は適切な脱離基、例えばクロリドである〕の化合物の反応により、式(16)〔式中Mは-Si(CH₃)₃のような適切な基である〕の化合物との反応により、製造することができる。 R^{10} が適切な脱離基（例えば塩素）である式(15)

の化合物は、式中 R^{10} が $-OH$ である式 (15) の化合物から、活性化剤との反応により製造することができる。適切な活性化剤としては、限定されないが、塩化オキサリル、塩化チオニル、ホスゲン、及びトリホスゲンが挙げられる。これらの反応は、所望の化学反応を妨害しない溶媒中で行うことができる。適切な溶媒としては、限定されないが、非プロトン性溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、及び N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) が挙げられる。式 (15) の化合物 [式中 R^{10} が適切な脱離基、例えば塩素である] と、式 (16) [式中 M が適切な基、例えば $-Si(CH_3)_3$ である] の化合物との反応は、所望の化学反応を妨害しない溶媒中で行うことができる。適切な溶媒としては、限定されないが、非プロトン性溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、及び N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) が挙げられる。さらに、このような反応は、ビニル基による脱離基の置換の助けとなる $Le\ w\ i\ s$ 酸の存在下で行うことができる。適切な $Le\ w\ i\ s$ 酸としては、限定されないが、塩化アルミニウム、塩化スズ (IV)、塩化スズ (II)、及び四塩化チタンが挙げられる。必要とされる特定の $Le\ w\ i\ s$ 酸の量は、約 1 mol % ~ 約 125 mol % (ビニルシラン反応パートナーに基づく) で変化し得、そして使用される $Le\ w\ i\ s$ 酸の性質、反応パートナーの性質、使用される溶媒、及び反応が行われる温度の如何により決まる。最後に、これらの反応は、約 -78 ~ 約 100 の範囲の温度、又は約 -78 ~ 約 25 の範囲の温度、又は好ましくは約 -78 ~ 約 0 の範囲の温度で行うことができる。

【0259】

R^{10} が基 $-N(OCCH_3)CH_3$ である式の化合物 (15) は、 R^{10} が適切な脱離基 (例えば $-Cl$) である式 (15) の化合物から、 N, O - ジメチルヒドロキシルアミンの反応により製造することができる。これらの反応は、適切な塩基の存在下で行われる。適切な塩基としては、限定されないが、有機塩基 (例えばトリエチルアミン、ピリジン、及び N, N - 4 - ジメチルアミノピリジン) 及び無機塩基 (例えば炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、及び炭酸セシウム) が挙げられる。さらに、これらの反応を、所望の化学反応を妨害しない溶媒中で行うことができる。適切な溶媒としては、限定されないが、酢酸エチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸 n - ブチル、メチルイソブチルケトン、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、プロピオニトリル、ブチロニトリル、酢酸、ジエチルエーテル、メチル - t - ブチルエーテル、ジフェニルエーテル、メチルフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2 - ジクロロエタン、アセトニトリル、ベンゾニトリル、アセトン、2 - ブタノン、ベンゼン、トルエン、アニソール、キシレン、及びピリジン、又は上記溶媒の任意の混合物が挙げられる。さらに、所望の変換を妨害しない場合は、水を共溶媒として使用してもよい。

【0260】

R^{10} が $-OH$ である式 (15) の化合物は、市販されているか又は当業者に公知の方法により製造することができる。

【0261】

M がマグネシウム誘導体、例えば $-MgBr$ 又は $-MgCl$ である式 (16) の化合物は、市販されているか、又は M がハロゲン (好ましくは臭素又はヨウ素) である式 (16) の化合物から適切なマグネシウム試薬との反応により製造することができる。適切なマグネシウム試薬としては、限定されないが、マグネシウム (0) 及び $Ri\ e\ k\ e$ マグネシウムが挙げられる。これらの試薬は、通常は反応混合物中で系中にて形成され、そして単離もさらなる精製もせずに使用される。

【0262】

M が $-Si(CH_3)_3$ である式 (16) の化合物は、市販されているか、又はマグネシウム誘導体 (例えば $-MgBr$ 又は $-MgCl$) である式 (16) の化合物から、 XSi

(CH_3)₃ [ここでXは塩素、臭素又はヨウ素である]との反応により製造することができる。これらの化合物は、通常は反応混合物中で系中にて形成され、そして単離もさらなる精製もせずに使用される。

【0263】

以下の実施例は、本発明の特定の実施態様を例示することのみを意図され、いかなる形でもその範囲を限定することを意図するものではない。

【0264】

特に明記しない限り、明細書及び特許請求の範囲において使用される成分の量、分子量のような特性、反応条件などを表す全ての数値は、全ての場合に用語「約」により修飾されているとして理解されるべきである。従って、それと反対に示されない限り、以下の明細書及び添付の特許請求の範囲に示される数値パラメータは、本発明により得られることが求められる所望の特性の如何によって変化し得る近似値である。少なくとも、そして特許請求の範囲に対する均等論の適用を限定しようとするものではないが、各数値パラメータは、少なくとも報告された有効数字を考慮して、かつ一般的な丸め技術を適用して解釈されるべきである。

【実施例】

【0265】

以下に示される実施例において、特に明記しない限り、以下の記載中の温度は全て、摂氏温度()であり、そして特に明記しない限り、全ての部数及びパーセントは、重量による。

【0266】

種々の出発物質及び他の試薬は、供給業者(例えば、Aldrich Chemical Company 又はLancaster Synthesis Ltd.)から購入され、そして特に明記しない限り、さらに精製することなく使用した。

【0267】

以下に示される反応は、窒素、アルゴンの正圧下で、又は乾燥管を用いて、(特に明記しない限り)周囲温度にて、無水の溶媒中で行った。分析用薄層クロマトグラフィーを、裏がガラスのシリカゲル60 °F 254プレート(Analtech(0.25mm))上で、適切な溶媒比(v/v)を用いて展開した。反応を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)又は薄層クロマトグラフィー(TLC)で分析し、そして出発物質の消費による判定によって場合に終結させた。TLCプレートを、UV、リンモリブデン酸染色、又はヨウ素染色により可視化した。

【0268】

¹H-NMRスペクトルは、300MHz又は400MHzで作動するBrukerの機器で記録され、そして¹³C-NMRスペクトルは、75MHzで記録された。NMRスペクトルは、DMSO-d₆又はCDCl₃の溶液として(ppmで報告)、参照標準としてクロロホルム(7.25ppm及び77.00ppm) 又はDMSO-d₆(2.50ppm及び39.52ppm)を使用して得た。他のNMR溶媒を必要に応じて使用した。ピーク多重度を報告する場合に以下の略号を使用する：s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、m = 多重線、br = 幅広、dd = 二重二重線、dt = 二重三重線。認められた場合の結合定数は、ヘルツで報告する。

【0269】

赤外スペクトルを、ニートオイルとして、KBrペレットとして、又はCDCl₃溶液としてPerkin-Elmer FT-IR Spectrometerで記録し、そして報告する場合は波数(cm⁻¹)である。質量スペクトルを、LC/MS又はAPCIを使用して得た。全ての融点は未補正である。

【0270】

全ての最終生成物は、95%より高い純度を有していた(波長220nm及び254nmでのHPLCによる)。

【0271】

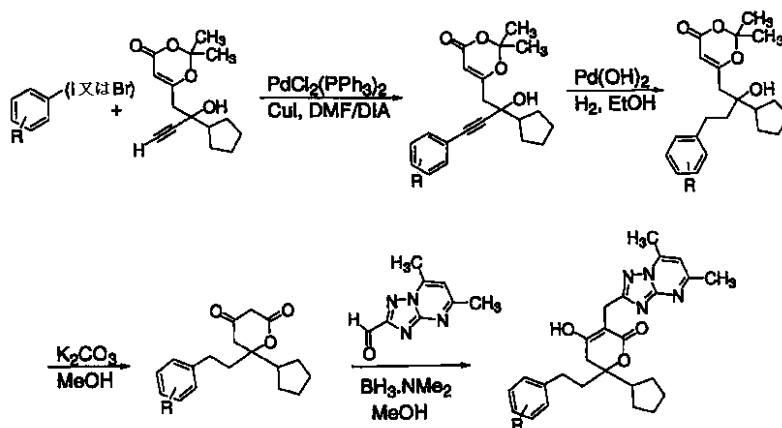
以下の実施例及び製造において、「Et」はエチルを意味し、「Ac」はアセチルを意味し、「Me」はメチルを意味し、「Ph」はフェニルを意味し、「(PhO)₂POCl」はクロロジフェニルホスフェートを意味し、「HCl」は塩酸を意味し、「EtOAc」は酢酸エチルを意味し、「Na₂CO₃」は炭酸ナトリウムを意味し、「NaOH」は水酸化ナトリウムを意味し、「NaCl」は塩化ナトリウムを意味し、「NEt₃」はトリエチルアミンを意味し、「THF」はテトラヒドロフランを意味し、「DIC」はジイソプロピルカルボジイミドを意味し、「HOBt」はヒドロキシベンゾトリアゾールを意味し、「H₂O」は水を意味し、「NaHCO₃」は炭酸水素ナトリウムを意味し、「K₂CO₃」は炭酸カリウムを意味し、「MeOH」はメタノールを意味し、「i-PrOAc」は酢酸イソプロピルを意味し、「MgSO₄」は硫酸マグネシウムを意味し、「DMSO」はジメチルスルホキシドを意味し、「AcCl」は塩化アセチルを意味し、「CH₂Cl₂」は塩化メチレンを意味し、「MTBE」はメチル t - ブチルエーテルを意味し、「DMF」はジメチルホルムアミドを意味し、「SOCl₂」は塩化チオニルを意味し、「H₃PO₄」はリン酸を意味し、「CH₃SO₃H」はメタンスルホン酸を意味し、「Ac₂O」は無水酢酸を意味し、「CH₃CN」はアセトニトリルを意味し、「KOH」は水酸化カリウムを意味し、「CDI」はカルボニルジイミダゾールを意味し、「DABCO」は 1, 4 - ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンを意味し、「IPE」はイソプロピルエーテルを意味し、「MTBE」はメチル tert - ブチルエーテルを意味し、「Et₂O」はジエチルエーテルを意味し、「Na₂SO₄」は硫酸ナトリウムを意味し、「NBS」は N - ブロモスクシンイミドを意味し、「TEA」はトリエチルアミンを意味し、「DCM」はジクロロメタンを意味し、「TBAB」は臭化テトラブチルアンモニウムを意味し、「HMPA」はヘキサメチルホスホルアミドを意味し、「NMP」は 1 - メチル - 2 - ピロリジノン

を意味し、「DMAC」は N, N - ジメチルアセトアミドを意味し、「h」は時間を意味し、「min」は分を意味し、「mol」はモルを意味し、「rt」は室温を意味する。

【0272】

スキーム 1 : Sonogashira ルート

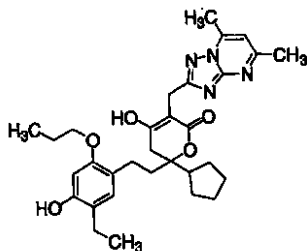
【化 87】



【0273】

実施例A(1): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシフェニル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 8 8】

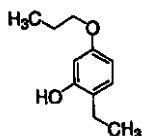


5,7 - ジメチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒド (0.24 g, 1.4 mmol, 以下の工程8から)をMeOH (15 mL)中の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロボキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオン (0.45g, 1.2 mmol, 以下の工程5から)の溶液に添加した。この反応混合物を15分間攪拌し、次いでボラン - ジメチルアミン錯体(100 mg, 1.7 mmol)で処理した。15時間後、この反応混合物をMeOHで洗浄するガラスフリットに通して濾過した。濾液を黄色油状物に濃縮した。分取HPLCによる精製により、生成物を白色粉末として得た(230 mg, 36%)。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 0.84 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 0.92 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.32 - 1.69 (m, 10 H), 1.82 (m, 1 H), 1.96 (m, 1 H), 2.28 - 2.47 (m, 11 H), 2.49 (d, J=17.5 Hz, 1 H), 2.67(d, J=17.5 Hz, 1 H), 3.61 - 3.73 (m, 4 H), 6.26 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 10.72 (s, 1 H). 分析. C₃₁H₄₀N₄O₅ 20
についての計算値: C, 67.86; H, 7.25; N, 10.21. 実験値: C, 67.69; H, 7.40; N, 10.04.

【 0 2 7 4】

工程1: 2 - エチル - 5 - プロボキシ - フェノール

【化 8 9】



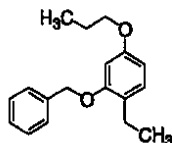
炭酸カリウム(54 g, 0.39 mol)、引き続き1 - ヨードプロパン (11.5 mL, 0.12 mol)をDMF (150mL)中の2',4' - ジヒドロキシアセトフェノン (20 g, 0.13 mol)の溶液に添加した。この混合物を5時間攪拌し、次いでH₂OとEtOAcとの間に分配した。有機層を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして透明油状物に濃縮した(21.1g, 91%)。

この油状物をMeOH (100 mL)に溶解し、10 wt % Pd/C (6g, Degussaタイプ)で処理し、そしてH₂のバルーン下で24時間攪拌した。この反応混合物をEtOAcで洗浄するセライトのパッドに通して濾過した。この濾液を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(EtOAcヘキサン中の0% ~ 20%)、橙色油状物を得た(15g, 93%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.01 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.20 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.78 (m, 2 H), 2.56 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 3.86 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 4.90 (s, 1H), 6.37 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 6.44 (dd, J=8.1, 2.5 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1 H).

【 0 2 7 5】

工程2: 2 - ベンジルオキシ - 1 - エチル - 4 - プロボキシ - ベンゼン

【化 9 0】



10

20

30

40

50

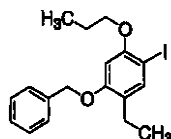
炭酸カリウム(17.8 g, 0.13 mol)、引き続き臭化ベンジル (5.12 mL, 42.9 mmol)をDMF (60mL)中の2 - エチル - 5 - プロポキシ - フェノール (7.74 g, 42.9 mmol)の溶液に添加した。この混合物を45 °で15時間攪拌し、次いでH₂OとEtOAcとの間に分配した。有機層を1N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして褐色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(EtOAcへキサン中の0% ~ 20%)、生成物を透明油状物として得た(6.1g, 55%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.19 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.78 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 2.63 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 3.88 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 6.44 (dd, J=8.1, 2.3 Hz, 1 H), 6.51 (dd, J=2.3 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.44 (m, 2 H).

10

【 0 2 7 6 】

工程3: 1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼン

【 化 9 1 】



CHCl₃ (80 mL)中に溶解したヨウ素 (2.82g, 11.1 mmol)の溶液を、CHCl₃ (20 mL)中の2 - ベンジルオキシ - 1 - エチル - 4 - プロポキシ - ベンゼン (3g, 11.1 mmol)、トリフルオロ酢酸銀(2.45g, 11.1mmol)の攪拌混合物に滴下した。添加が完了した後、この反応混合物を1時間攪拌した。この混合物をCH₂Cl₂で洗浄するセライトのパッドに通して濾過した。この濾液を飽和Na₂S₂O₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして淡黄色固体(4.04g, 92%)に濃縮した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.07 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.17 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.81 (m, 2 H), 2.59 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 3.90 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 6.43 (s, 1 H), 7.31 - 7.45 (m, 5 H), 7.49 (s, 1 H).

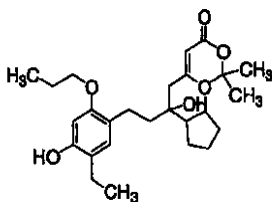
20

【 0 2 7 7 】

工程4: 6 - [2 - シクロペンチル - 4 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - プチル] - 2,2 - ジメチル - [1,3]ジオキシン - 4 - オン

【 化 9 2 】

30



ジイソプロピルアミン (12 mL)およびDMF (12 mL)中の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼン (4.0g, 10.1 mmol)、6 - (2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - プチル - 3 - イニル) - 2,2 - ジメチル - 4H - 1,3 - ジオキシン - 4 - オン (2.42 g, 19.2 mmol, 以下の工程11から)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.26 g, 4 mol%)およびCuI (53 mg, 3 mol%)の混合物を、90 °で90分間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、そして1 N HClとEtOAcとの間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして褐色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0% ~ 40% EtOAc)により、褐色油状物を得た。

40

この油状物をEtOH (30 mL)に溶解し、そしてPd(OH)₂ (1g, 20wt%, Degussaタイプ)で処理した。この混合物を水素のバルーン下で4時間攪拌した。この反応混合物をEtOAcで洗浄するセライトのパッドに通して濾過した。濾液を橙色油状物に濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として生成物を得た(0.83g, 18%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.03 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.20 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.38 - 1.86 (br m, 19 H), 2.10 (m, 1 H), 2.44 - 2.65 (m, 6 H), 3.87 (t, J=6.6 Hz,

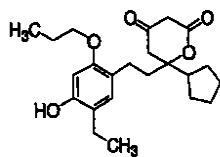
50

2 H), 4.60 (s, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H).

【0278】

工程5: 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオン

【化93】



10

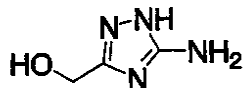
6 - [2 - シクロペンチル - 4 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - プチル] - 2,2 - ジメチル - [1,3]ジオキシン - 4 - オン (0.8g, 1.8 mmol) をメタノール (15 mL) 中に溶解し、炭酸カリウム (0.74g, 5.4 mmol) で処理し、そして 45 °C で、N₂ 下、90 分間加熱した。この反応混合物を H₂O と IPE との間に分配した。水層を 1N HCl で酸性にし、そして EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして濃縮し、黄色泡状物として生成物を得た (0.5 g, 72% 収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.19 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.41 - 1.87 (br m, 11 H), 1.95 (m, 1 H), 2.32 (m, 1 H), 2.49 - 2.80 (m, 6 H), 3.41 (m, 2 H), 3.85 (m, 2 H), 4.62 (s, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H).

【0279】

20

工程6: (5 - アミノ - 1H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - イル) - メタノール

【化94】



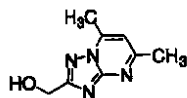
グリコール酸 (水中 70 %, 70 mL, 805 mmol) の溶液を慎重に重炭酸アミノグアニジン (5.12 g, 405 mmol) に添加した。発泡が収まった後、濃硝酸 (0.5 mL) を添加し、そして全体の反応を 40 時間還流した。反応物を 5 °C に 30 分間冷却し、そして固体を濾過した。次いで、この固体を EtOH で 1 時間磨砕した。次いで、この生成物を濾過し、そして窒素下で乾燥させた (40.36 g, 52% 収率)。MS (ESI): 115 (M+H).

30

【0280】

工程7: (5,7 - ジメチル - [1,2,4]トリアゾロ [1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル) - メタノール

【化95】



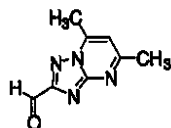
酢酸 (200 mL) 中の上記工程6からの (5 - アミノ - 1H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - イル) - メタノール (9.5 g, 50 mmol) のスラリーに、2,4 - ペンタンジオン (5.13 mL, 50 mmol) を添加した。この混合物を 4 時間還流加熱し、次いで室温に冷却した。この生成物を回転蒸発器による溶媒の除去により単離した (8.5 g, 95% 収率)。MS (ESI): 179 (M+H).

40

【0281】

工程8: 5,7 - ジメチル - [1,2,4]トリアゾロ [1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒド

【化96】



1,2 - ジクロロエタン (22 mL) 中の上記工程7からの 5,7 - ジメチル - [1,2,4]トリアゾロ [1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル) - メタノール (0.3 g, 1.7 mmol) および IBX (1.4 g, 5.0

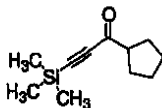
50

mmol)のスラリーを80 で、18時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、そして100 mL CH_2Cl_2 で希釈した。この固体を濾過により除去した後、この溶媒を回転蒸発器により除去し、黄色固体を得た。この固体をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た(229 mg, 77%収率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.72 (s, 3 H), 2.86 (s, 3 H), 6.96 (s, 1 H), 10.24 (s, 1 H)。

【0282】

工程9: 1 - シクロペンチル - 3 - (トリメチルシリル)プロパ - 2 - イン - 1 - オン

【化97】



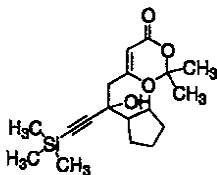
10

表題化合物を以下の参考文献に記載されるとおり製造した: Journal of Organic Chemistry 1984, 106, 4786 - 4800. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.24 (s, 9 H), 1.63 (m, 4 H), 1.90 (m, 4 H), 2.92 (pentet, 1時間、 $J=7.6$ Hz)。

【0283】

工程10: 6 - [2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリメチルシリル)ブタ - 3 - イン - 1 - イル] - 2,2 - ジメチル - 4H - 1,3 - ジオキシン - 4 - オン

【化98】



20

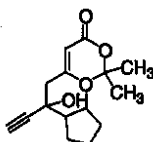
THF (100 mL)中に溶解したジイソプロピルアミン (3.85 mL, 27.5 mmol)の溶液を - 78 に冷却し、ここでBuLi (11 mL, 27.5 mmol, ヘキサン中の2.5 M)を10分間かけて滴下した。この温度で5分間撹拌した後、この混合物を室温に5分間温め、次いで - 78 に冷却して戻し、ここで2,2,6 - トリメチル - [1,3]ジオキシン - 4 - オン (3.6 mL, 27.5 mmol)を5分間かけて滴下し、次いでさらに30分間、 - 78 で撹拌した。この溶液に、5分かけて1 - シクロペンチル - 3 - (トリメチルシリル)プロパ - 2 - イン - 1 - オン (4.85 g, 25 mmol, 工程9から)を添加した。生じた混合物を - 78 で1時間撹拌し、次いでゆっくり - 30 に温め、そして0.5 Nクエン酸でクエンチした。この混合物をエーテルで希釈し、1N NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、そして濃縮し、未反応の2,2,6 - トリメチル - [1,3]ジオキシン - 4 - オンが混入した粗製生成物を得た(9.4 g)。ESIMS ($\text{M}+\text{Na}^+$): 359.1。

30

【0284】

工程11: 6 - (2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシブタ - 3 - イニル) - 2,2 - ジメチル - 4H - 1,3 - ジオキシン - 4 - オン

【化99】



40

MeOH (75 mL)中に溶解した粗製6 - [2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - (トリメチルシリル)ブタ - 3 - イン - 1 - イル] - 2,2 - ジメチル - 4H - 1,3 - ジオキシン - 4 - オン (25 mmol)、フッ化セシウム(cesium fluoride) (7.6 g, 50 mmol)の溶液を終夜撹拌した。溶媒を除去し、そして残留物をEtOAcで希釈し、0.5 Nクエン酸、1 N NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、そして濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(ヘキサン中の20% ~ 30% EtOAc)により、生成物を得た(3.6 g, 54%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 - 1.80 (m, 8 H), 1.72 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 2

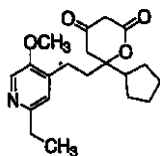
50

.13 - 2.18 (m, 1 H), 2.49 (s, 1 H), 2.56 (s, 1 H), 2.58 (s, 2 H), 5.43 (s, 1 H).

【 0 2 8 5 】

実施例A(2): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル)エチル]ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン

【 化 1 0 0 】



10

6 - [2 - シクロペンチル - 4 - (2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ブタ - 3 - イニル] - 2,2 - ジメチル - [1,3]ジオキシン - 4 - オン (1.6 g, 4 mmol, 以下の工程6から)をEtOH (15 mL)中に溶解し、そしてPd(OH)₂ (0.5g, 20wt% Degussa タイプ)で処理した。この混合物を水素のバルーン下で2時間撹拌した。この反応混合物をEtOAcで洗浄するセライトのバッドに通して濾過した。濾液を淡黄色固体に濃縮した。

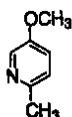
この固体をメタノール (10 mL)中に溶解し、炭酸カリウム(1.28g, 9.3 mmol)で処理し、そして45 °Cで、N₂下、60分間加熱した。この反応混合物をH₂OとIPEとの間に分配した。水層を1N HClで中性にし、そしてEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして濃縮し、黄色固体として生成物を得た(0.71 g, 51%収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.41 - 1.95 (br m, 8 H), 2.34 (m, 1 H), 2.63 - 2.76 (m, 6 H), 3.43 (m, 2 H), 3.88 (m, 5 H), 6.90 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H). 分析. C₂₀H₂₇NO₄についての計算値: C, 69.54; H, 7.88; N, 4.05. 実験値: C, 69.33; H, 7.88; N, 3.99.

20

【 0 2 8 6 】

工程1: 5 - メトキシ - 2 - メチル - ピリジン

【 化 1 0 1 】



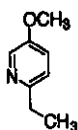
30

5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリジン (15g, 0.14 mol)をDMSO (150 mL)中のKOH (31g, 0.55 mol)の撹拌懸濁液に添加した。この混合物を1時間撹拌し、次いでヨウ化メチル(9.8 mL, 0.15 mol)で処理した。20分後、この反応混合物をH₂Oに注ぎ、そしてエーテルで抽出した。このエーテル抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、そして赤色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(ヘキサン中の0% ~ 50% EtOAc)により、生成物を透明油状物として得た(10.1g, 59%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.49 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 7.06 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=2.8 Hz, 1 H).

【 0 2 8 7 】

工程2: 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジン

【 化 1 0 2 】



40

5 - メトキシ - 2 - メチル - ピリジン (9.5 g, 77 mmol)をn - BuLiから製造したLDA (37 mL, 93 mmol, ヘキサン中の2.5 M)およびTHF (100 mL)中に溶解したジイソプロピルアミン (13 mL, 93 mmol)の - 78 °C冷溶液に添加した。この深紅の反応混合物を30分間撹拌し、次いでヨウ化メチル(5.4 mL, 85 mmol)で処理した。2時間後、この混合物を濃NH₄OH (15 mL)でクエンチした。この混合物をH₂Oに注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。この有機抽出

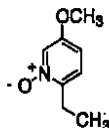
50

物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上に乾燥させ、そして赤色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(ヘキサン中の0%~40% EtOAc)、透明油状物として生成物および未反応の出発物質を得た(2.5g, 24%) (3.8g, 40%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.76 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 7.08 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.14 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H)。

【0288】

工程3: 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジン1 - オキシド

【化103】



10

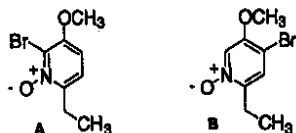
3 - クロロペルオキシ安息香酸(5.66 g, 32.8 mmol)を CHCl_3 (100 mL)中に溶解した2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジン (3 g, 22 mmol)の攪拌溶液に添加した。反応物を室温で3時間攪拌し、次いで飽和 Na_2SO_3 でクエンチした。この反応混合物を H_2O と CH_2Cl_2 との間に分配した。有機層を1N NaOHで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして油状物に濃縮した(3.3g, 99%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 2.89 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 6.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H)。

【0289】

20

工程4: 2 - ブロモ - 6 - エチル - 3 - メトキシ - ピリジン1 - オキシド (A)および4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジン1 - オキシド (B)

【化104】



硝酸(6 mL)を硫酸(8 mL)中に溶解した2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジン1 - オキシド (3.4 g, 22.2 mmol)の冷0 溶液にゆっくり添加した。この混合物を90 に5時間加熱した。この混合物を氷に注ぎ、15% NaOHで塩基性にし、そしてEtOAcで抽出した。この有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして黄色ソイルに濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(0%~50%)、黄色固体としてニトロ異性体の混合物を得た(1.58g, 36%)。

30

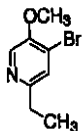
この固体を酢酸(30 mL)中に溶解し、そして臭化アセチル(18 mL)で処理した。この混合物を80 に5時間加熱した。この混合物を氷に注ぎ、NaOHペレットで塩基性にし、そしてEtOAcで抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして黄色固体に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0%~80% EtOAc)により、2 - ブロモ - 6 - エチル - 3 - メトキシ - ピリジン1 - オキシドを得た(0.32g, 18%)。CH₂Cl₂中の5% MeOHによるさらなる溶出により、4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジン1 - オキシドを得た(1.31g, 74%)。A: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.95 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 6.79 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H)。B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.29 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.86 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 7.36 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H)。

40

【0290】

工程5: 4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジン

【化 1 0 5】



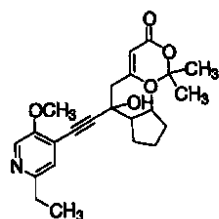
三臭化リン(5.5 mL)を CH_2Cl_2 (40 mL)中に溶解した4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジン1 - オキシド (1.25 g, 5.4 mmol)の溶液に添加した。この反応混合物を50に1時間加熱した。室温に冷却後、この混合物を氷に注ぎ、そして15% NaOHで塩基にし、そして CH_2Cl_2 で抽出した。有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして透明油状物に濃縮した(1.13 g, 97%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 2.75 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 7.37 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H)

10

【 0 2 9 1】

工程6: 6 - [2 - シクロペンチル - 4 - (2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 2 - ヒドロキシ - ブタ - 3 - イニル] - 2,2 - ジメチル - [1,3]ジオキシン - 4 - オン

【化 1 0 6】



20

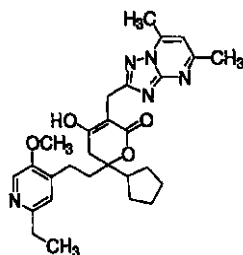
ジイソプロピルアミン (6 ml)およびDMF (6 mL)中の4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジン (1.1g, 5.1 mmol)、6 - (2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシブタ - 3 - イニル) - 2,2 - ジメチル - 4H - 1,3 - ジオキシン - 4 - オン (1.22 g, 4.6 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.13 g, 4 mol%)およびCuI (27 mg, 3 mol%)の混合物を90 で、30分間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、そして飽和 NaHCO_3 とEtOAcとの間に分配した。有機層を H_2O 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして褐色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0% ~ 60% EtOAc)により、黄色油状物として生成物を得た(1.62, 89%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.26 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.60 - 1.84 (br m, 14 H), 2.26 (m, 1 H), 2.71 (m, 5 H), 3.91 (s, 3 H), 5.54 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H).

30

【 0 2 9 2】

実施例A(3): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 1 0 7】



40

表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル)エチル]ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン (実施例A(2))を6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO} - d_6$): δ 0.94 (t, $J = 7.58$ Hz, 3H), 1.19 - 1.53 (m, 8H), 1.83 (m,

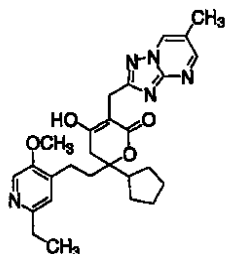
50

1H), 1.91 (m, 1 H), 2.20 (m, 4 H), 2.29 - 2.37 (m, 6H), 2.43 (q, J = 7.58 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3 H), 3.61 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H). 分析: C₂₈H₃₅N₅O₄ · 0.5 AcOH についての計算値: C, 65.03; H, 6.96; N, 13.08. 実験値: C, 65.15; H, 7.05; N, 12.79.

【 0 2 9 3 】

実施例A(4): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【 化 1 0 8 】

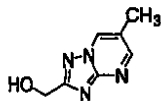


6 - メチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒド (0.13 g, 0.82 mmol, 以下の工程2から)を、MeOH (7 mL)中の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル)エチル]ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン (0.23g, 0.68 mmol, 実施例A(2))の溶液に添加した。この反応混合物を10分間攪拌し、次いでボラン - ジメチルアミン錯体(60 mg, 0.68 mmol)で処理した。15時間後、この反応混合物をMeOHで洗浄するガラスフリットに通して濾過した。濾液を黄色油状物に濃縮した。分取HPLCによる精製により、生成物を白色粉末として得た(58 mg, 17%)。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.42 - 1.75 (m, 8H), 2.11 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.46 - 2.65 (m, 4 H), 2.70 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.85 (m, 5 H), 7.13 (s, 1 H), 8.16(s, 1 H) 8.74 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 11.04 (s, 1 H). MS (ESI): 492.10 (M+H)⁺.

【 0 2 9 4 】

工程1: (6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メタノール

【 化 1 0 9 】

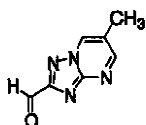


酢酸中の実施例A(1)の工程6からの(5 - アミノ - 1H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - イル) - メタノール (16.6 g, 87.6 mmol)のスラリーに、3 - エトキシメタクロレイン(10 g, 87.6 mmol)を添加した。この混合物を80 に4時間加熱した。反応物を冷却し、この生成物を溶液から結晶化させた。回収した生成物は白色固体であった(14 g, 92%)。¹H NMR (300M Hz, DMSO - d₆): δ 2.38 (s, 3 H), 4.63 (s, 2 H), 5.52 (s, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 9.21 (s, 1 H).

【 0 2 9 5 】

工程2: 6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒド

【 化 1 1 0 】



CH₂Cl₂ (100 mL)中の上記工程1からの(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メタノール (15.7 g, 95.6 mmol)、TEMPO (112mg, 7.2 mmol)、ヨードベン

10

20

30

40

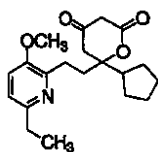
50

ゼンジアセレート(33.9 g, 105.2 mmol)のスラリーを、室温で、2時間攪拌した。反応が完了したと判断したらすぐ、メチルtert-ブチルエーテル(50 mL)をゆっくり添加し、この生成物を沈殿させた。濃縮した母液をシリカゲルカラムに入れ、そして2% MeOH/CH₂Cl₂で溶出し、白色固体として追加量のアルデヒド生成物を得た(12 g, 80%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.54 (s, 3 H), 8.73 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 10.23 (s, 1 H)。

【0296】

実施例A(5): 6-シクロペンチル-6-[2-(6-エチル-3-メトキシピリジン-2-イル)エチル]ジヒドロ-2H-ピラン-2,4(3H)-ジオン

【化111】



10

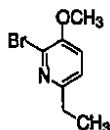
表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの2-ブromo-6-エチル-3-メトキシ-ピリジンとその実施例の工程6の4-ブromo-2-エチル-5-メトキシ-ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.41-1.84 (br m, 8 H), 2.12 (m, 2 H), 2.37 (m, 1 H), 2.72 (m, 4 H), 2.89 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1 H). MS (ESI): 346.10 (M+H)⁺

20

【0297】

工程1: 2-ブromo-6-エチル-3-メトキシ-ピリジン

【化112】



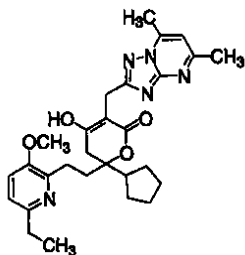
三臭化リン(1.3 mL)をCH₂Cl₂ (10 mL)中に溶解した2-ブromo-6-エチル-3-メトキシ-ピリジン1-オキシド (0.3 g, 1.3 mmol, 実施例A(2)の工程4から)の溶液に添加した。この反応混合物を50℃に1時間加熱した。室温に冷却後、この混合物を氷に注ぎ、そして15% NaOHで塩基にし、そしてCH₂Cl₂で抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして透明油状物に濃縮した(0.28 g, 99%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.27 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 2.76 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 7.06 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=8.1 Hz, 1 H)。

30

【0298】

実施例A(6): 6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(6-エチル-3-メトキシピリジン-2-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

【化113】



40

表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは6-シクロペンチル-6-[2-(6-エチル-3-メトキシピリジン-2-イル)エチル]ジヒドロ-2H-ピラン-2,4(3H)-ジオン (実施例A(5))を6-シクロペンチル-6-[2-(5-エチル-4-ヒドロキシ-2-プロ

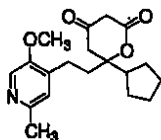
50

ポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.15 (t, J = 7.58 Hz, 3H), 1.42 - 1.75 (m, 8H), 2.11 (s, 1 H), 2.22 (s, 1 H), 2.34 - 2.65 (m, 11 H), 2.74 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.73 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1 H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 10.91 (s, 1 H). MS (ESI): 506.10 (M+H)⁺

【 0 2 9 9 】

実施例A(7): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 4 - イル)エチル]ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン

【化 1 1 4】



10

表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは実施例A(2)の工程1からの5 - メトキシ - 2 - メチル - ピリジンとその実施例の工程3における2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.41 - 1.84 (br m, 8 H), 2.31 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.67 - 2.76 (m, 4 H), 3.42 (s, 2 H), 3.88 (m, 5 H), 6.91 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H).

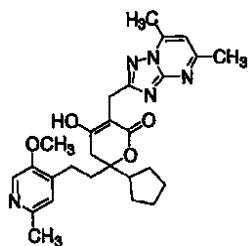
分析. C₁₉H₂₅N₄O₄についての計算値: C, 68.86; H, 7.60; N, 4.23. 実験値: C, 68.92; H, 7.75; N, 4.26.

20

【 0 3 0 0 】

実施例A(8): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - [2 - (5 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 1 1 5】



30

表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 4 - イル)エチル]ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン (実施例A(7))を6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.45 - 1.78 (m, 8H), 2.11 (s, 1 H), 2.19 (s, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.48 (m, 4 H), 2.56 - 2.62 (m, 6 H), 2.84 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3 H), 3.88 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 11.15 (s, 1 H).

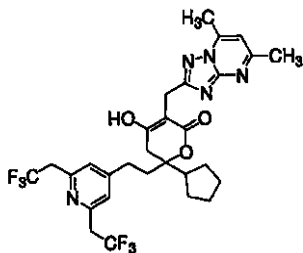
40

分析. C₂₇H₃₃N₅O₄ · 0.5 AcOHについての計算値: C, 64.47; H, 6.76; N, 13.43. 実験値: C, 64.42; H, 6.78; N, 13.39.

【 0 3 0 1 】

実施例A(9): 6 - {2 - [2,6 - ビス(2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 4 - イル]エチル} - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 1 1 6】

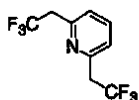


表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程5からの4 - プロモ - 2,6 - ビス - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ピリジン
10
をその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.19 - 1.53 (m, 8H), 1.98 (m, 2H), 2.14 - 2.37 (m, 8H), 2.52 (m, 2H), 2.59 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.67(m, 6 H), 6.86 (s, 1 H), 7.20 (s, 2 H), 10.79 (s, 1 H). MS (ESI): 612.15 (M+H)⁺.

【 0 3 0 2】

工程1: 2,6 - ビス - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ピリジン

【化 1 1 7】

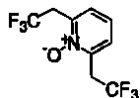


トリメチル(トリフルオロメチル)シラン(11.8 mL, 75.5 mmol)をDMF (40 mL)およびNMP (40 mL)中の2,6 - ビス(臭化メチル)ピリジン (8g, 30.2 mmol)、KF (4.4g, 75.5 mmol)、CuI (17.3g, 90.6 mmol)の攪拌混合物に添加した。この反応混合物を55 °CにN₂下15時間加熱した。この混合物を水に注ぎ、1N NaOHで塩基性にし、そしてEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして黒色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0% ~ 30% EtOAc)により黄色油状物として生成物を得た(4.3g, 54%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.61 (q, J=10.6 Hz, 4 H), 7.32 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.71 (d, J=7.6 Hz, 1H).
20
30

【 0 3 0 3】

工程2: 2,6 - ビス - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ピリジン1 - オキシド

【化 1 1 8】

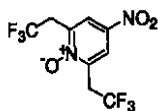


3 - クロロペルオキシ安息香酸(4.52 g, 26.2 mmol)をCHCl₃ (70 mL)中の2,6 - ビス - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ピリジン (4.25g, 17.5 mmol)の溶液に添加した。反応物を室温で、4時間攪拌し、次いで飽和Na₂SO₃でクエンチした。この層を分離し、そして水層をCH₂Cl₂で抽出した。有機層を1 N NaOH、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして黄色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(ヘキサン中の0% ~ 50% EtOAc)、黄色固体として生成物を得た(2.65g, 58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.96 (q, J=10.4 Hz, 4 H), 7.27 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 2H).
40

【 0 3 0 4】

工程3: 4 - ニトロ - 2,6 - ビス - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ピリジン1 - オキシド

【化 1 1 9】



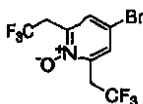
2,6 - ビス - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ピリジン1 - オキシド (2.65 g, 10.22 mmol)をH₂SO₄ (4mL)中に溶解し、そして0℃に冷却した。HNO₃ (3.2 mL)をゆっくり添加し、そして添加が完了した後、この反応混合物を90℃に2時間加熱した。この混合物を氷に注ぎ、15% NaOHで塩基性にし、そしてCH₂Cl₂で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして赤色油状物に濃縮した(2.72 g, 81%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.95 (t, J=10.1 Hz, 4 H), 8.31 (s, 2 H).

10

【 0 3 0 5】

工程4: 4 - ブロモ - 2,6 - ビス - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ピリジン1 - オキシド

【化 1 2 0】



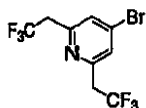
臭化アセチル(14 mL)をAcOH (25 mL)中に溶解した4 - ニトロ - 2,6 - ビス - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ピリジン1 - オキシド (2.7 g, 8.9 mmol)の溶液に添加した。この反応混合物を90℃に5時間加熱した。反応物を室温に冷却し、氷に注ぎ、NaOHペレットで塩基性にし、そしてEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして赤色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(ヘキサン中の0% ~ 30% EtOAc)、黄色油状物として生成物を得た(2.18 g, 72%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.92 (t, J=10.1 Hz, 4 H), 7.59 (s, 2 H).

20

【 0 3 0 6】

工程5: 4 - ブロモ - 2,6 - ビス - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ピリジン

【化 1 2 1】



30

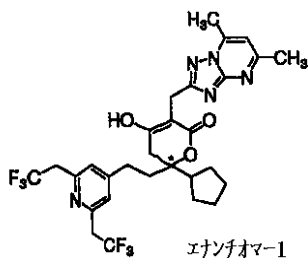
CH₂Cl₂ (15 mL)中の4 - ブロモ - 2,6 - ビス - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ピリジン1 - オキシド (2.1 g, 6.2 mmol)およびPBr₃ (1 mL)の溶液を室温で、4時間撹拌した。この反応混合物を氷に注ぎ、15% NaOHで塩基性にし、そしてEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして淡黄色固体に濃縮した(1.77g, 89%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.59 (t, J=10.4 Hz, 4 H), 7.51 (s, 2 H).

【 0 3 0 7】

実施例A(10): 6 - {2 - [2,6 - ビス(2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 4 - イル]エチル} - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー1

40

【化 1 2 2】

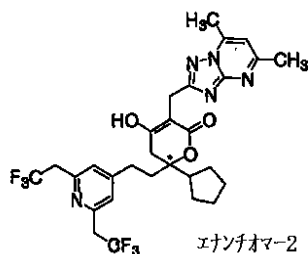


表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AS - H, 100 bar, 30% MeOH)を用いて、ラセミ 6 - { 2 - [2,6 - ビス(2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 4 - イル]エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (65 mg, 実施例A(9))から分離した。(27 mg, 1.975分保持時間, 100% ee)

【 0 3 0 8】

実施例A(11): 6 - { 2 - [2,6 - ビス(2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 4 - イル]エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー-2

【化 1 2 3】

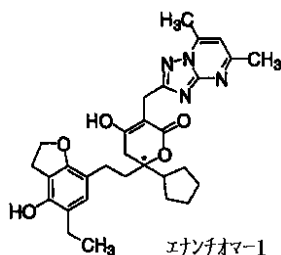


表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AS - H, 100 bar, 30% MeOH)を用いて、ラセミ 6 - { 2 - [2,6 - ビス(2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 4 - イル]エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (65 mg, 実施例A(9))から分離した。(29 mg, 3.203分保持時間, 100% ee)

【 0 3 0 9】

実施例A(12): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2,3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー-1

【化 1 2 4】



表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AS - H, 140 bar, 40% MeOH)を用いて、ラセミ 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2,3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7

10

20

30

40

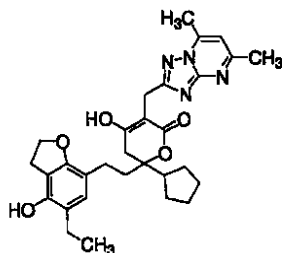
50

-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン (280 mg, 以下の工程1から) から分離した。(113 mg, 5.140分保持時間, 100% ee)

【0310】

工程1: 6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(5-エチル-4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

【化125】



10

表題化合物を実施例X(x)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの1-(4-ヒドロキシ-ベンゾフラン-5-イル)-エタノンをその実施例の工程2における1-(4-エトキシ-2-ヒドロキシ-フェニル)-エタノンの代わりに用いた。

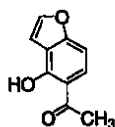
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.08 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.45 - 1.75 (br m, 8 H), 2.01 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 2.39 - 2.65 (m, 12 H), 2.80 (d, $J=17.4$ Hz, 1 H), 3.09 (t, $J=8.8$ Hz, 2 H), 3.77 (d, $J=15.9$ Hz, 1 H), 3.85 (d, $J=15.9$ Hz, 1 H), 4.47 (t, $J=11.4$ Hz, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 10.89 (s, 1 H). 分析. $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ についての計算値: C, 66.74; H, 6.87; N, 10.38. 実験値: C, 66.71; H, 6.65; N, 10.21.

20

【0311】

工程1: 1-(4-ヒドロキシ-ベンゾフラン-5-イル)-エタノン

【化126】



30

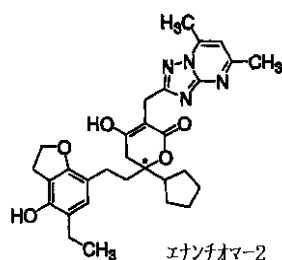
表題化合物を以下の参考文献に記載されるとおり製造した: テトラヘドロン 1995, 51, 4909 - 4922. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.58 (s, 3 H), 7.00 (dd, $J=2.0, 1.0$ Hz, 1 H), 7.05 (dd, $J=8.8, 1.0$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 13.3 (s, 1 H).

【0312】

実施例A(13): 6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(5-エチル-4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オンのエナンチオマー2

40

【化127】



エナンチオマー2

表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AS-H, 140 bar, 40% MeOH)を用いて、ラセミ

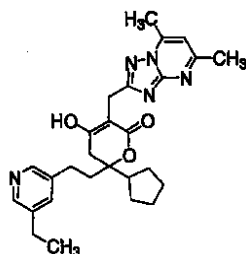
50

6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2,3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (280 mg, 実施例A(12)の工程1から)から分離した。(106 mg, 8.992分保持時間, 100% ee)

【0313】

実施例A(14): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エチルピリジン - 3 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化128】



10

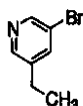
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの3 - ブロモ - 5 - エチル - ピリジンとその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロボキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 1.14 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.40 - 1.70 (br m, 8 H), 2.14 (m, 2 H), 2.44 - 2.65 (m, 12 H), 2.79 (d, J=17.6 Hz, 1 H), 3.72 (d, J=16.4 Hz, 1 H), 3.83 (d, J=16.4 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 10.90 (s, 1 H). MS (ESI): 476.10 (M+H)⁺

20

【0314】

工程1: 3 - ブロモ - 5 - エチル - ピリジン

【化129】



30

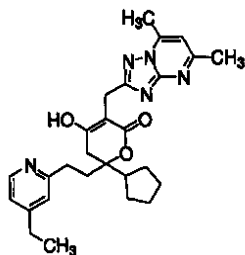
ジエチレングリコール(18 mL)に懸濁したNaOH (10 g, 0.25 mol)、ヒドラジンモノヒドレート(10 mL)および3 - アセチル - 5 - ブロモピリジン (5g, 25 mmol)の混合物を140 °Cに6時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、そしてH₂Oとエーテルとの間に分配した。このエーテル抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、そして透明油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0% ~ 15% EtOAc)により、生成物を透明油状物として得た(2.9 g, 58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 2.65 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.67 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=2.0 Hz, 1 H).

【0315】

実施例A(15): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (4 - エチルピリジン - 2 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

40

【化 1 3 0】

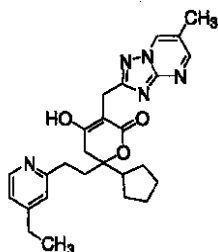


表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは2 - プロモ - 4 - エチル - ピリジン
 をその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ -
 ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 0.99 (t, J=7.6 Hz, 3 H)
 , 1.22 - 1.53 (br m, 8 H), 2.06 (m, 2 H), 2.24 - 2.44 (m, 10 H), 2.59 (m, 3 H), 3.
 56 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 3.65 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.90 (d, J=5.0
 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 8.16 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 10.77 (s, 1 H). 分析. C₂₇H₃₃N₅
 O₃ · 0.25 AcOHについての計算値: C, 67.32; H, 6.99; N, 14.28. 実験値: C, 67.31; H,
 7.02; N, 13.92.

【 0 3 1 6】

実施例A(16): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (4 - エチルピリジン - 2 - イル)エチル] - 4 -
 ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] -
 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 1 3 1】

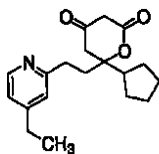


表題化合物を実施例A(4)と同様に製造したが、ここでは6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (4
 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオン (以下の工程
 1から)を6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) -
 エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d
 6) δ: 1.07 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.29 - 1.59 (br m, 8 H), 2.09 (m, 2 H), 2.26 - 2.5
 2 (m, 6 H), 2.66 (m, 4 H), 3.64 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 3.70 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 6
 .97 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 8.24 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8
 .86 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H). 分析. C₂₆H₃₁N₅O₃ · 0.3 AcOHについての計算値: C, 66.
 62; H, 6.77; N, 14.60. 実験値: C, 66.63; H, 6.86; N, 14.24.

【 0 3 1 7】

工程1: 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (4 - エチル - ピリジン - 2 - イル) - エチル] - ジヒド
 ロ - ピラン - 2,4 - ジオン

【化 1 3 2】



表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは2 - プロモ - 4 - エチル - ピリジ
 ンをその実施例の工程6の4 - プロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用い
 た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.41 - 1.82 (br m, 8 H)

10

20

30

40

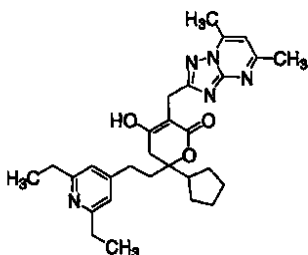
50

, 2.14 (m, 2 H), 2.30 (m, 1 H), 2.63 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 2.75 (m, 2 H), 2.86 (m, 2 H), 3.47 (m, 2 H), 7.01 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H). MS (ESI): 316.10 (M+H)⁺

【 0 3 1 8 】

実施例A(17): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2,6 - ジエチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【 化 1 3 3 】



10

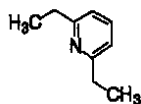
表題化合物を実施例A(9)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの2,6 - ジエチル - ピリジンをその実施例の工程2における2,6 - ビス - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 1.16 (t, J=7.6 Hz, 6 H), 1.40 - 1.72 (br m, 8 H), 2.13 (m, 2 H), 2.41 - 2.67 (m, 14 H), 2.78 (d, J=17.1 Hz, 1 H), 3.70 (d, J=16.4 Hz, 1 H), 3.83 (d, J=16.4 Hz, 1 H), 6.91 (s, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 10.93 (s, 1 H). 分析. C₂₉H₃₇N₅O₃ · 0.5 AcOHについての計算値: C, 67.52; H, 7.37; N, 13.12. 実験値: C, 67.70; H, 7.60; N, 12.91.

20

【 0 3 1 9 】

工程1: 2,6 - ジエチル - ピリジン

【 化 1 3 4 】



ジエチレングリコール(27 mL)に懸濁したNaOH (14.7 g, 0.37 mol)、ヒドラジンモノヒドレート(15 mL)および2,6 - ジアセチルピリジン (6g, 36.8 mmol)の混合物を慎重に120に16時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、そしてH₂Oとエーテルとの間に分配した。このエーテル抽出物を1 N NaOHで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、そして透明油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0% ~ 15% EtOAc)により、生成物を透明油状物として得た(2.9 g, 58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (t, J=7.8 Hz, 3 H), 2.80 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 6.97 (d, J=2.0 Hz, 2 H), 7.51 (t, J=7.6 Hz, 1 H).

30

【 0 3 2 0 】

2,6 - ジエチル - ピリジンも以下のように製造した:

エチルエーテル中のエチルマグネシウムブロミドの溶液[エーテル(500 mL)中のMg (16.5 g, 0.68 mol)およびエチルブロミド (50 mL, 0.68 mol)から製造]を、0 で、N₂雰囲気下、無水エチルエーテル(500 mL)中の2,6 - ジクロロピリジン (50 g, 0.34 mol)およびNiCl₂(dppp) (1.0 g, 2 mol)の混合物に滴下した。添加後、生じた混合物を周囲温度で終夜攪拌し、次いで約3時間、還流加熱した。この懸濁液をクラッシュ・アイス (200 g)に注ぎ、そしてこの混合物をNH₄Clで飽和した。有機層を分離し、そしてこの水相をエーテル(200 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして濃縮し、生成物を得た(41.1g, 89%)。

40

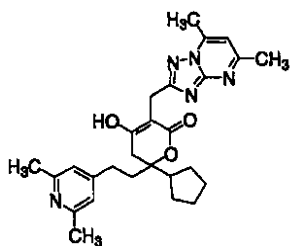
【 0 3 2 1 】

実施例A(18): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2,6 - ジメチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒ

50

ドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 1 3 5】

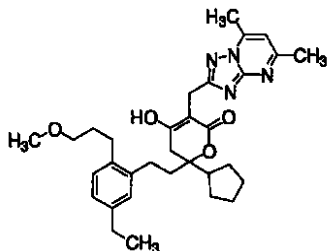


表題化合物を実施例A(9)と同様に製造したが、ここでは2,6 - ルチジン N - オキシドをその実施例の工程3における2,6 - ビス - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ピリジン1 - オキシドの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 1.44 - 1.75 (br m, 8 H), 2.19 (m, 2 H), 2.42 - 2.63 (m, 16 H), 2.85 (d, J=17.7 Hz, 1 H), 3.77 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 3.89 (d, J=16.9 Hz, 1 H), 6.97 (s, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 11.05 (s, 1 H). MS (ESI): 476.20 (M+H)⁺

【 0 3 2 2 】

実施例A(19): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリジン - 2 - イル)メチル] - 6 - {2 - [5 - エチル - 2 - (3 - メトキシプロピル)フェニル]エチル} - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 1 3 6】

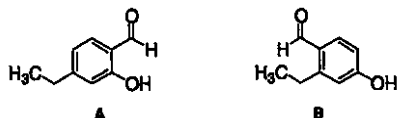


表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程5からのトリフルオロ - メタンスルホン酸5 - エチル - 2 - (3 - メトキシ - プロピル) - フェニルエステルをその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 1.08 (d, J=7.6 Hz, 3 H), 1.40 - 1.73 (br m, 10 H), 1.99 (s, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.40 - 2.57 (m, 11 H), 2.79 (d, J=17.4 Hz, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 3.17 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 3.70 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 3.81 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 6.94 (m, 3 H), 7.01 (s, 1 H), 10.95 (s, 1 H). MS (ESI): 546.72 (M+H)⁺

【 0 3 2 3 】

工程1: 4 - エチル - 2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド(A)および2 - エチル - 4 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド(B)

【化 1 3 7】



塩化チタニウム(IV) (100 mL, 100 mmol, CH₂Cl₂中の1M)、引き続きジクロロメチルメチルエーテル(7.47 mL, 82.5 mmol)を3 - エチルフェノール (6.11g, 50 mmol)の冷0 溶液に添加した。この反応混合物を45分間攪拌した。この混合物を氷に注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして明るいピンク色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(ヘキサン中の0 % ~ 10 % EtOAc)、4 - エチル - 2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド(4.9g, 65 %)、引き続

10

20

30

40

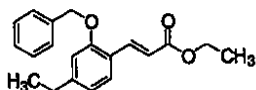
50

き2 - エチル - 4 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド(1.32 g, 18%)を得た。A: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 2.67 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.46 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 9.83 (s, 1 H), 11.05 (s, 1 H). B: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 3.03 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.82 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.77 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H), 10.10 (s, 1 H).

【0324】

工程2: 3 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - エチル - フェニル) - アクリル酸エチルエステル

【化138】



10

炭酸カリウム(8.84 g, 64 mmol)、引き続き臭化ベンジル (3.8 mL, 32 mmol)をDMF (50 mL)中の4 - エチル - 2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド(4.8 g, 32 mmol)の溶液に添加した。この混合物を15時間攪拌し、次いで1N HClとEtOAcとの間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして褐色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(ヘキサン中の0% ~ 10% EtOAc)、黄色油状物として生成物を得た(6.1g, 84%)。

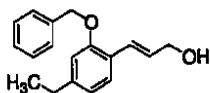
この油状物をTHF (40 mL)に溶解し、そして(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホラン(3.5 g, 9.99 mmol)で処理した。反応物を70 °Cで、5日間加熱した。この反応混合物を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中の0% ~ 15% EtOAc)、生成物を得た(2.93 g, 95%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.32 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 2.63 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H), 4.24 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 6.49 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H), 6.80 (m, 2 H), 7.33 - 7.47 (m, 6 H), 8.05 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H).

20

【0325】

工程3: 3 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - エチル - フェニル) - プロパ - 2 - エン - 1 - オール

【化139】



30

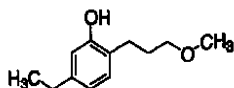
エーテル(7 mL)中に溶解した3 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - エチル - フェニル) - アクリル酸エチルエステル (2.9 g, 9.3 mmol)の溶液を、エーテル(20 mL)中の水素化アルミニウムリチウム(0.89 g, 23.4 mmol)の冷0 °C懸濁液に添加した。この反応混合物を4時間攪拌し、 H_2O (3.6 mL)および15% NaOH (0.9 mL)でクエンチし、次いでエーテルで洗浄するグラスフィットに通して濾過した。濾液を透明油状物に濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0% ~ 30% EtOAc)により精製し、生成物を得た(1.78 g, 71%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 2.62 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H), 4.29 (m, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 6.35 (dt, $J=16.2, 7.6$ Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.80 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H), 7.32 - 7.45 (m, 6 H).

40

【0326】

工程4: 5 - エチル - 2 - (3 - メトキシ - プロピル) - フェノール

【化140】



水酸化カリウム(1.17 g, 20.9 mmol)、引き続きヨウ化メチル(0.5 mL, 7.8 mmol)を、DMSO (20 mL)中の3 - (2 - ベンジルオキシ - 4 - エチル - フェニル) - プロパ - 2 - エン - 1 - オール (1.4 g, 5.2 mmol)の溶液に添加した。この混合物を15時間攪拌し、次いで1N HClとEtOAcとの間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして褐

50

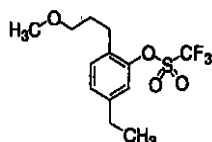
色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(ヘキサン中の0% ~ 30% EtOAc)、透明油状物を得た(1.0 g, 68%)。

この油状物をEtOH (10 mL)中に溶解し、そしてPd(OH)₂ (0.25g, 20wt%, Degussaタイプ)で処理した。この混合物を水素のバルーン下で6時間撹拌した。この反応混合物をEtOAcで洗浄するセライトのパッドに通して濾過した。この濾液を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物を得た(0.48g, 65%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.87 (m, 2 H), 2.58 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 2.69 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 3.37 (t, J=5.8 Hz, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 6.70 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.98 (m, 2 H)。

【0327】

工程5: トリフルオロメタンスルホン酸5-エチル-2-(3-メトキシプロピル)-フェニルエステル

【化141】

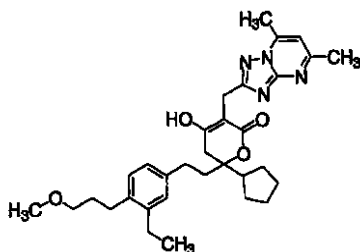


トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.47 mL, 2.8 mmol)、引き続きトリエチルアミン (0.42 mL, 3 mmol)を5-エチル-2-(3-メトキシプロピル)-フェノール (0.45 g, 2.3 mmol)の冷0 溶液に添加した。反応物を1時間撹拌し、次いで室温に温めた。反応物を1 N HClとEtOAcとの間に分配した。有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして黒色油状物に濃縮した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.89 (m, 2 H), 2.65 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 2.75 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.40 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 7.14 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1 H)。

【0328】

実施例A(20): 6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-{2-[3-エチル-4-(3-メトキシプロピル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

【化142】

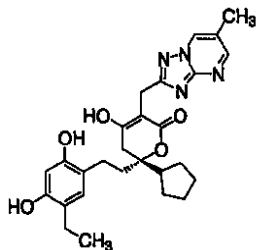


表題化合物を実施例A(19)と同様に製造したが、ここでは実施例A(19)の工程1からの2-エチル-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒドをその実施例の工程2における4-エチル-2-ヒドロキシ-ベンズアルデヒドの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.97 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.28 - 1.60 (br m, 10 H), 1.98 (m, 2 H), 2.31 - 2.45 (m, 14 H), 2.66 (d, J=17.7 Hz, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 3.23 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 3.58 (d, J=16.9 Hz, 1 H), 3.71 (d, J=16.9 Hz, 1 H), 6.88 (m, 4 H), 10.98 (s, 1 H). MS (ESI): 547.20 (M+H)⁺

【0329】

実施例A(21): (6R)-6-シクロペンチル-6-[2-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシフェニル)エチル]-4-ヒドロキシ-3-[(6-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

【化 1 4 3】

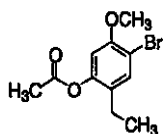


三ホウ化ホウ素(0.82 mL, CH_2Cl_2 中の1M)を CH_2Cl_2 (5 mL)中に溶解した6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - フェニル) - エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - (6 - メチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イルメチル) - 5,6 - ジヒドロ - ピラン - 2 - オン (70 mg, 0.14 mmol, 以下の工程3から)の冷 - 78 溶液に添加した。反応物を15時間撹拌した。1 N HClを添加し、そして反応物を10分間撹拌した。この混合物をEtOAc中の10% MeOHで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして褐色固体残留物に濃縮した。分取HPLCによる精製により、褐色固体として生成物を得た(27 mg, 40%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.04 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.40 - 1.75 (br m, 8 H), 1.98 (m, 2 H), 2.37 - 2.45 (m, 8 H), 2.57 (d, $J=17.4$ Hz, 1 H), 2.74 (d, $J=17.4$ Hz, 1 H), 3.78 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H), 3.79 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.84 (m, 3 H), 10.90 (s, 1 H). MS (ESI): 492.55 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【 0 3 3 0】

工程1: 酢酸4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - フェニルエステル

【化 1 4 4】

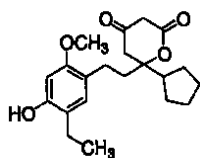


表題化合物を実施例A(22)の工程4と同様に製造したが、ここではヨウ化メチルをその実施例の工程1のヨウ化エチルの代わりに用いた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.16 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 2.45 (q, $J=7.4$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 6.59 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H).

【 0 3 3 1】

工程2: 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオン

【化 1 4 5】



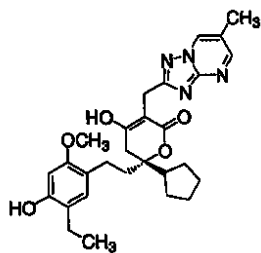
表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは酢酸4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - フェニルエステルをその実施例の工程6の4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.41 - 1.86 (m, 9 H), 1.94 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 2.52 (m, 3 H), 2.62 (m, 1 H), 2.73 (d, $J=16.4$ Hz, 1 H), 2.78 (d, $J=16.4$ Hz, 1 H), 3.41 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 4.58 (s, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H).

【 0 3 3 2】

工程3: 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - フェニル) - エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - (6 - メチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン

- 2 - イルメチル) - 5,6 - ジヒドロ - ピラン - 2 - オン

【化 1 4 6】



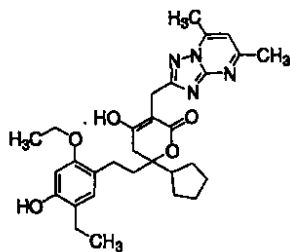
ラセミ6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - フェニル) - エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - (6 - メチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イルメチル) - 5,6 - ジヒドロ - ピラン - 2 - オンを実施例A(4)と同様に製造したが、ここでは上記工程2からの6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンを6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル)エチル]ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4 (3H) - ジオンの代わりに用いた。

表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AS - H, 140 bar, 40% MeOH)を用いて、ラセミ6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシ - フェニル) - エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - (6 - メチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イルメチル) - 5,6 - ジヒドロ - ピラン - 2 - オンから分離した。(5.65分保持時間). ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ : 1.10 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.44 - 1.76 (br m, 8 H), 2.04 (m, 2 H), 2.41 - 2.62 (m, 9 H), 2.81 (d, $J=17.4$ Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.79 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H), 3.85 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 10.95 (s, 1 H).

【 0 3 3 3】

実施例A(22): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフェニル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 1 4 7】



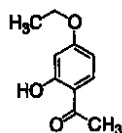
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程4からの酢酸4 - プロモ - 5 - エトキシ - 2 - エチル - フェニルエステルをその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用いた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ : 0.80 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.03 (t, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.24 - 1.52 (br m, 8 H), 1.70 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 2.12 - 2.32 (m, 11 H), 2.37 (d, $J=17.4$ Hz, 1 H), 2.55 (d, $J=17.4$ Hz, 1 H), 3.51 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H), 3.61 (m, 3 H), 6.13 (s, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 10.61 (s, 1 H).

MS (ESI): 536.20 (M+H) $^+$

【 0 3 3 4】

工程1: 1 - (4 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - エタノン

【化 1 4 8】

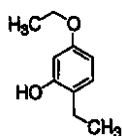


炭酸カリウム(13.6 g, 99 mmol)、引き続きヨウ化エチル(2.4 mL, 29.6 mmol)をDMF (50 mL)中の2',4'-ジヒドロキシアセトフェノン (5 g, 33 mmol)の溶液に添加した。この混合物を4時間攪拌し、次いでH₂OとEtOAcとの間に分配した。有機層を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして透明油状物に濃縮した。カラムクロマトグラフィーによる精製により、白色固体として生成物を得た(3.7g, 63%)。¹H NMR (400 MHz, C 10
DCI₃): δ 1.43 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 4.07 (d, J=7.1 Hz, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 6.43 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 12.74 (s, 1 H).

【 0 3 3 5】

工程2: 5 - エトキシ - 2 - エチル - フェノール

【化 1 4 9】

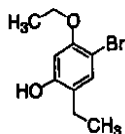


1 - (4 - エトキシ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - エタノンをMeOH (40 mL)中に溶解し、1 20
0 wt % Pd/C (1.4g, Degussaタイプ)で処理し、そしてH₂のバルーン下で24時間攪拌した。この反応混合物をEtOAcで洗浄するセライトのパッドに通して濾過した。濾液を濃縮し、生成物を油状物として得た(3.12 g, 97%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.39 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 2.56 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 3.98 (d, J=7.1 Hz, 2 H), 4.79 (s, 1 H), 6.37 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 6.44 (dd, J=8.3, 2.5 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1 H).

【 0 3 3 6】

工程3: 4 - ブロモ - 5 - エトキシ - 2 - エチル - フェノール

【化 1 5 0】

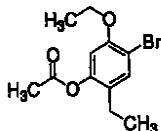


CHCl₃ (60 mL)中のテトラブチル三臭化アンモニウム(9.9 g, 20.5 mmol)の溶液をCHCl₃ (90 mL)中に溶解した5 - エトキシ - 2 - エチル - フェノール (3.1 g, 18.6 mmol)の攪拌溶液に添加した。この反応混合物を30分間攪拌し、次いでチオ硫酸ナトリウム (30 mL)の5%溶液でクエンチした。この二相混合物を30分間攪拌し、次いでこの層を分離した。有機層を1 N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして赤色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(ヘキサン中の0% ~ 15% EtOAc)、油状物として生成物を得た(2.6 g, 58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (t, 40
J=7.6 Hz, 3 H), 1.44 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 2.53 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 4.03 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.85 (s, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H).

【 0 3 3 7】

工程4: 酢酸4 - ブロモ - 5 - エトキシ - 2 - エチル - フェニルエステル

【化 1 5 1】



塩化アセチル(0.91 mL, 12.8 mmol)、引き続きトリエチルアミン (1.8 mL, 12.8 mmol)

10

20

30

40

50

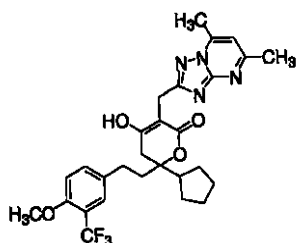
を CH_2Cl_2 (20 mL)中に溶解した4 - ブロモ - 5 - エトキシ - 2 - エチル - フェノール (2.6 g, 10.7 mmol)の攪拌溶液に添加した。反応物を45分間攪拌し、次いで1N HClとEtOAcとの間に分配した。有機層を飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(EtOAcへキサン中の0% ~ 20%)、生成物を透明油状物として得た(1.64 g, 53%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.16 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.45 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.45 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H), 4.05 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 6.58 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H)。

【0338】

実施例A(23): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - {2 - [4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチル} - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

10

【化152】



表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル)アニソールをその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロボキシ - ベンゼンの代わりに用いた。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.19 - 1.51 (br m, 8 H), 1.93 (m, 2 H), 2.21 - 2.46 (m, 10 H), 2.60 (d, $J=17.4$ Hz, 1 H), 3.53 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H), 3.64 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 6.87 (s, 1 H), 7.00 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=17.4$ Hz, 1 H), 10.76 (s, 1 H). MS (ESI): 545.10 (M+H)⁺

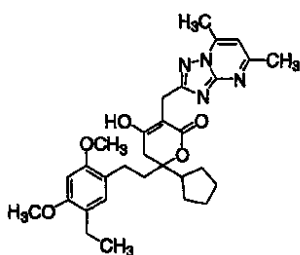
20

【0339】

実施例A(24): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エチル - 2,4 - ジメトキシフェニル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

30

【化153】



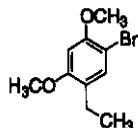
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの1 - ブロモ - 5 - エチル - 2,4 - ジメトキシ - ベンゼンをその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロボキシ - ベンゼンの代わりに用いた。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.82 (d, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.22 - 1.52 (br m, 8 H), 1.72 (m, 1 H), 1.88 (m, 1 H), 2.20 - 2.40 (m, 12 H), 2.56 (d, $J=17.9$ Hz, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.52 (d, $J=18.1$ Hz, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.61 (d, $J=18.1$ Hz, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 10.70 (s, 1 H). MS (ESI): 535.20 (M+H)⁺

40

【0340】

工程1: 1 - ブロモ - 5 - エチル - 2,4 - ジメトキシ - ベンゼン

【化 1 5 4】



CHCl₃ (100 mL) 中のテトラブチル三臭化アンモニウム (15.4 g, 31.8 mmol) の溶液を CHCl₃ (50 mL) 中に溶解された 4 - エチルレゾルシノール (4 g, 29 mmol) の攪拌溶液に添加した。この反応混合物を 2 時間攪拌し、次いでチオ硫酸ナトリウムの 5% 溶液 (30 mL) でクエンチした。この二相混合物を 30 分間攪拌し、次いでこの層を分離した。有機層を 1N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして黄色油状物に濃縮した。

10

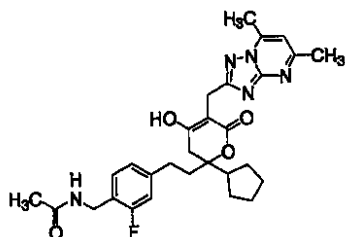
この油状物を DMF (60 mL) に溶解し、そして K₂CO₃ (12.7 g, 92 mmol)、引き続きヨウ化メチル (2.9 mL, 46 mmol) で処理した。この混合物を 15 時間攪拌し、次いで H₂O と EtOAc との間に分配した。有機層を 1 N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして暗赤色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により (ヘキサン中の 0% ~ 10% EtOAc)、黄色油状物として生成物を得た (2.8 g, 39%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 2.54 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.46 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H)。

【 0 3 4 1】

実施例 A(25): N - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキシ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} エチル) - 2 - フルオロベンジル]アセトアミド

20

【化 1 5 5】



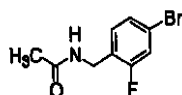
表題化合物を実施例 A(1) と同様に製造したが、ここでは 4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル)アニソールをその実施例の工程 4 の 1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 1.38 - 1.69 (br m, 8 H), 1.86 (s, 3 H), 2.12 (m, 2 H), 2.39 - 2.63 (m, 10 H), 2.77 (d, J=17.2 Hz, 1 H), 3.71 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 3.83 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 4.23 (d, J=5.8 Hz, 2 H), 7.04 (m, 3 H), 7.21 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 8.29 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 10.99 (s, 1 H). MS (ESI): 536.20 (M+H)⁺

30

【 0 3 4 2】

工程 1: N - (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - ベンジル) - アセトアミド

【化 1 5 6】



40

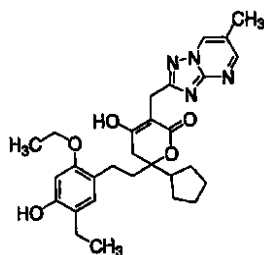
塩化アセチル (0.7 mL, 9.9 mmol)、引き続きトリエチルアミン (2.8 mL, 19.9 mmol) を CH₂Cl₂ (20 mL) 中の 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンジルアミンヒドロクロリド (2g, 8.3 mmol) の懸濁液に添加した。この混合物を 90 分間攪拌し、次いで 1 N HCl と EtOAc との間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、そして濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により (ヘキサン中の 0% ~ 60% EtOAc) により、生成物を透明油状物として得た (1.5 g, 74%)。MS (ESI): 246.10, 248.10 (M+H)⁺

【 0 3 4 3】

実施例 A(26): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフ

50

エニル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン
【化 1 5 7】



10

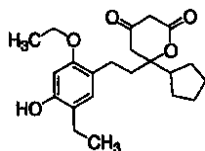
表題化合物を実施例A(4)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンを6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 1.08 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.32 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 1.46 - 1.77 (br m, 8 H), 2.03 (m, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 2.44 - 2.56 (m, 6 H), 2.80 (d, J=17.2 Hz, 1 H), 3.78 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 3.83 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 3.91 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 10.98 (s, 1 H). 分析. C₂₉H₃₆N₄O₅ · 0.25 H₂Oについての計算値: C, 66.33; H, 7.01; N, 10.67. 実験値: C, 66.57; H, 7.07; N, 10.28.

20

【 0 3 4 4】

工程1: 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオン

【化 1 5 8】



30

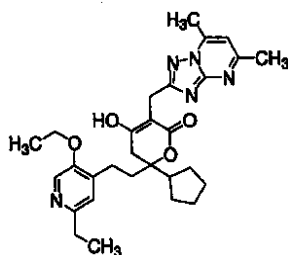
表題化合物を実施例A(1)の工程5と同様に製造したが、ここでは実施例A(22)の工程4からの酢酸4 - ブロモ - 5 - エトキシ - 2 - エチル - フェニルエステルを実施例A(1)の工程4における1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.38 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 1.62 - 1.85 (br m, 9 H), 1.98 (m, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 2.51 (m, 3 H), 2.62 (m, 1 H), 2.73 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 2.78 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 3.42 (m, 2 H), 3.95 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 4.98 (br s, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H).

【 0 3 4 5】

実施例A(27): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

40

【化 1 5 9】



50

表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチル - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンを6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。

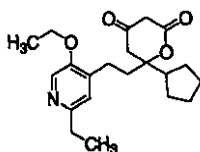
^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ : 1.19 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.31 (t, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.40 - 1.78 (br m, 8 H), 2.03 - 2.17 (m, 2 H), 2.48 - 2.72 (m, 12 H), 2.85 (d, $J=17.4$ Hz, 1 H), 3.76 (d, $J=16.4$ Hz, 1 H), 3.87 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H), 4.08 (m, 2 H), 7.09 (m, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 10.96 (s, 1 H). MS (ESI): 520.20 (M+H) $^+$

【0346】

工程1: 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチル - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオン

10

【化160】



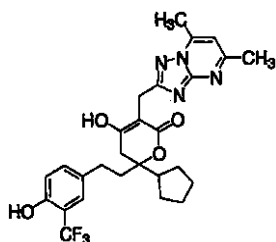
表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここではヨウ化エチルをその実施例の工程1のヨウ化メチルの代わりに用いた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.26 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.43 (t, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.50 - 2.05 (br m, 9 H), 2.34 (m, 2 H), 2.62 - 2.77 (m, 6 H), 3.44 (m, 2 H), 4.11 (q, $J=6.8$ Hz, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H).

20

【0347】

実施例A(28): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - {2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル]エチル} - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化161】



30

表題化合物を実施例A(22)と同様に製造したが、ここでは2 - ヒドロキシベンゾトリフルオリドをその実施例の工程3における5 - エトキシ - 2 - エチル - フェノールの代わりに用いた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ : 1.39 - 1.71 (br m, 8 H), 2.09 (m, 2 H), 2.39 - 2.60 (m, 10 H), 2.77 (d, $J=17.7$ Hz, 1 H), 3.71 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H), 3.83 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.38 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H), 10.29 (s, 1 H), 10.95 (s, 1 H). 分析. $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_3$ (1.0 AcOH) についての計算値: C, 58.87; H, 5.63; N, 9.49. 実験値: C, 59.13; H, 5.89; N, 9.44.

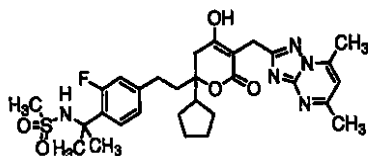
40

【0348】

実施例A(29): N - {1 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 1 - メチルエチル}メタン

スルホンアミド

【化 1 6 2】



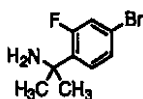
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程2からのN-[1-(4-
 ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-1-メチル-エチル]-メタンスルホンアミドをその実
 施例の1-ベンジルオキシ-2-エチル-4-ヨード-5-プロポキシ-ベンゼンの代わりに
 用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.31 - 1.41 (m, 1 H) 1.54 (s, 3 H) 1.55
 - 1.70 (m, 5 H) 1.73 (s, 6 H) 1.98 (dd, J=9.98, 7.16 Hz, 2 H) 2.29 - 2.39 (m, 1 H
) 2.55 - 2.69 (m, 9 H) 2.73 - 2.81 (m, 4 H) 4.05 (s, 2 H) 5.03 (s, 1 H) 6.84 (t, J
 =6.69 Hz, 2 H) 6.90 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=16.77 Hz, 1 H). MS (ESI): 600
 (M+H)⁺.

10

【 0 3 4 9】

工程1: 1-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-1-メチル-エチルアミン

【化 1 6 3】



20

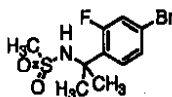
CeCl₃ · 7H₂O (29.7g, 80 mmol)を2時間、真空下、150 °Cで脱水した。0 °Cに冷却後、THF
 (無水, 640 mL)を添加し、そしてこの懸濁液を2時間、室温で撹拌した。この懸濁液を -
 78 °Cに冷却し、そしてMeLi (ジエチルエーテル中の1.6M, 50 mL)を添加した。この混合物
 を30分間撹拌し、次いで4-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリル(4g, 20 mmol)を添加し
 、そしてその温度で5時間撹拌した。温度を0 °Cにあげ、濃NH₄OH (50 mL)をゆっくり添加
 し、そしてこの懸濁液をCeliteに通して濾過した。水層を1N HCl (aq)で酸性にし、そし
 て酢酸エチルで洗浄した。水層を3N NaOH (aq)で塩基性にし、そしてジクロロメタンで抽
 出した。合成及び後処理(work up)を繰り返し、そしてロットを合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄
)、濾過し、そして真空濃縮し、無色油状物を得た(1.25g, 14%)。¹H NMR (300 MHz, CDC
 l₃): δ ppm 1.51 (s, 6 H) 1.66 (s, 2 H) 7.17 - 7.24 (m, 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H)

30

【 0 3 5 0】

工程2: N-[1-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-1-メチル-エチル]-メタンスル
 ホンアミド

【化 1 6 4】



室温のジクロロメタン (10 mL)中の 1-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-1-メ
 チル-エチルアミン(1.2g, 5.4 mmol)およびトリエチルアミン (900 μL, 6.5 mmol)に、
 メタンスルホニルクロリド (500 μL, 6.5 mmol)を添加した。この溶液を16時間撹拌し、1
 N HCl(aq)で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム、次
 いで飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、そしてオフホワイト固体
 に真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 40% 酢酸エチル/ヘキサン)によ
 り、白色固体を得た(950 mg, 57%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.76 (s, 6 H)
 2.74 (s, 3 H) 4.88 (s, 1 H) 7.24 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 7.27 - 7.30 (m, 2 H)

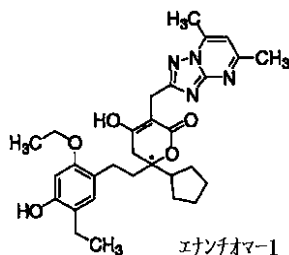
40

【 0 3 5 1】

実施例A(30): 6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリ
 ミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(2-エトキシ-5-エチル-4-ヒドロキシフェニル)
 エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オンのエナンチオマー1

50

【化 1 6 5】



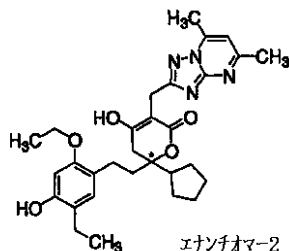
表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AS - H, 115 bar, 55% MeOH)を用いて、ラセミ
6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イ
ル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフェニル)エチル] - 4 - ヒ
ドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (120 mg, 実施例A(22))から分離した。
(47 mg, 1.89分保持時間, 100% ee)

10

【 0 3 5 2】

実施例A(31): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリ
ミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフェニル)
エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー-2

【化 1 6 6】



20

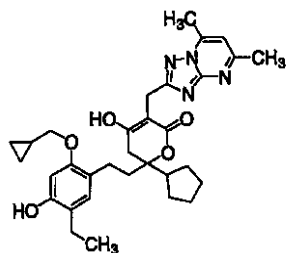
表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AS - H, 115 bar, 55% MeOH)を用いて、ラセミ
6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イ
ル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフェニル)エチル] - 4 - ヒ
ドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (120 mg, 実施例A(22))から分離した。
(43 mg, 3.429分保持時間, 99% ee)

30

【 0 3 5 3】

実施例A(32): 6 - シクロペンチル - 6 - {2 - [2 - (シクロプロピルメトキシ) - 5 - エチル
- 4 - ヒドロキシフェニル]エチル} - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピ
リミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 1 6 7】



40

表題化合物を実施例A(22)と同様に製造したが、ここでは(プロモメチル) - シクロプロ
パンをその実施例の工程1のヨウ化エチルの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆
) δ: 0.02 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 0.28 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 0.75 (t, J=7.6 Hz, 3 H),
0.80 (m, 1 H), 1.18 - 1.51 (br m, 8 H), 1.72 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 2.09 - 2.52
(m, 13 H), 3.41 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 3.47 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 3.55 (d, J=15.9 H

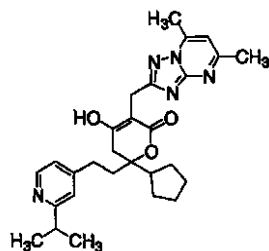
50

z, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 10.56 (s, 1 H). MS (ESI): 561.25 (M+H)⁺

【0354】

実施例A(33): 6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-[2-(2-イソプロピルピリジン-4-イル)エチル]-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

【化168】



10

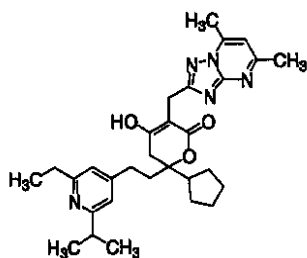
表題化合物を実施例A(10)と同様に製造したが、ここでは2-イソプロピルピリジンをその実施例の工程2における2,6-ビス-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.10 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 1.28-1.59 (br m, 8 H), 2.03 (m, 2 H), 2.31-2.54 (m, 10 H), 2.67 (d, J=17.4 Hz, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 3.60 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.01 (s, 2 H), 8.25 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 10.85 (s, 1 H).

分析. C₂₈H₃₅N₅O₃ · 0.7EtOAcについての計算値: C, 67.10; H, 7.42; N, 12.70. 実験値: C, 67.24; H, 7.61; N, 12.68.

【0355】

実施例A(34): 6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(2-エチル-6-イソプロピルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

【化169】



30

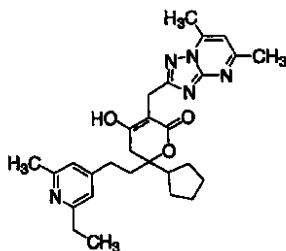
表題化合物を実施例A(9)と同様に製造したが、ここでは2-エチル-6-イソプロピルピリジンをその実施例の工程2における2,6-ビス-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.03 (m, 9 H), 1.24-1.55 (br m, 8 H), 2.00 (m, 2 H), 2.28-2.55 (m, 12 H), 2.63 (d, J=17.4 Hz, 1 H), 2.79 (m, 1 H), 3.57 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 3.69 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 6.77 (s, 2 H), 6.91 (s, 1 H), 10.79 (s, 1 H). 分析. C₃₀H₃₉N₅O₃ · 0.5AcOHについての計算値: C, 67.98; H, 7.55; N, 12.79. 実験値: C, 68.01; H, 7.74; N, 12.77.

【0356】

実施例A(35): 6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-[2-(2-エチル-6-メチルピリジン-4-イル)エチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

40

【化 1 7 0】



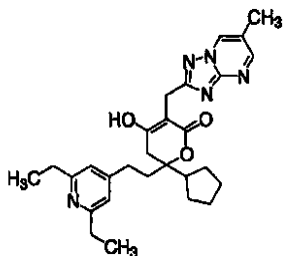
表題化合物を実施例A(9)と同様に製造したが、ここでは2 - エチル - 6 - メチルピリジンをその実施例の工程2における2,6 - ビス - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 0.93 (d, J=7.3 Hz, 3 H), 1.18 - 1.47 (br m, 8 H), 1.90 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.23 - 2.46 (m, 12 H), 2.56 (d, J=16.9 Hz, 1 H), 3.48 (d, J=16.4 Hz, 1 H), 3.61 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 10.67 (s, 1 H). MS (ESI): 490.20 (M+H)⁺

10

【 0 3 5 7】

実施例A(36): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2,6 - ジエチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 1 7 1】



20

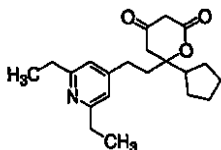
表題化合物を実施例A(4)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンを6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 0.93 (d, J=7.3 Hz, 6 H), 1.11 - 1.46 (br m, 8 H), 1.87 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.21 - 2.33 (m, 4 H), 2.41 (d, J=7.6 Hz, 4 H), 2.55 (d, J=17.7 Hz, 1 H), 3.48 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 3.58 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 6.68 (s, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 10.67 (s, 1 H). 分析. C₂₈H₃₅N₅O₃ · 0.5AcOHについての計算値: C, 67.03; H, 7.18; N, 13.48. 実験値: C, 67.09; H, 7.25; N, 13.41.

30

【 0 3 5 8】

工程1: 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2,6 - ジエチル - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオン

【化 1 7 2】



40

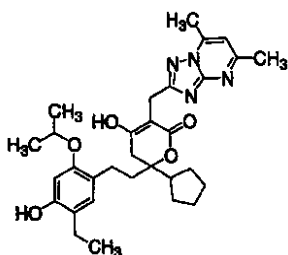
表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは実施例A(17)の工程1からの2,6 - ジエチル - ピリジンを実施例A(2)の工程6における4 - プロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.28 (t, J=7.6 Hz, 6 H), 1.45 - 1.78 (br m, 10 H), 1.96 (m, 1 H), 2.28 (m, 2 H), 2.65 (m, 2 H), 2.79 (q, J=7.6 Hz, 4 H), 3.45 (m, 2 H), 6.81 (s, 2 H).

50

【 0 3 5 9 】

実施例A(37): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロポキシフェニル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【 化 1 7 3 】



10

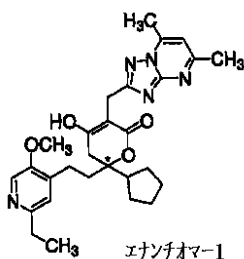
表題化合物を実施例A(22)と同様に製造したが、ここでは2 - ヨードプロパンをその実施例の工程1のヨウ化エチルの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 1.06 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.23 (t, J=6.1 Hz, 3 H), 1.28 (t, J=6.1 Hz, 3 H), 1.46 - 1.95 (br m, 8 H), 1.95 (m, 1 H), 2.11 (m, 1 H), 2.39 - 2.64 (m, 12 H), 2.80 (d, J=17.4 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 3.85 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 4.40 (m, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 10.95 (s, 1 H). 分析. C₃₁H₄₀N₄O₅ · 0.3EtOAcについての計算値: C, 67.25; H, 7.43; N, 9.74. 実験値: C, 67.00; H, 7.44; N, 9.72.

20

【 0 3 6 0 】

実施例A(38): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー1

【 化 1 7 4 】



30

表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AD - H, 140 bar, 35% MeOH)を用いて、ラセミ6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (75 mg, 実施例A(3))から分離した。(21 mg, 3.758分保持時間, 100% ee)

【 0 3 6 1 】

実施例A(39): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー2

40

【化 1 7 5】

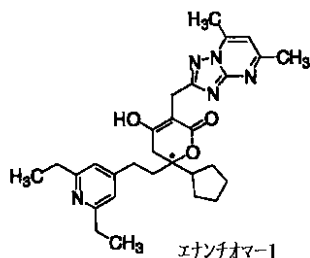


表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AD - H, 140 bar, 35% MeOH)を用いて、ラセミ 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (75 mg, 実施例A(3))から分離した。(21 mg, 6.142分保持時間, 100% ee)

【 0 3 6 2】

実施例A(40): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2,6 - ジエチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー-1

【化 1 7 6】

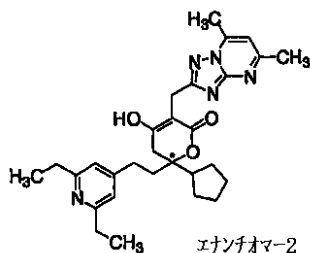


表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AD - H, 140 bar, 35% MeOH)を用いて、ラセミ 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2,6 - ジエチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (60 mg, 実施例A(17))から分離した。(12 mg, 3.23分保持時間, 100% ee)

【 0 3 6 3】

実施例A(41): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2,6 - ジエチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー-2

【化 1 7 7】

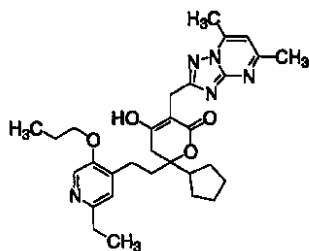


表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AD - H, 140 bar, 35% MeOH)を用いて、ラセミ 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2,6 - ジエチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (60 mg, 実施例A(17)) から分離した。(9 mg, 6.46分保持時間, 100% ee)

【 0 3 6 4 】

実施例A(42): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロポキシピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【 化 1 7 8 】



10

表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロポキシ - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンを6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。

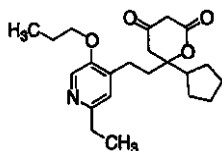
^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ : 1.06 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.26 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.51 - 1.87 (br m, 10 H), 2.25 (m, 2 H), 2.52 - 2.91 (m, 13 H), 3.84 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H), 3.94 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H), 4.06 (t, $J=6.3$ Hz, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 10.96 (s, 1 H), 12.02 (s, 1 H). 分析. $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ についての計算値: C, 65.74; H, 7.47; N, 12.78. 実験値: C, 65.68; H, 7.27; N, 12.80.

20

【 0 3 6 5 】

工程1: 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロポキシ - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオン

【 化 1 7 9 】



30

表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは1 - ヨードプロパンをその実施例の工程1のヨウ化メチルの代わりに用いた。

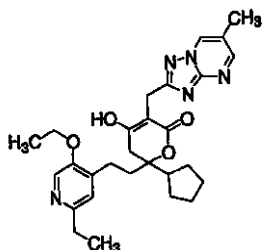
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.05 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.26 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.45 - 1.99 (br m, 12 H), 2.33 (m, 1 H), 2.62 - 2.76 (m, 6 H), 3.43 (s, 2 H), 3.99 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H). 分析. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ についての計算値: C, 70.07; H, 8.39; N, 3.71. 実験値: C, 70.10; H, 8.36; N, 3.34.

【 0 3 6 6 】

実施例A(43): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

40

【 化 1 8 0 】



表題化合物を実施例A(4)と同様に製造したが、ここでは実施例A(27)の工程1からの6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチル - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - ジ

50

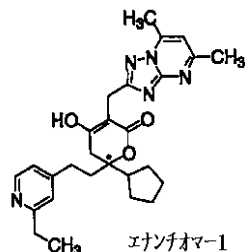
ヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンを6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ : 1.21 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.34 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.42 - 1.79 (br m, 8 H), 2.09 (m, 2 H), 2.41 - 2.85 (m, 10 H), 3.78 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H), 3.85 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H), 4.11 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 10.94 (s, 1 H). MS (ESI): 506.20 ($M+H$) $^+$

【0367】

実施例A(44): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー1

【化181】

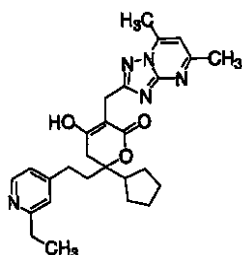


表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AS - H, 100 bar, 60% MeOH)を用いて、ラセミ 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (60 mg, 以下の工程1から)から分離した。(28 mg, 1.48分保持時間, 100% ee)

【0368】

工程1: 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化182】

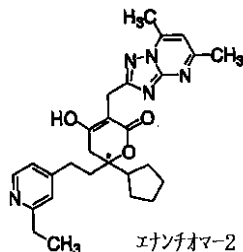


表題化合物を実施例A(9)と同様に製造したが、ここでは2 - エチルピリジンをその実施例の工程2における2,6 - ビス - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ピリジンの代わりに用いた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6) δ : 1.24 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.44 - 1.75 (br m, 8 H), 2.2 (m, 2 H), 2.50 - 2.86 (m, 13 H), 3.76 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H), 3.89 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 7.18 (s, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 11.12 (s, 1 H). MS (ESI): 476.25 ($M+H$) $^+$

【0369】

実施例A(45): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー2

【化 1 8 3】

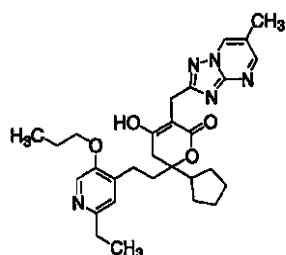


表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AS - H, 100 bar, 60% MeOH)を用いて、ラセミ 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (60 mg, 実施例A(44)の工程1から)から分離した。(21 mg, 1.83分保持時間, 98.4% ee)

【 0 3 7 0】

実施例A(46): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロボキシピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 1 8 4】

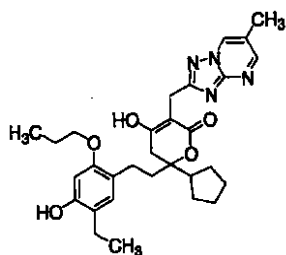


表題化合物を実施例A(4)と同様に製造したが、ここでは実施例A(42)の工程1からの6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロボキシ - ピリジン - 4 - イル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンを6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル)エチル]ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 1.20 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.40 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.61 - 1.96 (br m, 10 H), 2.29 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.60 - 2.90 (m, 6 H), 3.02 (d, J=17.4 Hz, 1 H), 3.97 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 4.04 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 4.20 (d, J=6.3 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 11.16 (s, 1 H). MS (ESI): 520.20 (M+H)⁺

【 0 3 7 1】

実施例A(47): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロボキシフェニル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 1 8 5】



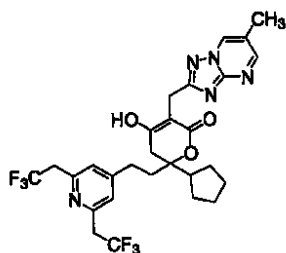
表題化合物を実施例A(4)と同様に製造したが、ここでは以下の実施例A(1)の工程5から

の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンを6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル)エチル]ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 0.85(t, J=7.3 Hz, 3 H), 0.92 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.27 - 1.60 (m, 10 H), 1.88 (m, 2 H), 2.25 - 2.44 (m, 9 H), 2.64 (d, J=17.7 Hz, 1 H), 3.66 (m, 4 H), 6.27 (s, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 10.82 (s, 1 H). 分析. C₃₀H₃₈N₄O₅ · 0.3H₂Oについての計算値: C, 66.72; H, 7.20; N, 10.37. 実験値: C, 66.55; H, 7.14; N, 10.39.

【0372】

実施例A(48): 6 - {2 - [2,6 - ビス(2,2,2 - トリフルオロエチル)ピリジン - 4 - イル]エチル} - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化186】

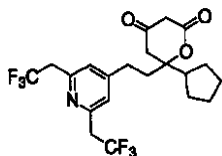


表題化合物を実施例A(4)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンを6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル)エチル]ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 1.21 - 1.56 (br m, 8 H), 1.93 (m, 1 H), 2.08 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.24 - 2.58 (m, 4 H), 2.67 (d, J=14.6 Hz, 1 H), 3.56 - 3.72 (m, 6 H), 7.26 (s, 2 H), 8.53 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 10.83 (s, 1 H). MS (ESI): 598.10 (M+H)⁺

【0373】

工程1: 6 - {2 - [2,6 - ビス - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ピリジン - 4 - イル] - エチル} - 6 - シクロペンチル - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオン

【化187】



表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは実施例A(9)の工程5からの4 - ブロモ - 2,6 - ビス - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ピリジンをその実施例の工程6の4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.41 - 1.75 (br m, 8 H), 1.96 (m, 2 H), 2.28 (m, 1 H), 2.70 (m, 4 H), 3.44 - 3.61 (m, 6 H), 7.10 (s, 2 H).

【0374】

実施例A(49): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - プロポキシフェニル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

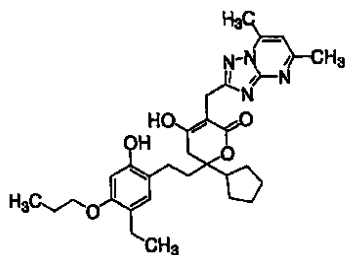
10

20

30

40

【化 1 8 8】



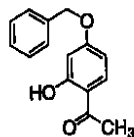
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程3からの6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンを6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.01 (m, 6 H), 1.42 - 1.77 (m, 10 H), 1.95 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 2.39 - 2.82 (m, 13 H), 3.70 - 3.84 (m, 4 H), 6.38 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 10.13 (s, 1 H). MS (ESI): 549.20 (M + H)⁺

10

【 0 3 7 5】

工程1: 1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - エタノン

【化 1 8 9】



20

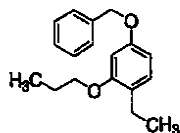
炭酸カリウム(54 g, 0.39 mol)、引き続き臭化ベンジル (13.9 mL, 0.12 mol)をDMF (180mL) 中の2',4' - ジヒドロキシアセトフェノン (20 g, 0.13 mol)の溶液に添加した。この混合物を5時間攪拌し、次いでH₂OとEtOAcとの間に分配した。有機層を飽和NaHCO₃、1N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして透明油状物に濃縮した(23.7g, 81%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.56 (s, 3 H), 5.02 (s, 2 H), 6.51 (m, 2 H), 7.33 - 7.43 (m, 5 H), 7.64 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 12.73 (s, 1 H).

30

【 0 3 7 6】

工程2: 4 - ベンジルオキシ - 1 - エチル - 2 - プロポキシ - ベンゼン

【化 1 9 0】



炭酸カリウム(5.14 g, 12.4 mmol)、引き続き1 - ヨードプロパン (1.33 mL, 13.6 mmol)をDMF (30mL) 中の1 - (4 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - エタノン (3 g, 12.4 mmol)の溶液に添加した。この混合物を15時間攪拌し、次いでH₂OとEtOAcとの間に分配した。有機層を1 N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そしてピンク色の油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(EtOAcヘキサン中の0% ~ 20%)により、白色固体を得た(3.5g, 99%)。

40

この固体をトリエチレングリコール(15 mL)に懸濁し、そしてNaOH (1.23 g, 31 mmol)、引き続きヒドラジンモノヒドレート(1.79 mL, 37 mmol)で処理した。この混合物を160℃に16時間加熱した。この反応混合物を1 N HClに注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。この有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして透明油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(ヘキサン中の0% ~ 10% EtOAc)、透明油状物として表題化合物を得た(2.5g, 76%)。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.04 (t

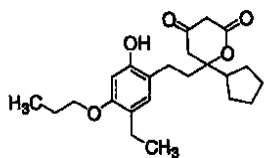
50

, J=7.3 Hz, 3 H), 1.16 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.80 (m, 2 H), 2.58 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 3.88 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 5.03 (s, 2 H), 6.48 (dd, J=8.1, 2.5 Hz, 1 H), 6.51 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.30 - 7.44 (m, 5 H).

【 0 3 7 7 】

工程3: 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオン

【 化 1 9 1 】



10

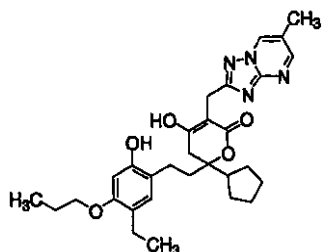
表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは4 - ベンジルオキシ - 1 - エチル - 2 - プロポキシ - ベンゼンをその実施例の工程3における2 - ベンジルオキシ - 1 - エチル - 4 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.03 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.18 (m, 6 H), 1.43 - 2.05 (m, 10 H), 2.50 - 2.82 (m, 6 H), 3.44 (m, 2 H), 3.84 (m, 2 H), 4.90 (s, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H).

【 0 3 7 8 】

実施例A(50): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 2 - ヒドロキシ - 4 - プロポキシフェニル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

20

【 化 1 9 2 】



30

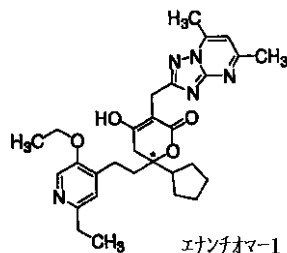
表題化合物を実施例A(4)と同様に製造したが、ここでは実施例A(49)の工程3からの6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンを6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - メトキシピリジン - 4 - イル)エチル]ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 0.85 (m, 6 H), 1.25 - 1.62 (m, 10 H), 1.83 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.25 - 2.65 (m, 7 H), 3.61 (m, 2 H), 3.67 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 6.23 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 10.70 (s, 1 H). MS (ESI): 535.20 (M+H)⁺

【 0 3 7 9 】

実施例A(51): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー-1

40

【化 1 9 3】

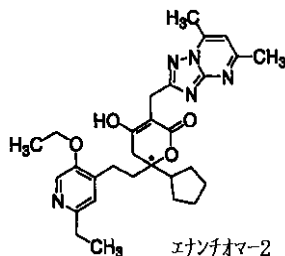


表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AD - H, 140 bar, 30% MeOH)を用いて、ラセミ 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (85 mg, 実施例A(27))から分離した。(22 mg, 5.38分保持時間, 100% ee)

【 0 3 8 0】

実施例A(52): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー-2

【化 1 9 4】

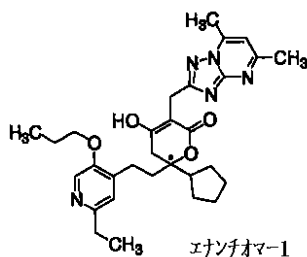


表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AD - H, 140 bar, 30% MeOH)を用いて、ラセミ 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (85 mg, 実施例A(27))から分離した。(16 mg, 7.21分保持時間, 100% ee)

【 0 3 8 1】

実施例A(53): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロポキシピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー-1

【化 1 9 5】

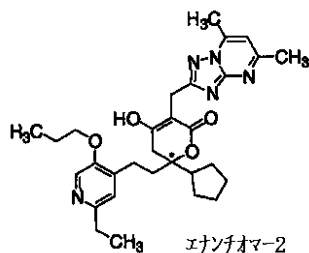


表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AD - H, 140 bar, 25% MeOH w/ 0.1% イソプロピルアミン)を用いて、ラセミ 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロポキシピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (80 mg, 実施例A(42))から分離した。(27 mg, 6.91分保持時間, 100% ee)

【 0 3 8 2 】

実施例A(54): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロボキシピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー2

【 化 1 9 6 】



10

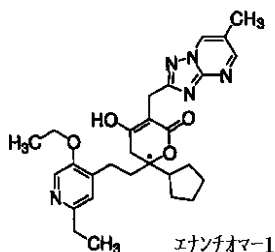
表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AD - H, 140 bar, 25% MeOH w/ 0.1% イソプロピルアミン)を用いて、ラセミ6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (2 - エチル - 5 - プロボキシピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (80 mg, 実施例A(42))から分離した。(12.3 mg, 8.91分保持時間, 100% ee)

【 0 3 8 3 】

実施例A(55): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー1

20

【 化 1 9 7 】



30

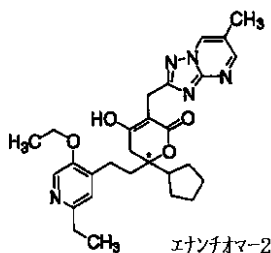
表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AD - H, 140 bar, 30% MeOH)を用いて、ラセミ6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (33 mg, 実施例A(43))から分離した。(9 mg, 5.49分保持時間, 100% ee).

【 0 3 8 4 】

実施例A(56): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー2

40

【 化 1 9 8 】



表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AD - H, 140 bar, 30% MeOH)を用いて、ラセミ

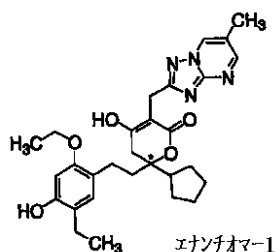
50

6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (33 mg, 実施例A(43))から分離した。(9.5 mg, 6.79分保持時間, 100% ee)。

【0385】

実施例A(57): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフェニル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー1

【化199】



10

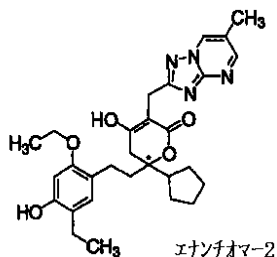
表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS - H, 140 bar, 40% MeOH w/ 0.1% イソプロピルアミン)を用いて、ラセミ6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフェニル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (70 mg, 実施例A(26))から分離した。(26 mg, 1.73分保持時間, 100% ee)。

20

【0386】

実施例A(58): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフェニル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー2

【化200】



30

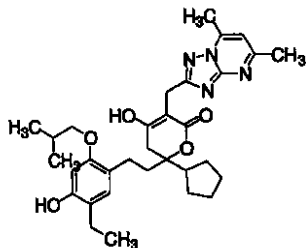
表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS - H, 140 bar, 40% MeOH w/ 0.1% イソプロピルアミン)を用いて、ラセミ6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2 - エトキシ - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフェニル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (70 mg, 実施例A(26))から分離した。(27 mg, 9.35分保持時間, 100% ee)。

40

【0387】

実施例A(59): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソブトキシフェニル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 2 0 1】

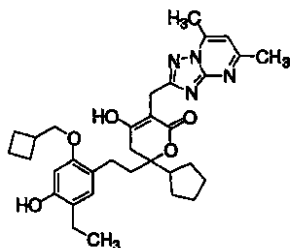


表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは1 - ヨード - 2 - メチル - プロパン
 ンをその実施例の工程1の1 - ヨードプロパンの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, CDCl₃)
 : δ 1.00(d, J=6.8 Hz, 6 H), 1.17(t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.35 - 1.78 (m, 12 H), 1.97
 (t, J=8.5 Hz, 2 H), 2.07 (m, 1 H), 2.35 - 2.77 (m, 10 H), 3.61 (d, J=6.3 Hz, 2 H)
 , 4.04 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 6.30 (s, 1 H), 6.82 (s, 1
 H), 6.84 (s, 1 H), 10.72 (s, 1 H).

【 0 3 8 8】

実施例A(60): 6 - { 2 - [2 - (シクロブチルメトキシ) - 5 - エチル - 4 - ヒドロキシフェニ
 ル]エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリ
 ミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 2 0 2】

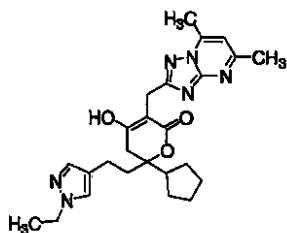


表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここではヨードメチル - シクロブタンを
 その実施例の工程1の1 - ヨードプロパンの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ
 1.16 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.35 - 2.45 (m, 21 H), 2.36 - 2.78 (m, 10 H), 3.83 (d, J
 =6.5 Hz, 2 H), 4.07 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 6.31 (s, 1 H)
 , 6.81 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 10.72 (s, 1 H).

【 0 3 8 9】

実施例A(61): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリ
 ミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)エチル] - 4 -
 ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 2 0 3】



表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは1 - エチル - 4 - ヨード - 1H - ピ
 ラゾール (ref: Trofimenko, S. J. Am. Chem Soc 88, 558, . 1966)をその実施例の工程4
 の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用い
 た。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.36 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.57 - 1.69(m 6 H), 2.
 10 - 2.16 (m, 2 H), 2.39 - 2.79 (m, 11 H), 3.34 (brm, 2 H), 3.74 (d, J=16.5 Hz, 1

10

20

30

40

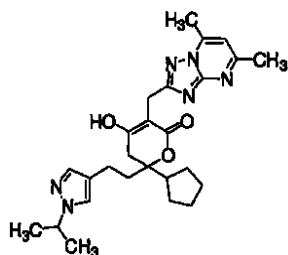
50

H), 3.85 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 4.01 - 4.12 (m, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 10.76 (s, 1 H).

【 0 3 9 0 】

実施例A(62): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - [2 - (1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)エチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【 化 2 0 4 】



10

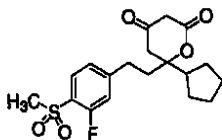
表題化合物を実施例A(1)bと同様に製造したが、ここでは4 - ヨード - 1 - イソプロピル - 1H - ピラゾール (ref: Trofimenko, S. J. Am. Chem Soc 88, 558, . 1966)をその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.39 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 1.57 - 1.72(m, 6 H), 2.10 - 2.17 (m, 3 H), 2.39 - 2.79 (m, 11 H), 3.74 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 3.86 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 4.42 - 4.48 (m, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 10.74 (s, 1 H).

20

【 0 3 9 1 】

実施例A(63): 6 - シクロペンチル - 6 - {2 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル]エチル} ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン

【 化 2 0 5 】



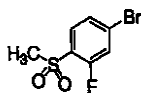
30

表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - メタンスルホニル - ベンゼンをその実施例の工程6の4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.42 - 1.85 (brm, 8H), 1.97 (m, 2H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.79 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 7.11 (s, 1 H), 7.44 (m, 2 H)

【 0 3 9 2 】

工程1: 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - メタンスルホニル - ベンゼン

【 化 2 0 6 】



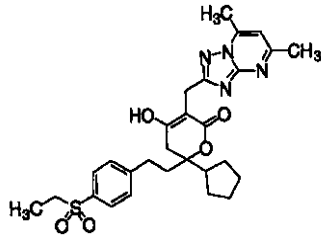
40

表題化合物を実施例B(2)の工程1と同様に製造したが、ここでは4 - ブロモ - 2 - フルオロベンゼンスルホニルクロリドを4 - ブロモ - 2 - クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.34 (s, 3 H), 7.57 (d, J=8.5, 2 H), 7.76 (d J=8.5 2 H), 8.14 (s, 1 H)

【 0 3 9 3 】

実施例A(64): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - {2 - [4 - (エチルスルホニル)フェニル]エチル} - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 2 0 7】



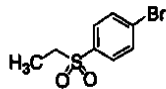
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの1 - ブロモ - 4 - エタンスルホニル - ベンゼンをその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.37 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.40 - 2.19 (m, 13 H), 2.58 (s, 3 H), 2.73 2.99(m, 7 H), 3.02 (q, J=12.57 Hz, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 7.36 (dd, J=3.56 Hz, 2 H), 7.70 (dd, J=3.06 Hz, 1 H). 分析. C₂₈H₃₄N₄O₅Sについての計算値: C, 62.43; H, 6.36; N, 10.40. 実験値: C, 62.25; H, 6.40; N, 10.34.

10

【 0 3 9 4】

工程1: ブロモ - 4 - エタンスルホニル - ベンゼン

【化 2 0 8】



20

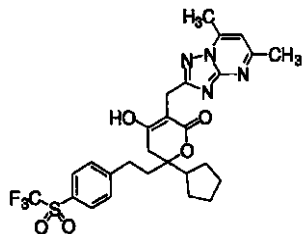
1 - ブロモ - 4 - エチルスルファニル - ベンゼン (5.0 g)を酢酸中に溶解し、そして過マンガン酸カリウムを3%水溶液(8 mL)として添加した。この反応混合物を90℃に3時間加熱し、その後、反応物を室温に冷却し、そしてそれぞれ酢酸エチルと2N NaOH溶液 (500 mL)との間に分配した。この有機物を分離し、そして水(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、そして90:10ヘキサン:酢酸エチルで溶出するバイオタージにおいて精製し、透明油状物として表題化合物を得た(2.70 g)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.30 (t, J=7.85 Hz, 3 H) 3.02 (q, J=7.54 Hz, 2 H), 7.40 (m, 4 H).

【 0 3 9 5】

実施例A(65): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - {4 - [(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル}エチル) - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

30

【化 2 0 9】



40

表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは6 - シクロペンチル - 6 - (2 - {4 - [(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル}エチル)ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン (実施例A(66))をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.35 - 2.23 (m, 11 H), 2.58 (s, 3 H), 2.73 - 2.89(m, 7 H), 3.03 (t, J=8.57 Hz, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 7.78 (d, J=2.56 Hz, 2 H), 8.10 (dd, J=2.36 Hz, 2 H)分析. C₂₇H₂₉N₄O₅Sについての計算値: C, 56.04; H, 5.05; N, 9.68. 実験値: C, 56.35; H, 5.20; N, 9.34.

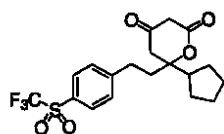
【 0 3 9 6】

実施例A(66): 6 - シクロペンチル - 6 - (2 - {4 - [(トリフルオロメチル)スルホニル]フェ

50

ニル } エチル)ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン

【化 2 1 0】



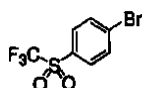
表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの1 - ブロモ - 4 - トリフルオロメタンスルホニル - ベンゼンをその実施例の工程6の4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.35 - 2.33 (m, 11 H), 2.80 - 3.15 (m, 6 H), 7.75 (d, J=1.56 Hz, 2 H), 8.10 (d, J=1.56 Hz, 2 H).

10

【 0 3 9 7】

工程1: 1 - ブロモ - 4 - トリフルオロメタンスルホニル - ベンゼン

【化 2 1 1】



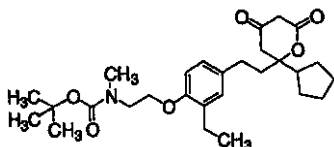
表題化合物を実施例A(64)の工程1と同様に製造したが、ここでは1 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチルスルファニル - ベンゼンをその実施例の工程1の1 - ブロモ - 4 - エチルスルファニル - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.80 - 7.93 (m, 4 H).

20

【 0 3 9 8】

実施例A(67): tert - ブチル 2 - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - エチルフェノキシ } エチル(メチル)カルバメート

【化 2 1 2】



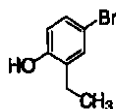
30

表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは以下の工程3からの[2 - (4 - ブロモ - 2 - エチル - フェノキシ) - エチル] - メチル - カルバミン酸tert - ブチルエステルをその実施例の工程6の4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.16 (t, J=7.56 Hz, 3 H) 1.40 - 2.25 (m, 20 H), 2.62 - 3.13 (m, 14 H), 3.42 (q, J=8.54 Hz, 2 H), 3.84 (t, J=7.54 Hz, 2 H), 6.58 (d, J=2.06 Hz, 1 H), 6.66 (d, J=1.58 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H).

【 0 3 9 9】

工程1: 4 - ブロモ - 2 - エチル - フェノール

【化 2 1 3】



40

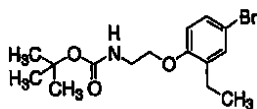
CHCl₃中のテトラブチル三臭化アンモニウム(39.56 g, 0.08mol)の溶液 (100 mL)をCHCl₃ (100 mL)中に溶解した2 - エチル - フェノール (10.0 g, 0.08 mol)の攪拌溶液に添加した。この反応混合物を2時間攪拌し、次いでチオ硫酸ナトリウムの5%溶液(100 mL)でクエンチした。この二相混合物を30分間攪拌し、次いでこの層を分離した。有機層を1N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして赤色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(ヘキサン中の0% ~ 15% EtOAc)、油状物として生成物を得た(14 g.)。 LCMS : APCI - VE=200 M/E.

50

【 0 4 0 0 】

工程2: [2 - (4 - ブロモ - 2 - エチル - フェノキシ) - エチル] - カルバミン酸tert - ブチル
エステル

【 化 2 1 4 】



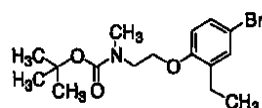
上記工程1からの4 - ブロモ - 2 - エチル - フェノール (1.75g, 8.70mmol)をアセトニトリル(10ml)中に溶解し、そして炭酸セシウム(2.83g, 8.70mmol)、引き続き(2 - ブロモ -
エチル) - カルバミン酸tert - ブチルエステル (1.95g, 8.70mmol)を添加した。反応物を
室温で18時間撹拌した。この混合物を酢酸エチル(200ml)と水(200ml)との間に分配し、こ
の有機物を分離し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして油状物に濃縮した。フ
ラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製(ヘキサン中の0% ~ 30% EtOAc)により、
油状物として生成物を得た(1.0 g.)。 LCMS : APCI +VE=244 M/E, mass - BOC.

10

【 0 4 0 1 】

工程3: [2 - (4 - ブロモ - 2 - エチル - フェノキシ) - エチル] - メチル - カルバミン酸tert
- ブチルエステル

【 化 2 1 5 】



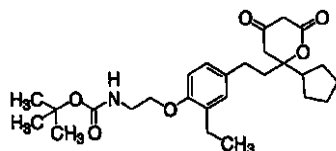
20

2 - (4 - ブロモ - 2 - エチル - フェノキシ) - エチル] - カルバミン酸tert - ブチルエステ
ル (1.0g, 2.90mmol)をTHF (50ml)中に溶解し、そして60% NaH (128mg, 3.19mmol)、引
き続きヨウ化メチル(0.2ml, 3.19mmol)を添加した。反応物を室温で18時間撹拌した。こ
の混合物を酢酸エチル(100ml)と水(100ml)との間に分配し、この有機物を分離し、そして
硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして透明油状物に濃縮した。(1.3 g)。LCMS : エレク
トロースプレー +VE=380 M/E, mass + ナトリウム.

【 0 4 0 2 】

実施例A(68): tert - ブチル 2 - {4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒ
ドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - エチルフェノキシ} エチルカルバメート

【 化 2 1 6 】



30

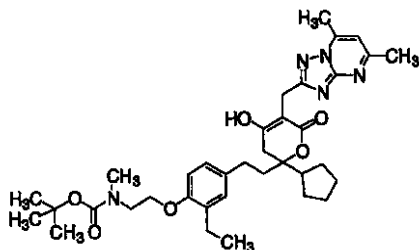
表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは実施例A(67)の工程2からの[2 -
(4 - ブロモ - 2 - エチル - フェノキシ) - エチル]カルバミン酸tert - ブチルエステルをそ
の実施例の工程6の4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。¹H
NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.16 (t, J=7.56 Hz, 3 H) 1.40 - 2.22 (m, 20 H), 2.60 - 3.
10 (m, 11 H), 3.39 (q, J=8.54 Hz, 2 H), 3.84 (t, J=7.54 Hz, 2 H), 6.56 (d, J=2.0
6 Hz, 1 H), 6.64 (d, J=1.58 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H).

40

【 0 4 0 3 】

実施例A(69): tert - ブチル 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2
,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6
- ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} エチル) - 2 - エチルフェノキシ]エチル(メチル)カル
バメート

【化 2 1 7】

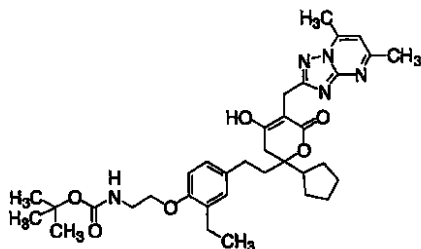


表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここではtert - ブチル 2 - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - エチルフェノキシ } エチル(メチル)カルバメート (実施例A(67))をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.20 (t, J=8.56 Hz, 3 H) 1.40 - 2.30 (m, 20 H), 2.55 - 2.99 (m, 17 H), 3.35 (q, J=9.54 Hz, 2 H), 3.90 (t, J=7.54 Hz, 3 H), 6.60 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=1.58 Hz, 1 H), 7.00 (m, 2 H). 分析. C₃₆H₄₉N₅O₆ についての計算値: C, 66.74; H, 7.62; N, 10.81. 実験値: C, 66.50; H, 7.40; N, 10.84.

【 0 4 0 4】

実施例A(70): tert - ブチル 2 - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - エチルフェノキシ] エチルカルバメート

【化 2 1 8】

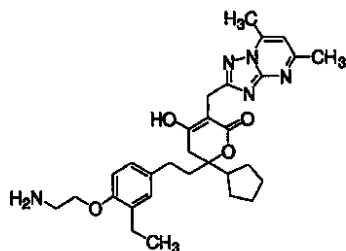


表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここではtert - ブチル 2 - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - エチルフェノキシ } エチルカルバメート (実施例A(68))をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.20 (t, J=8.56 Hz, 3 H) 1.40 - 2.30 (m, 20 H), 2.55 - 2.99 (m, 15 H), 3.35 (q, J=9.54 Hz, 2 H), 3.90 (t, J=7.54 Hz, 3 H), 6.60 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=1.58 Hz, 1 H), 7.00 (m, 2 H). 分析. C₃₅H₄₇N₅O₆ についての計算値: C, 66.33; H, 7.47; N, 11.05. 実験値: C, 66.30; H, 7.40; N, 11.10.

【 0 4 0 5】

実施例A(71): 6 - { 2 - [4 - (2 - アミノエトキシ) - 3 - エチルフェニル] エチル } - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 2 1 9】

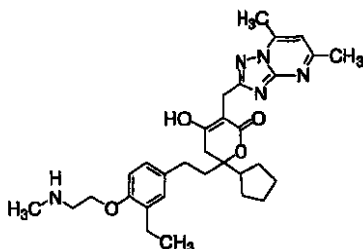


tert - ブチル 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾ
ロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ -
2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルフェノキシ]エチルカルバメート (実施例A(70
) (250mg) をジオキサソ(10ml) 中の4N HCl に溶解し、そして室温で12時間撹拌した。完了
したら、この混合物を濃縮し、そしてジクロロメタンと数回共沸させ、白色固体として表
題化合物を得た(235mg)。¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.18 (t, J=7.56 Hz, 3 H) 1.32 -
2.35 (m, 11 H), 2.59 - 2.85 (m, 15 H), 2.92 (dd, J=16.54 Hz, 1 H), 4.05 (t, J=7.5
4 Hz, 2 H), 6.55 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6
.99 (s, 1 H).

【 0 4 0 6】

実施例A(72): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリ
ミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - (2 - {3 - エチル - 4 - [2 - (メチルアミノ)エトキシ]フェ
ニル}エチル) - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 2 2 0】

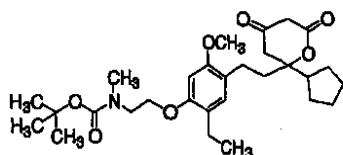


表題化合物を実施例A(71)と同様に製造したが、ここではtert - ブチル 2 - [4 - (2 - {2
- シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル
)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル)
- 2 - エチルフェノキシ]エチル(メチル)カルバメート (実施例A(69)) をその実施例のtert
- ブチル 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5
- a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピ
ラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルフェノキシ]エチルカルバメートの代わりに用いた。
¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.16 (t, J=8.54 Hz, 3 H) 1.32 - 2.35 (m, 11 H), 2.40 (s
, 3H), 2.59 - 2.75 (m, 14 H), 2.92 (t, J=16.54 Hz, 2 H), 3.84 (t, J=7.54 Hz, 2 H)
, 6.55 (d, J=2.08 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=2.56 Hz, 1 H), 6.95 (m, 2 H).

【 0 4 0 7】

実施例A(73): tert - ブチル 2 - {4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒ
ドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - エチル - 5 - メトキシフェノキシ}エチル(メチ
ル)カルバメート

【化 2 2 1】



10

20

30

40

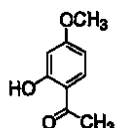
50

表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは以下の工程5からの[2 - (4 - ブロモ - 5 - メトキシ - 2 - エチル - フェノキシ) - エチル]カルバミン酸tert - ブチルエステルをその実施例の工程6の4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.16 (t, J=7.56 Hz, 3 H) 1.40 - 2.25 (m, 20 H), 2.62 - 3.13 (m, 14 H), 3.42 (q, J=8.54 Hz, 2 H), 3.84 (t, J=7.54 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H) 6.26 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H).

【0408】

工程1: 1 - (4 - メトキシ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - エタノン

【化222】



10

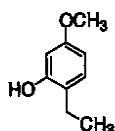
炭酸カリウム(27.2 g, 197 mmol)、引き続きヨウ化メチル(4.1 mL, 65.7 mmol)をDMF (100mL)中の2',4' - ジヒドロキシアセトフェノン (10.0 g, 65.7 mmol)の溶液に添加した。この混合物を4時間攪拌し、次いでH₂OとEtOAcとの間に分配した。有機層を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして透明油状物に濃縮した(11.0g)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 2.60 - (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 6.40 (s, 1 H) 6.51 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.67 Hz, 1 H), 12.90 (s, 1 H).

【0409】

20

工程2: 5 - メトキシ - 2 - エチル - フェノール

【化223】



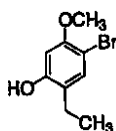
1 - (4 - メトキシ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - エタノン (11.0g)をMeOH (100 mL)中に溶解し、10 wt % Pd/C (4.0g, Degussaタイプ)で処理し、そしてH₂のバルーン下で24時間攪拌した。この反応混合物をEtOAcで洗浄するセライトのパッドに通して濾過した。濾液を濃縮し、生成物を油状物として得た(10.0 g)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.20 (t, J=7.85 Hz, 3 H) 2.60 - (q, J=6.22 Hz 2 H), 3.75 (s, 3 H), 6.40 (dd, J=9.04Hz, 2.64 Hz, 1 H), 6.45 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=8.29 Hz, 1 H), 12.90 (s, 1 H)

30

【0410】

工程3: 4 - ブロモ - 5 - メトキシ - 2 - エチル - フェノール (

【化224】



40

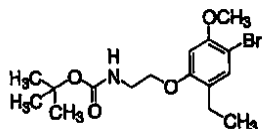
CHCl₃ (100 mL)中のテトラブチル三臭化アンモニウム(38.10g, 79 mmol)の溶液をCHCl₃ (90 mL)中に溶解された5 - メトキシ - 2 - エチル - フェノール (12.0g, 79mmol)の攪拌溶液に添加した。この反応混合物を4時間攪拌し、次いでチオ硫酸ナトリウムの5%溶液(90 mL)でクエンチした。この二相混合物を30分間攪拌し、次いでこの層を分離した。有機層を1 N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして赤色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(ヘキサン中の0% ~ 60% EtOAc)、油状物として生成物を得た(19g)。LCMS : APCI - VE=230 M/E.

【0411】

工程4: [2 - (4 - ブロモ - 5 - メトキシ - 2 - エチル - フェノキシ) - エチル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル

50

【化 2 2 5】



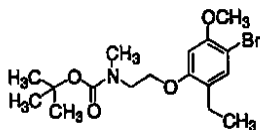
上記の工程3からの4ブromo - 5 - メトキシ - 2 - エチル - フェノール (10.0g, 43mmol)をDMF (100ml)中に溶解し、そして炭酸セシウム(21.17g, 65mmol)、引き続き(2 - ブロモ - エチル) - カルバミン酸tert - ブチルエステル (21.17g, 65mmol)を添加した。反応物を室温で18時間撹拌した。この混合物を酢酸エチル (200ml)と10%クエン酸(200ml)との間に分配し、この有機物を分離し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製(ヘキサン中の0% ~ 30% EtOAc)により、油状物(10.0 g.)として生成物を得た。LCMS : APCI +VE=375 M/E.

10

【 0 4 1 2】

工程5: [2 - (4 - ブロモ - 5 - メトキシ - 2 - エチル - フェノキシ) - エチル] - メチル - カルバミン酸tert - ブチルエステル

【化 2 2 6】



20

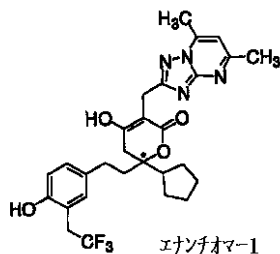
2 - (4 - ブロモ - 5 - メトキシ - 2 - エチル - フェノキシ) - エチル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル (5.0g, 13.4mmol)をTHF (50ml)中に溶解し、そして60% NaH (804mg, 20.1mmol)、引き続きヨウ化メチル(1.3ml, 20.1mmol)を添加した。反応物を室温で18時間撹拌した。この混合物を酢酸エチル(100ml)と1Nクエン酸(100ml)との間に分配し、この有機物を分離し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして透明な油状物に濃縮した。(6.0g)。LCMS : APCI +VE=389 M/E.

【 0 4 1 3】

実施例A(74): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - {2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2,2,2 - トリフルオロエチル)フェニル]エチル} - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー1

30

【化 2 2 7】



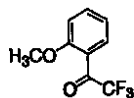
40

表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AS - H, 100 bar, 30% MeOH)を用いて、ラセミ 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - {2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2,2,2 - トリフルオロエチル)フェニル]エチル} - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (100mg, 以下の工程9から)から分離した。(26 mg, 1.677分保持時間, 100% ee)

【 0 4 1 4】

工程1: 2,2,2 - トリフルオロ - 1 - (2 - メトキシフェニル)エタノン.

【化 2 2 8】



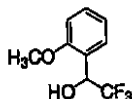
2 - メトキシフェニルマグネシウムブロミド (35ml) をゆっくり - 78 のジエチルエーテル (100ml) 中のメチルトリフルオロアセート (5.0g) の溶液に添加した。この反応混合物を室温に12時間かけて温め、そして飽和塩化アンモニウム溶液 (100ml) でクエンチした。次いで、この混合物を酢酸エチル (500ml) と水 (250ml) との間に分配した。この有機物を分離し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして真空濃縮した。この粗製残留物を100 % ヘキサン、90:10および80:20、ヘキサン:酢酸エチルで溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状物として表題化合物を得た。(4.0g)。¹H NMR (CDCl₃): δ 3.57 (s, 3H), 7.00 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.63, (d, J = 2.54 Hz 2H).

10

【0 4 1 5】

工程2: 2,2,2 - トリフルオロ - 1 - (2 - メトキシフェニル) エタノール

【化 2 2 9】



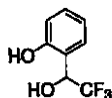
炭素上の10%パラジウム (1.5g) をメタノール (50ml) 中の2,2,2 - トリフルオロ - 1 - (2 - メトキシフェニル) エタノール (3.0g) の溶液に添加した。この結果物を室温で12時間水素化した。その後、触媒をセライトのプラグに通して濾別し、そして溶媒を真空濃縮した。この粗製物を100%ヘキサン、80:20ヘキサン:酢酸エチルで溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状物として表題化合物を得た(3.0g)。¹H NMR (CDCl₃): δ 3.75 (d, J = 2.56Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 5.35 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.50 (m, 2H).

20

【0 4 1 6】

工程3: 2 - (2,2,2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) フェノール

【化 2 3 0】



三ホウ化ホウ素 (10ml) (DCM中の1M溶液) をジクロロメタン (20ml) 中の2,2,2 - トリフルオロ - 1 - (2 - メトキシフェニル) エタノール (1.5g) の溶液に添加した。この反応混合物を室温で、窒素の雰囲気下、56時間撹拌した。次いで、この混合物をDCM (100ml) と1N HCl (100ml) との間に分配し、有機物を水 (100ml) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を真空除去し、透明な黄色油状物として表題化合物を得た(1.5g)。¹H NMR (CDCl₃): δ 3.50 (bs, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.73 (bs, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.32 (d, J = 2.56Hz, 1H), 7.45 (m, 1H).

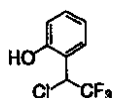
30

40

【0 4 1 7】

工程4: 2 - (1 - クロロ - 2,2,2 - トリフルオロエチル) フェノール

【化 2 3 1】



塩化チオニル (2.28ml) をトルエン (50ml) 中の2 - (2,2,2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) フェノール (3.0g) およびピリジン (1.23ml) の溶液に添加した。反応物を室温で1時間撹拌し、その後、トルエンを真空除去し、そして残留物を酢酸エチル (100ml) と1N HCl (100ml) との間に分配した。この有機物を分離し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥さ

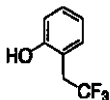
50

せ、濾過し、そして溶媒を真空除去し、透明な油状物として表題化合物を得た(3.0g)。¹H NMR (CDCl₃): δ 5.93 (m, 1H), 6.90 (d, J = 4.52Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.69 (m, 1H).

【0418】

工程5: 2 - (2,2,2 - トリフルオロエチル)フェノール

【化232】



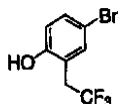
10

ナトリウムボロヒドリド(.930g)をTHF (30ml)中の2 - (1 - クロロ - 2,2,2 - トリフルオロエチル)フェノール (2.6g)の溶液に添加した。次いで、この反応混合物を14時間、室温で窒素雰囲気下で攪拌し、その後、反応を1N HCl (50ml)でクエンチし、そして1N HCl(100ml)と酢酸エチル(200ml)との間に分配し、この有機物を分離し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を真空蒸発させ、半固体(2.4g)として表題化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃): δ 3.50 (q, J = 21.06Hz 2H), 6.80 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.25 (m, 2H).

【0419】

工程6: 4 - ブロモ - 2 - (2,2,2 - トリフルオロエチル)フェノール

【化233】



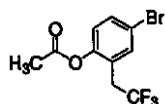
20

テトラブチル三臭化アンモニウム(6.56g)をクロロホルム(50ml)中に溶解し、そしてクロロホルム(50ml)中の2 - (2,2,2 - トリフルオロエチル)フェノール (2.4g)の溶液に滴下した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、その後、5% チオ硫酸ナトリウム溶液 (100ml)を添加し、そしてこの結果物を30分間攪拌した。次いで、この混合物をジクロロメタン (100ml)と1N HCl (200ml)との間に分配した。この有機物を分離し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させた。次いで、溶媒を真空除去し、次いで、この粗製残留物を90:10ヘキサン : 酢酸エチルで溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状物として表題化合物を得た(3.24g)。¹H NMR (CDCl₃): δ 3.50 (q, J = 21.48Hz 2H), 6.70 (d, J = 2.54Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.54Hz, 1H), 7.45 (s, 1H).

【0420】

工程7: 酢酸4 - ブロモ - 2 - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - フェニルエステル

【化234】



30

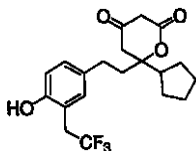
塩化アセチル(0.91 mL, 12.8 mmol)、引き続きトリエチルアミン (1.8 mL, 12.8 mmol)を、CH₂Cl₂ (20 mL)中に溶解された4 - ブロモ - 2 - (2,2,2 - トリフルオロエチル)フェノール (2.55 g, 10.7 mmol)の攪拌溶液に添加した。反応物を45分間攪拌し、次いで1N HClとEtOAcとの間に分配した。有機層を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(EtOAcヘキサン中の0% ~ 20%)、生成物を透明油状物として得た(2.50g)。LCMS : apci 297 MH+

【0421】

工程8: 6 - シクロペンチル - 6 - {2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2,2,2 - トリフルオロエチル)フェニル]エチル}ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン

40

【化 2 3 5】



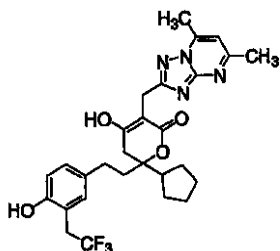
表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは上記工程7からの酢酸4 - ブロモ - 2 - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - フェニルエステルをその実施例の工程6の4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.35 - 1.70 (brm, 6H), 1.93, (brm, 2H), 2.04 - 2.21 (brm, 3H), 2.83 - 3.12 (brm, 8H), 6.78 (dd, J = 2.81 Hz 2H), 6.99 (s, 1H). MS(APCI): 385 (M - H).

10

【 0 4 2 2】

工程9: 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - {2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2,2,2 - トリフルオロエチル)フェニル]エチル} - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 2 3 6】



20

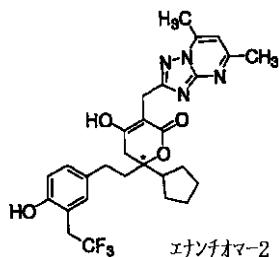
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは6 - シクロペンチル - 6 - {2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2,2,2 - トリフルオロエチル)フェニル]エチル}ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオンをその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (DMSO): (1.40 - 1.90 (brm, 8H), 1.99 - 2.28 (brm, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.73 (m, 5H), 3.00(m, 2H); 3.10 (m, 2H), 3.47 (m, 3H), 6.79 (m, 2H), 7.05(m, 2H), 8.83 (bs, 1H), 10.0 (bs, 1H). 分析. C₂₈H₃₁O₄N₄F₃についての計算値: C, 61.76; H, 5.74, N, 10.29. 実験値: C, 61.50; H, 5.50, N, 10.14.

30

【 0 4 2 3】

実施例A(75): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - {2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2,2,2 - トリフルオロエチル)フェニル]エチル} - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー2

【化 2 3 7】



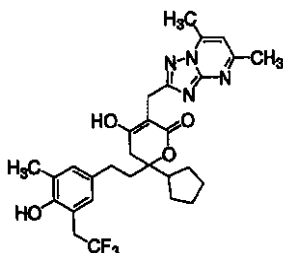
40

表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AS - H, 100 bar, 30% MeOH)を用いて、ラセミ 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - {2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (2,2,2 - トリフルオロエチル)フェニル]エチル} - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (100mg, 実施例A(74)の工程9から)から分離した。(27 mg, 3.566分保持時間, 100% ee)

50

【 0 4 2 4 】

実施例A(76): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - {2 - [4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - (2,2,2 - トリフルオロエチル)フェニル]エチル} - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン
【化 2 3 8】



10

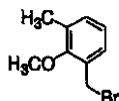
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程5からの2 - ベンジルオキシ - 5 - ヨード - 1 - メチル - 3 - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼンをその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.35 - 1.80 (m, 8 H), 2.00 - 2.40 (m, 6 H), 2.58 (s, 3 H), 2.80 (m, 7 H), 3.10 (t, J=7.06 Hz, 2 H), 3.20 (q, J=10.47 Hz, 2 H) 6.52 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 8.82 (s, 2H). 分析. C₂₉H₃₃F₃N₄O₄ についての計算値: C, 62.36; H, 5.95; N, 10.03. 実験値: C, 62.30; H, 5.83; N, 10.16.

20

【 0 4 2 5 】

工程1: 1 - ブロモメチル - 2 - メトキシ - 3 - メチル - ベンゼン

【化 2 3 9】



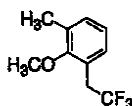
2 - 5 - ジメチルアニソール (10.0g, 73mmol)をCCl₄ (100ml)およびNBS (26.26g, 147mmol)中に溶解し、引き続きベンゾイルペルオキシド(884mg 5 mol%)を添加した。反応物を還流加熱し、そして48時間攪拌し、その後、この混合物を室温に冷却し、そして濾過した。この濾液を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中の0% ~ 30% EtOAc)、白色固体として生成物を得た(19.3g.)。LCMS: APCI - VE=213

30

【 0 4 2 6 】

工程2: 2 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼン

【化 2 4 0】



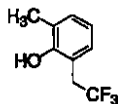
40

トリメチル(トリフルオロメチル)シラン(25.39 mL, 162.5 mmol)をDMF (75 mL)およびNMP (75 mL)中の1 - ブロモメチル - 2 - メトキシ - 3 - メチル - ベンゼン(19g, 65 mmol)、K₂CO₃ (9.44g, 162.5 mmol)、CuI (37.10g, 195 mmol)の攪拌混合物に添加した。この反応混合物を55℃にN₂下、15時間加熱した。この混合物を水に注ぎ、1N NaOHで塩基性にし、そしてEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして黒色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0% ~ 60% EtOAc)により、黄色油状物として生成物を得た(12.0g)。LCMS: APCI - VE=203

【 0 4 2 7 】

工程3: 2 - メチル - 6 - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - フェノール

【化 2 4 1】



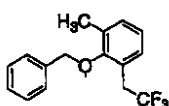
2 - メトキシ - 1 - メチル - 3 - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼン (6.0g) をジクロロメタン (100ml) 中に溶解し、そして BBr_3 (100ml) を添加した。反応物を室温で12時間攪拌し、その後、これをゆっくり CHCl_3 でクエンチした。次いで、この混合物を 2N NaOH 溶液で塩基性にし、そして有機物を捨てた。水性物を 1N HCl で酸性にし、そしてこの生成物を酢酸エチルで抽出し、褐色油状物として表題化合物を得た (4.43g)。LCMS: APCI - VE=189

10

【 0 4 2 8】

工程4: 2 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 3 - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼン

【化 2 4 2】



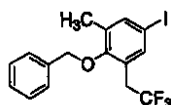
炭酸カリウム (953mg, 6.89 mmol)、引き続き臭化ベンジル (0.8 mL, 6.89 mmol) を DMF (20mL) 中の 2 - メチル - 6 - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - フェノール (1.78 g, 6.89 mmol) の溶液に添加した。この混合物を室温で15時間攪拌し、次いで H_2O と EtOAc との間に分配した。有機層を 1N HCl 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして褐色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により (EtOAc ヘキサン中の 0% ~ 20%)、生成物を透明油状物として得た (2.1g)。LCMS: APCI - VE=279

20

【 0 4 2 9】

工程5: 2 - ベンジルオキシ - 5 - ヨード - 1 - メチル - 3 - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼン

【化 2 4 3】



30

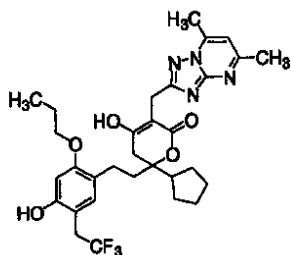
CHCl_3 (80 mL) 中に溶解されたヨウ素 (1.52g, 6.0 mmol) の溶液を CHCl_3 (20 mL) 中の 2 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 3 - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼン (2.1g, 6.0 mmol)、トリフルオロ酢酸銀 (1.33g, 6.0 mmol) の攪拌混合物に滴下した。添加が完了した後、この反応混合物を1時間攪拌した。この混合物を CH_2Cl_2 で洗浄するセライトのパッドに通して濾過した。この濾液を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして淡黄色固体 (1.68g) に濃縮した。LCMS: APCI - VE=405

【 0 4 3 0】

実施例A(77): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - {2 - [4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - 5 - (2,2,2 - トリフルオロエチル)フェニル]エチル} - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

40

【化 2 4 4】

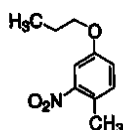


表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程4からの1 - ベンジル
オキシ - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - 2 - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼンをそ
の実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼ
ンの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 0.98 (t, J=6.79 Hz, 3 H) 1.40 - 2.4
0 (m, 10 H), 2.50 - 2.75 (m, 10 H), 3.10 (q, J=10.06 Hz, 2 H), 3.78 (t, J=8.56 Hz
, 2 H) 6.12 (s, 1 H), 6.99 (m, 2 H), 10.12 (bs, 1H). 分析. C₃₁H₃₇F₃N₄O₅ についての
計算値: C, 61.73; H, 6.19; N, 9.29. 実験値: C, 61.60; H, 6.24; N, 9.39.

【 0 4 3 1】

工程1: 1 - メチル - 2 - ニトロ - 4 - プロポキシ - ベンゼン

【化 2 4 5】

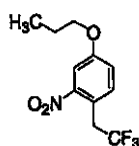


炭酸カリウム(13.5 g, 0.098 mol)、引き続き1 - ヨードプロパン (9.56 mL, 0.098 mol
)をDMF (100mL)中の4 - メチル - 3 - ニトロ - フェノール (15 g, 0.098 mol)の溶液に添加
した。この混合物を5時間攪拌し、次いでH₂OとEtOAcとの間に分配した。有機層を飽和NaH
CO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして透明油状物に濃縮した(17.5g)。

【 0 4 3 2】

工程2: 2 - ニトロ - 4 - プロポキシ - 1 - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼン

【化 2 4 6】

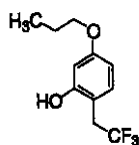


1 - メチル - 2 - ニトロ - 4 - プロポキシ - ベンゼン (17.0g, 87mmol)をCCl₄ (100ml)中
に溶解し、そしてNBS (15.58g, 87mmol)、引き続きベンゾイルペルオキシド(1.0mg 5 mol
)を添加した。反応物を還流加熱したままで24時間攪拌し、その後、この混合物を室温
に冷却し、そして濾過した。この濾液を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフ
ィーにより精製し(ヘキサン中の0% ~ 5% EtOAc)、白色固体としてプロミドを得た(7.0g)
。トリメチル(トリフルオロメチル)シラン(4.8mL, 31.9 mmol)をDMF (50 ml) 中のプロミ
ド (7.0g, 25.5 mmol)、KF (1.85g, 31.90 mmol)、CuI (7.28g, 38.25 mmol) およびNMP
(50 mL)の攪拌混合物に添加した。この反応混合物をN₂下、15時間、55 に加熱した。こ
の混合物を水に注ぎ、1N NaOHで塩基性にし、そしてEtOAcで抽出した。有機層をブライン
で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして黒色油状物に濃縮し、そしてフラッシュカラムク
ロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中の0% ~ 10% EtOAc)、黄色油状物として生成
物を得た(3.0g)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.06 (t, J=6.79 Hz, 3 H) 1.80 (m, 2 H
) , 3.68 (q, J=10.47 Hz, 2 H), 3.78 (t, J=8.56 Hz, 2 H) 6.76 (d, J=2.33 Hz, 1 H)
7.33 (d, J=2.33 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H).

【 0 4 3 3】

工程3: 5 - プロポキシ - 2 - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - フェノール

【化 2 4 7】

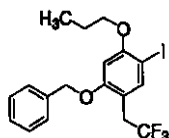


2 - ニトロ - 4 - プロポキシ - 1 - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼン (3.0g) をエタノール (50ml) 中に溶解し、そして炭素上の10%パラジウム (1.0g) を添加した。この混合物をバルーンの使用により5時間水素化し、その後、触媒をセライトのプラグに通して濾別した。この濾液を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン中の0% ~ 60% EtOAc)、黄色油状物としてアニリンを得た (2.5g)。このアニリンを H_2SO_4 (5ml 水中の2.05ml) に懸濁し、そして - 5 に冷却した。亜硝酸ナトリウム (814 mg 水中 5ml) を滴下した。この混合物を0、さらに30分間攪拌し、次いでこの混合物を硫酸 (水100ml中19ml) の溶液に添加した。この混合物を1時間80 に加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、そしてこの生成物を酢酸エチルを用いて抽出した。この有機物を分離し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を濃縮した。この残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン中の0% ~ 60% EtOAc)、赤色固体として生成物を得た (500mg)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 1.06 (t, $J=6.79$ Hz, 3 H) 1.80 (m, 2 H), 3.46 (q, $J=10.33$ Hz, 2 H), 3.92 (t, $J=8.86$ Hz, 2 H) 6.26 (d, $J=2.33$ Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.10 (d, $J=2.33$ Hz, 1 H), 8.40 (bs, 1 H).

【 0 4 3 4】

工程4: 1 - ベンジルオキシ - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - 2 - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - ベンゼン

【化 2 4 8】

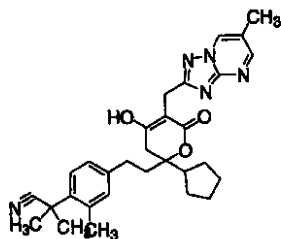


表題化合物を実施例A(76)と同様に製造したが、ここでは上記の工程3からの5 - プロポキシ - 2 - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - フェノールをその実施例の工程4の2 - メチル - 6 - (2,2,2 - トリフルオロ - エチル) - フェノールの代わりに用いた。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 1.06 (t, $J=6.79$ Hz, 3 H) 1.80 (m, 2 H), 3.46 (q, $J=10.56$ Hz, 2 H), 4.00 (t, $J=8.56$ Hz, 2 H) 4.99 (s, 2 H), 6.65 (s, 1 H) 7.26 - 7.42 (m, 6 H).

【 0 4 3 5】

実施例A(78): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} エチル) - 2 - メチルフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 2 4 9】



6 - メチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒド (0.11 g, 0.7 mmol) を MeOH (4 mL) 中の2 - {4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - エチル] - 2 - メチル - フェニル} - 2 - メチ

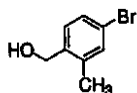
ル - プロピオニトリル (0.16g, 0.5 mmol, 以下の工程5から)の溶液に添加した。この反応混合物を15分間攪拌し、次いでボラン - ジメチルアミン錯体(34 mg, 0.6 mmol)で処理した。15時間後、この反応混合物をMeOHで洗浄するガラスフリットに通して濾過した。濾液を黄色油状物に濃縮した。分取HPLCによる精製により、生成物を白色粉末として得た(32 mg, 14% 収率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.35 - 1.46 (2 H, m) 1.75 (6 H, s) 1.77 - 1.81 (2 H, m) 1.93 - 2.04 (3 H, m) 2.35 - 2.46 (2 H, m) 2.48 (3 H, s) 2.52 - 2.56 (2 H, m) 2.59 (3 H, s) 2.61 - 2.78 (4 H, m) 4.10 (2 H, d, $J=8.08$ Hz) 6.96 - 7.02 (2 H, m) 7.15 - 7.23 (1 H, m) 8.57 - 8.63 (1 H, m) 8.69 (1 H, d, $J=2.53$ Hz). MS (ESI): 512 (M - H).

【 0 4 3 6 】

10

工程1: (4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニル) - メタノール

【 化 2 5 0 】



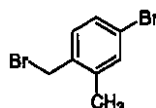
4 - ブロモ - 2 - メチル - 安息香酸(9.88 g, 45.9 mmol)をTHF (100 ml)中に溶解し、そしてこの溶液を0 に冷却した。この溶液に、1M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (91.89 ml, 91.89 mmol)の溶液を0 で添加し、そしてこの溶液を激しく3時間室温で攪拌した。この反応混合物を冷水(20 mL)で希釈し、 NaHCO_3 の飽和溶液で洗浄し、次いでエーテルで3回(300 mL)抽出した。合わせた有機エーテルをブライン (250 mL)で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、そして真空濃縮した。この残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の25% ~ 55% EtOAc)を介して精製し、白色固体を得た(8.24 g, 90% 収率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.32 (2 H, s) 4.64 (1 H, d, $J=5.81$ Hz) 7.20 - 7.26 (2 H, m) 7.30 - 7.36 (1 H, m).

【 0 4 3 7 】

20

工程2: 4 - ブロモ - 1 - ブロモメチル - 2 - メチル - ベンゼン

【 化 2 5 1 】



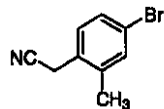
トリフェニルホスフィン(11.35 g, 43.27 mmol)、引き続き三臭化炭素 (14.35 g, 43.27 mmol)を CH_2Cl_2 (200 mL)中の(4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニル) - メタノール (7.25 g, 36 mmol)の溶液に添加した。この混合物を室温で5時間攪拌した。この溶液を15 mL濃縮した。この残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中の1% ~ 10% EtOAc)、褐色油状物として生成物を得た(9.25 g, 81% 収率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.39 (3 H, s) 4.45 (2 H, s) 7.17 (1 H, d, $J=8.08$ Hz) 7.29 (2 H, m) 7.30 (1 H, dd, $J=8.08, 2.02$ Hz) 7.34 (1 H, s).

【 0 4 3 8 】

30

工程3: (4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニル) - アセトニトリル

【 化 2 5 2 】



DMF (16 mL)中に溶解された4 - ブロモ - 1 - ブロモメチル - 2 - メチル - ベンゼン (3.96 g, 15 mmol)の溶液に、ナトリウムシアニド (0.85 g, 17.25 mmol)および水(1.8 mL)を添加した。反応物を終夜室温で攪拌した。反応物に、水100 mL; 飽和 NaHCO_3 80 mL、およびEtOAc(100 mL)を添加した。この層を分離し、そして水層をEtOAc(3 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機物を水100 mLで洗浄し、次いで Na_2SO_4 上で乾燥させた。この固体を濾別後、母液を回転蒸発器により所望の生成物に濃縮した(2.92 g, 92.7% 収率)。 ^1H NMR (40

40

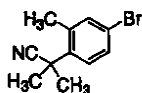
50

0 MHz, CDCl_3): δ 2.32 (2 H, s), 3.62 (1 H, s), 7.20 - 7.27 (1 H, m), 7.32 - 7.41 (1 H, m).

【 0 4 3 9 】

工程4: 2 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニトリル

【 化 2 5 3 】

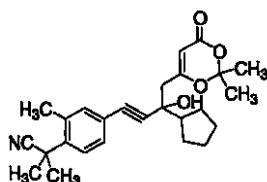


- 10 に冷やしたDMF (15 mL)中の上記の工程3からの(4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニル) - アセトニトリル(1.26 g, 6 mmol)の溶液に、カリウムt - ブトキシド(1.62 g, 14.4 mmol)を添加した。反応物を15分間攪拌し、ヨードメタン (0.86 mL, 13.8 mmol)をゆっくり添加した。反応物を2時間攪拌し、次いでHOAc (0.51 mL, 9 mmol)でクエンチした。この反応混合物を20分間攪拌し、そしてIPE (250 mL)および水(200 mL)と混合した。この層を分離し、そして水層をIPE(3 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機物を水(200 mL)で洗浄し、次いで MgSO_4 上で乾燥させた。この固体を濾別後、母液を回転蒸発器により粗製生成物に濃縮した。この残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中の0% ~ 75% EtOAc)、所望の生成物を得た。収率: 1.28 g, 89%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.77 (6 H, s) 2.62 (3 H, s) 7.16 (1 H, d, $J=8.59$ Hz) 7.31 - 7.40 (2 H, m).

【 0 4 4 0 】

工程5: 2 - (4 - { 2 - [2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - (6 - メチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イルメチル) - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル] - エチル } - 2 - メチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニトリル

【 化 2 5 4 】

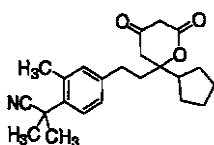


ジイソプロピルアミン (4 mL)およびDMF (8 mL)中の2 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニトリル (1.24 g, 5.2 mmol)、6 - (2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシブタ - 3 - イニル) - 2,2 - ジメチル - 4H - 1, 3 - ジオキシン - 4 - オン (1.37 g, 5.2 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.13 g, 4 mol%)およびCuI (7.9 mg, 8 mol%)の混合物を90 °で、40分間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、そしてEtOAc (250 mL)で希釈し、次いで水性 NH_4Cl 、ブラインで洗浄し、そして Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を真空除去し、そしてこの残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た。収率: 1.28 g, 57%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 - 1.40 (1 H, m) 1.52 - 1.62 (6 H, m) 1.65 - 1.71 (7 H, m) 1.92 - 1.99 (2 H, m) 2.33 - 2.42 (2 H, m) 2.53 (3 H, s) 2.56 - 2.67 (3 H, m) 5.43 (1 H, s) 6.95 - 7.04 (2 H, m) 7.22 (1 H, d, $J=8.08$ Hz). MS (ESI): 420 (M - H).

【 0 4 4 1 】

工程6: 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオン

【 化 2 5 5 】



10

20

30

40

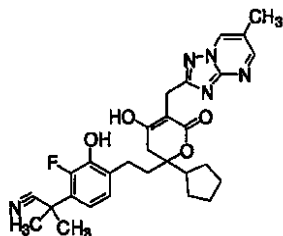
50

上記工程5からの2 - {4 - [3 - シクロペンチル - 4 - (2,2 - ジメチル - 6 - オキソ - 6H - [1,3]ジオキシン - 4 - イル) - 3 - ヒドロキシ - ブタ - 1 - イニル] - 2 - メチル - フェニル} - 2 - メチル - プロピオニトリル (1.28 g, 3.0 mmol)を溶解し、そしてPd(OH)₂ (0.38 g, 20wt % Degussaタイプ)で処理した。この混合物を水素のバルーン下で終夜撹拌した。この反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、引き続きEtOAcで洗浄した。濾液を淡黄色固体に濃縮した。この固体をNaOH (0.3 M in MeOH, 15 mL, 4.5 mmol)中に溶解した。反応物を室温で3時間撹拌し、次いで飽和NH₄Cl (75 mL)および1 N HCl (3 mL)でクエンチした。この溶液に、CH₂Cl₂ (100 mL)を添加し、そしてこの層を分離した。水層をCH₂Cl₂ (2 x 75 mL)で抽出し、そして有機層を合わせた。有機層をMgSO₄で乾燥させ、そして濾過して固体を除去した後、この溶媒を回転蒸発器により除去した。残留油状物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た(0.52 g, 47%収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ: 1.38 - 1.40 (1 H, m) 1.52 - 1.62 (6 H, m) 1.65 - 1.71 (7 H, m) 1.92 - 1.99 (2 H, m) 2.33 - 2.42 (2 H, m) 2.53 (3 H, s) 2.56 - 2.67 (3 H, m) 5.43 (1 H, s) 6.95 - 7.04 (2 H, m) 7.22 (1 H, d, J=8.08 Hz). MS (ESI): 366 (M - H).

【0442】

実施例A(79): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - フルオロ - 5 - ヒドロキシフェニル] - 2 - メチルプロパニトリル

【化256】

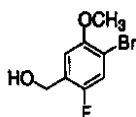


CH₂Cl₂中の以下の工程2からの2 - (4 - {2 - [1 - シクロペンチル - 3 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - イル)メチル) - 5 - オキソ - シクロヘキサ - 3 - エニル] - エチル} - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニトリル (168 mg, 0.3 mmol)を - 78 °C に冷却した。1M 三ホウ化ホウ素(3.06 mL, 3.1 mmol)をゆっくり - 78 °C で添加した。次いで、この反応混合物を0.5時間、 - 78 °C で、および室温で、さらに2.5時間撹拌した。冷水(6 mL)、引き続き濃HCl (0.5 mL)をゆっくりこの反応混合物に添加した。生じた混合物をもう0.5時間撹拌し、次いでCH₂Cl₂ (3 x 75 mL)で3回抽出した。合わせた有機CH₂Cl₂層をブライン (75 mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、そして真空濃縮した。この残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製し、所望の生成物を得た(25 mg, 15%収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.69 - 1.79 (10 H, m) 1.90 - 1.98 (3 H, m) 2.33 - 2.43 (2 H, m) 2.45 - 2.53 (6 H, m) 2.58 - 2.69 (4 H, m) 4.02 - 4.16 (2 H, m) 6.78 (1 H, d, J=11.87 Hz) 6.91 (1 H, d, J=6.82 Hz) 8.62 (1 H, s) 8.70 (1 H, s). MS (ESI): 532 (M - H).

【0443】

工程1: (4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - メタノール

【化257】



臭素(15 mL, 0.3 mol)をゆっくりクロロホルム(500 mL)中の2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド(23.1g, 0.15 mol)の溶液に添加し、そしてこの混合物を室温で5日間撹拌した。この混合物を水(200 mL)に注ぎ、そしてクロロホルム(2x 200 mL)で抽出した

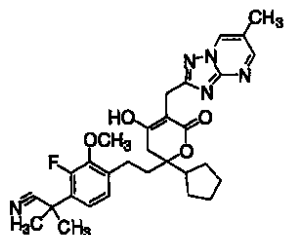
。この有機物を水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し（ヘキサン中の2 - 16% EtOAc）、4 - ブロモ - 2 - フルオロ - メトキシ - ベンズアルデヒド (20.7g, 60%) を得た。0 で、MeOH中の4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド (4.0 g, 17.3 mmol) の溶液に、 NaBH_4 (0.65 g, 17.3 mmol) を添加した。この反応混合物を0 で、2時間攪拌した後、これを室温に温めた。有機層をエチルエーテル中に取り上げ、水で洗浄し、そして MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し（ヘキサン中の25 - 45% EtOAc）、生成物を得た。(3.9g, 99%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 3.90 (s, 3 H), 4.74 (d, $J=6.02$ Hz, 2 H), 6.82 (q, $J=6.1$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J=10.58$ Hz, 1 H).

10

【 0 4 4 4 】

工程2: 2 - (4 - { 2 - [2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - (6 - メチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イルメチル) - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル] - エチル} - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニトリル

【 化 2 5 8 】



20

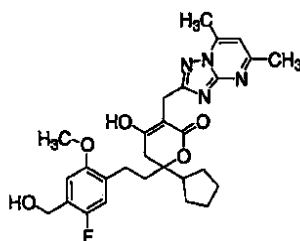
表題化合物を実施例A(78)と同様に製造したが、ここでは4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 5 - メトキシ - フェニル) - メタノールをその実施例の工程1の(4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニル) - メタノールの代わりに用いた。MS (ESI): 546 (M - 1)

【 0 4 4 5 】

実施例A(80): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - { 2 - [5 - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メトキシフェニル]エチル} - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

30

【 化 2 5 9 】



所望の生成物を実施例A(1)と同様に製造したが、6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに以下の工程2からの 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - フルオロ - 4 - ヒドロキシメチル - 2 - メトキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンを用いた(364 mg, 1.0 mmol)。収率: 52 mg, 12%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.53 - 1.57 (2 H, m) 1.92 - 2.00 (3 H, m) 2.56 - 2.75 (12 H, m) 2.79 (3 H, s) 3.78 (3 H, s) 4.12 (2 H, s) 4.68 - 4.72 (3 H, m) 6.76 (1 H, d, $J=10.11$ Hz) 6.81 (1 H, d, $J=5.8$ 1 Hz) 9.93 (1 H, s)。MS (ESI): 523 (M - H)。

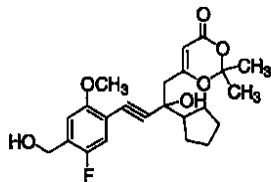
40

【 0 4 4 6 】

工程1: 6 - [2 - シクロペンチル - 4 - (5 - フルオロ - 4 - ヒドロキシメチル - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - ブタ - 3 - イニル] - 2,2 - ジメチル - [1,3]ジオキシン - 4 - オン

50

【化 2 6 0】



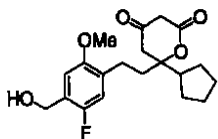
所望の生成物を実施例A(78)の工程5と同様に製造したが、2-(4-プロモ-2-メチル-フェニル)-2-メチル-プロピオニトリルの代わりにA(79)の工程1からの(4-プロモ-2-フルオロ-5-メトキシ-フェニル)-メタノール(2.35 g, 10.0 mmol)を用いた。収率: 4.4 g, 98%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 - 1.45 (1 H, m) 1.52 - 1.64 (3 H, m) 1.65 - 1.76 (6 H, m) 1.76 - 1.85 (2 H, m) 2.18 - 2.27 (1 H, m) 2.37 - 2.49 (1 H, m) 2.55 - 2.66 (3 H, m) 3.82 (3 H, s) 4.73 (2 H, s) 5.53 (1 H, s) 6.91 - 7.01 (2 H, m). MS (ESI): 417 (M - H).

10

【 0 4 4 7】

工程2: 6-シクロペンチル-6-[2-(5-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-フェニル)-エチル]-ジヒドロ-ピラン-2,4-ジオン

【化 2 6 1】



20

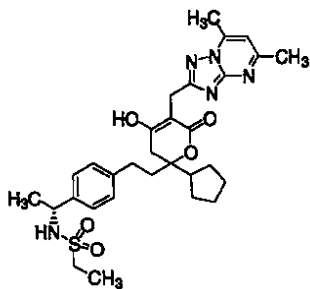
所望の生成物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは6-[2-シクロペンチル-4-(5-フルオロ-4-ヒドロキシメチル-2-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-ブタ-3-イニル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキシン-4-オン(1.28 g, 3.03 mmol)を6-[2-シクロペンチル-4-(2-エチル-5-メトキシ-ピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ-ブタ-3-イニル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキシン-4-オンの代わりに用いた。収率: 1.4 g, 38%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 - 1.49 (1 H, m) 1.53 - 1.97 (9 H, m) 2.53 - 2.6 (1 H, m) 2.64 - 2.7 (1 H, m) 2.75 (2 H, s) 3.41 (2 H, s) 3.79 (3 H, s) 4.71 (2 H, s) 6.79 (1 H, d, $J=9.85$ Hz) 6.87 (1 H, d, $J=5.81$ Hz). MS (ESI): 363 (M - H).

30

【 0 4 4 8】

実施例A(81): N-{(1R)-1-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)フェニル]エチル}エタンスルホンアミド

【化 2 6 2】



40

表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここではN-((1R)-1-{4-[2-(2-シクロペンチル-4,6-ジオキソテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル]フェニル}エチル)エタンスルホンアミド(実施例A(87)をその実施例の6-シクロペンチル-6-[2-(5-エチル-4-ヒドロキシ-2-プロポキシ-フェニル)-エチル]-ジヒドロ-ピラン-2,4-ジオンの代わりに用いた。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.07 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H)

50

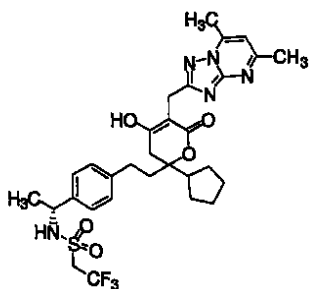
, 1.4(d, J=6.9 Hz, 3 H), 1.5 - 1.8 (m, 9 H), 2.11 - 2.16 (m, 2 H), 2.48 - 2.59 (m, 7 H), 2.78 - 2.83 (m, 3 H), 3.71 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.85 (d, J=16 Hz, 1 H), 4.03 (t, J=14, 7.3 Hz, 2 H), 4.39 - 4.45 (m, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.21 - 7.31 (m, 4 H), 7.66 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 10.9 (s, 1 H). 分析. $C_{30}H_{39}N_5O_5S$ についての計算値: C, 61.94; H, 6.76; N, 12.04. 実験値: C, 61.80; H, 6.87; N, 12.20. ESIMS (MH⁺): 582

【 0 4 4 9 】

実施例A(82): N - { (1R) - 1 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} エチル)フェニル]エチル} - 2,2,2 - トリフルオロエタ

10

【 化 2 6 3 】



20

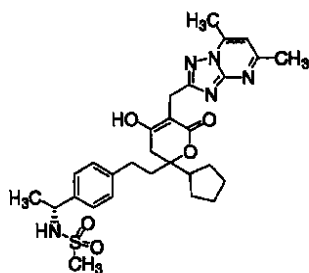
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここではN - ((1R) - 1 - {4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル]フェニル}エチル) - 2,2,2 - トリフルオロエタンスルホンアミド (実施例A(88))をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆): δ 1.46 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.55 - 1.81 (m, 11 H), 2.16 - 2.20 (m, 2 H), 2.52 - 2.63 (m, 7 H), 2.81 (d, J=17 Hz, 1 H), 3.77 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.9 (d, J=16 Hz, 1 H), 4.22 - 4.33 (m, 2 H), 4.56 - 4.63 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 4 H), 8.41 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 11 (s, 1 H). 分析. $C_{30}H_{36}F_3N_5O_5S \cdot 0.5 H_2O$ についての計算値: C, 55.89; H, 5.78; N, 10.86. 実験値: C, 56.01; H, 5.80; N, 10.94. ESIMS (MH⁺): 636.

30

【 0 4 5 0 】

実施例A(83): N - { (1R) - 1 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} エチル)フェニル]エチル}メタンスルホンアミド

【 化 2 6 4 】



40

表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程2からのN - (1 - {4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - エチル] - フェニル} - エチル) - メタンスルホンアミドをその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆): δ 1.4(d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.5 - 1.8 (m, 9 H), 2.10 - 2.13 (m, 2 H), 2.48 - 2.64 (m, 10 H), 2.82 (d, J=1

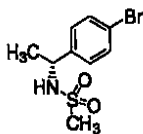
50

7 Hz, 1 H), 3.35 (s, 2 H), 3.71 - 3.88 (m, 2 H), 4.43 - 4.48 (m, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.22 - 7.31 (m, 4 H), 7.64 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 10.88 (s, 1 H). 分析: $C_{29}H_{37}N_5O_5S$ についての計算値: C, 61.36; H, 6.57; N, 12.34. 実験値: C, 61.47; H, 6.80; N, 12.30.

【0451】

工程1: (R) N - [1 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - メタンスルホンアミド.

【化265】



10

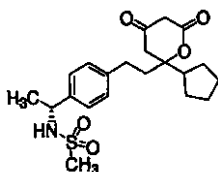
アルゴン下、無水 CH_2Cl_2 (5mL)中の(R) - (+) - 1 - (4 - ブロモフェニル)エチルアミン (0.5g, 2.49 mmol)の攪拌溶液に、メタンスルホニルクロリド (0.23 mL, 2.99 mmol)およびピリジン (0.30 mL, 3.73 mmol)を添加した。生じた溶液を25℃で、3時間攪拌した。この反応混合物を1N HClでクエンチし、そしてEtOAc (30 mL)で抽出した。有機相をブライン (50 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして蒸発させた。この残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン中の80% EtOAc)、白色固体として生成物を得た (0.40 g, 58%)。 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 4.61 - 4.72 (m, 2 H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2 H). ESIMS (MNa⁺): 279.

20

【0452】

工程2: N - (1 - {4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - エチル] - フェニル} - エチル) - メタンスルホンアミド

【化266】



表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは上記工程1からのN - [1 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - メタンスルホンアミドをその実施例の工程6の4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): (1.52 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.58 - 1.72 (m, 8 H), 1.93 - 2.05 (m, 2 H), 2.27 - 2.30 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.45 - 2.46 (m, 1 H), 2.78 (s, 2 H), 3.42 (d, J = 2.7 Hz, 2 H), 4.54 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 4.60 - 4.65 (m, 1 H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2 H). 分析: $C_{21}H_{29}NO_5S$ についての計算値: C, 61.89; H, 7.17, N, 3.44; 実験値: C, 61.94; H, 7.40, N, 3.59. ESIMS (MH⁻): 406.

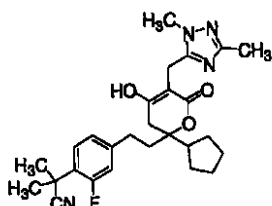
30

【0453】

実施例A(84): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(1,3 - ジメチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル

40

【化267】



表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程3からの2 - {4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - エチル] - 2

50

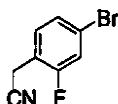
-フルオロ-フェニル}-2-メチル-プロピオニトリルを6-[2-(3-クロロ-5-エチル-4-メトキシ-フェニル)-エチル]-6-シクロペンチル-ジヒドロ-ピラン-2,4-ジオンの代わりに用い、そして2,5-ジメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボアルデヒドをその実施例の5,7-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボアルデヒドの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.49-1.69 (m, 8 H), 1.72 (s, 6 H), 2.06 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.12-2.13 (m, 2 H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.55-2.66 (m, 3H), 2.80 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3.42-3.65 (m, 2 H), 7.08-7.18 (m, 2 H), 7.35-7.40 (m, 1 H). 分析. C₂₇H₃₃FN₄O₃・0.25 H₂Oについての計算値: C, 66.85; H, 6.96; N, 11.55. 実験値: C, 66.88; H, 6.99; N, 11.60. ESIMS (MH⁺): 481.

10

【0454】

工程1: (4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-アセトニトリル

【化268】



DMF (16 mL)中に溶解された4-ブロモ-1-ブロモメチル-2-フルオロ-ベンゼン (8.15 g, 30.4 mmol)の溶液に、ナトリウムシアニド (2.24 g, 45.6 mmol)および水(2 mL)を添加した。反応物を1時間、70 で撹拌した。反応物に、水130 mL、飽和NaHCO₃(120 mL)、およびEtOAc(100 mL)を添加した。この層を分離し、そして水層をEtOAc(3 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機物を水100 mLで洗浄し、次いでNa₂SO₄上で乾燥させた。この固体を濾別後、母液を回転蒸発器により所望の生成物に濃縮した(6.5 g, 99%収率)。MS (APCI): 240 (M+H), 242 (M+2+H).

20

【0455】

工程2: 2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-2-メチル-プロピオニトリル

【化269】



30

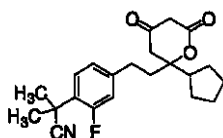
0 に冷やしたDMF (20 mL)中の水素化ナトリウム(鉱油中の60%分散体, 0.82 g, 20.6 mmol)のラリーに、THF (10 mL)中に溶解した上記工程1からの(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-アセトニトリル(2.0 g, 9.35 mmol)の溶液を添加した。反応物を気体の放出が止むまで撹拌し、次いでヨードメタン (1.3 mL, 20.6 mmol)をゆっくり添加した。反応物を30分間撹拌し、次いでEtOAc(100 mL)で希釈した。この固体を濾過により除去し、そして有機層を水100 mLで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、次いで濾過した。母液を回転蒸発器により濃縮し、そして生成物を高真空中で蒸留した(0.3 torr, 45)。収率: 2.25 g, 99%。 %。 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.81 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 7.20-7.25 (m, 3H).

40

【0456】

工程3: 2-{4-[2-(2-シクロペンチル-4,6-ジオキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-エチル]-2-フルオロ-フェニル}-2-メチル-プロピオニトリル

【化270】



表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは上記工程2からの2-(4-ブロモ

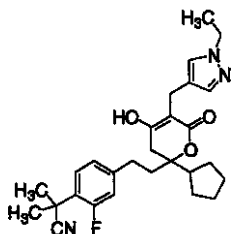
50

- 2 - フルオロ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニトリルをその実施例の工程6の4 - プロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.60 - 1.73(m, 6 H), 1.92 - 1.98 (m, 2 H), 2.22 - 2.30 (m, 1 H), 2.65 - 2.71 (m, 2 H), 2.75 - 2.80 (m, 2 H), 6.88 - 6.96 (m, 2 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H).

【 0 4 5 7 】

実施例A(85): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 2 7 1】



10

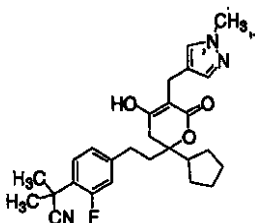
表題化合物を実施例A(84)と同様に製造したが、ここでは1 - エチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒドをその実施例の2,5 - ジメチル - 2H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆): δ 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.31 - 1.52 (m, 8 H), 1.70 (s, 6 H), 1.77 - 1.98 (m, 2 H), 2.55 - 2.72 (m, 4 H), 3.15 - 3.19 (m, 2H), 3.84 (m, 2 H), 3.98 - 4.07 (m, 2 H), 6.66 - 6.91 (m, 2 H), 7.15 - 7.34 (m, 3 H). 分析. C₂₈H₃₄FN₃O₃ · 0.75 H₂Oについての計算値: C, 68.20; H, 7.26; N, 8.52. 実験値: C, 67.87; H, 6.96; N, 8.47. ESIMS (MH⁺): 480.

20

【 0 4 5 8 】

実施例A(86): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - [(1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 2 7 2】



30

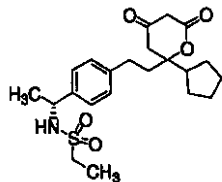
表題化合物を実施例A(84)と同様に製造したが、ここでは1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒドをその実施例の2,5 - ジメチル - 2H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆): δ 1.44 - 1.62 (m, 8 H), 1.72 (s, 6 H), 1.86 - 1.91 (m, 2 H), 2.30 - 2.36 (m, 2 H), 2.54 - 2.62 (m, 3 H), 2.72 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3.29 - 3.30 (m, 2 H), 3.73 (s, 3H), 6.99 - 7.17 (m, 4 H), 7.33 - 7.45 (m, 1 H). 分析. C₂₇H₃₂FN₃O₃ · 1.0 H₂Oについての計算値: C, 67.06; H, 7.09; N, 8.69. 実験値: C, 67.20; H, 6.76; N, 8.65. ESIMS (MH⁺): 466.

40

【 0 4 5 9 】

実施例A(87): N - ((1R) - 1 - {4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル]フェニル} エチル)エタンスルホンアミド

【化 2 7 3】



表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの(R) - エタンスルホン酸[1 - (4 - プロモ - フェニル) - エチル] - アミドをその実施例の工程6の4 - プロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

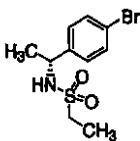
□ 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.54 - 1.6 (m, 8 H), 1.93 - 2.05 (m, 2 H), 2.27 - 2.30 (m, 2 H), 2.46 - 2.48 (m, 1 H), 2.65 - 2.72 (m, 4 H), 2.77 (s, 2 H), 2.83 (d, J = 17 Hz, 1 H), 4.57 - 4.64 (m, 1 H), 7.13 - 7.15 (m, 2 H), 7.24 - 7.26 (m, 2 H). ESIMS (MH⁻): 420.

10

【 0 4 6 0】

工程1: (R) - エタンスルホン酸[1 - (4 - プロモ - フェニル) - エチル] - アミド

【化 2 7 4】



20

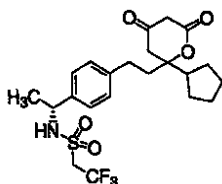
アルゴン下、無水CH₂Cl₂ (10mL)中の(R) - (+) - 1 - (4 - プロモフェニル)エチルアミン (1g, 5 mmol)の攪拌溶液に、エタンスルホニルクロリド (0.57 mL, 5.99 mmol)およびピリジン(0.60 mL, 7.5 mmol)を添加した。生じた溶液を25℃で、3時間攪拌した。この反応混合物を1N HClでクエンチし、そしてEtOAc(3x10 mL)で抽出した。有機相をブライン (50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして蒸発させた。この残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン中の80% EtOAc)、白色固体として生成物を得た(0.40 g, 58%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.77 (q, J = 14, 7.5 Hz, 2 H), 4.61 - 4.72 (m, 2 H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2 H). ESIMS (MH⁺): 293.

30

【 0 4 6 1】

実施例A(88): N - ((1R) - 1 - {4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル]フェニル}エチル) - 2,2,2 - トリフルオロエタンスルホンアミド

【化 2 7 5】



40

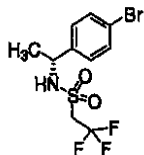
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの(R) 2,2,2 - トリフルオロ - エタンスルホン酸[1 - (4 - プロモ - フェニル) - エチル] - アミドをその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロボキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.17 - 1.21 (m, 3 H), 1.51 - 1.6 (m, 8 H), 1.93 - 2.0 (m, 2 H), 2.27 - 2.30 (m, 2 H), 2.67 - 2.70 (m, 2 H), 2.77 (s, 2 H), 3.71 - 3.74 (m, 2 H), 3.80 - 3.83 (m, 1 H), 4.63 - 4.72 (m, 1 H), 7.16 - 7.29 (m, 5 H). ESIMS (MH⁻): 474.

【 0 4 6 2】

50

工程1: (R) - 2,2,2 - トリフルオロ - エタンスルホン酸[1 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - アミド

【化 2 7 6】



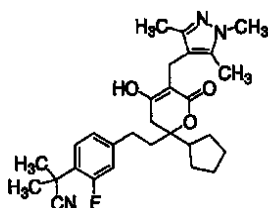
表題化合物を実施例A(81)の工程1と同様に製造したが、ここでは2,2,2' - トリフルオロエタンスルホニルクロリドをその実施例のエタンスルホニルクロリドの代わりに用いた。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.70 - 2.8 (m, 2 H), 4.61 - 4.72 (m, 2 H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2 H). ESIMS (MH^+): 345

【 0 4 6 3】

実施例A(89): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 5 - [(1,3,5 - トリメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 2 7 7】

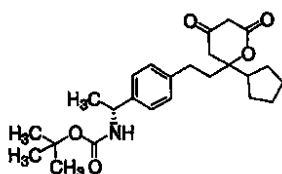


表題化合物を実施例A(84)と同様に製造したが、ここでは1,3,5 - トリメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒドをその実施例の2,5 - ジメチル - 2H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドの代わりに用いた。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO} - d_6$): δ 1.45 - 1.69 (m, 8 H), 1.72 (s, 6 H), 1.82 - 1.88 (m, 2 H), 2.03 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 2.26 - 2.31 (m, 1 H), 2.49 - 2.58 (m, 3 H), 2.71 (d, J = 17 Hz, 1 H), 3.12 (d, J = 14 Hz, 1 H), 3.24 (d, J = 14 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 6.94 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 13, 1.6 Hz, 1 H), 7.36 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 10.68 (s, 1 H). 分析. $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_3$ についての計算値: C, 70.56; H, 7.35; N, 8.51. 実験値: C, 70.70; H, 7.45; N, 8.50. ESIMS (MH^+): 494.

【 0 4 6 4】

実施例A(90): tert - ブチル (1R) - 1 - {4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル]フェニル}エチルカルバメート

【化 2 7 8】



表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの(R) - [1 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸tert - ブチルエステルをその実施例の工程6の4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO} - d_6$): δ 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.35 - 1.69 (m, 17 H), 1.94 - 1.98 (m, 2 H), 2.27 - 2.31 (m, 1 H), 2.63 - 2.69 (m, 2 H), 2.77 (s, 2 H), 3.42 (s, 2 H), 3.81 - 3.88 (m, 1 H), 4.76 (brs, 1 H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2 H). ESIMS (MH^+): 430.

【 0 4 6 5】

工程1: (R) - [1 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル
【化 2 7 9】

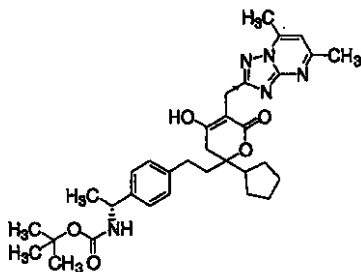


アルゴン下、ジオキサン(50mL)中の(R) - (+) - 1 - (4 - ブロモフェニル)エチルアミン (5g, 24.99 mmol)の攪拌溶液に、ジ - tert - ブチルジカーボネート(6 g, 27.5 mmol)およびNaOH 0.5 M (50 mL)を添加した。生じた溶液を25℃で、終夜攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと10%クエン酸との間に分配し、そして酢酸エチル(3x100 mL)で抽出した。有機相をブライン (50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして蒸発させた。この残留物を白色固体に固化し、そしてさらに精製することなく用いた。(7 g, 93%)。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.32 - 1.34 (m, 12 H), 4.68 - 4.71 (m, 2 H), 7.29 - 7.12 (m, 2H), 7.36 - 7.39 (m, 2H). ESIMS (MH⁺): 302.

【 0 4 6 6】

実施例A(91): tert - ブチル (1R) - 1 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキシ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル)フェニル]エチルカルバメート

【化 2 8 0】

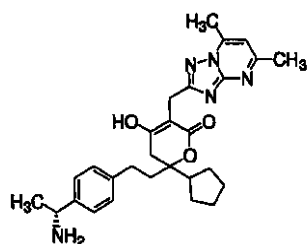


表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここではtert - ブチル (1R) - 1 - {4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル]フェニル}エチルカルバメート (実施例A(90))をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆): δ 1.24 - 1.66 (m, 21 H), 2.06 - 2.08 (m, 2H), 2.42 - 2.61 (m, 9 H), 2.77 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.73 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.82 (d, J = 16 Hz, 1 H), 4.33 - 4.55 (m, 1 H), 7.05 - 7.08 (m, 1 H), 7.29 - 7.40 (m, 4 H), 8.35 (s, 1 H), 11 (s, 1 H). ESIMS (MH⁺): 590.

【 0 4 6 7】

実施例A(92): 6 - (2 - {4 - [(1R) - 1 - アミノエチル]フェニル}エチル) - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 2 8 1】



アルゴン下、ジオキサン (2 mL)中のtert - ブチル (1R) - 1 - [4 - (2 - {2 - シクロペン

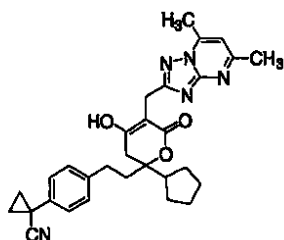
チル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル)フェニル]エチルカルバメート (0.58g, 0.98 mmol, 実施例A(91))の攪拌溶液に、ジオキサン(2 mL)中の4 N HClを添加した。生じた溶液を25 で、30分間攪拌した。溶媒を完全に蒸発させ、そしてこの生じた白色固体を酢酸エチルから再結晶化し、白色固体として生成物を得た(0.40 g, 80%)。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆): δ 1.56 - 1.77 (m, 11 H), 2.14 - 2.18 (m, 2H), 2.57 - 2.86 (m, 10 H), 3.77 - 3.94 (m, 2 H), 4.40 - 4.43 (m, 1 H), 6.6 (brs, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 8.56 (s, 1 H), 11.2 (s, 1 H). 分析. C₂₈H₃₅N₅O₃. 1.0 HCl. 1.0 H₂Oについての計算値: C, 63.74; H, 7.26; N, 13.27. 実験値: C, 63.60; H, 7.48; N, 13.20. ESIMS (MH⁺): 527.

10

【 0 4 6 8 】

実施例A(93): 1 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル)フェニル]シクロプロパンカルボニトリル

【 化 2 8 2 】



20

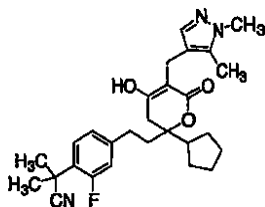
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは1 - (4 - ブロモフェニル)シクロプロパンカルボニトリルをその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.44 - 1.48 (m, 2 H), 1.5 - 1.7 (m, 8H), 1.73 - 1.77 (m, 2 H), 2.10 - 2.15 (m, 2H), 2.50 - 2.60 (m, 11H), 2.82(d, J = 16 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.23 - 7.32 (m, 4H), 10.87 (s, 1H). ESIMS (MH⁺): 512.

【 0 4 6 9 】

30

実施例A(94): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル

【 化 2 8 3 】



40

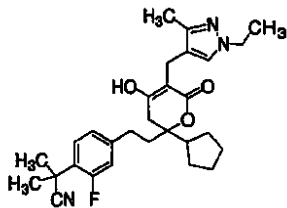
表題化合物を実施例A(84)と同様に製造したが、ここでは1,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒドをその実施例の2,5 - ジメチル - 2H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆): δ 1.47 - 1.66 (m, 8 H), 1.72 (s, 6 H), 1.82 - 1.89 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.29 - 2.32 (m, 1 H), 2.49 - 2.56 (m, 3 H), 2.70 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.16 - 3.28 (m, 2 H), 6.96 - 7.09 (m, 3 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 10.7 (s, 1 H). 分析. C₂₈H₃₄FN₃O₃. 0.5 H₂Oについての計算値: C, 68.83; H, 7.22; N, 8.60. 実験値: C, 68.96; H, 7.23; N, 8.60. ESIMS (MH⁺): 480.

【 0 4 7 0 】

実施例A(95): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラ

50

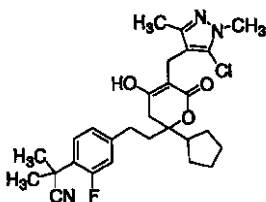
【化 2 8 4】



10

20

【化 2 8 5】

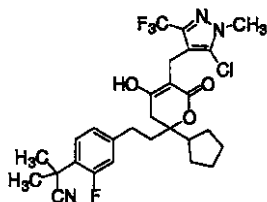


30

40

実施例A(97): 2 - { 4 - [2 - (5 - { [5 - クロロ - 1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]メチル } - 2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - フルオロフェニル } - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 2 8 6】



表題化合物を実施例A(84)と同様に製造したが、ここでは5 - クロロ - 1 - メチル - 3 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒドをその実施例の2,5 - ジメチル - 2H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆): δ 1.48 - 1.67 (m, 8 H), 1.76 (s, 6 H), 1.95 - 1.98 (m, 2 H), 2.38 - 2.40 (s, 1 H), 2.56 - 2.72 (m, 4 H), 3.39 - 3.48 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 7.06 - 7.16 (m, 2 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 11 (s, 1 H). 分析. C₂₈H₃₀F₄ClN₃O₃についての計算値: C, 59.21; H, 5.32; N, 7.40. 実験値: C, 59.04; H, 5.31; N, 7.32. ESIMS (MH⁺): 569.

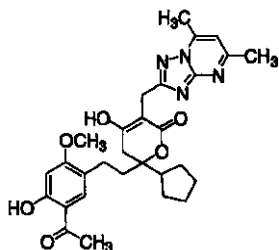
10

【 0 4 7 3】

実施例A(98): 6 - [2 - (5 - アセチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル)エチル] - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 2 8 7】

20



表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは6 - [2 - (5 - アセチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル)エチル] - 6 - シクロペンチルジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン (実施例A(99)をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆): δ 1.34 - 1.66 (m, 8 H), 1.8 - 2.06 (m, 3 H), 2.32 - 2.49 (m, 12 H), 2.65 (d, J=17 Hz, 1 H), 3.57 - 3.72 (m, 6 H), 6.31 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 12.52 (s, 1 H). 分析. C₂₉H₃₄N₄O₆ · 0.25 H₂Oについての計算値: C, 64.61; H, 6.45; N, 10.39. 実験値: C, 64.57; H, 6.39; N, 10.22. ESIMS (MH⁺): 535.

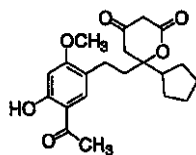
30

【 0 4 7 4】

実施例A(99): 6 - [2 - (5 - アセチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - メトキシフェニル)エチル] - 6 - シクロペンチルジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン

【化 2 8 8】

40



表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの1 - (5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - エタノンとその実施例の工程6の4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.51 - 1.54 (m, 8H), 1.80 - 1.95 (m, 2H), 2.29 - 2.36 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.57

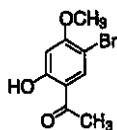
50

- 2.67 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 12.60 (s, 1H). ESIMS (MH⁻): 374.

【 0 4 7 5 】

工程1: 1 - (5 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - フェニル) - エタノン

【 化 2 8 9 】

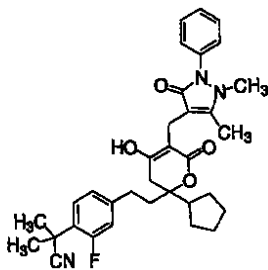


表題化合物を実施例A(22)の工程3と同様に製造したが、ここでは2' - ヒドロキシ - 4' - メトキシアセトフェノンをその実施例の5 - エトキシ - 2 - エチル - フェノールの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 2.56 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.46 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 12.67 (s, 1H). ESIMS (MH⁻): 244.

【 0 4 7 6 】

実施例A(100): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(1,5 - ジメチル - 3 - オキソ - 2 - フェニル - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル

【 化 2 9 0 】

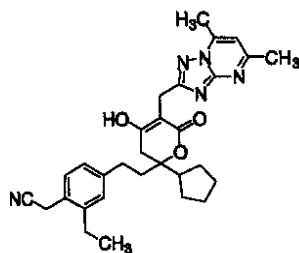


表題化合物を実施例A(84)と同様に製造したが、ここでは1,5 - ジメチル - 3 - オキソ - 2 - フェニル - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒドをその実施例の2,5 - ジメチル - 2H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆): δ 1.45 - 1.67 (m, 8 H), 1.71 (s, 6 H), 1.88 - 1.94 (m, 2 H), 2.27 - 2.30 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.53 - 2.65 (m, 4 H), 3.12 (s, 3 H), 3.13 - 3.18 (m, 2 H), 7.05 - 7.17 (m, 2 H), 7.34 - 7.41 (m, 5 H), 7.51 - 7.56 (m, 1 H), 12.3 (s, 1 H). ESIMS (MH⁺): 572.

【 0 4 7 7 】

実施例A(101): [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルフェニル]アセトニトリル

【 化 2 9 1 】



室温で、無水MeOH (6 mL)中の{4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - エチルフェニル}アセトニトリル(200mg, 0.57 mmol, 実施例A(102))の溶液に、5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン -

10

20

30

40

50

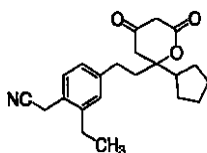
2 - カルボアルデヒド (120 mg, 0.68 mmol) を添加した。この混合物を5分間攪拌し、ボラン - ジメチルアミン錯体(37 mg, 0.62 mmol)を添加した。反応物をその温度で15時間攪拌し、これを1.0 N HClの添加によりクエンチした。溶媒を除去し、そして残留物をHPLCにより精製し、所望の生成物を得た(60 mg, 21% 収率)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO - d_6): δ 1.03 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 1.32 - 1.64 (m, 8 H), 2.06 (m, 2 H), 2.36 - 2.55 (m, 12 H), 2.73 (d, $J=17.9$ Hz, 1 H), 3.64 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H), 3.77 (d, $J=16.4$ Hz, 1 H), 3.89 (s, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.04 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.17 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 10.81 (s, 1 H)。

【 0 4 7 8 】

実施例A(102): { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - エチルフェニル } アセトニトリル

10

【化 2 9 2 】



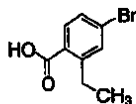
表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは(4 - ブロモ - 2 - エチル - フェニル) - アセトニトリル(以下の工程4)を4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジン (工程6)の代わりに用いた。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 1.41 - 1.83 (m, 8H), 1.97 (m, 2 H), 2.27 (m, 1 H), 2.65 (m, 4 H), 2.78 (s, 2 H), 3.43 (s, 2 H), 3.67 (s, 2 H), 7.01 (m, 2 H), 7.29 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H)。

20

【 0 4 7 9 】

工程1: 4 - ブロモ - 2 - エチル - 安息香酸(4641 - 144)

【化 2 9 3 】



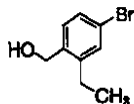
表題化合物を文献の手順に従って製造した。J. Med. Chem., 1997, 40, 2017 - 2034。

30

【 0 4 8 0 】

工程2: (4 - ブロモ - 2 - エチル - フェニル) - メタノール

【化 2 9 4 】



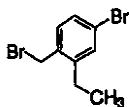
0 の無水THF (380 mL)中の4 - ブロモ - 2 - エチル - 安息香酸(115 mmol)の溶液に、 BH_3 . THF錯体(THF中の1.0 N溶液, 230 mL)を30分かけて添加した。生じた混合物を室温にゆっくり温め、そして15時間攪拌した。この反応物を慎重に水のゆっくりした添加によりクエンチした。溶媒を除去し、そして残留物をEtOAc中に取り上げた。有機層を1.0 N HCl、 H_2O 、ブラインで洗浄し、そして MgSO_4 上で乾燥させた。溶媒を除去し所望の生成物を得た。(22 g, 89% 収率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 2.64 - 3.01 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.24 - 7.26 (m, 1H), 7.32 - 7.36 (m, 2H)。

40

【 0 4 8 1 】

工程3: 4 - ブロモ - 1 - プロモメチル - 2 - エチル - ベンゼン

【化 2 9 5】



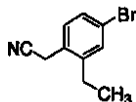
無水 CHCl_3 (122 mL)中の(4 - ブロモ - 2 - エチル - フェニル) - メタノール (7.9 g, 36.7 mmol)の溶液に、 PBr_3 (4.2 mL, 44.1 mmol)を添加した。生じた混合物を室温で、2時間攪拌し、これを水の添加によりクエンチした。有機層を NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、そして MgSO_4 上で乾燥させた。溶媒を真空除去し、そしてこの残留物をシリカゲルのパッドに通してヘキサン中の20% EtOAcにより濾過した。溶媒を真空除去し、所望の生成物を得た (8.4 g, 83%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 2.71 - 2.78 (m, 2 H), 4.48 (s, 2H), 7.17 - 7.20 (m, 1H), 7.29 - 7.32 (m, 1 H), 7.36 - 7.38 (m, 1 H).

10

【 0 4 8 2】

工程4: (4 - ブロモ - 2 - エチル - フェニル) - アセトニトリル

【化 2 9 6】



$\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (30mL/6 mL)中の4 - ブロモ - 1 - ブロモメチル - 2 - エチル - ベンゼン (2.0 g, 7.25 mmol)の溶液に、シアン化カリウム (471 mg, 7.25 mmol)を添加した。この反応混合物を45℃に3時間加熱し、これを室温に冷却した。この混合物を Et_2O で希釈し、そして H_2O 、ブラインで洗浄し、そして MgSO_4 上で乾燥させた。溶媒を真空除去し、所望の生成物を得た (1.33g, 80% 収率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.26 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 2.60 - 2.67 (m, 2 H), 3.66 (s, 2H), 7.23 - 7.26 (m, 1H), 7.35 - 7.36 (m, 1 H), 7.38 - 7.40 (m, 1H).

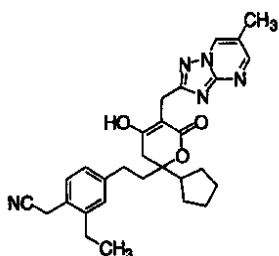
20

【 0 4 8 3】

実施例A(103): [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} エチル) - 2 - エチルフェニル]アセトニトリル

30

【化 2 9 7】



40

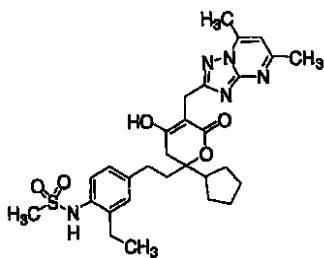
表題化合物を実施例A(101)と同様に製造したが、ここでは6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒドを5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒドの代わりに用いた。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.15 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 1.38 - 1.71 (m, 8 H), 2.11 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.42 - 2.66 (m, 6 H), 2.82 (d, $J=18.2$ Hz, 1 H), 3.76 (d, $J=16.2$ Hz, 1 H), 3.84 (d, $J=16.1$ Hz, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 7.11 (m, 2 H), 7.27 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 10.88 (s, 1 H).

【 0 4 8 4】

実施例A(104): N - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ -

50

2H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - エチルフェニル]メタンスルホンアミド
【化 2 9 8】



10

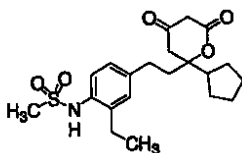
表題化合物を実施例A(101)と同様に製造したが、ここではN - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - エチル] - 2 - エチル - フェニル } - メタンスルホンアミドを { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - エチルフェニル } アセトニトリルの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): δ 1.11 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.41 - 1.74 (m, 8 H), 2.13 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.51 - 2.70 (m, 9 H), 2.83 (d, J=17.7 Hz, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 3.74 (d, J=16.4 Hz, 1 H), 3.85 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.20 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 10.86 (s, 1 H).

【 0 4 8 5】

実施例A(105): N - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - エチルフェニル } メタンスルホンアミド

20

【化 2 9 9】



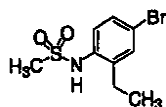
表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここではN - (4 - ブロモ - 2 - エチル - フェニル) - メタンスルホンアミドを4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジン (工程 6)の代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.07 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.46 - 1.70 (m, 8H), 1.89 - 1.95 (m, 2 H), 2.27 - 2.38 (m, 1 H), 2.56 - 2.73 (m, 4 H), 2.96 (s, 3 H), 3.42 - 3.49 (m, 4 H), 4.99 (s, 1H), 7.00 - 7.03 (m, 1 H), 7.09 - 7.11 (m, 1 H), 7.17 - 7.19 (m, 1 H). MS (ESI) (M+Na⁺): C₂₁H₂₉NO₅Sについての計算値: 430, 実験値430.

30

【 0 4 8 6】

工程1: N - (4 - ブロモ - 2 - エチル - フェニル) - メタンスルホンアミド

【化 3 0 0】



40

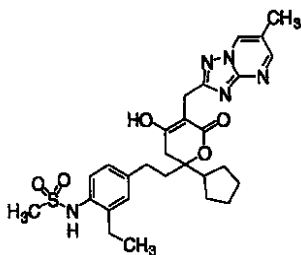
室温で、無水ピリジン (35 mL)中に溶解した4 - ブロモ - 2 - エチル - アニリン (2mL, 4 mmol)をメチルスルホニルクロリド (1.3 mL, 16.8 mmol)で処理した。反応物をその温度で15時間攪拌し、これをEtOAcで希釈した。この混合物をH₂O、ブラインで洗浄し、そしてMgSO₄上で乾燥させた。溶媒を真空除去し、そしてこの残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン中の5 - 30% EtOAc)で精製し、所望の生成物を得た(3.1 g, 81%収率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.61 - 2.68 (m, 2 H), 3.02 (s, 3 H), 6.36 (s, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 3 H).

【 0 4 8 7】

実施例A(106): N - [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - [(6 - メチル[1,2,

50

4) トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-エチルフェニル]メタンスルホンアミド
【化301】



10

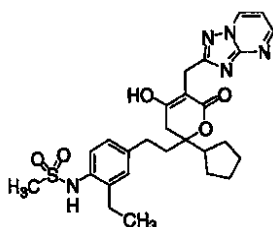
表題化合物を実施例A(104)と同様に製造したが、ここでは6-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボアルデヒドを5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボアルデヒドの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.93 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.19 - 1.54 (m, 8 H), 1.88 (m, 2 H), 2.18 9s, 3 H), 2.28 - 2.55 (m, 6 H), 2.62 (d, J=17.0 Hz, 1 H), 2.79 (s, 3 H), 3.56 (d, J=15.8 Hz, 1 H), 3.65 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=7.54 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 7.01 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 10.69 (s, 1 H).

【0488】

20

実施例A(107): N-(4-{2-[2-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-6-オキソ-5-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-エチルフェニル)メタンスルホンアミド

【化302】



30

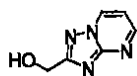
表題化合物を実施例A(104)と同様に製造したが、ここでは以下の工程2からの[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボアルデヒドを5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボアルデヒドの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.08 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.27 - 1.71 (m, 8 H), 2.11 (m, 2 H), 2.48 - 2.75 (m, 6 H), 2.83 (d, J=17.1 Hz, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 3.78 (d, J=15.8 Hz, 1 H), 3.87 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 7.08 (d, J=6.2 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J=6.6, 4.3 Hz, 1 H), 8.81 (d, J=4.3, 1.9 Hz, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 9.07 (dd, J=6.8, 1.9 Hz, 1 H), 10.9 (s, 1 H).

【0489】

40

工程1: [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メタノール

【化303】

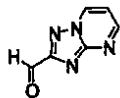


表題化合物を実施例A(1)の工程7と同様に製造したが、ここではマロンアルデヒドビス(ジメチルアセタール)を2,4-ペンタンジオンの代わりに用いた。

【0490】

工程2: [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボアルデヒド

【化 3 0 4】



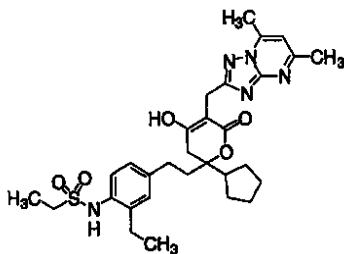
表題化合物を実施例A(1)の工程8と同様に製造したが、ここでは[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イルメタノールを5,7-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)-メタノールの代わりに用いた。

【 0 4 9 1】

実施例A(108): N-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-エチルフェニル]エタンスルホンアミド

10

【化 3 0 5】



20

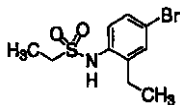
表題化合物を実施例A(104)と同様に製造したが、ここではエタンスルホン酸(4-ブromo-2-エチル-フェニル)-アミドをメタンスルホン酸(4-ブromo-2-エチル-フェニル)-アミドの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.02 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.05 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.29 - 1.67 (m, 9H), 2.02 - 2.09 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 2.51 - 2.56 (m, 2 H), 2.57 - 2.64 (m, 2 H), 2.71 - 2.77 (m, 1 H), 2.95 - 3.02 (m, 2 H), 3.62 - 3.80 (m, 4 H), 6.95 - 6.96 (m, 1 H), 7.00 - 7.04 (m, 2 H), 7.06 - 7.09 (m, 1 H).

【 0 4 9 2】

工程1: エタンスルホン酸(4-ブromo-2-エチル-フェニル)-アミド

【化 3 0 6】

30



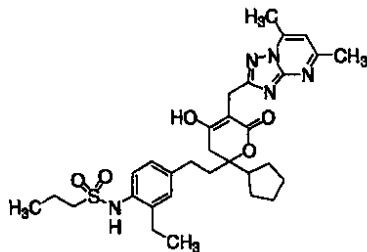
表題化合物を実施例A(105)の工程1と同様に製造したが、ここではエチルスルホニルクロリドをメチルスルホニルクロリドの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 1.39 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 2.60 - 2.66 (m, 2 H), 3.12 - 3.18 (m, 2 H), 7.32 - 7.37 (m, 3 H).

【 0 4 9 3】

実施例A(109): N-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-エチルフェニル]プロパン-1-スルホンアミド

40

【化 3 0 7】

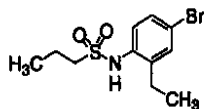


表題化合物を実施例A(104)と同様に製造したが、ここではプロパンスルホン酸(4 - プロモ - 2 - エチル - フェニル) - アミドをメタンスルホン酸(4 - プロモ - 2 - エチル - フェニル) - アミドの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): δ 1.00 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.11 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.55 - 1.81 (m, 11 H), 2.11 - 2.17 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 2.62 - 2.72 (m, 6 H), 3.02 - 3.07 (m, 2 H), 3.71 - 3.88 (m, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.10 - 7.18 (m, 3 H).

【 0 4 9 4】

工程1: プロパン - 1 - スルホン酸(4 - プロモ - 2 - エチル - フェニル) - アミド

【化 3 0 8】

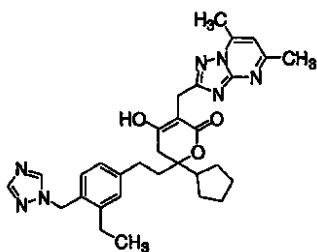


表題化合物を実施例A(105)の工程1と同様に製造したが、ここではプロパン - 1 - スルホニルクロリドをメチルスルホニルクロリドの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.04 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 1.25 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 1.81 - 1.91 (m, 2 H), 2.60 - 2.66 (m, 2 H), 3.07 - 3.10 (m, 2 H), 6.29 (s, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 3 H).

【 0 4 9 5】

実施例A(110): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (1H - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イルメチル)フェニル]エチル} - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 3 0 9】



表題化合物を実施例A(101)と同様に製造したが、ここでは1 - (4 - プロモ - 2 - エチル - ベンジル) - 1H - [1,2,4]トリアゾールを{4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - エチル] - 2 - エチル - フェニル} - アセトニトリルの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): δ 0.95 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.31 - 1.62 (m, 8 H), 2.03 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.35 - 2.62 (m, 9 H), 2.74 (d, J=19.8 Hz, 1 H), 3.64 (d, J=16.6 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=17.5 Hz, 1 H), 5.33 (s, 2 H), 6.92 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.99 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 10.77 (s, 1 H).

【 0 4 9 6】

工程1: 1 - (4 - プロモ - 2 - エチル - ベンジル) - 1H - [1,2,4]トリアゾール

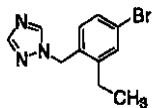
10

20

30

40

【化 3 1 0】



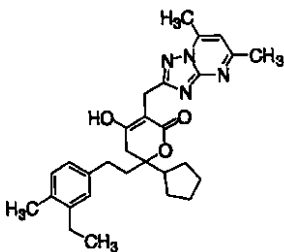
無水DMF (15 mL)中に溶解されたトリアゾール (275 mg, 3.99 mmol)をNaH (60%, 153 mg)で処理した。5分後、4 - ブロモ - 1 - プロモメチル - 2 - エチル - ベンゼンを添加した。この反応混合物を75 ℃に5時間加熱し、これを室温に冷却した。この混合物をEt₂Oで希釈し、そしてH₂O、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。溶媒を真空除去し、所望の生成物を得た(580 mg, 55% 収率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.10 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.68 - 2.73 (m, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 7.01 - 7.04 (m, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 2 H), 7.97 - 8.01 (m, 2 H).

10

【 0 4 9 7】

実施例A(111): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (3 - エチル - 4 - メチルフェニル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 3 1 1】



20

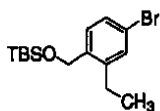
6 - [2 - シクロペンチル - 4 - (3 - エチル - 4 - メチル - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - ブチル] - 2,2 - ジメチル - [1,3]ジオキシン - 4 - オン (1.0 g, 1.94 mmol)の溶液に、K₂CO₃ (1.07 g, 7.75 mmol)を添加した。この混合物を45 ℃に45分間加熱し、これを室温に冷やした。反応物をH₂Oで希釈し、そしてイソプロピルエーテルで洗浄した。水性相を1.0 N HClでpH 1に酸性化し、そしてEtOAcで抽出した。有機層をH₂O、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮し、所望の生成物を得た。(0.63 g, 71% 収率)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): δ 0.98(t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.32 - 1.64 (m, 8 H), 2.04 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.33 - 2.51 (m, 12 H), 2.71 (d, J=17.5 Hz, 1 H), 3.64 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 3.74 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.92 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 10.75 (s, 1 H).

30

【 0 4 9 8】

工程1: (4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンジルオキシ) - tert - ブチル - ジメチル - シラン

【化 3 1 2】



40

無水DMF中の(4 - ブロモ - 2 - エチル - フェニル) - メタノールの溶液に、TBSCl (1.5 eq.)およびイミダゾール(1.5 eq)を添加した。この混合物をその温度で12時間攪拌し、これを水で希釈した。この混合物をEt₂Oで抽出し、そして合わせた有機層をH₂O、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させた。溶媒を真空除去し、所望の生成物を得た。(93% 収率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.09 (s, 6 H), 0.92 (s, 9 H), 1.20 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.57 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 4.67 (s, 2 H), 7.29 (s, 3 H).

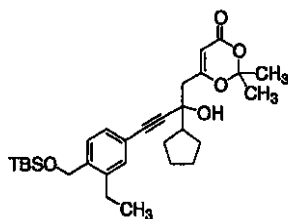
【 0 4 9 9】

工程2: 6 - {4 - [4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 3 - エチル - フェニル] - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - ブタ - 3 - イニル} - 2,2 - ジメチル - [1,

50

3] ジオキシシ - 4 - オン

【化 3 1 3】

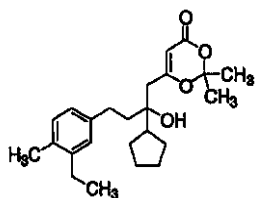


(4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンジルオキシ) - tert - ブチル - ジメチル - シラン (1.0 g, 3.05 mmol) および 6 - (2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシブタ - 3 - イニル) - 2,2 - ジメチル - 4H - 1,3 - ジオキシシ - 4 - オン (671 mg, 2.54 mmol)、ジイソプロピルアミン (7 ml) および DMF (7 mL) の溶液に、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (71 mg, 4 mol %) および CuI (14 mg, 3 mol %) を添加した。この混合物を Ar でパージし、そして 90 °C に 30 分間加熱し、これを室温に冷やした。反応物を H_2O で希釈し、そして EtOAc で抽出した。合わせた有機層を H_2O 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、そして真空濃縮した。この残留物をカラムフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘキサン中の 5 - 30 % EtOAc) により精製し、所望の生成物を得た (1.0 g, 60 % 収率)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ - 0.10 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.49 - 1.74 (m, 8H), 1.62 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.11 - 2.18 (m, 1H), 2.44 - 2.62 (m, 4H), 4.63 (s, 2H), 5.37 (s, 1H), 7.08 - 7.13 (m, 2H), 7.28 - 7.31 (m, 1H).

【 0 5 0 0 】

工程3: 6 - [2 - シクロペンチル - 4 - (3 - エチル - 4 - メチル - フェニル) - 2 - ヒドロキシ - ブチル] - 2,2 - ジメチル - [1,3]ジオキシシ - 4 - オン

【化 3 1 4】

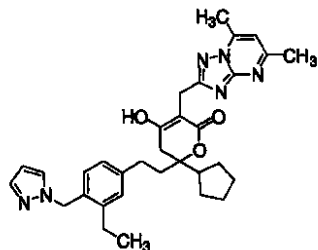


EtOH (50 mL) 中の 6 - { 4 - [4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 3 - エチル - フェニル] - 2 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシ - ブタ - 3 - イニル } - 2,2 - ジメチル - [1,3]ジオキシシ - 4 - オン (1.0 g) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 wt %, 100 mg) を添加した。反応物を H_2 雰囲気下、15 時間攪拌した。反応物をセライトのパッドに通して濾過し、そして溶媒を減圧下で除去し、所望の生成物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.43 - 1.69 (m, 8H), 1.71 (s, 6H), 1.79 - 1.85 (m, 2H), 2.05 - 2.16 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.44 - 2.66 (m, 6H), 5.37 (s, 1H), 6.89 - 6.95 (m, 2H), 7.04 - 7.08 (m, 1H).

【 0 5 0 1 】

実施例 A(112): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - { 2 - [3 - エチル - 4 - (1H - ピラゾール - 1 - イルメチル)フェニル]エチル } - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 3 1 5】

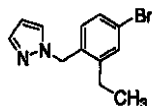


表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの1 - (4 - プロモ - 2 - エチル - ベンジル) - 1H - ピラゾールをその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): δ 1.11 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.48 - 1.80 (m, 8 H), 2.18 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.51 - 2.74 (m, 9 H), 2.89 (d, J=17.4 Hz, 1 H), 3.81 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 3.92 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 5.41 (s, 2 H), 6.36 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.11 (m, 3 H), 7.56 (s, 1 H), 7.79 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 10.95 (s, 1 H).

【 0 5 0 2】

工程1: 1 - (4 - プロモ - 2 - エチル - ベンジル) - 1H - ピラゾール

【化 3 1 6】

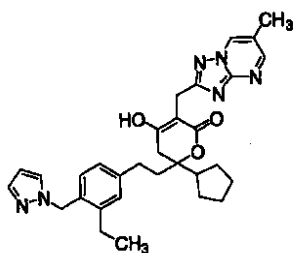


無水DMF (30 mL)中のピラゾール (616 mg, 9.1 mmol)の溶液をNaH (60%, 362 mg)で処理した。4 - プロモ - 1 - プロモメチル - 2 - エチル - ベンゼン (2.5 g, 9.1 mmol)を添加し、そして生じた溶液を80 °Cで、13時間攪拌し、これを室温に冷やした。この混合物をH₂Oで希釈し、Et₂Oで抽出した。合わせた有機抽出物をH₂O、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。この残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した所望の生成物を得た(1.92 g, 80%収率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.59 - 2.66 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 6.26 - 6.28 (m, 1 H), 6.86 - 6.88 (m, 1 H), 7.29 - 7.32 (m, 2 H), 7.37 - 7.38 (m, 1 H), 7.54 - 7.55 (m, 1 H).

【 0 5 0 3】

実施例A(113): 6 - シクロペンチル - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (1H - ピラゾール - 1 - イルメチル)フェニル]エチル} - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 3 1 7】



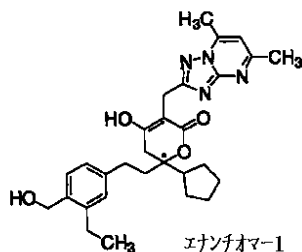
表題化合物を実施例A(112)と同様に製造したが、ここでは6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒドを5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒドの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 0.89 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.41 - 1.54 (m, 8 H), 1.89 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.27

- 2.52 (m, 6 H), 2.64 (d, J=17.7 Hz, 1 H), 3.59 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 3.67 (d, J=15.6 Hz, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 6.12 (t, J=15.9 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.54 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 10.72 (s, 1 H).

【 0 5 0 4 】

実施例A(114): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - { 2 - [3 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル)フェニル]エチル } - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー1

【 化 3 1 8 】



10

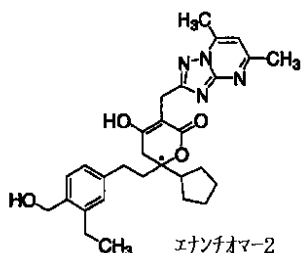
表題化合物を、キラルHPLC(ChiralPac OJ - H, 100 bar, 30% MeOH)により、ラセミ6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - { 2 - [3 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル)フェニル]エチル } - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (実施例B(33))から分離した。r.t.= 2.7分, 100% ee.

20

【 0 5 0 5 】

実施例A(115): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - { 2 - [3 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル)フェニル]エチル } - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー2

【 化 3 1 9 】



30

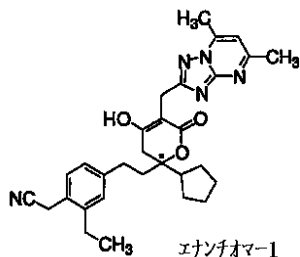
表題化合物を、キラルHPLC(ChiralPac OJ - H, 100 bar, 30% MeOH)により、ラセミ6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - { 2 - [3 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル)フェニル]エチル } - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (実施例B(33))から分離した。r.t.= 3.9分, 100% ee.

40

【 0 5 0 6 】

実施例A(116): [4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - エチルフェニル]アセトニトリルのエナンチオマー1

【化 3 2 0】

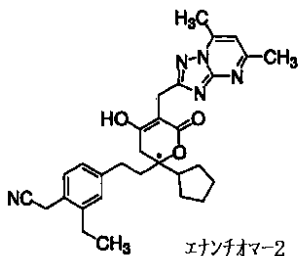


表題化合物を、キラルHPLC(ChiralPac AD - H, 140 bar, 50% MeOH)により、ラセミ[4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルフェニル]アセトニトリル(実施例A(101))から分離した。r. t. = 3.4 分, 100% ee.

【 0 5 0 7】

実施例A(117): [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルフェニル]アセトニトリルのエナンチオマー-2

【化 3 2 1】

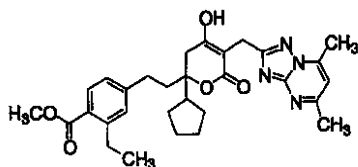


表題化合物を、キラルHPLC(ChiralPac AD - H, 140 bar, 50% MeOH)により、ラセミ[4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルフェニル]アセトニトリル(実施例A(101))から分離した。r. t. = 4.7 分, 100% ee.

【 0 5 0 8】

実施例A(118): メチル4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルベンゾエート

【化 3 2 2】



表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの4 - ブロモ - 2 - エチル - 安息香酸メチルエステルをその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.18 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.38 (s, 1 H), 1.63 (m, 10 H), 2.00 (m, 2 H), 2.37 (m, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 2.72 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.92 (q, J=7.4 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.08 (d, J=2.8 Hz, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 7.00 (m, 2 H), 7.75 (d, J=7.7 Hz, 1 H). HRMS C₃₀H₃₆N₄O₅ (M+H)⁺ についての計算値: 533.2759, 実験値533.2774.

10

20

30

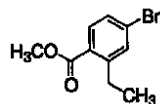
40

50

【 0 5 0 9 】

工程1: 4 - ブロモ - 2 - エチル - 安息香酸メチルエステル

【 化 3 2 3 】



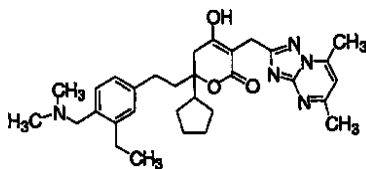
MeOH (40 mL)中の4 - ブロモ - 2 - エチル - 安息香酸(1.35g, 5.89 mmol)の溶液に、H₂SO₄ (1滴)を添加した。この混合物を90 で、48時間攪拌し、この時、揮発性物質を真空除去した。この残留物をEt₂O中に溶解し、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、そして透明油状物に濃縮した(1.01g, 70%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.95 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 7.36 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1 H)。

【 0 5 1 0 】

実施例A(119): 6 - シクロペンチル - 6 - (2 - {4 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 3 - エチルフェニル} エチル) - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【 化 3 2 4 】

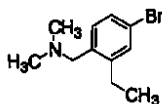


表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの(4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンジル) - ジメチル - アミンをその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.09 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.38 (s, 1 H), 1.55 (s, 5 H), 1.69 (s, 2 H), 2.10 (s, 2 H), 2.49 (m, 7 H), 2.54 (s, 3 H), 2.65 (dd, J=15.7, 8.2 Hz, 4 H), 2.74 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 3.74 (q, J= 14.8 Hz, 2 H), 4.27 (d, J=5.5 Hz, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.35 (d, J=7.7 Hz, 1 H)。分析: C₃₁H₄₁N₅O₃ · 2.7 TF Aについての計算値: C, 52.07; H, 5.25; N, 8.34。実験値: C, 51.73; H, 5.56; N, 8.20。

【 0 5 1 1 】

工程1: (4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンジル) - ジメチル - アミン

【 化 3 2 5 】



MeOH (20 mL)中の4 - ブロモ - 1 - ブロモメチル - 2 - エチル - ベンゼン (1.12g, 4.03 mmol)の溶液に、ジメチルアミン (2.5 mL, 水中40%溶液)を添加した。この混合物を1時間攪拌し、この時、揮発性物質を真空除去した。この残留物をEtOAc中に溶解し、H₂Oで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、そして透明油状物に濃縮した(0.910g, 93%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.21 (s, 6 H), 2.69 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.32 (s, 2 H), 7.14 (m, 1 H), 7.28 (m, 2 H)。

【 0 5 1 2 】

実施例A(120): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (メトキシメチル)フェニル]エチル} - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

10

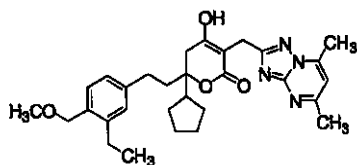
20

30

40

50

【化 3 2 6】



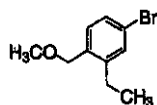
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの4 - ブロモ - 2 - エチル - 1 - メトキシメチル - ベンゼンをその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.15 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.45 (s, 1 H), 1.63 (s, 5 H), 1.78 (s, 2 H), 2.05 (s, 6 H), 2.60 (m, 10 H), 3.35 (s, 3 H), 3.88 (q, J=16.2 Hz, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 5.82 (s, 1 H), 7.09 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.24 (d, J=7.7 Hz, 1 H). 分析. C₃₀H₃₈N₄O₄ · 0.2 TFAについての計算値: C, 67.43; H, 7.11; N, 10.35. 実験値: C, 67.73; H, 7.18; N, 10.46.

10

【 0 5 1 3】

工程1: 4 - ブロモ - 2 - エチル - 1 - メトキシメチル - ベンゼン

【化 3 2 7】



20

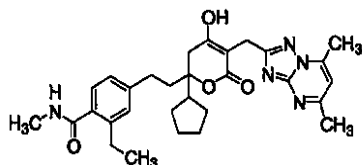
DMF (30 mL)中の(4 - ブロモ - 2 - エチル - フェニル) - メタノール (0.700g, 3.25 mmol)の溶液に、NaH (0.156g, 鉍油中60%分散体, 3.90 mmol)、引き続きMeI (0.22 mL, 3.58 mmol)を添加した。この混合物を16時間攪拌し、次いでH₂OとEtOAcとの間に分配した。水層をEtOAcで抽出し、そして有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして黄色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(ヘキサン中の0% ~ 4% EtOAc)により、生成物を透明油状物として得た(0.51g, 69%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 2.58 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 4.35 (s, 2 H), 7.12 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.27 (d, J=2.1 Hz, 1 H).

30

【 0 5 1 4】

実施例A(121): 4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} エチル) - 2 - エチル - N - メチルベンズアミド

【化 3 2 8】



表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程2からの4 - ブロモ - 2 - エチル - N - メチル - ベンズアミドをその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.09 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.41 (s, 1 H), 1.58 (s, 6 H), 1.72 (s, 2 H), 2.12 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 2.48 (m, 2H), 2.55 (s, 3 H), 2.65 (m, 5 H), 2.75 (d, J=4.3 Hz, 3 H), 2.82 (m, 1 H), 3.18 (s, 2 H), 3.80 (q, J=17.3 Hz, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.21 (m, 1 H), 8.10 (d, J=4.5 Hz, 1 H). 分析. C₃₀H₃₇N₅O₄ · 1.5 TFAについての計算値: C, 56.40; H, 5.52; N, 9.97. 実験値: C, 56.68; H, 5.57; N, 9.97.

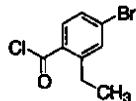
40

【 0 5 1 5】

工程1: 4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンゾイルクロリド

50

【化 3 2 9】



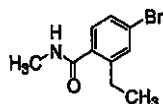
SOCl_2 (50 mL) 中の 4 - ブロモ - 2 - エチル - 安息香酸 (1.72g, 7.51 mmol) の溶液を 90 に加熱し、そして 2 時間撹拌した。揮発性物質を真空除去し、褐色固体 (1.80g, 96%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 2.89 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.49 (m, 2 H), 8.03 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H).

【 0 5 1 6】

10

工程 2: 4 - ブロモ - 2 - エチル - N - メチル - ベンズアミド

【化 3 3 0】



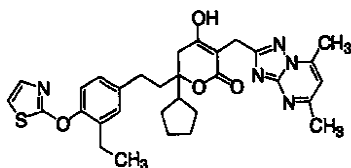
CH_2Cl_2 (20 mL) 中の 4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンゾイルクロリド (1.00g, 4.04 mmol) の溶液に、メチルアミン (0.70 mL, 水中 40% 溶液, 8.08 mmol) を添加した。この混合物を 3 時間撹拌し、この時、揮発性物質を真空除去した。この残留物を EtOAc 中に溶解し、 H_2O で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、そして褐色油状物に濃縮した (0.857g, 88%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 2.75 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.97 (d, $J=4.9$ Hz, 3 H), 5.74 (s, 1 H), 7.17 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H).

20

【 0 5 1 7】

実施例 A(122): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (1,3 - チアゾール - 2 - イルオキシ)フェニル]エチル} - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 3 3 1】



30

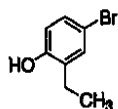
表題化合物を実施例 A(1) と同様に製造したが、ここでは以下の工程 2 からの 2 - (4 - ブロモ - 2 - エチル - フェノキシ) - チアゾールをその実施例の工程 4 の 1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用いた。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.06 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.38 (s, 1 H), 1.56 (m, $J=3.4$ Hz, 5 H), 1.70 (s, 2 H), 2.15 (dd, $J=11.2, 5.0$ Hz, 2 H), 2.50 (m, 10 H), 2.64 (m, 3 H), 2.81 (m, 1 H), 3.79 (q, $J=7.4$, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.19 (m, 5 H). 分析. $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 1.4$ TFA についての計算値: C, 55.36; H, 5.00; N, 9.55. 実験値: C, 55.12; H, 5.11; N, 9.39.

40

【 0 5 1 8】

工程 1: 4 - ブロモ - 2 - エチル - フェノール

【化 3 3 2】



CHCl_3 (60 mL) 中の 2 - エチルフェノール (2.00 g, 16.4 mmol) の溶液に、 TBABr_3 (7.9

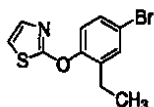
50

1 g, 16.4 mmol)を添加した。この混合物を20分間攪拌し、この時、飽和 NaHCO_3 および飽和 $\text{Na}_2\text{O}_3\text{S}_2$ を添加した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして濃縮した。 SiO_2 プラグ(100% CH_2Cl_2)による濾過により、生成物を透明油状物として得た(2.3 g, 72%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 2.60 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 4.71 (s, 1 H), 6.64 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.17 (dd, $J=8.5$, 2.4 Hz, 1 H), 7.25 (m, 1 H)。

【0519】

工程2: 2-(4-プロモ-2-エチル-フェノキシ)-チアゾール

【化333】



10

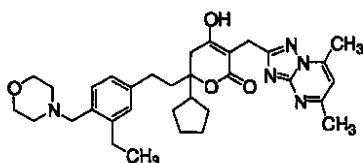
DMF (40 mL)中の4-プロモ-2-エチル-フェノール (1.00 g, 4.97 mmol)の溶液に、2-プロモチアゾール (0.341 mL, 3.82 mmol)および細かく砕かれた K_2CO_3 (3.17g, 22.9 mmol)を添加した。この混合物を150 で15時間攪拌し、この時、熱溶液をろ紙に通して濾過した。この濾液を CH_2Cl_2 および H_2O で希釈し、次いで6.0N HClによりpH 6.0にした。水層を CH_2Cl_2 で抽出し、そして有機層を H_2O およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして濃縮し、黄色油状物を得た(1.0 g, 92%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 2.62 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 6.79 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.19 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 7.35 (dd, $J=8.7$, 2.4 Hz, 1 H), 7.43 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H)。

20

【0520】

実施例A(123): 6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-{2-[3-エチル-4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

【化334】



30

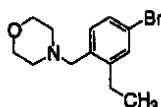
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの4-(4-プロモ-2-エチル-ベンジル)-モルホリンをその実施例の工程4の1-ベンジルオキシ-2-エチル-4-ヨード-5-プロポキシ-ベンゼンの代わりに用いた。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.09 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.39 (s, 1 H), 1.55 (s, 5 H), 1.69 (s, 2 H), 2.10 (m, 2 H), 2.49 (s, 7 H), 2.54 (s, 3 H), 2.63 (s, 2 H), 2.75 (m, 3 H), 3.25 (s, 4 H), 3.65 (s, 1 H), 3.74 (m, 2 H), 3.94 (d, $J=10.9$ Hz, 2 H), 4.33 (s, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.19 (m, 2 H), 7.39 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H)。分析: $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 2.2$ TFA についての計算値: C, 54.47; H, 5.53; N, 8.49。実験値: C, 54.45; H, 5.67; N, 8.46。

40

【0521】

工程1: 4-(4-プロモ-2-エチル-ベンジル)-モルホリン

【化335】



CH_3CN (66 mL)中の4-プロモ-1-プロモメチル-2-エチル-ベンゼン (3.67g, 13.2 mmol)の溶液に、トリエチルアミン (2.76 mL, 19.8 mmol)およびモルホリン (1.38 mL, 1

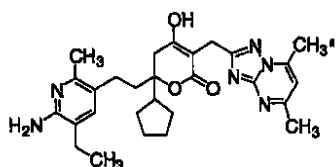
50

5.8 mmol)を添加した。この混合物を1.5時間攪拌し、この時、揮発性物質を真空除去し、淡黄色固体を得た(3.7g, 97%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.40 (m, 4 H), 2.68 (q, J=7.7 Hz, 2 H), 3.40 (s, 2 H), 3.65 (m, 4 H), 7.13 (m, 1 H), 7.22 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=2.1 Hz, 1 H)。

【0522】

実施例A(124): 6-[2-(6-アミノ-5-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)エチル]-6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

【化336】



10

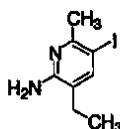
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの3-エチル-5-ヨード-6-メチル-ピリジン-2-イルアミンをその実施例の工程4の1-ベンジルオキシ-2-エチル-4-ヨード-5-プロポキシ-ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.06 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.36 (s, 1 H), 1.56 (s, 5 H), 1.72 (s, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.49 (m, 8 H), 2.52 (d, J=1.5 Hz, 6 H), 3.73 (q, J=16.2, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.46 (s, 2 H), 7.62 (s, 1 H). HRMS C₂₈H₃₆N₆O₃ (M+H)⁺ についての計算値: 505.2922, 実験値505.2936。

20

【0523】

工程1: 3-エチル-5-ヨード-6-メチル-ピリジン-2-イルアミン

【化337】



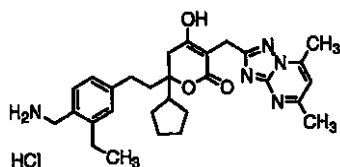
DMF (100 mL)中の2-アミノ-3-エチル-6-メチルピリジン (3.00 g, 21.6 mmol)の溶液に、N-ヨードスクシンイミド (4.86 g, 21.6 mmol)を添加した。この混合物を暗所で15時間攪拌し、次いでEt₂OとH₂Oとの間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、そして濃縮し、褐色固体を得た(4.6 g, 79%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.35 (q, J=7.4 Hz, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 7.52 (s, 1 H)。

30

【0524】

実施例A(125): 6-{2-[4-(アミノメチル)-3-エチルフェニル]エチル}-6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オンヒドロクロリド

【化338】



40

tert-ブチル 4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-エチルベンジルカルバメート (35 mg, 0.06 mmol, 実施例A(126))をジクロロメタン (1 ml)およびジオキサン(0.5 ml)中の4N HClに溶解し、そして室温で2時間攪拌した。この溶液を濃縮し、オフホワイト固体を得た(30 mg, 96%)。¹H

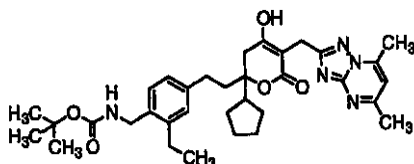
50

NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.14 (t, $J=7.54$ Hz, 3 H) 1.37 - 1.49 (m, 1 H) 1.52 - 1.66 (m, 6 H) 1.67 - 1.77 (m, 2 H) 2.05 - 2.16 (m, 2 H) 2.58 (s, 4 H) 2.60 - 2.70 (m, 6 H) 2.74 - 2.80 (m, 1 H) 3.80 (d, $J=14.51$ Hz, 2 H) 4.02 (q, $J=5.78$ Hz, 2 H) 7.07 (s, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.16 - 7.21 (m, 1 H) 7.32 (d, $J=7.72$ Hz, 1 H) 8.15 (s, 3 H). MS (ESI): 504 (M+H)⁺.

【0525】

実施例A(126): tert - ブチル 4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキシ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルベンジルカルバメート

【化339】

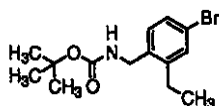


表題化合物を、HCl(aq)処理が低濃度(0.1N)である後処理を除き、実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの(4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンジル) - カルバミン酸tert - ブチルエステルをその実施例の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロボキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.20 (t, 3 H) 1.40 (d, $J=6.78$ Hz, 2 H) 1.45 (s, 9 H) 1.59 (d, $J=3.20$ Hz, 2 H) 1.60 - 1.71 (m, 10 H) 1.88 - 1.99 (m, 2 H) 2.27 (d, $J=3.20$ Hz, 2 H) 2.57 - 2.69 (m, 4 H) 2.72 - 2.80 (m, 2 H) 3.39 - 3.50 (m, 2 H) 4.30 (d, $J=4.52$ Hz, 2 H) 4.59 - 4.73 (m, 1 H) 6.88 - 7.01 (m, 3 H) 7.16 (d, $J=5.84$ Hz, 1 H). MS (ESI): 582 (M+H)⁺.

【0526】

工程1: (4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンジル) - カルバミン酸tert - ブチルエステル

【化340】

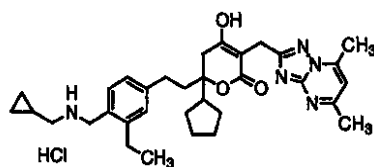


室温でTHF (5 mL)中の4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンジルアミン (830mg, 3.9 mmol, 実施例A(131)の工程2から)およびトリエチルアミン (815 mL, 5.8 mmol)の溶液に、ジ - tert - ブチルジカーボネート(1.26 g, 5.8 mmol)を添加した。この溶液を3時間攪拌し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム、次いで飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、そして粗製オフホワイト固体に真空濃縮した(1.4g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.22 (t, $J=7.63$ Hz, 3 H) 1.45 (s, 9 H) 2.64 (q, $J=7.54$ Hz, 2 H) 4.29 (d, $J=5.65$ Hz, 2 H) 4.67 (s, 1 H) 7.12 (d, $J=8.10$ Hz, 1 H) 7.28 - 7.32 (m, 1 H) 7.33 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H).

【0527】

実施例A(127): 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (4 - {[(シクロプロピルメチル)アミノ]メチル} - 3 - エチルフェニル)エチル] - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化341】



表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程2からの粗製(4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンジル) - シクロプロピルメチル - カルバミン酸tert - ブチルエステ

10

20

30

40

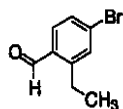
50

ルをその実施例の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロポキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, MeOH): δ ppm 0.40 - 0.48 (m, 2 H) 0.70 - 0.78 (m, 2 H) 1.22 (t, J=7.54 Hz, 3 H) 1.45 - 1.57 (m, J=7.35 Hz, 1 H) 1.58 - 1.70 (m, 5 H) 1.73 - 1.80 (m, J=12.06, 4.14 Hz, 2 H) 2.06 - 2.18 (m, 2 H) 2.50 (s, 1 H) 2.69 - 2.78 (m, 12 H) 3.00 (d, J=7.54 Hz, 2 H) 3.61 - 3.68 (m, 1 H) 4.02 (d, J=3.20 Hz, 2 H) 4.24 (s, 2 H) 7.13 - 7.20 (m, 2 H) 7.36 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H). MS (ESI): 558 (M+H)⁺.

【0528】

工程1: 4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンズアルデヒド

【化342】

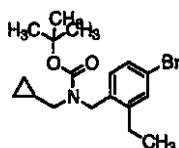


モルホリン - N - オキシド (5.0 g, 43 mmol)をジクロロメタン (30 mL)中、3Aシーブ上で、30分間、N₂雰囲気下で撹拌した。(4 - ブロモ - 2 - エチル - フェニル) - メタノール (3.1g, 14.4 mmol)、次いで過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム (250 mg, 0.72 mmol)を添加した。この溶液を2時間撹拌し、次いでシリカのプラグに通して濾過した。このシリカをヘキサン中の30% 酢酸エチルで洗浄し、そしてこの有機物をプールした。この溶液を真空濃縮し、明黄色油状物を得た (3.4 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.28 (t, J=7.54 Hz, 3 H) 3.04 (q, J=7.54 Hz, 2 H) 7.47 (d, J=1.70 Hz, 1 H) 7.49 - 7.53 (m, 1 H) 7.69 (d, J=8.29 Hz, 1 H) 10.23 (s, 1 H).

【0529】

工程2: (4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンジル) - シクロプロピルメチル - カルバミン酸tert - ブチルエステル

【化343】



ジクロロメタン (150 mL)中の4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンズアルデヒド (3.0 g, 13.4 mmol)およびシクロプロピルメチルアミン (1.0 g, 14.1 mmol)に、硫酸マグネシウム (無水, 200 mg)、次いでナトリウムシアノボロヒドリド (2.2g, 35 mmol)を添加した。この混合物を室温で、16時間撹拌した。この混合物を水で希釈し、そして分配した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして粗製無色油状物に真空濃縮した (3.44g)。この残留物をジクロロメタン (100 mL)中に再溶解し、そしてトリエチルアミン (3.6 mL, 26 mmol)、次いでジ - tert - ブチルジカーボネート (3.5 g, 16.25 mmol)を添加した。この溶液を室温で2時間撹拌し、次いで水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム、次いで飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、そして真空濃縮し、粗製油状物として (4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンジル) - シクロプロピルメチル - カルバミン酸tert - ブチルエステルを得た (3.6g)。

【0530】

実施例A(128): N - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルベンジル]メタンスルホンアミド

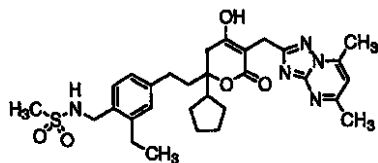
10

20

30

40

【化 3 4 4】



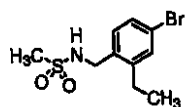
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からのN-(4-ブromo-2-エチル-ベンジル)-メタンスルホンアミドをその実施例の1-ベンジルオキシ-2-エチル-4-ヨード-5-プロポキシ-ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.21 (t, J=7.54 Hz, 3 H) 1.36 - 1.46 (m, 1 H) 1.52 - 1.67 (m, 7 H) 1.96 - 2.06 (m, 2 H) 2.38 (s, 1 H) 2.48 - 2.57 (m, 1 H) 2.62 - 2.73 (m, 8 H) 2.79 (s, 3 H) 2.89 (s, 3 H) 4.02 - 4.15 (m, 2 H) 4.27 - 4.32 (m, 2 H) 4.32 - 4.40 (m, 1 H) 5.30 (s, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 6.96 - 7.03 (m, 2 H) 7.19 (d, J=7.72 Hz, 1 H). MS (ESI): 582 (M+H)⁺.

10

【0 5 3 1】

工程1: N-(4-ブromo-2-エチル-ベンジル)-メタンスルホンアミド

【化 3 4 5】



20

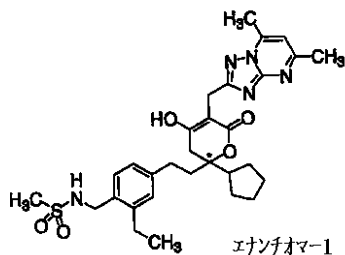
室温で、ジクロロメタン (5 mL) 中の4-ブromo-2-エチル-ベンジルアミン (650mg, 3 mmol)およびトリエチルアミン (500 L, 3.6 mmol)に、メタンスルホニルクロリド (283 L, 3.6 mmol)を添加した。この溶液を1時間攪拌し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム、次いで飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして真空濃縮し、オフホワイト固体を得た(880 mg, 100%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.25 (t, J=7.54 Hz, 3 H) 2.69 (q, J=7.54 Hz, 2 H) 2.90 (s, 3 H) 4.27 - 4.31 (m, 2 H) 4.40 - 4.50 (m, 1 H) 7.21 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 2 H).

【0 5 3 2】

30

実施例A(129): N-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-エチルベンジル]メタンスルホンアミドのエナンチオマー1

【化 3 4 6】



エナンチオマー1

40

表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak OJ-H, 120 bar, 25% MeOH)を用いて、ラセミン-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-エチルベンジル]メタンスルホンアミド (実施例A(128))から分離した。(4.619分保持時間, 100% ee)

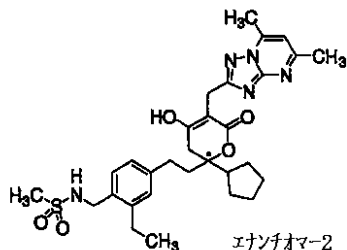
【0 5 3 3】

実施例A(130): N-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾ

50

ロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルベンジル]メタンスルホンアミドのエナンチオマー2

【化 3 4 7】

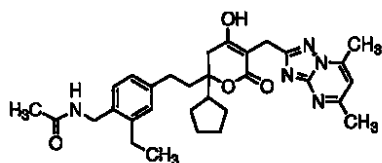


表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak OJ - H, 120 bar, 25% MeOH)を用いて、ラセミN - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルベンジル]メタンスルホンアミド(実施例A(128))から分離した。(6.413分保持時間, 100% ee)

【 0 5 3 4 】

実施例A(131): N - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ
ロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ -
2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルベンジル]アセトアミド

【化 3 4 8】

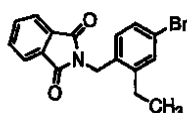


表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程3からのN-(4-プロモ-2-エチル-ベンジル)-アセトアミドをその実施例の1-ベンジルオキシ-2-エチル-4-ヨード-5-プロポキシ-ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.18 (t, J=7.54 Hz, 3 H) 1.40 (dd, J=8.19, 6.12 Hz, 1 H) 1.51 - 1.67 (m, 7 H) 1.97 - 2.05 (m, 6 H) 2.32 - 2.44 (m, 1 H) 2.56 (d, J=3.58 Hz, 1 H) 2.58 - 2.73 (m, 8 H) 2.79 (s, 3 H) 4.02 - 4.15 (m, 2 H) 4.40 (d, J=5.09 Hz, 2 H) 5.51 (s, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 6.94 - 7.02 (m, 2 H) 7.12 (d, J=7.72 Hz, 1 H). MS (ESI): 546 (M+H)⁺.

【 0 5 3 5 】

工程1: 2 - (4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンジル) - イソインドール - 1,3 - ジオン

【化 3 4 9】

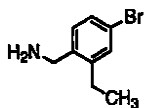


室温でジメチルホルムアミド(100 mL)中の4 - ブロモ - 1 - ブロモメチル - 2 - エチル - ベンゼン (4.0 g, 14.2 mmol)に、カリウムフタルイミド (2.9g, 15.6 mmol)を添加し、そしてこの溶液を80 °Cで5時間加熱した。この溶液を室温に冷却し、そして水に注いだ。この水溶液を酢酸エチルで抽出した。プールした有機物を洗淨し、飽和塩化ナトリウム、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、そして黄色固体(4.0 g, 82%)に真空濃縮した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.27 (t, $J=7.54$ Hz, 3 H) 2.85 (q, $J=7.60$ Hz, 2 H) 4.84 (s, 2 H) 7.14 - 7.18 (m, 1 H) 7.24 - 7.27 (m, 1 H) 7.34 (d, $J=2.07$ Hz, 1 H) 7.73 (dd, $J=5.46, 3.01$ Hz, 2 H) 7.86 (dd, $J=5.56, 3.11$ Hz, 2 H).

【 0 5 3 6 】

工程2: 4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンジルアミン

【 化 3 5 0 】



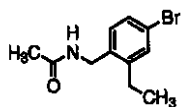
クロロホルム:エタノール (1:1.5, 250 mL)中の2 - (4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンジル) - イソインドール - 1,3 - ジオン (4g, 11.7 mmol)およびヒドラジン (1.8 mL, 58.3 mmol)を4時間還流した。この混合物を室温に冷却し、そしてセライトのパッドに通して濾過した。この溶液を水で希釈し、そして分配した。有機層を水、飽和重炭酸ナトリウム、次いで飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、次いで黄色油状物に真空濃縮した(2.2 g, 88%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 1.23 (t, $J=7.54$ Hz, 3 H) 1.65 (s, 2 H) 2.66 (q, $J=7.60$ Hz, 2 H) 3.84 (s, 2 H) 7.19 - 7.23 (m, 1 H) 7.30 - 7.34 (m, 2 H).

10

【 0 5 3 7 】

工程3: N - (4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンジル) - アセトアミド

【 化 3 5 1 】



20

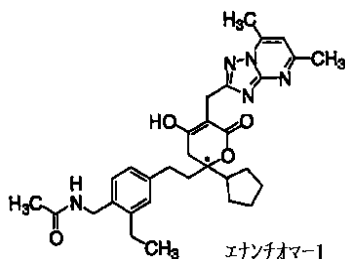
室温でジクロロメタン (5 mL) 中の4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンジルアミン (700mg, 3.3 mmol)およびトリエチルアミン (600 μL , 4.3 mmol)に、塩化アセチル(310 μL , 4.5 mmol)を添加した。この溶液を1時間攪拌し、水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム、次いで飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、そしてオフホワイト固体に真空濃縮した(820 mg, 97%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (t, $J=7.54$ Hz, 3 H) 2.00 (s, 3 H) 2.62 (q, $J=7.54$ Hz, 2 H) 4.38 (d, $J=5.46$ Hz, 2 H) 5.59 (s, 1 H) 7.09 (d, $J=8.10$ Hz, 1 H) 7.26 - 7.31 (m, 1 H) 7.34 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H).

30

【 0 5 3 8 】

実施例A(132): N - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルベンジル]アセトアミドのエナンチオマー1

【 化 3 5 2 】



エナンチオマー1

40

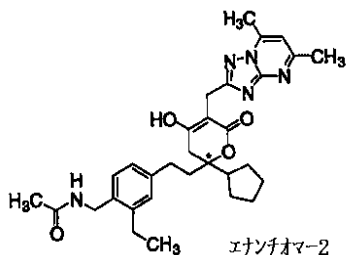
表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS - H, 140 bar, 50% MeOH)を用いて、ラセミン - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルベンジル]アセトアミド (実施例A(131))から分離した。(4.924分保持時間, 100% ee).

【 0 5 3 9 】

実施例A(133): N - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾ

50

ロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルベンジル]アセトアミドのエナンチオマー-2
【化 3 5 3】



10

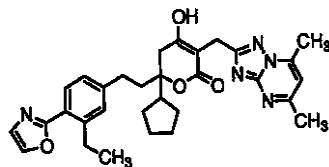
表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS - H, 140 bar, 50% MeOH)を用いて、ラセミン - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - エチルベンジル]アセトアミド (実施例A(131))から分離した。(6.947分保持時間, 100% ee).

【 0 5 4 0】

実施例A(134): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (1,3 - オキサゾール - 2 - イル)フェニル]エチル} - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

20

【化 3 5 4】



表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは6 - シクロペンチル - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (1,3 - オキサゾール - 2 - イル)フェニル]エチル}ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン (実施例A(135))をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロボキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。収率(35 mg, 8%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.19 (t, J=7.44 Hz, 3 H) 1.50 - 1.57 (m, 3 H) 1.57 - 1.64 (m, J=8.29 Hz, 2 H) 1.65 - 1.77 (m, 3 H) 1.99 - 2.07 (m, J=17.33 Hz, 1 H) 2.33 - 2.44 (m, 1 H) 2.51 - 2.59 (m, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 2.68 - 2.80 (m, 7 H) 3.03 (q, J=7.41 Hz, 2 H) 4.09 (s, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 2 H) 7.23 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.80 (d, J=7.91 Hz, 1 H). MS (ESI): 542 (M+H)⁺.

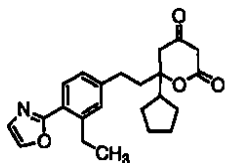
30

【 0 5 4 1】

実施例A(135): 6 - シクロペンチル - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (1,3 - オキサゾール - 2 - イル)フェニル]エチル}ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン

【化 3 5 5】

40



表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの2 - (4 - プロモ - 2 - エチル - フェニル) - オキサゾールをその実施例の工程6の4 - プロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.21 (t, J=7.44 Hz, 3 H) 1.42 - 1.57 (m, 2 H) 1.58 - 1.74 (m, 6 H) 1.96 - 2.04 (m, 1 H) 2.14 - 2.22 (m, 1 H) 2.24 - 2.35 (m, 1 H) 2.67 - 2.78 (m, 2 H) 2.80 (s, 2 H) 2.89 - 2

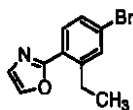
50

.98 (m, 2 H) 3.46 (s, 2 H) 7.11 - 7.17 (m, 2 H) 7.44 - 7.53 (m, 1 H) 7.77 (d, J=8.29 Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H). MS (ESI): 382 (M+H)⁺.

【 0 5 4 2 】

工程1: 2 - (4 - ブロモ - 2 - エチル - フェニル) - オキサゾール

【 化 3 5 6 】

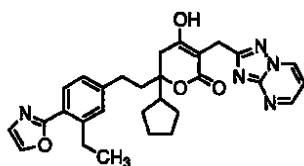


2:1 ジクロロメタン/ジメチルホルムアミド(120 mL)中の4 - ブロモ - 2 - エチル - 安息香酸(6.8g, 30 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (7.8 mL, 44.7 mmol)、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU, 14g, 37 mmol)、およびアミノアセトアルデヒドジメチルエーテル(4 mL, 37 mmol)を5時間、室温で処理した。この溶液をいくつかに分けた水、次いで1N HCl(aq)および飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、そして粗製明黄色油状物に真空濃縮した。この残留物をEaton's試薬(メタンスルホン酸中のP₂O₅, 100 mL)中に再溶解し、そしてこの溶液を135℃、アルゴン下、6時間加熱した。この溶液を室温に冷却し、そして慎重に氷に注いだ。この混合物をジクロロメタンで抽出し、そして有機層を飽和塩化ナトリウムで逆洗し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして粗製油状物に真空濃縮した。この残留物を酢酸エチル中に再溶解し、そして飽和重炭酸ナトリウム、次いで飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして純粋な褐色液体に真空濃縮した(3.16g, 44%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.24 (t, J=7.54 Hz, 3 H) 3.09 (q, J=7.54 Hz, 2 H) 7.27 (s, 1 H) 7.42 (dd, J=8.38, 1.98 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=2.07 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.81 (d, J=8.48 Hz, 1 H).

【 0 5 4 3 】

実施例A(136): 6 - シクロペンチル - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (1,3 - オキサゾール - 2 - イル)フェニル]エチル} - 4 - ヒドロキシ - 3 - ([1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イルメチル) - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【 化 3 5 7 】

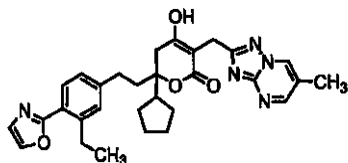


表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは6 - シクロペンチル - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (1,3 - オキサゾール - 2 - イル)フェニル]エチル}ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン (実施例A(135))をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロボキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用い、そしてメトキシ - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル - メタノールを5,7 - ジメチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒドの代わりに用いた。収率(57 mg, 11%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.20 (t, J=7.44 Hz, 3 H) 1.53 - 1.67 (m, 8 H) 2.00 - 2.11 (m, 2 H) 2.35 - 2.47 (m, 1 H) 2.51 - 2.63 (m, 1 H) 2.65 - 2.72 (m, 2 H) 2.72 - 2.83 (m, 2 H) 3.04 (q, J=7.54 Hz, 2 H) 4.14 (d, J=3.77 Hz, 2 H) 7.04 - 7.10 (m, 2 H) 7.14 - 7.20 (m, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.82 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.84 (d, J=5.46 Hz, 2 H). MS (ESI): 514 (M+H)⁺.

【 0 5 4 4 】

実施例A(137): 6 - シクロペンチル - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (1,3 - オキサゾール - 2 - イル)フェニル]エチル} - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 3 5 8】



表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは6 - シクロペンチル - 6 - { 2 - [3 - エチル - 4 - (1,3 - オキサゾール - 2 - イル)フェニル]エチル } ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン (実施例A(135))をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロボキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用い、そして6 - メチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒドを5,7 - ジメチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒドの代わりに用いた。収率(58 mg, 11%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.19 (t, J=7.44 Hz, 3 H) 1.40 (d, J=4.33 Hz, 1 H) 1.53 - 1.67 (m, 8 H) 2.01 - 2.10 (m, 2 H) 2.39 (s, 1 H) 2.45 - 2.49 (m, 3 H) 2.54 - 2.64 (m, 1 H) 2.71 (dd, J=11.87, 5.46 Hz, 2 H) 2.76 - 2.85 (m, 1 H) 3.01 (q, J=7.47 Hz, 2 H) 4.10 (s, 2 H) 7.05 - 7.11 (m, 2 H) 7.29 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.78 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.61 (s, 1 H) 8.68 (d, J=2.07 Hz, 1 H). MS (ESI): 528 (M+H)⁺.

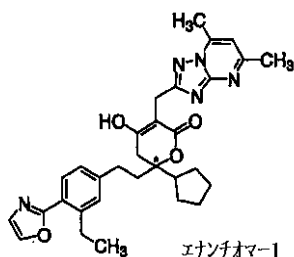
10

【 0 5 4 5】

実施例A(138): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - { 2 - [3 - エチル - 4 - (1,3 - オキサゾール - 2 - イル)フェニル]エチル } - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー-1

20

【化 3 5 9】



30

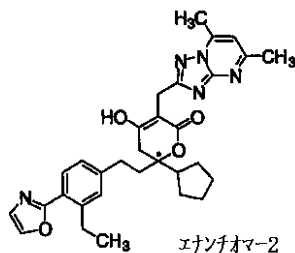
表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS - H, 140 bar, 50% MeOH)を用いて、ラセミ6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - { 2 - [3 - エチル - 4 - (1,3 - オキサゾール - 2 - イル)フェニル]エチル } - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン(実施例A(134))から分離した。(1.968分保持時間, 100% ee).

【 0 5 4 6】

実施例A(139): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - { 2 - [3 - エチル - 4 - (1,3 - オキサゾール - 2 - イル)フェニル]エチル } - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー-2

40

【化 3 6 0】

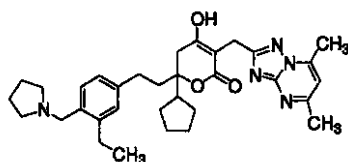


表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS - H, 140 bar, 50% MeOH)を用いて、ラセミ6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (1,3 - オキサゾール - 2 - イル)フェニル]エチル} - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (実施例A(134))から分離した。(3.537分保持時間, 95% ee).

【 0 5 4 7】

実施例A(140): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル)フェニル]エチル} - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 3 6 1】

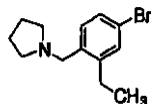


表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの1 - (4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンジル) - ピロリジンとその実施例の工程4の1 - ベンジルオキシ - 2 - エチル - 4 - ヨード - 5 - プロボキシ - ベンゼンの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 1.05 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.34 (s, 1 H), 1.50 (s, 5 H), 1.66 (m, 2 H), 1.81 (m, 2 H), 2.02 (m, 4 H), 2.44 (m, 7 H), 2.62 (m, 7 H), 3.07 (m, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 3.75 (q, J=16.2 Hz, 2 H), 4.30 (d, J=5.3 Hz, 2 H), 6.99 (s, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.33 (d, J=7.7 Hz, 1 H). HRMS C₃₃H₄₃N₅O₃ (M+H)⁺ についての計算値: 558.3439, 実験値558.3446.

【 0 5 4 8】

工程1: 1 - (4 - ブロモ - 2 - エチル - ベンジル) - ピロリジン

【化 3 6 2】

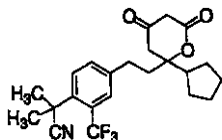


CH₂Cl₂ (30 mL)中の4 - ブロモ - 1 - ブロモメチル - 2 - エチル - ベンゼン (2.00g, 7.19 mmol)の溶液に、ピロリジン (1.19 mL, 14.4 mmol)を滴下した。この混合物を15時間攪拌し、次いでEt₂OとH₂Oとの間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、そして濃縮し、黄色油状物を得た(1.3 g, 68%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.76 (m, 4 H), 2.47 (m, 4 H), 2.69 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 7.19 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.29 (d, J=1.9 Hz, 1 H).

【 0 5 4 9】

実施例A(141): 2 - [4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 3 6 3】

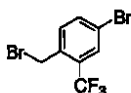


表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは以下の工程3からの2-(4-プロモ-2-トリフルオロメチル-フェニル)-2-メチル-プロピオニトリルをその実施例の工程6の4-プロモ-2-エチル-5-メトキシ-ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.50 - 1.86 (m, 14 H), 1.94 - 1.98 (m, 2H), 2.27 - 2.30 (m, 1H), 2.73 - 2.80 (m, 4H), 3.44 (d, J=4.3 Hz, 2 H), 7.36 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=8.2 Hz, 1 H). (M+H)⁺MS (ESI): 422 (M+H)⁺

【 0 5 5 0 】

工程1: 4 - ブロモ - 1 - ブロモメチル - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼン

【化 3 6 4】

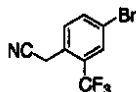


CCl₄ (35 mL)中の4 - メチル - 3 - トリフルオロプロモベンゼン (25 g, 104.59 mmol)、N - ブロモスクシンイミド(18.62 g, 104.59 mmol)およびベンゾイルペルオキシド(1.27 g, 5.23 mmol)の混合物を90 °Cで4時間加熱した。この反応混合物を0 °Cに冷却し、次いでCH₂Cl₂で洗浄するグラスフットに通して濾過した。この濾液を濃縮し、次いでフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0% ~ 5% EtOAc)により精製し、透明油状物として放置により結晶化する生成物を得た(33.26 g, 100%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.57 (s, 2H), 7.46 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1H).

【 0 5 5 1 】

工程2: (4 - ブロモ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトニトリル

【化 3 6 5】

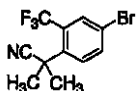


CH₂Cl₂/H₂O 1:1 (300 mL)中の上記工程1からの4 - メチル - 3 - トリフルオロプロモベンゼン (33.26 g, 104.261 mmol)、KCN (20.43 g, 313.67 mmol)およびテトラブチルアンモニウムブロミド (3.37 g, 10.45 mmol)の混合物を室温で、4時間攪拌した。この層を分離し、そして有機層をH₂O (100 mL)、1N HCl (100 mL)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで褐色油状物に濃縮し、これをフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中の0% ~ 20% EtOAc)、透明油状物として生成物を得た(14.9 g, 54%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.91 (s, 2H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.75 (dd, J=8.3, 2 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=2 Hz, 1 H)。

【 0 5 5 2 】

工程3: 2 - (4 - ブロモ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニトリル

【化 3 6 6】



NaH 95% (2.28 g, 94.7 mmol)をDMF (25mL)に懸濁し、そして0 に冷却した。上記工程2からの(4 - ブロモ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトニトリル(5 g, 18.94 mmol)をTHF (35 ml)中に溶解し、そしてカニューレを介してゆっくりNaH懸濁液に添加し

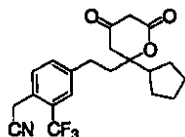
た。この反応混合物を20分間撹拌した。ヨウ化メチル(11.79 mL, 189.36 mmol)を添加し、そして生じた混合物を終夜室温で撹拌した。反応をH₂O (100 mL)でクエンチした。溶媒を真空除去し、そして残留物をEtOAcと1N HCl (100 mL)との間に分配した。有機相をNa₂S O₄上で乾燥させ、そして蒸発させた。この粗製有機生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中の5% EtOAc)、透明油状物として生成物を得た(4.14 g, 75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.6 (s, 6H), 7.46 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1H)。

【 0 5 5 3 】

実施例A(142): [4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]アセトニトリル

10

【 化 3 6 7 】



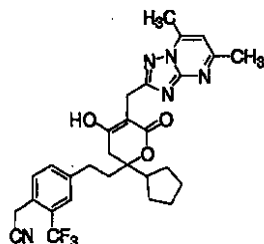
表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは実施例A(141)の工程2からの4 - プロモ - 1 - プロモメチル - 2 - トリフルオロメチル - ベンゼンをその実施例の工程6の4 - プロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.48 - 1.82 (br m, 8 H), 1.94 - 1.97 (m, 2H), 2.24 - 2.30 (m, 1 H), 2.69 - 2.84 (m, 4 H), 3.44 (d, J=4.04 Hz, 2 H), 3.92 (s, 2H), 7.40 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.60 - 7.62 (m, 1H). MS (ESI): 394 (M+H)⁺

20

【 0 5 5 4 】

実施例A(143): [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]アセトニトリル

【 化 3 6 8 】



30

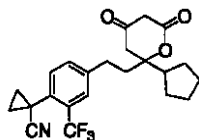
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは[4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]アセトニトリル(実施例A(142))をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロボキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2, 4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 1.38 - 1.74 (br m, 10 H), 2.13 - 2.23 (m, 1 H), 2.49 - 2.58 (m, 7 H), 2.73 - 2.87 (m, 3H), 3.76 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.85 (d, J=16 Hz, 1 H), 4.16 (s, 2H), 7.06 (s, 1 H), 7.64 - 7.77 (m, 3H), 10.87 (s, 1 H). 分析. C₂₉H₃₀F₃N₅O₃·0.5 H₂Oについての計算値: C, 61.91; H, 5.55, N, 12.45; 実験値: C, 62.00; H, 5.85, N, 12.65. MS (ESI): 554.1 (M+H)⁺

40

【 0 5 5 5 】

実施例A(144): 1 - [4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロパンカルボニトリル

【化 3 6 9】



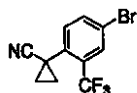
表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの1 - (4 - ブロモ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - シクロプロパンカルボニトリルをその実施例の工程6の4 - ブロモ - 2 - エチル - 5 - メトキシ - ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.41 - 1.43 (m, 2H), 1.53 - 1.77 (m, 10 H), 1.93 - 1.97 (m, 2H), 2.25 - 2.30 (m, 1 H), 2.72 - 2.80 (m, 4H), 3.44 (d, J=4.8 Hz, 2 H), 7.33 - 7.35 (m, 1 H), 7.47 - 7.49 (m, 2 H). MS (ESI): 420 (M+H)⁺.

10

【 0 5 5 6】

工程1: 1 - (4 - ブロモ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - シクロプロパンカルボニトリル

【化 3 7 0】



実施例A(141)の工程2からの(4 - ブロモ - 2 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトニトリル(3.33 g, 12.61 mmol)、ベンジルトリエチル塩化アンモニウム(0.057 g, 0.25 mmol)および1 - ブロモ - 2 - クロロエタン(1.57 g, 10.94 mmol)の攪拌溶液に、NaOH 40%の溶液(3 mL)を滴下した。この反応混合物を6時間、50 で攪拌した。この後、反応を1N HCl(30 mL)でクエンチし、そしてEtOAc(3 x 30 mL)で抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして蒸発させた。この粗製有機生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中の10% EtOAc)、透明油状物として生成物を得た(3.1 g, 86%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.4 - 1.44 (m, 2H), 1.76 - 1.80 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J=8.3, 2 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=2 Hz, 1 H).

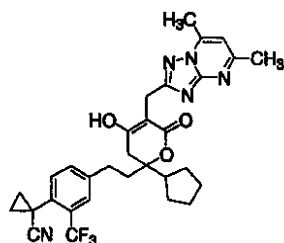
20

【 0 5 5 7】

実施例A(145): 1 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロパンカルボニトリル

30

【化 3 7 1】



40

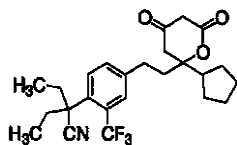
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは1 - [4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロパンカルボニトリル(実施例A(144))をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 0.86 - 0.90 (m, 2H), 1.27 - 1.79 (m, 12 H), 2.11 - 2.16 (m, 1 H), 2.48 - 2.59 (m, 7 H), 2.76 - 2.80 (m, 3H), 3.75 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.86 (d, J=16 Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.65 - 7.70 (m, 3H), 10.87 (s, 1 H). 分析. C₃₁H₃₂F₃N₅O₃ · 1.0 H₂Oについての計算値: C, 62.30; H, 5.73, N, 11.72; 実験値: C, 62.40; H, 5.85, N, 11.90. MS (ESI):

50

580.1 (M+H)⁺

【 0 5 5 8 】

実施例A(146): 2-[4-[2-(2-シクロペンチル-4,6-ジオキソテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-エチルブタンニトリル
【化372】



10

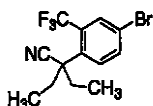
表題化合物を実施例A(2)と同様に製造したが、ここでは以下の工程1からの2-(4-ブromo-2-トリフルオロメチル-フェニル)-2-エチル-ブチロニトリルをその実施例の工程6の4-ブromo-2-エチル-5-メトキシ-ピリジンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.95 (t, J=7.2 Hz, 6 H), 1.45-1.78 (m, 8 H), 1.96-2.31 (m, 7 H), 2.74-2.80 (m, 4 H), 3.44 (d, J=3.03 Hz, 2 H), 7.35 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.08 Hz, 1 H). MS (ESI): 450 (M+H)⁺.

【 0 5 5 9 】

工程1: 2-(4-ブromo-2-トリフルオロメチル-フェニル)-2-エチル-ブチロニトリル

【化373】

20

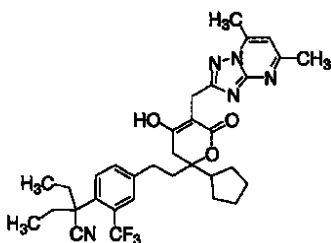


表題化合物を実施例A(141)の工程3と同様に製造したが、ここではヨードエタンをその実施例のヨウ化メチルの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.75 (t, J=7.2 Hz, 6 H), 1.3-1.4 (m, 4H), 7.46 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1H).

【 0 5 6 0 】

実施例A(147): 2-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-エチルブタンニトリル
【化374】

30



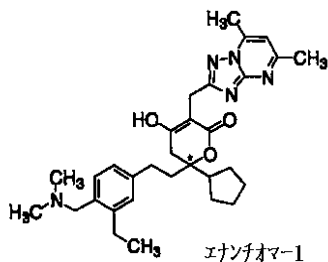
40

表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは2-[4-[2-(2-シクロペンチル-4,6-ジオキソテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル]-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-エチルブタンニトリル (実施例A(146))をその実施例の6-シクロペンチル-6-[2-(5-エチル-4-ヒドロキシ-2-プロポキシ-フェニル)-エチル]-ジヒドロ-ピラン-2,4-ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.77 (t, J=7.2 Hz, 6 H), 1.28-1.62 (m, 10 H), 1.90-2.10 (m, 5 H), 2.36-2.50 (m, 7 H), 2.58-2.74 (m, 3H), 3.62 (d, J=16 Hz, 1 H), 3.74 (d, J=16 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.58-7.67 (m, 3H), 10.77 (s, 1 H). MS (ESI): 610 (M+H)⁺

【 0 5 6 1 】

50

実施例A(148): 6 - シクロペンチル - 6 - (2 - {4 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 3 - エチルフェニル}エチル) - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー1
【化 3 7 5】



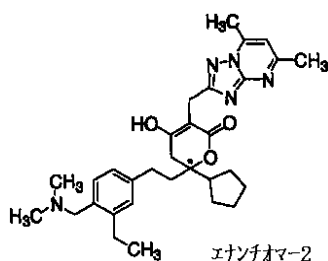
10

表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS - H, 140 bar, 35% MeOH w/ 0.1% トリエチルアミン)を用いて、ラセミ6 - シクロペンチル - 6 - (2 - {4 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 3 - エチルフェニル}エチル) - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (238 mg, 実施例A(119))から分離した。(31.7 mg, 2.108分保持時間, 100% ee).

【 0 5 6 2 】

実施例A(149): 6 - シクロペンチル - 6 - (2 - {4 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 3 - エチルフェニル}エチル) - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オンのエナンチオマー2
【化 3 7 6】

20



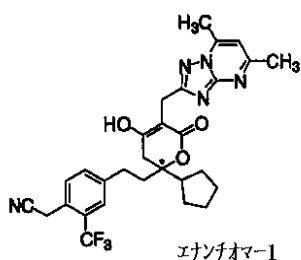
30

表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS - H, 140 bar, 35% MeOH w/ 0.1% トリエチルアミン)を用いて、ラセミ6 - シクロペンチル - 6 - (2 - {4 - [(ジメチルアミノ)メチル] - 3 - エチルフェニル}エチル) - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン (238 mg, 実施例A(119))から分離した。(20.7 mg, 3.754分保持時間, 100% ee).

【 0 5 6 3 】

実施例A(150): [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]アセトニトリルのエナンチオマー1
【化 3 7 7】

40



表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS - H, 140 bar, 50% MeOH)を用いて、ラセミ[

50

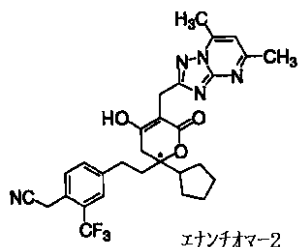
4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]アセトニトリル(490 mg, 実施例A(143))から分離した。(100 mg, 1.64分保持時間, 100% ee)

【0564】

実施例A(151): [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]アセトニトリルのエナンチオマー2

【化378】

10



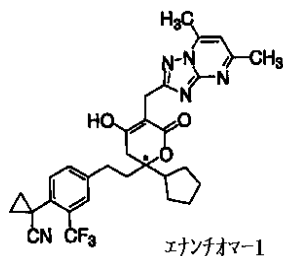
表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS - H, 140 bar, 50% MeOH)を用いて、ラセミ[4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]アセトニトリル(490 mg, 実施例A(143))から分離した。(75 mg, 3.67分保持時間, 100% ee)

20

【0565】

実施例A(152): 1 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロパンカルボニトリルのエナンチオマー1

【化379】



30

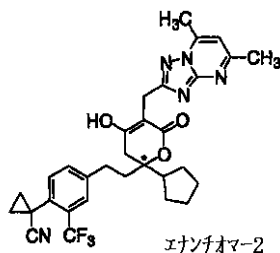
表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS - H, 140 bar, 50% MeOH)を用いて、ラセミ1 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロパンカルボニトリル (250 mg, 実施例A(145))から分離した。(95 mg, 1.66分保持時間, 100% ee)

40

【0566】

実施例A(153): 1 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロパンカルボニトリルのエナンチオマー2

【化 3 8 0】



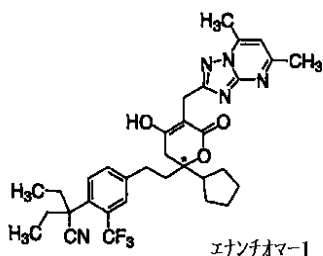
表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS - H, 140 bar, 50% MeOH)を用いて、ラセミ1 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]シクロプロパンカルボニトリル (250 mg, 実施例A(145))から分離した。(67 mg, 5.36分保持時間, 100% ee)

10

【0 5 6 7】

実施例A(154): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2 - エチルブタンニトリルのエナンチオマー-1

【化 3 8 1】



20

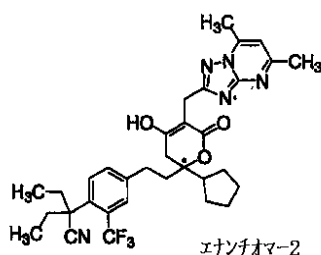
表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS - H, 140 bar, 30% MeOH)を用いて、ラセミ2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2 - エチルブタンニトリル (180 mg, 実施例A(147))から分離した。(62.27 mg, 2.47分保持時間, 100% ee)

30

【0 5 6 8】

実施例A(155): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2 - エチルブタンニトリルのエナンチオマー-2

【化 3 8 2】



40

表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS - H, 140 bar, 30% MeOH)を用いて、ラセミ2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2 - エチルブタンニトリル (180 mg

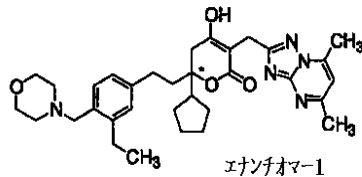
50

、実施例A(147))から分離した。(180 mg, 7.57分保持時間, 100% ee)

【0569】

実施例A(156): 6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-{2-[3-エチル-4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オンのエナンチオマー-1

【化383】



10

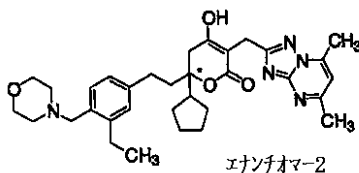
表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AS-H, 140 bar, 40% MeOH)を用いて、ラセミ 6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-{2-[3-エチル-4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン (151 mg, 実施例A(123))から分離した。(32 mg, 3.302分保持時間, 100% ee)

【0570】

実施例A(157): 6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-{2-[3-エチル-4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オンのエナンチオマー-2

20

【化384】



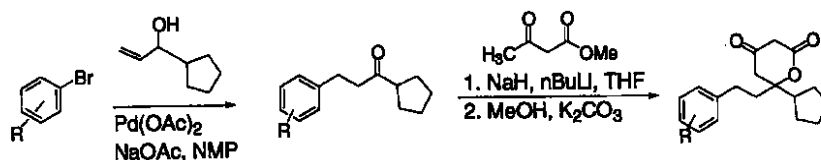
表題化合物を、キラルHPLC (Chiralpak AS-H, 140 bar, 40% MeOH)を用いて、ラセミ 6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-6-{2-[3-エチル-4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン (151 mg, 実施例A(123))から分離した。(34 mg, 9.004分保持時間, 100% ee)

30

【0571】

スキーム2: ヘック経路

【化385】

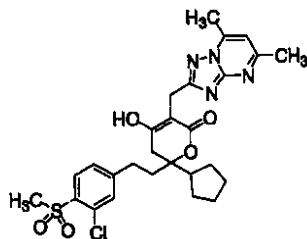


40

【0572】

実施例B(1): 6-{2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

【化 3 8 6】



表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは6 - { 2 - [3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル]エチル } - 6 - シクロペンチルジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン (実施例B(2))をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.45 - 2.22 (m, 11 H), 2.56 (s, 3 H), 2.70 - 2.99 (m, 7 H), 3.02 (m, 2 H), 3.26 (s, 3H), 6.99 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.36 (m, 2 H). 分析. C₂₇H₃₁N₄O₅Sについての計算値: C, 58.01; H, 5.59; N, 10.02. 実験値: C, 58.05; H, 5.50; N, 9.89.

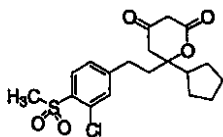
10

【 0 5 7 3】

実施例B(2): 6 - { 2 - [3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル]エチル } - 6 - シクロペンチルジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン

【化 3 8 7】

20



メチルアセトアセート(1.03 mL, 9.5 mmol)をTHF (30ml)中のNaH (0.38 g, 9.5 mmol, 鉱油中60%分散)の冷やした0℃懸濁液に添加した。15分後、n - BuLi (3.8 mL, 9.5 mmol, ヘキサン中の2.5M)を添加した。生じたジアニオンをさらに30分間攪拌し、次いでTHF (20ml)中の3 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 - シクロペンチル - プロパン - 1 - オン (1.0 g, 3.18 mmol, 以下の工程2から)の溶液で処理した。30分間、0℃で、次いで室温で2時間攪拌後、この反応混合物を1N HClでクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして黄色油状物に濃縮した、これをさらに精製することなく用いた。この油状物をメタノール (100 mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.0 g, 7.2 mmol)で処理し、そしてN₂下で、60分間濃縮した。この反応混合物をH₂OとIPEとの間に分配した。水層を1N HClで酸性にし、そしてEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして濃縮し、生成物を得た(0.9 g, 71%収率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.25 - 2.30 (m, 11 H), 2.75 - 3.16 (m, 6 H), 3.26 (s, 3H), 7.21 (s, 1 H), 7.40 (m, 2 H)

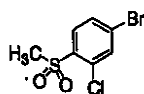
30

【 0 5 7 4】

工程1: 4 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - メタンスルホニル - ベンゼン

40

【化 3 8 8】



ヒドラジンモノヒドレート(1.51mL, 48 mmol)をTHF (50 mL)中に溶解した4 - ブロモ - 2 - クロロベンゼンスルホニルクロリド (5g, 17.2 mmol)の冷やした0℃溶液に添加した。反応物を室温で、2時間攪拌し、次いで溶媒を真空除去し、白色固体を得た。この固体をEtOH (100 mL)中に溶解し、そして酢酸ナトリウム(6.56 g, 80 mmol)、引き続きヨウ化メチル(4.9 mL, 79 mmol)で処理した。この反応混合物を18時間還流した。溶媒を真空除去し、残留物を得て、これを1 N HClとEtOAcとの間に分配した。有機層をMgSO₄上で乾燥さ

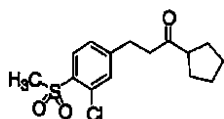
50

せ、そして濃縮した。この粗製混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物を得た(1.5 g, 32%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.26 (s, 3 H), 7.63 (dd, J=8.5, 1.9 Hz, 2 H), 7.74 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=8.5 Hz, 1 H)。

【0575】

工程2: 3-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニル)-1-シクロペンチル-プロパン-1-オン

【化389】



10

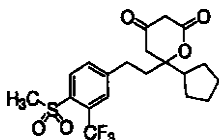
DMAC (20 mL)中の4-ブromo-2-クロロ-1-メタンスルホニル-ベンゼン (1.5 g, 5.6 mmol)、1-シクロペンチル-2-プロペン-1-オール (0.88 g, 6.96 mmol)および酢酸ナトリウム(0.57 g, 6.9 mmol)の混合物をN₂で30分間パージした。パラジウム(II)アセテート(25 mg, 0.11 mmol)を添加し、そしてこの混合物を90 °CにN₂下、16時間加熱した。この反応混合物を1N HClとEtOAcとの間に分配した。有機層を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして褐色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により(ヘキサン中の0%~20%EtOAc)、所望の生成物を得た(1.2g, 69%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.56-1.85 (br m, 8 H), 2.83 (m, 3 H), 2.96 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 7.29 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=8.1 Hz, 1 H)。

20

【0576】

実施例B(3): 6-シクロペンチル-6-{2-[4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}ジヒドロ-2H-ピラン-2,4(3H)-ジオン

【化390】



30

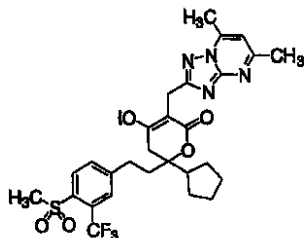
表題化合物を実施例B(2)と同様に製造したが、ここでは4-ブromo-1-メタンスルホニル-2-トリフルオロメチル-ベンゼンをその実施例の工程1の4-ブromo-2-クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.50-2.40 (m, 11 H), 2.80-3.46 (m, 9 H), 7.52 (d, J=1.56 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.90 (d, J=1.08 Hz, 1 H)。

【0577】

実施例B(4): 6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-{2-[4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

【化391】

40



表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは6-シクロペンチル-6-{2-[4-(メチルスルホニル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}ジヒドロ-2H-ピラン-2,4(3H)-ジオン (実施例B(3)をその実施例の6-シクロペンチル-6-[2-(5-エ

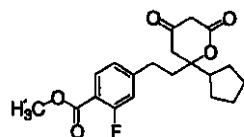
50

チル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.35 - 2.19 (m, 11 H), 2.40 (m, 5 H), 2.73 (m, 5 H), 3.04 (t, J=12.57 Hz, 2 H), 3.13 (s, 3 H), 7.03 (s, 1 H), 7.52 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.90 (d, J=2.56 Hz, 1 H) 分析. C₂₈H₃₁N₄O₅ SF₃ についての計算値: C, 56.74; H, 5.27; N, 9.45. 実験値: C, 56.50; H, 5.40; N, 9.04.

【 0 5 7 8 】

実施例B(5): メチル4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - フルオロベンゾエート

【 化 3 9 2 】

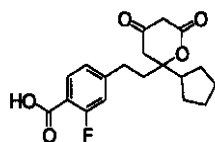


表題化合物を実施例B(2)と同様に製造したが、ここでは4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 安息香酸メチルエステルをその実施例の工程1の4 - ブロモ - 2 - クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.38 - 2.30 (m, 11 H), 2.80 - 3.15 (m, 6 H), 3.88 (s, 3 H), 6.91 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.93 (d, J=7.56 Hz, 1 H)

【 0 5 7 9 】

実施例B(6): 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - フルオロ安息香酸

【 化 3 9 3 】

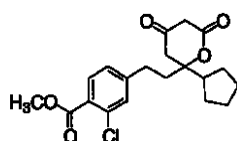


メチル4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - フルオロベンゾエート (実施例B(5)) (300mg)を4N NaOH (10ml)で処理し、そして4時間、室温で撹拌した。次いで、この混合物を1N HCl (20ml)で酸性化し、そしてこの生成物を酢酸エチル(2x20ml)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして固体に濃縮した。この固体をジエチルエーテルから再結晶化し、白色固体として表題化合物を得た(120mg)。¹H NMR (300MHz, MeOD): δ 1.38 - 2.30 (m, 11 H), 2.80 - 3.12 (m, 6 H), 6.91 (d, J=7.19 Hz, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.86 (d, J=7.19 Hz, 1 H)

【 0 5 8 0 】

実施例B(7): メチル2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル]ベンゾエート

【 化 3 9 4 】



表題化合物を実施例B(2)と同様に製造したが、ここでは4 - ブロモ - 2 - クロロ - 安息香酸メチルエステルをその実施例の工程1の4 - ブロモ - 2 - クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.38 - 2.30 (m, 11 H), 2.78 - 3.15 (m, 6 H), 3.98 (s, 3 H), 7.10 (s, 1 H), 7.19 (d, J=1.58 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1

10

20

30

40

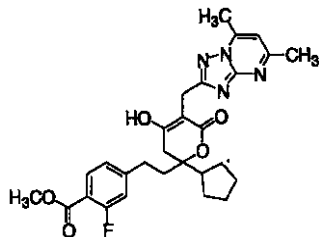
50

.56 Hz, 1 H)

【 0 5 8 1 】

実施例B(8): メチル4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ
ロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ -
2H - ピラン - 2 - イル } エチル) - 2 - フルオロベンゾエート

【 化 3 9 5 】



10

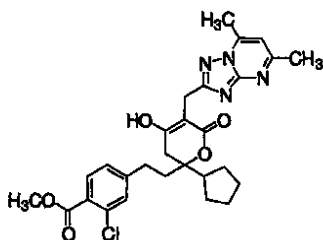
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここではメチル4 - [2 - (2 - シクロペン
チル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - フルオロベンゾ
エート (実施例B(5))をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロ
キシ - 2 - プロボキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに
用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.25 - 1.85 (m, 8 H), 2.01 - 1.10 (m, 3 H), 2.5
8 - 2.80 (m, 10 H), 3.10 (t, J=12.57 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H), 6.91 (d, J=2.57 Hz,
1 H) 6.99 (s, 1 H), 7.15 (d, J=1.58 Hz, 1 H), 7.92 (m, 1 H) 分析. C₂₈H₃₁N₄O₅Fにつ
いての計算値: C, 64.36; H, 5.98; N, 10.72. 実験値: C, 64.50; H, 5.40; N, 10.70.

20

【 0 5 8 2 】

実施例B(9): メチル2 - クロロ - 4 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,
4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 -
ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル } エチル)ベンゾエート

【 化 3 9 6 】



30

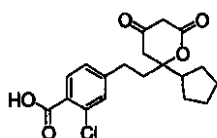
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここではメチル2 - クロロ - 4 - [2 - (2 -
シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル]ベンゾエー
ト (実施例B(7))をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ
- 2 - プロボキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用い
た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.25 - 1.85 (m, 8 H), 2.01 - 1.10 (m, 3 H), 2.58 - 2
.80 (m, 10 H), 3.10 (t, J=12.57 Hz, 1 H) 3.88 (s, 3 H), 6.91 (d, J=2.57 Hz, 1 H)
6.99 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.19 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.56 Hz, 1 H)

40

【 0 5 8 3 】

実施例B(10): 2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H
- ピラン - 2 - イル)エチル]安息香酸

【 化 3 9 7 】



表題化合物を実施例B(6)と同様に製造したが、ここではメチル2 - クロロ - 4 - [2 - (2 -

50

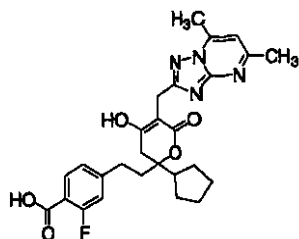
シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル]ベンゾエート (実施例B(7))をその実施例のメチル4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - フルオロベンゾエートの代わりに用いた。
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.38 - 2.30 (m, 11 H), 2.78 - 3.15 (m, 6 H), 7.10 (s, 1 H), 7.19 (d, J=1.58 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.56 Hz, 1 H) 12.30 (s, 1 H).

【0584】

実施例B(11): 4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - フルオロ安息香酸

【化398】

10



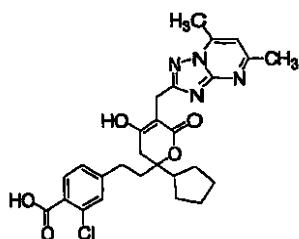
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - フルオロ安息香酸(実施例B(6))をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.25 - 1.85 (m, 8 H), 2.01 - 1.10 (m, 3 H), 2.58 - 2.80 (m, 10 H), 3.10 (t, J=12.57 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=2.57 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H), 7.20 (d, J=8.29 Hz, 1 H), 7.90 (m, 1 H)

【0585】

実施例B(12): 2 - クロロ - 4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル)安息香酸

【化399】

30



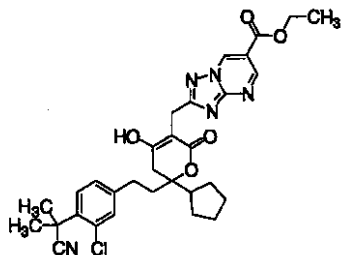
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル]安息香酸(実施例B(10))をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。
¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.25 - 1.85 (m, 8 H), 2.01 - 1.10 (m, 3 H), 2.58 - 2.80 (m, 10 H), 3.10 (t, J=12.57 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.22 (d, J=7.26 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=7.56 Hz, 1 H)

【0586】

実施例B(13): エチル2 - [(6 - {2 - [3 - クロロ - 4 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル)フェニル]エチル} - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル)メチル][1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 6 - カルボキシレート

40

【化 4 0 0】

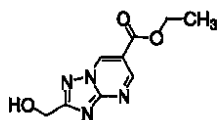


表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは実施例B(22)の工程5からの2 - {2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - エチル] - フェニル} - 2 - メチル - プロピオニトリルを6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用い、そして以下の工程2からの2 - ホルミル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 -]ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルエステルをその実施例の2,5 - ジメチル - 2 - H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.36 (t, J=7.56, Hz, 3 H) 1.42 - 1.68 (m, 8 H), 1.85 (s, 6 H), 2.00 - 2.25 (m, 5 H), 3.24 - 3.48 (m, 5 H), 4.24 (q, J=12.06 Hz, 2 H), 6.89 - 7.39 (m, 5 H). 分析: C₃₁H₃₄ClN₅O₅についての計算値: C, 62.89; H, 5.79; N, 11.83. 実験値: C, 62.94; H, 5.73; N, 11.46.

【 0 5 8 7】

工程1: 2 - ヒドロキシメチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5]ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルエステル

【化 4 0 1】

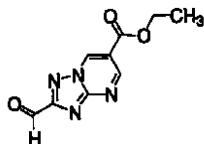


5 - アミノ - 1H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - イル) - メタノール (Bru - Magniez et al U S (1995) US 5387747 A19950207) (7.9g, 41.6mmol)を酢酸(30ml)中の2 - ホルミル - 3 - オキソ - プロピオン酸エチルエステルと混合した(Torri Sigeri et al Synthesis (1986) 5 pg 400 - 402), (6.0g, 41.6mmol)。この反応混合物を60 °Cに18時間加熱した。この後、この混合物を室温に冷却し、そしてジエチルエーテル(200ml)で希釈した。生成物は溶液からクラッシュアウトした(crashes out)。次いで、この固体を濾過し、そしてジエチルエーテル(200ml)で洗浄し、生成物を真空オーブンで5時間乾燥させ、白色固体として表題化合物を得た(8.0g)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.47 (t, J=6.97, Hz, 3 H) 3.00 (bs, 1 H) 4.53 (q, J=7.16 Hz, 2 H), 5.00 (s, 2 H) 9.40 (d, J=2.07, Hz, 1 H) 9.50 (d, J=2.07, Hz, 1 H)

【 0 5 8 8】

工程2: 2 - ホルミル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 -]ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルエステル

【化 4 0 2】



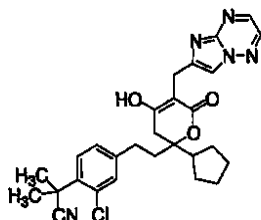
2 - ヒドロキシメチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5]ピリミジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (1.0g, 4.5mmol)をジクロロメタン (7.5ml)中のTEMPO (75mg, 7.5% by wt)およびPhI(OAc)₂ (1.59g, 4.95mmol)と混合した。反応物を室温で18時間攪拌し、この後、反応物

をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し（ヘキサン中の0%～70% EtOAc）、白色固体として生成物を得た(800mg.)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 1.42 (t, $J=6.9$ Hz, 3 H), 4.48 (q, $J=6.97$ Hz, 2 H), 5.00 (s, 2 H) 9.39 (d, $J=2.26$, Hz, 1 H) 10.12 (d, $J=2.26$, Hz, 1 H), 10.20 (s, 1 H)。

【0589】

実施例B(14): 2-(2-クロロ-4-{2-[2-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-5-(イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-6-イルメチル)-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル]エチル}フェニル)-2-メチルプロパニトリル

【化403】



10

実施例A(1)と同様に製造したが、5,7-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボアルデヒドの代わりにイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-6-カルボアルデヒド (47 mg, 0.34 mmol, 以下の工程2から)を用い、そして6-シクロペンチル-6-[2-(5-エチル-4-ヒドロキシ-2-プロポキシ-フェニル)-エチル]-ジヒドロ-ピラン-2,4-ジオンの代わりに2-{2-クロロ-4-[2-(2-シクロペンチル-4,6-ジオキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-エチル]-フェニル}-2-メチル-プロピオニトリル (87 mg, 0.22 mmol 実施例B(22)の工程5から)を用いた。収率: 10 mg, 8.7%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (δ 1.24 - 1.74 (m, 8 H), 1.83 (s, 6 H), 1.98 - 2.02 (m, 2 H), 2.39 (t, $J = 8.84$ Hz, 1 H), 2.50 (d, $J = 17.68$ Hz, 1 H), 2.63 - 2.71 (m, 2 H), 2.76 (d, $J = 17.94$ Hz, 1 H), 4.02 (d, $J = 3.03$ Hz, 2 H), 7.06 (dd, $J = 8.08$, 1.77 Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 1.77$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.44 (dd, $J = 21.73$, 2.02 Hz, 2 H)。

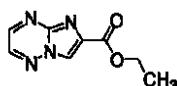
20

【0590】

工程1: イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸エチルエステル

30

【化404】



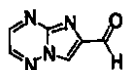
エタノール (50 mL)中の3-アミノ-1,2,4-トリアジン (5.0 g, 52 mmol)およびエチルプロモピレート(11 mL, 88 mmol)の溶液を20分間還流加熱した。反応物を室温に冷却し、次いでEtOAc(200 mL)と水200 mLとの間に分配した。この層を分離し、そして有機層を MgSO_4 上で乾燥させた。この固体を濾過により除去し、次いで溶媒を回転蒸発器により除去した。この残留物をクロマトグラフィーにより精製した(90 g SiO_2 , ヘキサン中の50～70% EtOAc)、所望の生成物を得た(181 mg, 1.8%)。MS (ESI): 192.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

40

【0591】

工程2: イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-6-カルボアルデヒド

【化405】



-78℃に冷やした CH_2Cl_2 (15 mL)中のイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸エチルエステル (500 mg, 2.6 mmol, 上記工程1から)の溶液に、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (2.6 mL, トルエン中の1.5 M)を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで追加のジイソブチルアルミニウムヒドリド (1 mL, 1.5 M)を添加した。20分間以上後、

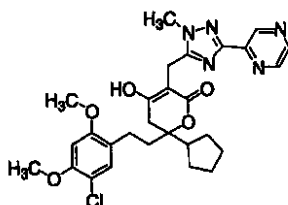
50

この冷反応混合物をEtOAc (10 mL)、次いでMeOH (10 mL)でクエンチした。この反応混合物を室温に温めた後、0.3 M HCl(30 mL)を添加した。この層を分離した。この水相をCH₂Cl₂(10 mL)で3回抽出した。有機層を合わせ、そしてMgSO₄上で乾燥させた後、この固体を濾過により除去した。この有機液体を回転蒸発器により濃縮し、そして生じた油状物をクロマトグラフィーにかけた(40 g SiO₂, ヘキサン中の50~100% EtOAc)、所望の生成物を得た(47 mg, 12%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (8.48 (s, 2 H), 8.62 (d, J = 1.77 Hz, 1 H), 10.25 (s, 1 H)。

【 0 5 9 2 】

実施例B(15): 6 - [2 - (5 - クロロ - 2,4 - ジメトキシフェニル)エチル] - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(1 - メチル - 3 - ピラジン - 2 - イル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 4 0 6 】

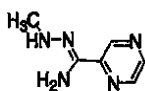


熱イソプロパノール (5 mL)中の6 - [2 - (5 - クロロ - 2,4 - ジメトキシ - フェニル) - エチル] - 6 - シクロペンチル - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオン(0.300 g, 0.78 mmol, 以下の工程6から)の溶液を、(CH₃)₂NHBH₃ (48 mg, 0.815 mmol, 1.04当量)で、次いでトリエチルアミン (0.230 mL, 2当量)を含むイソプロパノール (3 mL)中の2 - メチル - 5 - ピラジン - 2 - イル - 2H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドジヒドロクロリドモノヒドレート(229 mg, 0.819 mmol, 1.05当量, 以下の工程5から)の溶液で処理した。この反応混合物を室温で攪拌し、1時間後に完全な変換を生じた。この混合物を1 M水性HClでpH2に酸性にし、10分間攪拌し、そして真空濃縮し、樹脂を得た。これを水で希釈し、そして10% メタノール (3 x 15 mL)を含むジクロロメタンで抽出した。この抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮し、粗製生成物を得た(410 mg)。この物質を熱いメチレンクロリド/エーテルから再結晶化し、次いで生じた固体を石油エーテルを含むアセトンで磨砕し、濾過し、そして乾燥させ、表題生成物を得た(107 mg, 24%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): δ 1.26 - 1.75 (m, 8H), 1.78 - 2.13 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.45 - 2.50 (m, 2H, DMSO - d₅とオーバーラップ), 2.65 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 3.73 (s, m オーバーラップ, 5H), 3.80 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 8.6 (m, オーバーラップ, 2H), 8.93 (s, 1H), 11.07 (br s, 1H)。LC - MS (APCI) C₂₈H₃₂ClN₅O₅についての計算値: 553.21, 実験値(M+H⁺): 554.4 m/z。

【 0 5 9 3 】

工程1: N' - メチルピラジン - 2 - カルボヒドラゾンアミド

【化 4 0 7 】



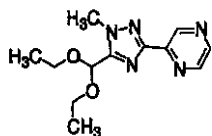
2 - Lフラスコに溶解した2 - シアノピラジン (50.0 g, 0.48 mol)、メチルヒドラジン (80.0 g, 1.7 mol, 3.6当量)、およびエタノール (300 mL)を装填した。この混合物を室温で、窒素下、3時間攪拌し、この時、反応がLC/MSにより終わったように見えた。結晶化した黄色ニードルを濾過し、そしてヘプタンで洗浄し、未反応のメチルヒドラジンを除去した。この濾液を少量に真空濃縮し、さらに沈殿の形成を生じた。濾過、洗浄、および濃縮過程を3回繰り返し、生成物の追加のバッチを得た。合わせたバッチをヘプタン (400 mL)に懸濁し、1時間攪拌し、濾過し、ヘプタンで洗浄し、そして50 °Cで、終夜真空乾燥させ、表題のアミドラゾンを得た(55.4 g, 76%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.01 (s, 3H), 3.80 (br s, 1H), 5.04 (br s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.32 (s, 1H)。

MS (APCI) $C_6H_9N_5$ についての計算値: 151.09, 実験値($M+H^+$): 152.1

【 0 5 9 4 】

工程2: 2 - (5 - ジエトキシメチル - 1 - メチル - 1H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - イル) - ピラジン

【化 4 0 8 】

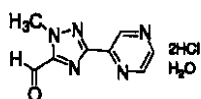


1 - Lフラスコにジエトキシアセトニトリル(25.0 g, 0.19 mol)、メタノール (25 wt % 溶液4.32 g, 0.02 mol, 10 mol %)中のナトリウムメトキシドの溶液、およびメタノール (200 mL)を装填した。この混合物を室温で20時間攪拌し、イミダートエステル、2,2 - ジエトキシ - アセトイミド酸メチルエステルの溶液を得た。この反応混合物をアミドラゾン、工程1からのN' - メチルピラジン - 2 - カルボヒドラゾンアミド (28.7 g, 0.19 mol, 1 当量)、および酢酸(18.0 g, 0.30 mol, 1.5当量)で処理した。この混合物を室温で3時間攪拌し、この時、反応をLC/MSにより完了した。揮発性物質を真空除去し、粘性油状物を得た。これを20 % Na_2CO_3 (100 ml)および飽和 $NaHCO_3$ (200 mL)で塩基性にし、そして数回エーテル(2 Lトータル)で抽出した。このエーテル相を水(1 x 200 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして蒸発させ、黄色油状物として表題のアセタールを得た(44.6 g, 89%)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (t, $J=6$ Hz, 6H), 3.62 (5 - ラインパターン, $J=6$ Hz, 2H), 3.79 (5 - ラインパターン, $J=6$ Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 5.68 (s, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 9.34 (s, 1H). MS (APCI) $C_{12}H_{17}N_5O_2$ についての計算値: 263.14, 実験値($M+H^+$): 264.1

【 0 5 9 5 】

工程3: 2 - メチル - 5 - ピラジン - 2 - イル - 2H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドヒドロクロリドモノヒドレート

【化 4 0 9 】

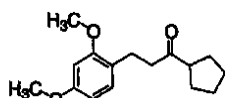


工程2からのアセタール、2 - [5 - (ジエトキシメチル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル]ピラジン (44.5 g, 0.17 mol)を水(150 ml)および濃HCl (30.0 mLの12 M, 0.36 mol, ~ 2当量)中に溶解した。この溶液を窒素により2分間脱気し、そして油浴で60 の浴温で、2時間加熱し、アセタール基の完全な加水分解が生じた。この揮発性物質を真空除去し、黄色固体(49.8 g)を得た。これをジクロロメタン (1 L)に懸濁し、窒素下、1時間還流し、次いでまだ熱い間に濾過した。濾過ケーキをジクロロメタンで洗浄し、そして50 で、4時間真空乾燥し、吸湿性黄色固体として表題生成物を得た(41.0 g, 81%)。 1H NMR (300 MHz, $DMSO - d_6$): δ 4.21 (s, 3H), 8.50 (br s, 4H), 8.75 (m, 2H), 9.27 (s, 1H), 10.01 (s, 1H). MS (APCI) $C_8H_7N_5O$ についての計算値: 189.07, 実験値($M+H^+$): 190.1, 208.1 (ヒドレート); 分析: $C_8H_{11}Cl_2N_5O_2$ についての計算値: C, 34.30; H, 3.96; N, 25.00; O, 11.42; Cl, 25.31. 実験値: C, 33.43; H, 3.98; N, 24.70; O, 11.17; Cl, 25.44.

【 0 5 9 6 】

工程4: 1 - シクロペンチル - 3 - (2,4 - ジメトキシ - フェニル) - プロパン - 1 - オン

【化 4 1 0 】



無水エタノール (81 mL)中の2,4 - ジメトキシベンズアルデヒド(10.27 g, 45 mmol)お

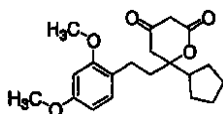
よびメチルシクロペンチルケトン(6.06 g, 54 mmol)の溶液を5 M NaOH (aq) (18 mL, 90 mmol)で処理し、そしてこの混合物を室温で18時間撹拌した。揮発性物質を真空除去した。この残留物をエーテル(100 mL)で抽出し、そしてこの抽出物を水(3 x 60 mL)で、次いでブラインで洗浄した。エーテルの溶液をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして真空濃縮し、14.63 gの粗収量で中間体カルコンを得た。この粗製中間体(14.52 g)を酢酸エチル110 mL中に溶解し、酸化白金(5モル%)で処理し、そして1 atmのH₂で、室温で終夜撹拌した。このPtを細かいフリットの漏斗(fine fritted funnel)に通して濾過し、そして黒色残留物を酢酸エチルで洗浄した。この濾液を真空濃縮し、黄色がかった樹脂状物を得た。この樹脂状物をシリカゲルおよび6:1ヘキサン/酢酸エチルを用いたクロマトグラフィーにかけ、無色油状物としてケトン6.02 g (41%)を得た。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.48 - 1.81 (m, 8H), 2.67 (m, 2H), 2.80 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.37 (dd, J=8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.1 Hz, 1H). MS(APCI) C₁₆H₂₂O₃についての計算値: 262.2; 実験値(M+H⁺): 263.1.

10

【0597】

工程5: 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (2,4 - ジメトキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオン

【化411】



20

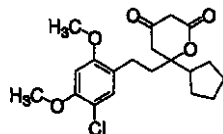
メチルアセトアセテート (1.63 mL, 15.1 mmol)を乾燥THF (42 mL)中に溶解し、そして0 °Cに冷却した。NaH (鉱油中60%, 0.604 g, 15.1 mmol)を慎重に添加し、そしてこの反応混合物を20分間撹拌した。ヘキサン中のBuLiの溶液(1.6 M, 9.44 mL, 15.1 mmol)を滴下し、そして生じた混合物をさらに20分間撹拌した。THF (37 mL)中の上記工程4からの3 - (2,4 - ジメトキシフェニル) - 1 - シクロペンチルプロパン - 1 - オン (2.33 g, 7.55 mmol)の溶液を滴下した。1時間撹拌後、この反応混合物を飽和水性NH₄Cl (100 mL)でクエンチし、そしてEt₂O (600 mL)で抽出した。有機相をMgSO₄上で乾燥させ、そして蒸発させた。次いで、この残留物を0.1 M NaOH (370 mL)およびTHF (37 mL)の混合物中で終夜撹拌した。10%水性KHSO₄ (50 mL)溶液の添加後、生じた混合物を30分間撹拌し、次いでEt₂O (600 mL)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、そして蒸発させた。この残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中の50% EtOAc)、白色泡状物として生成物を得た(1.54 g, 52%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.43 (m, 2H), 1.78 (m, 8H), 2.33 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 6.37 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.93 (d, J = 7.93 Hz, 1H). MS (APCI) C₂₀H₂₆O₅についての計算値: 346.2; 実験値(M+1): 347.0.

30

【0598】

工程6: 6 - [2 - (5 - クロロ - 2,4 - ジメトキシ - フェニル) - エチル] - 6 - シクロペンチル - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオン

【化412】



40

CH₂Cl₂ (20 mL)中の6 - [2 - (2,4 - ジメトキシフェニル)エチル] - 6 - シクロペンチルジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン (上記工程5から) (4.50 g, 13 mmol)の溶液を - 5 °Cに冷却し、そしてCH₂Cl₂ (10 mL)中のSO₂Cl₂ (1.94 g, 14.3 mmol)の溶液で、滴下して、窒素下、処理した。この反応混合物をさらに15分間、 - 5 °Cで撹拌し、次いで室温に徐々に温めた。2時間の総反応時間後、NaHCO₃ (5 wt%)の水溶液を添加し、この水相のpHを8にした。この揮発性物質を真空除去した。この残留物を水で処理し、そして酢酸エチル(

50

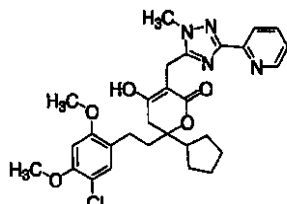
3 x 25 mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を2 N HClを用いてpH 2に酸性化し、次いで水で洗浄した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして黄色がかった固体に濃縮した。エーテルからの再結晶化により、白色固体として表題生成物を得た(2.18 g, 4%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.74 (m, 8H), 2.32 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 7.07 (s, 1H). HRMS C₂₀H₂₅O₅Cl (M+H⁺)についての計算値: 381.1469, 実験値381.1475.

【0599】

実施例B(16): 6-[2-(5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル)エチル]-6-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-3-ピリジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

【化413】

10



表題化合物を実施例B(15)と同様に製造したが、2-メチル-5-ピラジン-2-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボアルデヒドジヒドロクロリドモノヒドレートの代わりに以下の工程3からの2-メチル-5-ピリジン-2-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボアルデヒドを用い、そしてトリエチルアミンを省略した。水性後処理(425 mg)後に得られた粗製物質を、1%メタノール~15%メタノールを含む酢酸エチルの勾配を用いて、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。この生成物を含む画分を濃縮し、そして生じた固体を熱いジクロロメタン/エーテルから再結晶化し、水和ヒドロクロリド塩として表題生成物43 mg (10%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.15-1.6 (m, 8H), 1.6-1.9 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.15-2.45 (m, 4H, オーバーラップ), 3.6-3.75 (s, m オーバーラップ, 5H), 3.80 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.3 (br m, 1H), 7.85 (br m, 2H), 8.92 (br m, 1H). LC-MS (APCI) C₂₉H₃₃ClN₄O₅についての計算値: 552.21, 実験値(M+H⁺): 553.4 m/z. 分析: C₂₉H₃₆Cl₂N₄O₆についての計算値: C, 57.33; H, 5.97; N, 9.22; 実験値: C, 57.46; H, 5.41; N, 8.12.

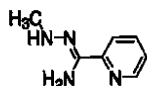
20

30

【0600】

工程1: N'-メチルピリジン-2-カルボヒドラゾンアミド

【化414】



この化合物を報文(J. Het Chem. 1975, 12, 855)の手順を変更して製造した: 2-Lの3-首丸底フラスコに2-シアノピリジン (40 g, 0.384 mol)、メチルヒドラジン (93.7 g, 5.3当量, 2.035 mol)、およびエタノール (200 mL)で装填した。反応物をN₂下、終夜、室温で攪拌した。さらに同等のヒドラジンを添加し(反応混合物で累計6.3当量)、そしてさらに2-3時間、室温で攪拌した。EtOHおよび過剰のヒドラジンを真空蒸留し、黄色結晶固体を得た。この黄色固体をベンゼンで磨砕し、白色結晶のスラリーを得た。この結晶を濾過し、最小限のベンゼンで洗浄し、そして終夜、真空オープンにおいて、50 °Cで乾燥させた。この反応により白色結晶として生成物41.33 g (71.6%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.97 (s, 3H), 4.02 (br s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.45 (m, 1H). MS (APCI) C₇H₁₀N₄についての計算値: 150.09, 実験値(M+H⁺): 151.3

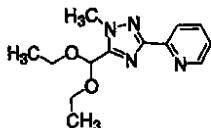
40

【0601】

工程2: 2-(5-ジエトキシメチル-1-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-ピリジン

50

【化 4 1 5】

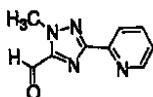


1 - Lの3 - 首丸底フラスコに、無水メタノール (150 mL)中のナトリウムメトキシド (9.41 g, 0.174 mol, 0.9当量)から製造した溶液を装填した。無水メタノール (70 mL)中のジエトキシアセトニトリル(25 g, 0.193 mol)の溶液をメトキシド溶液に、ゆっくり15分かけて、追加の漏斗を介して添加した。次いで、この反応物を終夜室温で攪拌し、そして過剰のメタノールを真空蒸発させた。生じた油状物を水で希釈し、そして酢酸エチル(2 x 250 mL)、次いでCH₂Cl₂ (2 x 250 mL)に抽出した。有機相を合わせ、そしてNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして真空濃縮し、¹H NMRにより80 - 85%純度を有する粗製メチル2, 2 - ジエトキシエタンイミドエート9 g, (29%)を得た。これをさらに精製することなく、次工程で用いた。500 - mL丸底フラスコに、メタノール (75 mL)中の粗製イミダートエステル (8.84 g, 0.0548 mol)溶液と共に、メタノール (75 mL)中の工程1からのアミドラゾン、N' - メチルピリジン - 2 - カルボヒドラゾンアミド (22 g, 0.0548 mol)の溶液を装填した。この混合物を氷酢酸(4.75 mL, 1.5当量)で処理し、そしてアミドラゾンの消失をLC/MSによりモニターしながら、室温で終夜攪拌した。このメタノールを真空蒸発させ、そして生じた油状物を飽和水性NaHCO₃で中和した。この生成物を酢酸エチル(3 x 150 ml)に抽出し、そして有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮し、アセタール中間体の黄色油状物 (11.06 g, 76 % 粗製収率)を得て、これを精製することなく次工程に用いた。

【0 6 0 2】

工程3: 2 - メチル - 5 - ピリジン - 2 - イル - 2H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒド

【化 4 1 6】

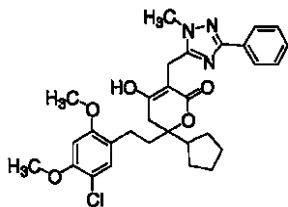


工程2からのアセタール、2 - [5 - (ジエトキシメチル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル]ピリジン (11.06 g, 0.042 mol)を1.5当量の2 N HCl (aq)中に溶解し、そして40 - 50 °Cで、終夜攪拌した。この混合物を濃縮し、粘性油状物を得て、次いでこれを飽和水性Na₂CO₃を用いて、pH 10に塩基性にした。次いで、この混合物を酢酸エチル(4 x 200 mL)を用いて抽出し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮し、黄色固体を得た。この固体を最小限の熱い酢酸エチル中に溶解し、スクラッチし、そしてヘキサンで希釈し、生成物を再結晶化させて、黄色粉末として所望のアルデヒド3.6 g (45 %)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.28 (s, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 10.08 (s, 1H). MS (APCI) C₉H₈N₄Oについての計算値: 188.07, 実験値(M+H⁺): 189.3.

【0 6 0 3】

実施例B(17): 6 - [2 - (5 - クロロ - 2,4 - ジメトキシフェニル)エチル] - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(1 - メチル - 3 - フェニル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 4 1 7】

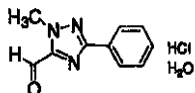


表題化合物を実施例B(15)と同様に製造したが、2 - メチル - 5 - ピラジン - 2 - イル - 2H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドジヒドロクロリドモノヒドレートの代わりに以下の工程1からの2 - メチル - 5 - フェニル - 2H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドヒドロクロリドヒドレートを用いて、そして2当量ではなく1当量のトリエチルアミンを用いた。収率：100 mg (23%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): δ 1.30 - 1.77 (m, 8H), 1.88 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.45 - 2.55 (m, 2H, DMSO - d₅とオーバーラップ), 2.68 (d, J=17.6 Hz, 1H), 2.73 (d, J=17.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.7 (s, オーバーラップ with ABQ, J=16.7 Hz, トータル5H), 3.82 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.71 (d, J=8 Hz, 2H). 10.98 (br s, 1H). LC - MS (APCI) C₃₀H₃₄ClN₃O₅についての計算値: 551.22, 実験値(M+H⁺): 552.4 m/z.

【 0 6 0 4】

工程1: 2 - メチル - 5 - フェニル - 2H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドヒドロクロリドヒドレート

【化 4 1 8】

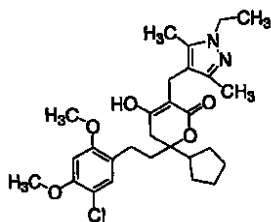


表題化合物を実施例B(15)の工程3と同様に製造した: その実施例の工程2におけるN' - メチルピラジン - 2 - カルボヒドラゾンアミドの代わりに、N' - メチルベンゼン - カルボヒドラゾンアミド (Metz, H.J.; Neunhoeffer, H. Chem. Ber. 1982, 115, 2807で報告されるアミドラゾンの遊離塩基)を用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): δ 4.17 (s, 3H), 7.30 (br m, 3H), 7.48 (m, 3H), 8.02 (d, J=9 Hz, 2H), 9.99 (s, 1H). MS (APCI) C₁₀H₉N₃Oについての計算値: 187.07, 実験値(M+H⁺): 188.3.

【 0 6 0 5】

実施例B(18): 6 - [2 - (5 - クロロ - 2,4 - ジメトキシフェニル)エチル] - 6 - シクロペンチル - 3 - [(1 - エチル - 3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 4 1 9】



表題化合物を実施例B(15)と同様に製造したが、2 - メチル - 5 - ピラジン - 2 - イル - 2H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドジヒドロクロリドモノヒドレートの代わりに1 - エチル - 3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒドを用いて、そしてトリエチルアミンを省略した。水処理後、この生成物を熱い酢酸エチル、メタノールおよびエーテルの混合物から再結晶化し、表題生成物242 mg (60%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): δ 1.14 (t, J=7 Hz, 3H), 1.23 - 1.8 (m, オーバーラップ, 10H), 2.01 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.5 (d, 1H, DMSO - d₅とオーバ

10

20

30

40

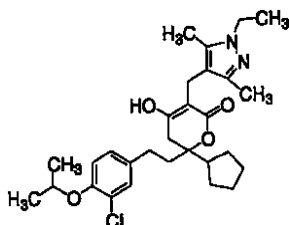
50

ーラップピーク), 2.67 (d, $J=17.9$ Hz, 1H), 3.15 (ABQ, $J=15.2$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.82 (s, q オーバーラップ, トータル5H), 6.7 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 10.58 (br s, 1H). LC-MS (APCI) $C_{28}H_{37}ClN_2O_5$ についての計算値: 516.24, 実験値($M+H^+$): 517.4 m/z.

【0606】

実施例B(19): 6-[2-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニル)エチル]-6-シクロペンチル-3-[(1-エチル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

【化420】



10

メタノール中の6-[2-(3-クロロ-4-イソプロポキシ-フェニル)-エチル]-6-シクロペンチル-ジヒドロ-ピラン-2,4-ジオン (379 mg; 1.0 mmol 以下の工程1から)および1-エチル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (152 mg; 1.1 mmol)の溶液を40℃で、終夜加熱した。この反応混合物を $(CH_3)_2NHBH_3$ (65 mg, 1.1当量)で処理し、そして40℃で、終夜、再度加熱した。反応物をEtOAcと H_2O との間に分配した。EtOAc層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、そして H_2O および CH_3CN 中の0.1%HOAcを用いて、逆相HPLCにより精製した。(カラム: Water's Bondapak, C18, 粒径: 37-55ミクロンカラムサイズ: 47x300mm; 流速: 70ml/分; 検出器を254 nmで設定した; バッファーA: H_2O 中の0.1%HOAc; バッファーB: CH_3CN 中の0.1%HOAc。このカラムをAで20分間平衡にした。サンプルをDMSO(5 ml)中に溶解し、濾過し、そしてカラムに注入した。勾配を75%A/25%Bで5分間保持し、次いで直線的に55%A/45%Bに、15分で増加させ、次いで定組成的に、45%Bで、もう25分間続けた。所望の生成物を28分で溶出した)。この生成物を含む画分を凍結乾燥し、粉末として表題化合物を得た(196.2 mg, 40%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.13 (t, 3H), 1.26 (d, m オーバーラップ, 8H), 1.35-1.63 (m, 6H), 1.75 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.39 (m, オーバーラップ, 3H), 2.61 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 3.1 (m, 2H, H_2O ピークとオーバーラップ), 3.81 (q, 2H), 4.56 (7ラインパターン, 1H), 6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H). LC-MS (APCI) $C_{29}H_{39}ClN_2O_4$ についての計算値: 514.26, 実験値($M+H^+$): 515.3 m/z.

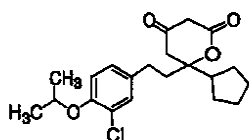
20

30

【0607】

工程1: 6-[2-(3-クロロ-4-イソプロポキシ-フェニル)-エチル]-6-シクロペンチル-ジヒドロ-ピラン-2,4-ジオン

【化421】



40

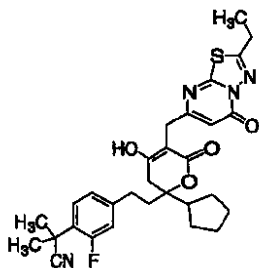
表題化合物を実施例B(2)と同様に製造したが、ここでは4-ブromo-2-クロロ-1-イソプロポキシ-ベンゼンをその実施例の工程2における4-ブromo-2-クロロ-1-メタンスルホニル-ベンゼンの代わりに用いた。 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.52-1.82 (brm, 8H), 1.94 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.60 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H) (m, 3H). 分析. $C_{21}H_{27}ClO_4$ についての計算値: C, 66.57; H, 7.18. 実験値: C, 66.33; H, 6.96.

50

【 0 6 0 8 】

実施例B(20): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(2 - エチル - 5 - オキソ - 5H - [1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2 - a]ピリミジン - 7 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロ

【 化 4 2 2 】



10

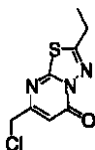
表題化合物を実施例B(19)と同様に0.5 - mmolスケールで製造した: ただし、6 - [2 - (3 - クロロ - 4 - イソプロポキシ - フェニル) - エチル] - 6 - シクロペンチル - ジヒドロ - ピラン - 2, 4 - ジオンの代わりに、実施例A(84)の工程3からの2 - {4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4, 6 - ジオキソ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - エチル] - 2 - フルオロ - フェニル} - 2 - メチル - プロピオニトリルを用いて、そして1 - エチル - 3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒドの代わりに、以下の工程2からの2 - エチル - 5 - オキソ - 5H - [1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2 - a]ピリミジン - 7 - カルボアルデヒドを用いた。収率: 10 mg (4%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): δ 1.29 (t, 3H), 1.35 - 1.7 (s, m オーバーラップ, 14H), 1.99 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.63 (m, オーバーラップ, 3H), 2.75 (d, 1H), 3.03 (q, 2H), 3.48 (ABq, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.10 (m, オーバーラップ, 2H), 7.35 (m, 1H), 10.98 (s, 1H). LC - MS (APCI) C₃₀H₃₃FN₂O₄Sについての計算値: 564.22, 実験値(M+H⁺): 565.2 m/z.

20

【 0 6 0 9 】

工程1: 7 - クロロメチル - 2 - エチル - [1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2 - a]ピリミジン - 5 - オン

【 化 4 2 3 】



30

表題化合物を類似の方法(J. Heterocyclic Chem. 1983, 20, 1053)について記載された手順の修正により製造した: オーバーヘッド攪拌器を備えた3 - 首、3 - Lフラスコに温かいポリリン酸(約250 g)、2 - アミノ - 5 - エチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール (45.2 g, 0.35 mol)、およびエチル - 4 - クロロアセトアセテート (86.4 g, 0.525 mol, 1.5当量)を装填した。この混合物をよく攪拌して110 に加熱した。30分後、発熱反応が起こり、140 までの温度上昇、粘性増大、およびより暗色の外観を生じる。加熱が止んでから、この反応混合物を80 に冷やし、次いで追加の漏斗を介して水(300 mL)でゆっくり処理した。生じた混合物を3 - Lビーカーに移し、氷浴で冷やし、そして水性NaOH (10%)を用いて、pH 6 ~ 7に中和した。沈殿した固体を濾過し、水、エーテル、および石油エーテルで洗浄し、次いで真空乾燥し、砂色がかった結晶固体として表題生成物66.4 g (83%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (t, J=7.5 Hz, 3H), 3.09 (q, J=7.5 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.61 (s, 1H). MS (APCI) C₈H₈ClN₃OSについての計算値: 229.01, 実験値(M+H⁺): 230.0.

40

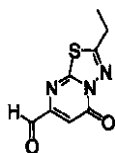
【 0 6 1 0 】

工程2: 2 - エチル - 5 - オキソ - 5H - [1, 3, 4]チアジアゾロ[3, 2 - a]ピリミジン - 7 - カ

50

ルボアルデヒド

【化 4 2 4】

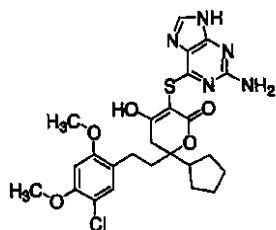


7 - クロロメチル - 2 - エチル - [1,3,4]チアジアゾロ[3,2 - a]ピリミジン - 5 - オン (11.48 g, 50 mmol)、ヨウ化ナトリウム(15 g, 100 mmol, 2当量)、重炭酸ナトリウム (12.6 g, 150 mmol, 3当量)、水(25 ml)およびDMSO (250 mL)の混合物を撹拌し、そして80 で 18時間加熱した。揮発性物質を回転蒸発器でほとんど除去し、次いでこの残留物を酢酸エチルで処理して、その塩を沈殿させ、そしてこの混合物を濾過した。この濾液を凍結乾燥し、そして酢酸エチル - 酢酸エチル中の3% メタノールの勾配用いて、シリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、2 - エチル - 7 - ヒドロキシメチル - [1,3,4]チアジアゾロ[3,2 - a]ピリミジン - 5 - オン (4.24 g, 40%)を得た。このアルコールをアセトン (150 ml)中に溶解し、そして3日かけて3当量ずつ、添加される合計15当量のMnO₂と共に、上記時間還流し、対応のアルデヒドへの完全な変換を得た。この反応混合物をセライトに通して濾過し、このケーキをアセトン (3 x 100 mL)で洗浄し、そしてこの濾液を真空濃縮し、表題生成物を得た(2.84 g, 67%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.55 (t, 3H), 3.10 (q, 2H), 6.98 (s, 1H), 9.90 (s, 1H). MS (APCI) C₈H₇ClN₃O₂Sについての計算値: 209.03, 実験値(M+H⁺): 210.2.

【 0 6 1 1】

実施例B(21): 3 - [(2 - アミノ - 7H - プリン - 6 - イル)チオ] - 6 - [2 - (5 - クロロ - 2,4 - ジメトキシフェニル)エチル] - 6 - シクロペンチルジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン

【化 4 2 5】

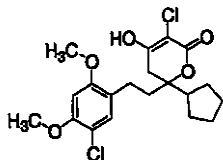


DMF(3 mL)中の3 - クロロ - 6 - [2 - (5 - クロロ - 2,4 - ジメトキシ - フェニル) - エチル] - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - ピラン - 2 - オン (190 mg, 0.46 mmol, 以下の工程1から)、2 - アミノ - 9H - プリン - 6 - チオール(90 mg, 0.5 mmol)およびトリエチルアミン (1当量)の混合物を、50 で終夜加熱した。この反応混合物を水と酢酸エチルとの間に分配した。有機相を濃縮し、そして生成物を逆相HPLCにより単離し、38 mg (14%)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): δ 1.35 - 1.75 (m, 8H), 2.0 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.35 - 2.55 (m, 3H, DMSO - d₅とオーバーラップ), 2.73 (d, J=17.3 Hz, 1H), 2.83 (d, J=17.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.75 (br s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.81 (s, 1H); LC - MS (APCI) C₂₅H₂₈ClN₅O₅Sについての計算値: 545.15, 実験値(M+H⁺): 546.1 m/z.

【 0 6 1 2】

工程1. 3 - クロロ - 6 - [2 - (5 - クロロ - 2,4 - ジメトキシ - フェニル) - エチル] - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - ピラン - 2 - オン

【化 4 2 6】



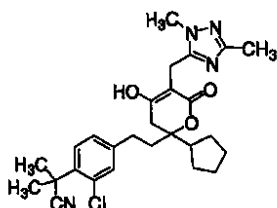
表題化合物を、室温でジクロロメタン中のスルフリルクロリドによる実施例B(15)の工程6からの6-[2-(5-クロロ-2,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル]-6-シクロペンチル-ジヒドロ-ピラン-2,4-ジオンの塩素化により製造した。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.51 (m, 8H), 1.79 (m, 1H), 2.06, (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.67 (d, J=17.75, 1H), 2.92 (d, J=17.75, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 7.06 (s, 1H). HRMS C₂₀H₂₄O₅Cl₂についての計算値(M+H⁺) 415.1079, 実験値415.1063.

10

【 0 6 1 3】

実施例B(22): 2-[2-クロロ-4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(1,3-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)フェニル]-2-メチルプロパンニトリル

【化 4 2 7】



20

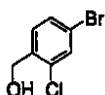
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程5からの2-{2-クロロ-4-[2-(2-シクロペンチル-4,6-ジオキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-エチル]-フェニル}-2-メチル-プロピオニトリルを6-[2-(3-クロロ-5-エチル-4-メトキシ-フェニル)-エチル]-6-シクロペンチル-ジヒドロ-ピラン-2,4-ジオンの代わりに用い、そして2,5-ジメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボアルデヒドをその実施例の5,7-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-カルボアルデヒドの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.47-1.74 (m, 8 H), 1.79 (s, 6 H), 2.01-2.11 (m, 8 H), 2.36-2.42 (m, 1 H), 2.56 (d, J = 16 Hz, 1 H), 2.60-2.66 (m, 2 H), 2.77 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.53 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.62 (d, J = 16 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1 H), 7.4 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1 H). 分析. C₂₇H₃₃ClN₄O₃・0.25 H₂Oについての計算値: C, 64.66; H, 6.73; N, 11.17. 実験値: C, 64.88; H, 6.74; N, 10.86. ESIMS (MH⁺): 498.

30

【 0 6 1 4】

工程1: (4-ブロモ-2-クロロ-フェニル)-メタノール

【化 4 2 8】



40

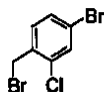
4-ブロモ-2-クロロ安息香酸(5 g, 21.23 mmol)を乾燥THF (100 mL)中に溶解し、そして0 に冷却した。THF (31.85 mL, 31.85 mmol)中のBH₃・THFの1M溶液をゆっくり添加した。反応物を終夜攪拌し、これを徐々に室温にした。K₂CO₃固体(1g)およびH₂O (100 mL)を添加し、そして反応物を30分間攪拌した。THFを蒸発させ、そして残留物をEtOAc (30 mL)で抽出した。有機相を1N HCl (3 x 50 mL)、ブライン (3 x 50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして蒸発させた。この残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中の30% EtOAc)、無色油状物として生成物を得た(2.80 g, 50%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.73 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.1 Hz, 1.7), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H)

50

【 0 6 1 5 】

工程2: 4 - ブロモ - 1 - ブロモメチル - 2 - クロロ - ベンゼン

【 化 4 2 9 】



アルゴン下、0 で、 CH_2Cl_2 (60.0 mL) 中の上記工程1からの(4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル) - メタノール (2.80g, 12.67 mmol) の磁気攪拌溶液に、三臭化炭素 (4.41 g, 13.30 mmol)、引き続きトリフェニルホスフィン (3.48 g, 13.30 mmol) を添加した。生じた混合物を4時間、室温で攪拌した。生じた反応混合物を真空濃縮し、そしてこの粗製残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中の10% EtOAc)、透明油状物として中間体ブロミドを得た(3.59 g, 100%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 4.53 (s, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

10

【 0 6 1 6 】

工程3: (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル) - アセトニトリル

【 化 4 3 0 】



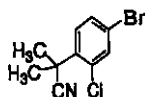
$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 (60.0 mL) 中の上記工程2からの4 - ブロモ - 1 - ブロモメチル - 2 - クロロ - ベンゼン (3.59g, 12.67 mmol) およびテトラブチルアンモニウムブロミド (0.41g, 1.27 mmol) の磁気攪拌溶液に、 H_2O (30 mL) 中のKCN (2.48g, 38.01 mmol) の溶液を添加した。生じた橙色混合物を室温で3時間攪拌した。生じた反応混合物の層を分離し、そして有機層を NaHCO_3 飽和溶液 (3 x 50 mL) で洗浄し、次いで Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして真空濃縮した。この粗製残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中の30% EtOAc)、透明油状物として中間体を得た(3.59 g, 100%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.79 (s, 2H), 7.37 - 7.60 (m, 3H).

20

【 0 6 1 7 】

工程4: 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニトリル

【 化 4 3 1 】



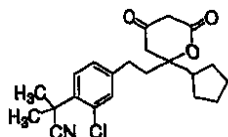
NaH (95%, 1.18 g, 49.35 mmol) をDMF (25mL) に懸濁し、そして0 に冷却した。上記の工程3からの(4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル) - アセトニトリル (2.27 g, 9.87 mmol) をTHF (10 mL) 中に溶解し、そしてゆっくりカニユールを介して添加し、そしてこの反応混合物を20分間攪拌した。MeI (6.10 mL, 98 mmol) を添加し、そして生じた混合物を終夜室温で攪拌した。反応を H_2O (50 mL) でクエンチした。溶媒を真空除去し、そして残留物をEtOAcと1N HCl (50 mL) との間に分配した。有機相を Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして蒸発させた。この粗製有機生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中の5% EtOAc)、透明油状物として生成物を得た(2.23 g, 87%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

40

【 0 6 1 8 】

工程5: 2 - { 2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - エチル] - フェニル } - 2 - メチル - プロピオニトリル

【化 4 3 2】



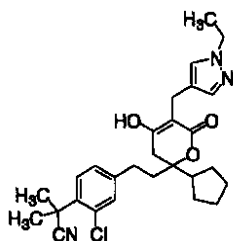
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは上記工程4からの2-(4-プロモ
-2-クロロ-フェニル)-2-メチル-プロピオニトリルをその実施例の工程4の1-ベン
ジルオキシ-2-エチル-4-ヨード-5-プロボキシ-ベンゼンの代わりに用いた。¹H NM
R (400MHz, CDCl₃): δ 1.39 - 1.71 (m, 8H), 1.81 - 1.87 (m, 8H), 2.10 - 2.15 (m, 1H)
, 2.59 - 2.68 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 7.11 (dd, J = 8.1 Hz, 1.8), 7.
27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H). MS (ESI): 388 (M+H)⁺.

10

【 0 6 1 9】

実施例B(23): 2-[2-クロロ-4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(1-エチル-1H-ピラ
ゾール-4-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2
-イル}エチル)フェニル]-2-メチルプロパンニトリル

【化 4 3 3】



20

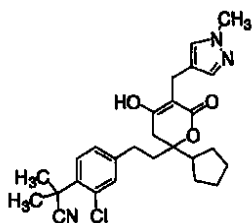
表題化合物を実施例B(22)と同様に製造したが、ここでは1-エチル-1H-ピラゾール-
4-カルボアルデヒドをその実施例の2,5-ジメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-カル
ボアルデヒドの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.43 (t, J = 7.2 Hz,
3 H), 1.4 - 1.76 (m, 8 H), 1.78 (s, 6 H), 2.04 - 2.28 (m, 4 H), 2.63 - 2.65 (m, 2
H), 3.64 - 3.74 (m, 3H), 4.06 - 4.08 (m, 2 H), 6.91 - 7.6 (m, 5 H), 9.90 (s, 1 H).
分析. C₂₈H₃₄ClN₃O₃ · 0.25 H₂Oについての計算値: C, 67.19; H, 6.95; N, 8.39. 実験値
: C, 67.30; H, 6.99; N, 8.50. ESIMS (MH⁺): 497.

30

【 0 6 2 0】

実施例B(24): 2-[2-クロロ-4-(2-{2-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-5-[(1-
メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2
-イル}エチル)フェニル]-2-メチルプロパンニトリル

【化 4 3 4】



40

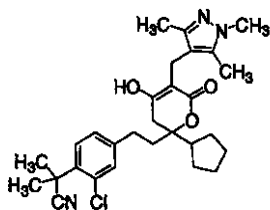
表題化合物を実施例B(22)と同様に製造したが、ここでは1-メチル-1H-ピラゾール-
4-カルボアルデヒドをその実施例の2,5-ジメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-カル
ボアルデヒドの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.42 - 1.68 (m, 8 H), 1.
85 (s, 6 H), 2.29 - 2.79 (m, 5 H), 3.24 - 3.48 (m, 3 H), 3.61 (s, 2 H), 3.82 (s, 2
H), 6.89 - 7.39 (m, 5 H), 7.33 - 7.45 (m, 1 H). 分析. C₂₇H₃₂ClN₃O₃ · 0.5 H₂Oについ
ての計算値: C, 66.04; H, 6.77; N, 8.56. 実験値: C, 65.94; H, 6.73; N, 8.46. ESIM
S (MH⁺): 483.

50

【 0 6 2 1 】

実施例B(25): 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 5 - [(1,3,5 - トリメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル)フェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 4 3 5】



10

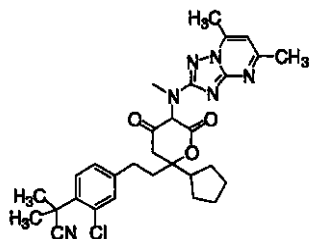
表題化合物を実施例B(22)と同様に製造したが、ここでは1,3,5 - トリメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒドをその実施例の2,5 - ジメチル - 2H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆): δ 1.40 - 1.67 (m, 8 H), 1.75 (s, 6 H), 1.70 - 1.83 (m, 2 H), 1.99 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 2.21 - 2.25 (m, 1 H), 2.49 - 2.52 (m, 3 H), 2.64 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.08 (d, J = 14 Hz, 1 H), 3.20 (d, J = 14 Hz, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 7.05 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 10.7 (s, 1 H). 分析: C₂₉H₃₆N₆O₃・0.25 H₂Oについての計算値: C, 67.69; H, 7.15; N, 8.17. 実験値: C, 67.72; H, 7.11; N, 8.02. ESIMS (MH⁺): 511.

20

【 0 6 2 2 】

実施例B(26): 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)(メチル)アミノ] - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル)フェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 4 3 6】



30

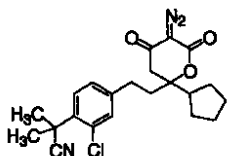
アルゴン下、ヘキサフルオロベンゼン (7mL)中の2 - {2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 5 - イミノ - 4,6 - ジオキソ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - エチル] - フェニル} - 2 - メチル - プロピオニトリル (0.63g, 1.53 mmol, 以下の工程1から)、N - メチル - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3,5 - ジアミン (0.27g, 1.53 mmol, 以下の工程5から)、およびRh₂(OAc)₂ (0.00041g, 0.00092 mmol)の攪拌懸濁液を、80 °Cで、8時間加熱した。反応物を水(10 mL)に注ぎ、そしてEtOAc(3 x 5 mL)で抽出した。有機層を合わせ、飽和NaClで洗浄し、そしてNa₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を除去し、そしてこの残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中の30 - 80 % EtOAc、次いで2 - 4 % MeOH/CH₂Cl₂)、黄色固体として生成物を得た(0.086 g, 6%)。 ¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆): δ 1.37 - 2.01 (m, 16 H), 2.26 - 2.33 (m, 1H), 2.41 - 2.69 (m, 8H), 3.32 (s, 2H), 3.43 (d, J = 2.5 Hz, 3 H), 5.26 - 5.39 (m, 1H), 7.20 - 7.21 (m, 1H), 7.29 - 7.32 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 2H). ESIMS (MH⁺): 563.

40

【 0 6 2 3 】

工程1: 2 - {2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 5 - イミノ - 4,6 - ジオキソ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - エチル] - フェニル} - 2 - メチル - プロピオニトリル

【化 4 3 7】



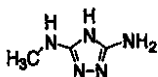
アルゴン下、THF (4mL) 中の実施例B(22)の工程5からの2 - {2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - エチル] - フェニル} - 2 - メチル - プロピオニトリル (0.5g, 1.29 mmol)、およびp - アセトイミドベンゼンスルホニルアジド(0.46g, 1.94 mmol)の攪拌溶液に、TEA (0.54 mL, 3.87 mmol)を添加した。生じた溶液を25℃で、終夜攪拌した。溶媒を除去し、そしてこの残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中の25 - 60% % EtOAc)、黄色油状物として生成物を得た。ESIMS (MH⁺): 414.

10

【 0 6 2 4】

工程2: N - メチル - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3,5 - ジアミン

【化 4 3 8】



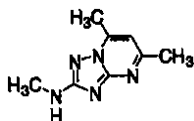
EtOH (380 mL)中のN - シアノ - N',S - ジメチルイソチオウレア (100 g, 0.77 mol)および85% ヒドラジンヒドレート (91.2 g, 1.55 mol)の混合物を2時間還流した。反応の間、メタンチオールを作用させた。反応が完了したら(モニターTLCにより: CH₂Cl₂/MeOH = 20/1)、この反応混合物を蒸発乾固させた。石油エーテルを添加し、そしてこの固体を濾過し、そして石油エーテルで洗浄し、ピンク色の固体として生成物を得た(77 g, 88%)。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆): δ 2.59 (s, 3 H), 4.52 - 6.20 (br m, 3 H), 10.67 (s, 1 H).

20

【 0 6 2 5】

工程3: N - メチル - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3,5 - ジアミン

【化 4 3 9】



30

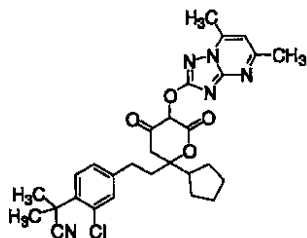
氷酢酸(375 mL)中のN - メチル - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3,5 - ジアミン (75 g, 0.66 mol, 工程2から)の溶液に、ペンタン2,4 - ジオン (66 g, 0.66 mol)を添加し、そしてこの混合物を8時間還流した。この反応混合物を減圧下、濃縮した。この残留物をCH₂Cl₂ (1000 mL)中にとった。この溶液を希水性水酸化ナトリウムおよび水で洗浄した。合わせた水層をCH₂Cl₂ (1000 mL)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄上で乾燥させた。減圧下、CH₂Cl₂を除去し、黄色沈殿物を濾過し、そして石油エーテルで洗浄し、生成物を得た(64 g, 55%)。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆): δ 2.43 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 6.64 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H).

40

【 0 6 2 6】

実施例B(27): 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)オキシ] - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} エチル)フェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 4 4 0】



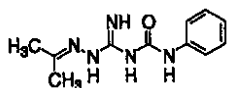
表題化合物を実施例B(26)と同様に製造したが、ここでは以下の工程3からの5,7 - ジメチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - オールをその実施例の(5,7 - ジメチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル) - メチル - アミンの代わりに用いた。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆): δ 1.61 - 1.84 (m, 10 H), 1.88 9s, 6H), 2.12 - 2.18 (m, 1H), 2.41 - 2.78 (m, 8H), 3.43 (s, 2H), 3.25 - 5.30 (m, 1H), 6.53 - 6.54 (m, 1H), 7.4 - 7.54 (m, 1H), 7.55 - 7.57 (m, 1H), 7.63 (s, 1H). ESIMS (MH⁺): 551.

10

【 0 6 2 7】

工程1: N - (アニリノカルボニル) - 2 - (1 - メチルエチリデン)ヒドラジンカルボキシミダミド

【化 4 4 1】



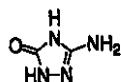
20

アセトン (1000 mL)中のナトリウム (19 g, 0.82 mol)の懸濁液に、アミノグアニジンヒドロクロリド(100 g, 0.91 mol)を一部ずつ添加した。この混合物を60分間還流した。加熱浴を除き、そしてフェニルイソシアネート(78.4 g, 0.65 mol)を30分間滴下した。この混合物をもう30分間還流した。この混合物を氷水(2.5 L)に注いだ。この油状物を室温で終夜攪拌しながら固化した。この固体を濾過し、そして石油エーテルで洗浄し、黄色固体としてこの生成物を得た(150 g, 70 %)。

【 0 6 2 8】

工程2: 5 - アミノ - 2,4 - ジヒドロ - 3H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - オン

【化 4 4 2】



30

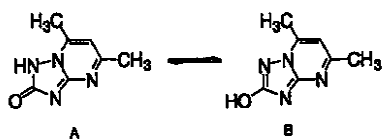
2 N 塩酸(200 mL)中のN - (アニリノカルボニル) - 2 - (1 - メチルエチリデン)ヒドラジンカルボキシミダミド (150 g, 0.64 mol)の溶液を30分間還流した。この溶液を1N水性水酸化ナトリウムによりpH = 9にした。この混合物を濃縮し、沈殿物を形成させた。生じた混合物を室温に冷却し、そして冷蔵庫で終夜保持した。沈殿物を濾過し、生成物を得た(29 g, 45 %)。

【 0 6 2 9】

工程3: 5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - オール

40

【化 4 4 3】



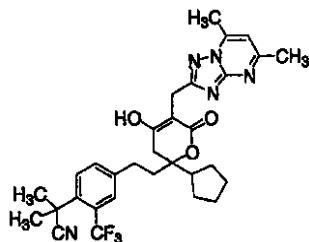
氷酢酸(140 mL)中の5 - アミノ - 2,4 - ジヒドロ - 3H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - オン (29 g, 0.29 mol)の溶液に、ペンタン2,4 - ジオン (29 g, 0.29 mol)を添加し、そしてこの溶液を8時間還流した。この反応混合物を減圧下、濃縮し、黄色固体を得た。この固体を濾過し、そしてエタノール (200 mL)で洗浄し、生成物を得た(42 g, 80%)。

50

【 0 6 3 0 】

実施例B(28): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 4 4 4】



10

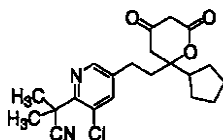
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは2 - [4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル (実施例A(141))をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 1.44 - 1.76 (br m, 8 H), 1.87 (s, 6 H), 2.23 (m, 2 H), 2.48 - 2.61 (m, 8 H), 2.80 (m, 3 H), 3.76 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 3.89 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.77 (m, 2 H), 11.01 (s, 1 H). MS (ESI): 582.20 (M+H)⁺

20

【 0 6 3 1 】

実施例B(29): 2 - {3 - クロロ - 5 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル]ピリジン - 2 - イル} - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 4 4 5】



30

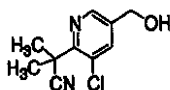
表題化合物を実施例B(2)と同様に製造したが、ここでは以下の工程7からの2 - [3 - クロロ - 5 - (3 - シクロペンチル - 3 - オキソ - プロピル) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - メチル - プロピオニトリルをその実施例の3 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 - シクロペンチル - プロパン - 1 - オンの代わりに用いた。¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.43 - 1.79 (m, 8 H), 1.84 (s, 6 H), 1.93 - 1.98 (m, 2 H), 2.25 - 2.30 (m, 1 H), 2.69 - 2.84 (m, 4 H), 3.39 - 3.59 (m, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H).

【 0 6 3 2 】

工程1: 2 - (3 - クロロ - 5 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピオニトリル

40

【化 4 4 6】



THF (70.0 mL)中の5,6 ジクロロニコチン酸(2.7 g, 14.06 mmol)の磁気攪拌溶液に、イソブチロニトリル (6.37 mL, 69.66 mmol)、引き続きトルエン(70 mL)中のカリウムヘキサメチルジシラジド 0.5 Mを添加した。生じた橙色混合物を60 で、終夜攪拌した。溶媒を除去し、そして残留物を酢酸エチル(100 ml)と1N HCl (100 mL)との間に分配した。生じた反応混合物の層を分離し、そして水層を酢酸エチルでさらに3回抽出した。有機層を合わせ、そしてNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして黄色固体(3.34 g)に真空濃縮した。

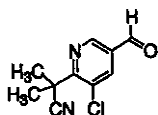
50

この粗製残留物をTHF (80 mL)中に溶解し、そして反応物を0 に冷やした。THF (22.30 mL)中の $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M溶液を添加し、そして反応物を0 で4時間、次いで室温で終夜撹拌した。固体 K_2CO_3 (2 g)および水(100 mL)を添加し、そして水層をさらに3回酢酸エチルで抽出した。この有機物を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして透明油状物に真空濃縮し、これをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン)により精製し、白色固体として表題化合物を得た(0.95g, 32%)。ESIMS (MH⁺): 210.

【 0 6 3 3 】

工程2: 2 - (3 - クロロ - 5 - ホルミル - ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピオニトリル

【化 4 4 7 】

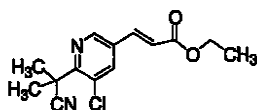


乾燥 CH_2Cl_2 (11 mL)中のシュウ酸クロライド (0.45 mL, 5.21 mmol)の溶液を - 50 に冷却した。ジメチルスルホキシド(0.76 g, 10.87 mmol)を迅速に滴下した。5分後、乾燥 CH_2Cl_2 (5 mL)中の上記工程1からの2 - (3 - クロロ - 5 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピオニトリル (0.95 g, 4.53 mmol)をカニューレを介して添加し、引き続きトリエチルアミン (3.16 g, 22.65 mmol)を添加した。反応物を - 50 で、さらに30分間撹拌し、次いで室温にした。反応物を水 (150 mL)に注ぎ、そしてEtOAc(2X 50 mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0 - 20 % EtOAc)により精製し、透明油状物として生成物を得た(0.58 g, 62%収率)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.90 (s, 6 H), 8.20 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 10.12 (s, 1 H). ESIMS (MH⁺): 209.

【 0 6 3 4 】

工程3: 3 - [5 - クロロ - 6 - (シアノ - ジメチル - メチル) - ピリジン - 3 - イル] - アクリル酸エチルエステル

【化 4 4 8 】

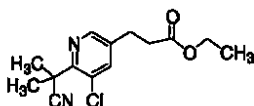


乾燥THF (12 mL)中の上記の工程3からの2 - (3 - クロロ - 5 - ホルミル - ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピオニトリル (0.58 g, 2.78 mmol)および(カルボエトキシメチレン)トリフェニルホスホラン(1.26 g, 3.61 mmol)の溶液を55 に加熱し、そして上記温度で終夜維持した。溶媒を除去し、そしてこの残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中の0 - 20 % EtOAc)、白色固体として生成物を得た(0.74 g, 96%収率)。¹H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.35 (t, J = 7.7 Hz, 3 H), 1.87 (s, 6 H), 4.29 (q, J = 14, 7.7Hz, 2 H), 6.53 (d, J = 16 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 16 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 2 Hz, 1 H). ESIMS (MH⁺): 279.

【 0 6 3 5 】

工程4: 3 - [5 - クロロ - 6 - (シアノ - ジメチル - メチル) - ピリジン - 3 - イル] - プロピオン酸エチルエステル

【化 4 4 9 】



上記の工程3からの3 - [5 - クロロ - 6 - (シアノ - ジメチル - メチル) - ピリジン - 3 - イ

10

20

30

40

50

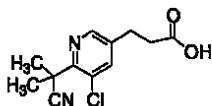
ル] - アクリル酸エチルエステル (0.74 g, 2.65 mmol) の溶液に、エタノール (10 mL) および $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.37 g) を添加した。反応物を水素で満たしたバルーンを用いて、水素雰囲気下に置いた。このスラリーを1時間よく撹拌した。反応物を濾過し、この固体の全てを除去し、そして液体を白色固体に濃縮し、これをさらに精製することなく次の反応に用いた。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.25 (t, $J = 7.7$ Hz, 3 H), 1.85 (s, 6 H), 2.62 - 2.66 (m, 2 H), 2.92 - 2.98 (m, 2 H), 4.15 (q, $J = 14, 7.7$ Hz, 2 H), 7.61 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 8.3 (d, $J = 2$ Hz, 1 H). ESIMS (MH⁺): 289.

【0636】

工程5: 3 - [5 - クロロ - 6 - (シアノ - ジメチル - メチル) - ピリジン - 3 - イル] - プロピオン酸

10

【化450】



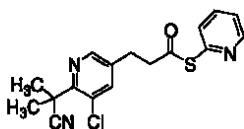
1:1 THF/ H_2O (4mL) 中の上記工程4からの3 - [5 - クロロ - 6 - (シアノ - ジメチル - メチル) - ピリジン - 3 - イル] - プロピオン酸エチルエステル (0.68g, 2.43 mmol) の撹拌溶液に、2 N NaOH (2.43 mL) を添加した。生じた溶液を60 °Cで1時間撹拌した。溶媒を除去し、そして残留物を酢酸エチルと10%クエン酸との間に分配し、そして抽出した。有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして蒸発させた。この残留物を白色固体に固化し、そして白色固体としてさらに精製することなく用いた。 (0.39 g, 64%)。ESIMS (MH⁻): 251.

20

【0637】

工程6: 3 - シクロヘキシル - チオプロピオン酸S - ピリジン - 2 - イルエステル

【化451】



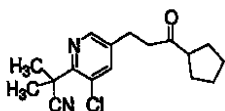
上記工程5からの3 - [5 - クロロ - 6 - (シアノ - ジメチル - メチル) - ピリジン - 3 - イル] - プロピオン酸 (0.39 g, 1.54 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.53 g, 2.01 mmol) および2,2' - ジピリジルジスルフィド (0.44 g, 2.01 mmol) を、連続して CH_2Cl_2 (7 mL) 中に合わせた。この反応混合物を4時間撹拌した。溶媒を除去し、そして残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン中の0 - 50% EtOAc)、白色固体として生成物を得た。ESIMS (MH⁺): 346

30

【0638】

工程7: 2 - [3 - クロロ - 5 - (3 - シクロペンチル - 3 - オキソ - プロピル) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - メチル - プロピオニトリル

【化452】



40

エーテル (0.54 mL, 1.10 mmol) 中のシクロペンチルマグネシウムブロミド 2.M溶液を、THF (5 mL) 中に溶解した上記工程6からの3 - シクロヘキシル - チオプロピオン酸S - ピリジン - 2 - イルエステル (0.38 g, 1.10mmol) の - 78 °C 溶液に添加した。この反応混合物を2分間、- 78 °Cで撹拌し、次いで室温に温めた。反応を1N HClでクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして濃縮した。この残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の0% ~ 30% EtOAc) により精製し、透明油状物として表題化合物を得た (0.25g, 76%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3)

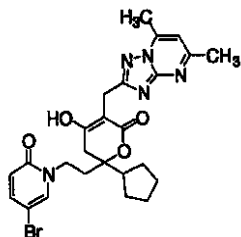
50

): δ 1.62 - 1.8 (m, 9H), 1.84 (s, 6 H), 2.78 - 2.92 (m, 4 H), 7.58 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H). ESIMS (MH⁺): 305.

【 0 6 3 9 】

実施例B(30): 5 - ブロモ - 1 - (2 - { 2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル } エチル)ピリジン - 2(1H) - オン

【 化 4 5 3 】



10

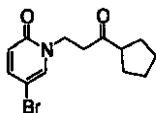
表題化合物を実施例A(101)と同様に製造したが、ここでは5 - ブロモ - 1 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - エチル] - 1H - ピリジン - 2 - オンを { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - エチル] - 2 - エチル - フェニル } - アセトニトリルの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): δ 1.33 - 1.70 (m, 9H), 2.07 - 2.25 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.69 (s, 1 H), 3.68 - 3.82 (m, 2 H), 3.82 - 4.00 (m, 2 H), 6.32 - 6.35 (m, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 8.01 - 8.02 (m, 1 H). 分析. C₂₅H₂₈BrN₅O₄·1.2H₂Oについての計算値: C, 53.23; H, 5.43; N, 12.42. 実験値: C, 53.30; H, 5.32; N, 12.03.

20

【 0 6 4 0 】

工程1: 5 - ブロモ - 1 - (3 - シクロペンチル - 3 - オキソ - プロピル) - 1H - ピリジン - 2 - オン

【 化 4 5 4 】



30

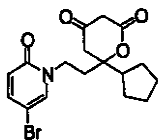
無水アセトニトリル/DMF (10mL/5mL)中の5 - ブロモ - 1H - ピリジン - 2 - オン (0.53g, 3 mmol)および1 - シクロペンチル - プロペノン (0.38 g, 3 mmol)の溶液に、CsF (46 mg, 0.3 mmol)を添加した。反応物を室温で4.5時間攪拌した。溶媒を真空除去し、そしてこの混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン中のSiO₂, EtOAc)、所望の生成物を得た(400mg, 45%収率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.56 - 1.80 (m, 9H), 2.98 - 3.02 (m, 2 H), 4.11 - 4.15 (m, 2 H), 6.44 - 6.47 (m, 1 H), 7.32 - 7.36 (m, 1 H), 7.61 - 7.62 (m, 1H).

【 0 6 4 1 】

工程2: 5 - ブロモ - 1 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - エチル] - 1H - ピリジン - 2 - オン

40

【 化 4 5 5 】



0 のTHF中に溶解されたメチルアセトアセテート(0.44 mL, 4.04 mmol)をNaH (60%, 162 mg)で処理し、そしてその温度で10分間攪拌し。これを - 40 にさらに冷やした。n - BuLi (2.5 Mヘキサン中の, 1.6 mL)をゆっくり添加し、そして攪拌を10分間続け、5 - ブロ

50

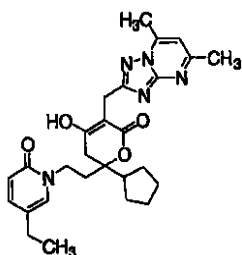
モ - 1 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - エチル] - 1H - ピリジン - 2 - オン (400 mg, 1.35 mmol) を THF 中の溶液として添加した。この溶液を室温にゆっくり温め、そしてさらに2時間攪拌し、これをH₂Oの添加によりクエンチした。この混合物をEtOAcで抽出し、そして有機相をブラインで洗浄し、そしてMgSO₄上で乾燥させた。溶媒を真空除去し、そして粗製物を直接に次工程に用いた。前工程からの粗製生成物をTHF中に溶解し、そして0.1 N NaOH (5 mL) で15時間処理した。この反応物を1.0 N HClでpH 1に酸性化し、そしてEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、そして真空濃縮し、所望の生成物を得た(220 mg, 2工程について43%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.39 - 1.82 (m, 9 H), 2.10 - 2.24 (m, 2 H), 2.77 - 2.89 (m, 2 H), 3.41 - 3.57 (m, 2 H), 3.92 - 4.15 (m, 2 H), 6.46 - 6.49 (m, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 2H).

10

【0642】

実施例B(31): 1 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} エチル) - 5 - エチルピリジン - 2(1H) - オン

【化456】



20

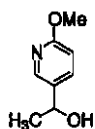
表題化合物を実施例B(30)と同様に製造したが、ここでは5 - エチル - 1H - ピリジン - 2 - オンを5 - ブロモ - 1H - ピリジン - 2 - オンの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): δ 1.38 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.61 - 1.97 (m, 9H), 2.31 - 2.42 (m, 2H), 2.53 - 2.63 (m, 2H), 2.77 (s, 3 H), 2.79 (s, 3 H), 2.88 - 3.01 (m, 2 H), 3.93 - 4.01 (m, 2H), 4.25 (s, 1 H), 6.54 - 6.57 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.55 - 7.59 (m, 1H), 7.70 - 7.71 (m, 1 H).

30

【0643】

工程1: 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - エタノール

【化457】



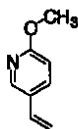
- 78 の無水Et₂O (200 mL)中の5 - ブロモ - 2メトキシ - ピリジン (19.3 g, 193 mmol)の溶液に、n - BuLi (ヘキサン中の2.5 M, 50 mL)を30分間かけて添加した。生じた混合物をその温度でさらに30分間攪拌し、アセトアルデヒド(5 mL)を添加した。この反応物を室温にゆっくり温め、そして溶媒を真空除去した。この残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た(14.3 g, 91%収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.50 (d, J = 8.0 Hz, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.87 - 4.92 (m, 1 H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 3 H), 7.63 - 7.66 (m, 1 H), 8.12 - 8.14 (m, 1 H).

40

【0644】

工程2: 2 - メトキシ - 5 - ビニル - ピリジン

【化 4 5 8】



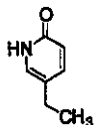
無水THF中の1-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-エタノール (14.3 g, 93.5 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (32.3 mL)、引き続きMsCl (8.6 mL, 112 mmol)を添加した。生じた混合物を室温で15時間攪拌し、これをセライトのパッドに通して濾過した。この濾液を真空濃縮し、そしてこの残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た(4.7 g, 37%収率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.94 (s, 3 H), 5.20 - 5.23 (m, 1H), 5.61 - 5.67 (m, 1 H), 6.60 - 6.78 (m, 2 H), 7.67 - 7.72 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H).

10

【 0 6 4 5】

工程3: 5-エチル-1H-ピリジン-2-オン

【化 4 5 9】



20

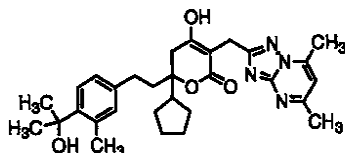
無水MeOH中の2-メトキシ-5-ビニル-ピリジン (2 g)の溶液に、Pd/C (10wt%, 100 mg)を添加した。この混合物をH₂雰囲気下、5時間攪拌し、これをセライトのパッドに通して濾過した。溶媒を真空除去し、そしてこの残留物を次工程さらに精製することなく、直接に用いた。前工程からのこの粗製生成物を無水MeCN中に溶解した。この溶液に、NaI (3.3 g, 21.9 mmol)およびTMSCl (2.8 mL, 21.9 mmol)を添加した。生じた混合物を65℃に5時間加熱し、これをセライトのパッドに通して濾過した。この濾液を真空濃縮し、そしてこの残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た(1.5 g, 83%収率)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.39 - 2.49 (m, 2 H), 6.50 - 6.58 (m, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 1 H).

【 0 6 4 6】

30

実施例B(32): 6-シクロペンチル-3-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-{2-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3-メチルフェニル]エチル}-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン

【化 4 6 0】



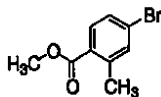
表題化合物を実施例B(1)と同様に製造したが、ここでは2-(4-ブromo-2-メチル-フェニル)-プロパン-2-オールを実施例B(2)の工程2におけるプロミドの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.51 - 1.60 (m, J=11.31, 5.94, 5.75 Hz, 6 H) 1.61 (s, 6 H) 1.63 - 1.65 (m, 2 H) 1.97 - 2.03 (m, J=6.95, 5.31, 5.18 Hz, 2 H) 2.34 - 2.40 (m, 1 H) 2.52 (s, 3 H) 2.55 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 2.61 (dd, J=11.62, 5.81 Hz, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 2.78 (s, 3 H) 4.03 - 4.12 (m, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 6.90 - 6.94 (m, 2 H) 7.31 (d, J=7.83 Hz, 1 H). MS (ESI): 501 (M+H - H₂O)⁺.

40

【 0 6 4 7】

工程1: 4-ブromo-2-メチル-安息香酸メチルエステル

【化 4 6 1】



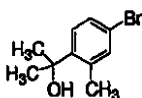
室温でメタノール (100 mL) 中の4 - ブロモ - 2 - メチル - 安息香酸10.0 g, 46.5 mmol) の溶液に、硫酸(conc. 1 mL)を滴下した。この溶液を16時間還流加熱した。この溶液の加熱をやめ、硫酸(conc. 0.5 mL)を添加した。この溶液を2時間還流加熱し、次いで室温に冷やし、そして真空濃縮した。この残留物を酢酸エチル中に溶解し、そして飽和重炭酸ナトリウムで、次いで飽和塩化ナトリウムで洗浄した。この溶液を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして粗製無色油状物に真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 5% 酢酸エチル/ヘキサン)により無色油状物として表題化合物を得た(9.2 g, 87%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 2.58 (s, 3 H) 3.88 (s, 3 H) 7.38 (dd, J=8.46, 1.89 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=8.34 Hz, 1 H).

10

【 0 6 4 8】

工程2: 2 - (4 - ブロモ - 2 - メチル - フェニル) - プロパン - 2 - オール

【化 4 6 2】



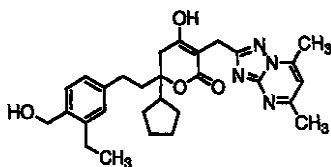
20

0 で、N₂下、ジエチルエーテル(10 mL)中の4 - ブロモ - 2 - メチル - 安息香酸メチルエステル (3.7 g, 15.9 mmol)に、ジエチルエーテル(21 mL, 63 mmol)中の3N メチルマグネシウムブロミドを添加した。この混合物を16時間、室温で撹拌した。この混合物を1N 塩酸(aq, 10 mL)に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして粗製無色油状物に真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 5% 酢酸エチル/ヘキサン)により、無色油状物として表題化合物を得た(2.6 g, 72%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.63 (s, 6 H) 2.56 (s, 3 H) 7.26 - 7.34 (m, 3 H).

【 0 6 4 9】

実施例B(33): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル)フェニル]エチル} - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 4 6 3】



40

表題化合物を実施例B(1)と同様に製造したが、ここでは6 - シクロペンチル - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル)フェニル]エチル}ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン (実施例B(34))をその実施例の6 - [2 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - エチル] - 6 - シクロペンチル - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。収率(50 mg, 23%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.24 (t, J=7.25 Hz, 3 H) 1.53 - 1.64 (m, 8 H) 1.96 - 2.02 (m, 2 H) 2.32 - 2.42 (m, 1 H) 2.49 - 2.58 (m, 2 H) 2.65 (s, 3 H) 2.67 - 2.73 (m, 6 H) 2.78 (s, 3 H) 4.06 (s, 1 H) 4.66 (s, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 6.94 - 7.01 (m, 2 H) 7.22 (d, J=7.54 Hz, 1 H). MS (ESI): 505 (M+H)⁺.

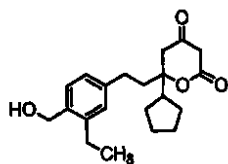
【 0 6 5 0】

実施例B(34): 6 - シクロペンチル - 6 - {2 - [3 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル)フェニル]エチル} - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

50

ル]エチル}ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン

【化 4 6 4】



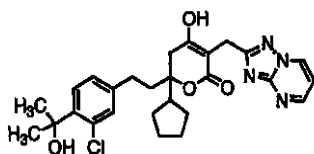
表題化合物を実施例B(2)と同様に製造したが、ここでは(4 - ブロモ - 2 - エチル - フェニル) - メタノールをその実施例のプロミドの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.22 (t, J=7.54 Hz, 3 H) 1.60 - 1.75 (m, 8 H) 1.91 - 2.04 (m, 3 H) 2.22 - 2.33 (m, 1 H) 2.61 - 2.73 (m, 4 H) 2.76 (s, 2 H) 3.41 (s, 2 H) 4.68 (s, 2 H) 6.96 - 7.00 (m, 2 H) 7.28 (d, J=8.29 Hz, 1 H). MS (ESI): 367 (M+Na)⁺.

10

【 0 6 5 1】

実施例B(35): 6 - {2 - [3 - クロロ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル)フェニル]エチル} - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - ([1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イルメチル) - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 4 6 5】



20

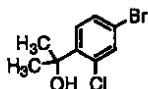
表題化合物を実施例B(1)と同様に製造したが、ここでは2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル) - プロパン - 2 - オールを実施例B(2)の工程2におけるプロミドの代わりに用い、メトキシ - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル - メタノールを実施例A(1)における5,7 - ジメチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒドの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.58 (d, J=9.04 Hz, 8 H) 1.68 (s, 6 H) 1.94 - 2.05 (m, 2 H) 2.33 - 2.44 (m, 1 H) 2.46 - 2.55 (m, 1 H) 2.60 - 2.68 (m, 2 H) 2.70 - 2.80 (m, 1 H) 4.11 (d, J=2.45 Hz, 2 H) 7.01 (dd, J=8.19, 1.79 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=1.70 Hz, 1 H) 7.14 - 7.21 (m, 1 H) 7.51 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 8.81 - 8.85 (m, 2 H). MS (ESI): 533 (M+Na)⁺.

30

【 0 6 5 2】

工程1: 2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル) - プロパン - 2 - オール

【化 4 6 6】



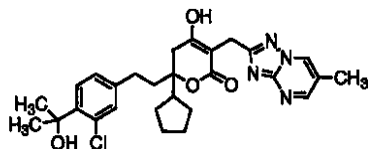
表題化合物を実施例B(32) (工程2)と同様に製造したが、ここでは4 - ブロモ - 2 - クロロ - 安息香酸を4 - ブロモ - 2 - メチル - 安息香酸の代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.71 (s, 6 H), 7.36 - 7.40 (m, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.57 - 7.60 (m, 1 H).

40

【 0 6 5 3】

実施例B(36): 6 - {2 - [3 - クロロ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル)フェニル]エチル} - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 3 - [(6 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 4 6 7】



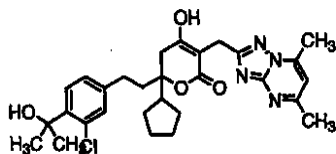
表題化合物をB(35)と同様に製造したが、ここでは6 - メチル - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒドをその実施例のメトキシ - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル - メタノールの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):
 δ ppm 1.57 (m, 6 H) 1.62 (s, 3 H) 1.68 (s, 6 H) 1.70 (d, J=3.28 Hz, 3 H) 1.94 - 2.03 (m, 2 H) 2.34 - 2.43 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.59 - 2.67 (m, 2 H) 2.74 (d, J=17.94 Hz, 1 H) 4.08 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 7.01 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 8.60 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.68 (d, J=2.27 Hz, 1 H). MS (ESI): 547 (M+Na)⁺.

10

【 0 6 5 4】

実施例B(37): 6 - {2 - [3 - クロロ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル)フェニル]エチル} - 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 4 6 8】



20

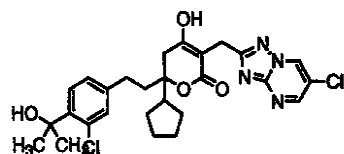
表題化合物を実施例B(1)と同様に製造したが、ここでは2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル) - プロパン - 2 - オールを実施例B(2)の工程2におけるプロミドの代わりに用いた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 1.55 (s, 1 H) 1.64 - 1.71 (m, 12 H) 1.94 - 2.03 (m, 2 H) 2.30 - 2.43 (m, 2 H) 2.50 (d, J=17.90 Hz, 2 H) 2.58 - 2.64 (m, 2 H) 2.64 - 2.72 (m, 5 H) 2.78 (s, 3 H) 4.07 (s, 2 H) 6.83 (s, 1 H) 6.98 - 7.04 (m, 1 H) 7.11 (d, J=1.13 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=8.10 Hz, 1 H). MS (ESI): 561 (M+Na)⁺. 分析. C₂₉H₃₅ClN₄O₄についての計算値: 1.5 AcOH C, 61.09; H, 6.57; N, 8.91. 実験値: C, 61.22; H, 6.50; N, 8.65.

30

【 0 6 5 5】

実施例B(38): 6 - {2 - [3 - クロロ - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル)フェニル]エチル} - 3 - [(6 - クロロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 4 6 9】



40

表題化合物をB(35)と同様に製造したが、ここでは以下の工程2からの6 - クロロ - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒドをその実施例のメトキシ - [1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル - メタノールの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): δ ppm 1.34 (s, 1 H) 1.48 - 1.59 (m, 10 H) 1.63 - 1.70 (m, 2 H) 2.03 (d, J=19.96 Hz, 2 H) 2.34 - 2.44 (m, J=8.84 Hz, 1 H) 2.52 - 2.61 (m, J=16.42 Hz, 3 H) 2.76 (d, J=17.43 Hz, 1 H) 3.29 - 3.41 (m, 3 H) 3.73 - 3.83 (m, 1 H) 5.19 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=3.92, 2.40 Hz, 2 H) 7.70 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.85 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 9.57 (d, J=2.53 Hz, 1 H). 分析. C₂₇H₃₀Cl₂N₄O₄についての計算値: H₂O C,

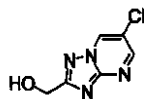
50

57.55; H, 5.72; N, 9.94. 実験値: C, 57.57; H, 5.81; N, 9.72.

【0656】

工程1: (6 - クロロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メタノール

【化470】

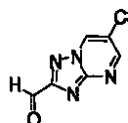


酢酸中の(5 - アミノ - 1H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - イル) - メタノール (28.5 g, 150 mmol, 実施例A(1)の工程6から)のスラリーに、クロロマロンアルデヒド (16 g, 150 mmol)を添加した。この混合物を80℃に4時間加熱した。反応物を冷却し、この生成物を白色固体として結晶化した(25.5 g, 92%)。¹H NMR (300MHz, DMSO - d₆): δ 4.67 (s, 2 H), 5.62 (s, 1 H), 8.94 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 9.81 (d, J=2.45 Hz, 1 H).

【0657】

工程2: 6 - クロロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒド

【化471】

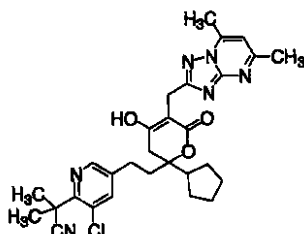


CH₂Cl₂ (75 mL)中の(6 - クロロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メタノール (9.86 g, 53.4 mmol)、TEMPO (626 mg, 7.2 mmol)、ヨードベンゼンジアセテート (18.9 g, 59 mmol)の混合物を室温で、2時間撹拌した。反応が完了したと判断したら、メチル - tert - ブチルエーテル(50 mL)をゆっくり添加し、白色固体としてこの生成物沈殿させた(8.72 g, 90%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.93 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 8.99 (d, J=2.64 Hz, 1 H), 10.25 (s, 1 H). MS (APCI): 183.0, 195.0 (M+H⁺).

【0658】

実施例B(39): 2 - [3 - クロロ - 5 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} エチル)ピリジン - 2 - イル] - 2 - メチルプロパンニトリル

【化472】



表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは 2 - {3 - クロロ - 5 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル]ピリジン - 2 - イル} - 2 - メチルプロパンニトリル (実施例B(29)をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロボキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.22 - 1.54 (m, 10 H), 1.59 (s, 6 H), 1.90 - 2.02 (m, 1 H), 2.30 - 2.35 (m, 8 H), 2.37 - 2.59 (m, 2 H), 3.54 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.64 (d, J = 16 Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 11 (s, 1 H). ESIMS (MH⁺): 549.

【0659】

実施例B(40): tert - ブチル 4 - [4 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)ブチル]ピペリジン1 - カルボキシレート

10

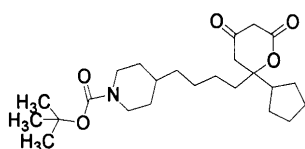
20

30

40

50

【化 4 7 3】



表題化合物を実施例B(2)と同様に製造したが、ここでは以下の工程6からの4 - (5 - シクロペンチル - 5 - オキシ - ペンチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルをその実施例の3 - (3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - フェニル) - 1 - シクロペンチル - プロパン - 1 - オンの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ

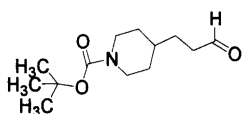
1.06 - 1.69 (m, 29H), 2.05 - 2.22

(m, 2H), 2.58 - 2.78 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 4.0 - 4.11 (m, 2H). ESIMS (MH⁺): 422.

【 0 6 6 0】

工程1: 4 - (3 - オキシ - プロピル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【化 4 7 4】



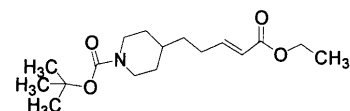
表題化合物を実施例B(29)の工程2と同様に製造したが、ここでは4 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルをその実施例の2 - (3 - クロロ - 5 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピオニトリルの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.07 - 1.17

(m, 2H), 1.34 - 1.43 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.55 - 1.67 (m, 4H), 2.45 - 2.50 (m, 2H), 2.62 - 2.71 (m, 2H), 4.09 - 4.14 (m, 2H), 9.78 (s, 1H). ESIMS (MH⁺): 242.

【 0 6 6 1】

工程2: 4 - (4 - エトキシカルボニル - ブタ - 3 - エニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【化 4 7 5】



表題化合物を実施例B(29)の工程3と同様に製造したが、ここでは上記工程1からの4 - (3 - オキシ - プロピル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルをその実施例の2 - (3 - クロロ - 5 - ホルミル - ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - プロピオニトリルの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ

0.95 - 1.08 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.32 - 1.35 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.56 - 1.60 (m,

2H), 2.09 - 2.19 (m, 2H), 2.5 - 2.63

(m, 2H), 3.97 - 3.99 (m, 2H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2 H),

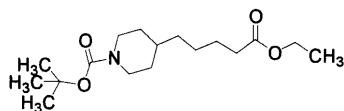
5.74 (dd, $J = 15.6, 1.5$ Hz, 1 H), 6.82 - 6.93 (m, 1H).

ESIMS (MH⁺): 312.

【 0 6 6 2 】

工程3: 4 - (4 - エトキシカルボニル - ブチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル
エステル

【 化 4 7 6 】



10

表題化合物を実施例B(29)の工程4と同様に製造したが、ここでは上記工程2からの4 - (4 - エトキシカルボニル - ブタ - 3 - エニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルをその実施例の3 - [5 - クロロ - 6 - (シアノ - ジメチル - メチル) - ピリジン - 3 - イル] - アクリル酸エチルエステルの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ

0.99 - 1.12 (m, 2H), 1.23 - 1.40

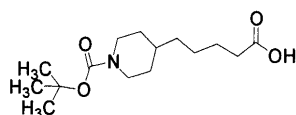
(m, 8H), 1.45 (s, 9H), 1.56 - 1.66 (m, 4H), 2.27 - 2.32 (m, 2H), 2.61 - 2.70 (m, 2H), 4.04 - 4.16 (m, 4H). ESIMS (MH⁺): 314.

20

【 0 6 6 3 】

工程4: 4 - (4 - カルボキシ - ブチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【 化 4 7 7 】



30

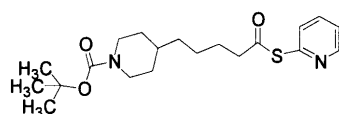
表題化合物を実施例B(29)の工程5と同様に製造したが、ここでは上記の工程3からの4 - (4 - エトキシカルボニル - ブチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルをその実施例の3 - [5 - クロロ - 6 - (シアノ - ジメチル - メチル) - ピリジン - 3 - イル] - プロ

ピオン酸エチルエステルの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.07 - 1.39 (m, 7H), 1.45 (s, 9H), 1.59 - 1.70 (m, 4H), 2.33 - 2.38 (m, 2H), 2.64 - 2.68 (m, 2H), 4.09 - 4.12 (m, 2H). ESIMS (MH⁻): 284.

【 0 6 6 4 】

工程5: 4 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニルカルボニル) - ブチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル

【 化 4 7 8 】



40

表題化合物を実施例B(29)の工程6と同様に製造したが、ここでは上記工程4からの4 - (4 - カルボキシ - ブチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステルをその実施例の 3 - [5 - クロロ - 6 - (シアノ - ジメチル - メチル) - ピリジン - 3 - イル] - プロピオン酸の

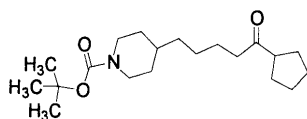
50

代わりに用いた。ESIMS (MH⁺): 379.

【 0 6 6 5 】

工程6: 4 - (5 - シクロペンチル - 5 - オキソ - ペンチル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

【 化 4 7 9 】



10

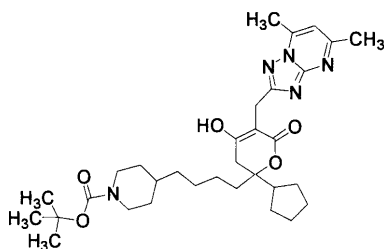
表題化合物を実施例B(29)の工程7と同様に製造したが、ここでは上記工程5からの4 - [4 - (ピリジン - 2 - イルスルファニルカルボニル) - ブチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを3 - シクロヘキシル - チオプロピオン酸S - ピリジン - 2 - イルエステルの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1 - 1.42 (m, 8H), 1.45 (s, 9H), 1.50 - 1.84 (m, 14H), 2.42 - 2.46 (m, 2H), 2.62 - 2.7 (m, 2H), 2.82 - 2.87 (m, 1H). ESIMS (MH⁺): 337.

20

【 0 6 6 6 】

実施例B(41): tert - ブチル 4 - (4 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} ブチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 化 4 8 0 】



30

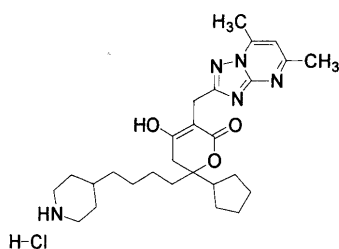
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここではtert - ブチル 4 - [4 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)ブチル]ピペリジン - 1 - カルボキシレート (実施例B(40))をその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロボキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 0.76 - 1.50 (m, 29 H), 1.90 - 1.94 (m, 4 H), 2.27 - 2.6 (m, 8 H), 3.54 - 3.74 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 10.62 (s, 1H). ESIMS (MH⁺): 582.

40

【 0 6 6 7 】

実施例B(42): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - (4 - ピペリジン - 4 - イルブチル) - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 4 8 1】



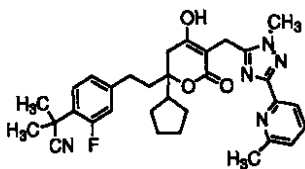
tert - ブチル 4 - (4 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} ブチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (実施例B(41))

(0.47 g, 0.8 mmol)をジオキサン(1 ml)およびジオキサン(1 mL)中の4N HCl中に溶解した。反応物を終夜室温で撹拌した。溶媒を除去し、そしてこの残留物をDionex system (30 - 70% CH₃CN/H₂O (0.1% AcOH)を用いて精製した。H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.37 - 1.70 (m, 20 H), 2.63 - 2.85 (m, 12 H), 3.69 - 3.95 (m, 4H), 7.98 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). 分析. C₂₇H₃₉N₅O₃ · 1.0 HCl · 1.5 H₂Oについての計算値: C, 59.49; H, 7.95; N, 12.85, 実験値: C, 59.60; H, 8.04; N, 12.95. ESIMS (MH⁺): 482.

【 0 6 6 8】

実施例B(43): 2 - {4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - {[1 - メチル - 3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - イル]メチル} - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - フルオロフェニル} - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 4 8 2】

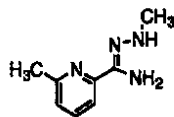


熱(50)イソプロパノール (7 mL)中の実施例A(84)の工程3からの2 - {4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - エチル] - 2 - フルオロ - フェニル} - 2 - メチル - プロピオニトリル (1.0 g, 2.70 mmol)の溶液を、(CH₃)₂NH BH₃ (175 mg, 2.97 mmol, 1.1当量)で、次いでトリエチルアミン (301 mg, 2.97 mmol, 1.1当量)を含むイソプロパノール (4 mL)中の1 - メチル - 3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒドヒドロクロリドヒドレート(762 mg, 2.97 mmol, 1.1当量, 以下の工程4から)の溶液で処理した。この反応混合物を撹拌し、47 - 50 で、18時間加熱した。この反応混合物を1.1当量の1 M水性HClで処理し、そして真空濃縮し、油状樹脂を得た。これを水で希釈し、そして10% メタノールを含むジクロロメタン(3 x 30 mL)で抽出した。この抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この残留物を熱い酢酸エチル/メチレンクロリドで磨砕し、濾過し、冷エーテルで洗浄し、そして乾燥させ、表題生成物584 mg (38%)を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.36 - 1.71 (m, 14 H), 2.05 (m, 2 H), 2.48 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.63 (m, 3 H), 2.78 (d, J=17.9 Hz, 1 H), 3.67(d, J=15.7 Hz, 1 H), 3.74(d, J=15.7 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 6.99(d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, 3 H), 7.57 (m, 2 H), 11.22 (s, 1 H). LC - MS (APCI) C₃₂H₃₆FN₅O₃についての計算値: 557.28, 実験値(MH⁺): 558.40 m/z.

【 0 6 6 9】

工程1: N',6 - ジメチルピリジン - 2 - カルボヒドラゾンアミド

【化 4 8 3】



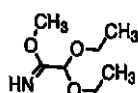
6 - メチルピリジン - 2 - カルボニトリル (45.3 g, 0.384 mol) およびメチルヒドラジン (94 mL, 5.30 mol) をエタノール (200 mL) と混合した。この混合物を室温で、終夜撹拌し、次いでさらなるメチルヒドラジン (18 mL, 1.00 mol) の部分を添加し、そしてこの混合物をさらに16時間撹拌した。次いで、この混合物を蒸発させ、粗製N',6 - ジメチルピリジン - 2 - カルボヒドラゾンアミド (~ 92 % 収率) 58.0 gを得て、これをさらに精製することなく、合成の次の段階に用いた。

10

【 0 6 7 0】

工程2: メチル2,2 - ジエトキシエタンイミドエート

【化 4 8 4】



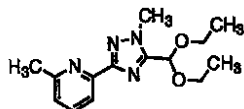
メタノール (210 mL) 中のジエトキシアセトニトリル (75 g, 0.579 mol) の溶液を室温でメタノール (450 mL) 中のナトリウムメトキシド (28.3 g, 0.522 mol) の溶液に添加した。この混合物を終夜撹拌し、次いでメタノールを慎重に蒸発させた (揮発性生成物)。この残留物をジクロロメタン (200 mL) と水 (300 mL) で希釈した。有機層を分離し、そして水層をジクロロメタン (2 (150 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして蒸発させ、粗製メチル2,2 - ジエトキシエタンイミドエート83 gを得た (~ 90 % 収率)。

20

【 0 6 7 1】

工程3: 2 - [5 - (ジエトキシメチル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル] - 6 - メチルピリジン

【化 4 8 5】



30

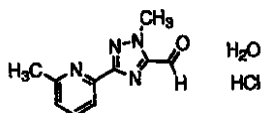
メチル2,2 - ジエトキシエタンイミドエート (42 g, 0.26 mol) を、水浴で冷却しながら、メタノール (200 mL)、およびメタノール (200 mL) 中の化合物 N',6 - ジメチルピリジン - 2 - カルボヒドラゾンアミド (43 g, 0.25 mol) の溶液に溶解し、引き続き酢酸 (22 mL, 0.37 mol) を添加した。この混合物を室温で3時間撹拌し、次いでK₂CO₃ (10 g, 0.071 mol) を添加した。この混合物を10分間撹拌し、次いでメタノールを蒸発させた。この残留物を水 (200 mL) 中K₂CO₃ (20 g) の溶液と撹拌し、そしてエーテル (2 (150 mL) で抽出した。有機層を水、次いで飽和NaCl溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして蒸発させた。この残留物 (62 g) をシリカゲルカラムのクロマトグラフィーにより精製し、表題生成物39.5 g (57 %) を得た。

40

【 0 6 7 2】

工程4: 1 - メチル - 3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒドヒドロクロリドヒドレート

【化 4 8 6】



2 - [5 - (ジエトキシメチル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル] - 6 - メ

50

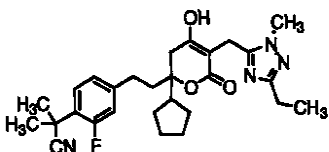
チルピリジン (38 g, 0.1377 mol)、水(92 ml)および濃HCl (23 mL, 0.276 mol)の混合物を、70 - 80 °で、2時間加熱した。生じた溶液を水と、4回、ウォーター・アスピレーター・バキュームを用いて、同時蒸着発させ、次いで60 °で真空乾燥し、共有結合ヒドレートとして表題生成物33.5 g (94.5%)を得た。満足のいくC,H,N - 分析を得た。¹H NMR (400MHz, D₂O+TFA): δ 2.90 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.38 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.56 (t, J = 8 Hz, 1H). LC - MS (API - ES) C₁₀H₁₀N₄O についての計算値: 202.09, 実験値(M+H⁺): 203.1; (M+18+H⁺) 221.1 m/z.

【0673】

実施例B(44): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(3 - エチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H -

10

【化487】



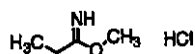
表題化合物を実施例B(43)と同様に製造したが、ここでは3 - エチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒドヒドロクロリド(以下の工程4)を1 - メチル - 3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒドの代わりに用いた。この生成物をエーテルによる磨砕により単離した。収率 552 mg, 41%. ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.03 (d, J=7.6 Hz, 3 H), 1.34 - 1.76 (m, 14 H), 2.06 (m, 2 H), 2.38 (m, 3 H), 2.60 (m, 3 H), 2.76 (d, J=17.6 Hz, 1 H), 3.53 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 3.61 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 7.07 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=13.1 Hz, 1 H), 7.35 (t, J=8.6 Hz, 1 H). LC - MS (APCI) C₂₈H₃₅FN₄O₃ についての計算値: 494.27, 実験値(M+H⁺): 495.40 m/z.

20

【0674】

工程1: メチルプロパンイミドエートヒドロクロリド

【化488】



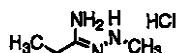
30

プロピオニトリル (176 mL, 2.5 mol)を0 °でジオキサン(690 mL)中の4 M HClに添加した。無水メタノール (112 mL)を0 °で滴下し、そしてこの混合物を上記温度で1時間、次いで冷蔵庫で終夜放置した。生じた結晶スラリーをエーテル(700 mL)で処理した。この結晶沈殿物を濾過により分離し、エーテルで洗浄し、残留HClを除去し、そして乾燥させ、表題生成物を得た。収率: 226 g (73%).

【0675】

工程2: N' - メチルプロパンヒドラゾンアミドヒドロクロリド

【化489】



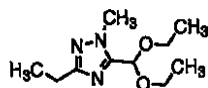
40

メタノール (400 mL)中のメチルプロパンイミドエートヒドロクロリド(100 g, 0.803 mol)の懸濁液に、室温で、メチルヒドラジン (47 mL, 0.883 mol)の溶液に滴下した。この溶液を室温で2日間放置し、次いで蒸発させた。生じた油状物をTHF (3 (150 ml)で洗浄し、そして乾燥させ、粗製表題生成物84.1 g (61%)を得た。

【0676】

工程3: 5 - (ジエトキシメチル) - 3 - エチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール

【化 4 9 0】



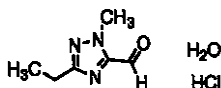
メタノール (100 mL) 中のナトリウムメトキシド (3.30 g, 0.0611 mol) の溶液を室温でメタノール (600 mL) 中のジエトキシアセトニトリル (78.9 g, 0.611 mol) の溶液に添加した。生じた混合物を室温で、終夜攪拌し、そしてメタノール (200 mL) 中の工程2からの粗製 N' - メチルプロパンヒドラゾンアミドヒドロクロリドの溶液 (84.1 g, ~0.60 mol) を添加した。無水酢酸ナトリウム (50.0 g, 0.61 mol) を添加し、そして生じた混合物を Ar の雰囲気下、20 時間還流した。次いで、メタノールを蒸発させ、そして暗色油状残留物をエーテル (3 (250 mL) で抽出した。このエーテル溶液をシリカゲルの層に通し、そしてこの濾液を蒸発させた。この残留物を真空蒸留し、表題生成物 35.0 g (27%) を得た (0.1 mm Hg で bp 68)。注記：高沸点セカンドフラクション (higher - boiling second fraction) (15 g; 0.1 mm Hg で bp 120) があり、これは 2 つのアセタール基を含むトリアゾール不純物である。

10

【 0 6 7 7】

工程4: 3 - エチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒドヒドロクロリドヒドレート

【化 4 9 1】



20

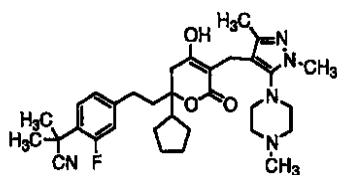
3.6 M HCl (150 mL) 中の工程3からの 5 - (ジエトキシメチル) - 3 - エチル - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾールの溶液 (35.6 g, 0.167 mol) を 10 時間加熱し (60)、次いで蒸発乾固させた。残留油状物を THF (3 (100 mL) で洗浄し、次いで乾燥アセトン (200 mL) で処理し、結晶化を生じた。この生成物を濾過し、そして乾燥させ、表題生成物 18.8 g (59%) を得た。満足のいく C, H, N - 分析を得た。この化合物を ^1H NMR により観察し、それぞれ、非共有 (遊離アルデヒド) および共有ヒドレートの 60:40 混合物であった。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6): δ 1.22 (m, オーバーラップ, 3H), 2.67 (q, J = 7.8 Hz, 0.6 x 2H), 2.79 (q, J = 7.8 Hz, 0.4 x 2H), 3.96 (s, 0.4 x 3H), 4.04 (s, 0.6 x 3H), 6.21 (s, 0.4 x 1H), 8.35 (br s, 3H), 9.87 (s, 0.6 x 1H). LC - MS (APCI) $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ についての計算値: 139.07, 実験値 ($\text{M} + \text{H}^+$): 140.1; ($\text{M} + 18 + \text{H}^+$) 158.1 m/z.

30

【 0 6 7 8】

実施例 B(45): 2 - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 5 - { [1,3 - ジメチル - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] メチル } - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 2 - フルオロフェニル } - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 4 9 2】



40

表題化合物を実施例 B(43) と同様に製造したが、ここでは 1,3 - ジメチル - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (以下の工程3) を 1 - メチル - 3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒドの代わりに用い、そしてトリエチルアミンを省略した。この生成物をエーテルによる磨砕により単離した。収率 1.0 g (64%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6): δ 1.31 - 1.70 (m, 14 H), 1.90 (m, 2 H), 1.95 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 2.32 (m, 1 H), 2.43 (m,

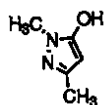
50

4 H), 2.57 (m, 3 H), 2.67 (d, J=17.4 Hz, 1 H), 3.06 (m, 4 H), 3.25 (d, J=14.8 Hz, 1 H), 3.32 (d, J=14.6 Hz, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 6.99 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.08 (d, J=13.1 Hz, 1 H), 7.35 (t, J=8.3 Hz, 1 H). LC-MS (APCI) $C_{33}H_{44}FN_5O_3$ についての計算値: 577.34, 実験値(M+H⁺): 578.40 m/z.

【0679】

工程1: 1,3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - オール

【化493】



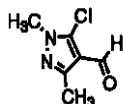
10

メタノール (280 mL) 中のエチルアセトアセテート (50 g, 0.3846 mol) の溶液に、メタノール (20 mL) 中のメチルヒドラジン (17.5 g, 0.38 mol) の溶液を20分かけて滴下し、45 まで温度の増加を生じた。この反応混合物を終夜室温で攪拌した。メタノールを回転蒸発器で真空除去し、粗製表題ピラゾロン50 gを得て、これを精製することなく次工程に用いた。

【0680】

工程2: 5 - クロロ - 1,3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド

【化494】



20

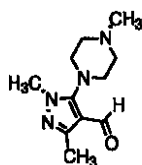
DMF (33.29 mL, 0.456 mol) に、0 で $POCl_3$ (134.16 g, 81.5 mL 0.874 mol) を慎重に添加した。この反応混合物を1,2 - ジクロロエタン (100 mL) で希釈し、次いで0 で継続した攪拌のもと、ジクロロエタン (100 mL) 中の粗製1,3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - オール (50 g, 工程1から) の溶液で処理した。この混合物を3時間還流し、次いで終夜、室温で攪拌して放置した。ホルミル化試薬を分解するために、この反応混合物に、水 (200 mL) 中の水酸化ナトリウム (91.2 g, 2.28 mol) 溶液を0 で滴下した。この反応混合物を水で希釈し、そしてジクロロメタン (3 x 250 mL) で抽出した。有機抽出物を水で洗

30

【0681】

工程3: 1,3 - ジメチル - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド

【化495】



40

HMPA (25 mL) と水 (25 mL) 中の5 - クロロ - 1,3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (25.4 g, 0.16 mol) の溶液に、1 - メチルピペラジン (40 g, 0.4 mol, 2.5当量) を添加し、そしてこの混合物を120 - 125 で、25時間加熱した。この反応が完了すると、反応混合物を水に注ぎ (500 mL)、そして炭酸カリウムを添加して、中程度の強アルカリにした。この混合物をジクロロメタン (5 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水で2回洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして溶媒蒸発させた。この残留物をジクロロメタンからメタノールへの勾配溶出により、シリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、表題生成物10.2 g (29%) を得た。満足のいくC,H,N - 分析を得た。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 2.23 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.44 (m, 4H), 3.16 (m,

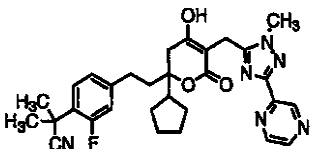
50

4H), 3.59 (s, 3H), 9.88 (s, 1H). LC-MS (API-ES) $C_{11}H_{18}N_4O$ についての計算値: 222.15, 実験値($M+H^+$): 223.1 m/z.

【0682】

実施例B(46): 2-[4-(2-{2-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-5-[(1-メチル-3-ピラジン-2-イル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-フルオロフェニル]-2-メチルプロパンニトリル

【化496】



10

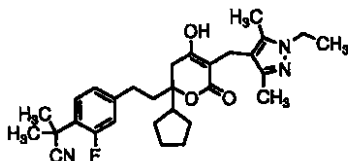
表題化合物を実施例B(15)と同様に製造したが、ここでは2-{4-[2-(2-シクロペンチル-4,6-ジオキソ-テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-エチル]-2-フルオロ-フェニル}-2-メチル-プロピオニトリル (実施例A(84)の工程3から)を6-[2-(5-クロロ-2,4-ジメトキシ-フェニル)-エチル]-6-シクロペンチル-ジヒドロ-ピラン-2,4-ジオンの代わりに用いた。この生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、そしてエーテルで磨砕した。収率 = 201 mg (13%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.35 - 1.71 (m, 14 H), 2.02 (m, 2 H), 2.39 (s, 1 H), 2.59 (m, 3 H), 2.75 (d, J=17.4 Hz, 1 H), 3.69 (d, J=17.1 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=17.1 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 6.99 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.08 (d, J=13.1 Hz, 1 H), 7.20 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.97 (s, 1 H). LC-MS (APCI) $C_{30}H_{33}FN_6O_3$ についての計算値: 544.63, 実験値($M+H^+$): 545.30 m/z.

20

【0683】

実施例B(47): 2-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(1-エチル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-フルオロフェニル]-2-メチルプロパンニトリル

【化497】



30

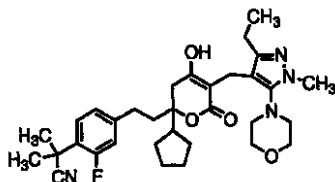
表題化合物を実施例B(43)と同様に製造したが、ここでは1-エチル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドを1-メチル-3-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボアルデヒドの代わりに用い、そしてトリエチルアミンを省略した。この生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、エーテルで磨砕した。収率: 795 mg, 58%。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.14 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.28 - 1.62 (m, 8 H), 1.70 (s, 6 H), 1.82 (m, 2 H), 2.04 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.26 (m, 1 H), 2.48 - 2.55 (m, 3 H), 2.69 (d, J=17.6 Hz, 1 H), 3.11 (d, J=14.6 Hz, 1 H), 3.22 (d, J=14.6 Hz, 1 H), 3.84 (q, J=7.3 Hz, 2 H), 6.93 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.04 (d, J=11.6 Hz, 1 H), 7.34 (t, J=8.6 Hz, 1 H), 10.65 (s, 1 H). LC-MS (APCI) $C_{30}H_{38}FN_3O_3$ についての計算値: 507.29, 実験値($M+H^+$): 508.40 m/z.

40

【0684】

実施例B(48): 2-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(3-エチル-1-メチル-5-モルホリン-4-イル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-フルオロフェニル]-2-メチルプロパンニトリル

【化 4 9 8】



表題化合物を実施例B(43)と同様に製造したが、ここでは3 - エチル - 1 - メチル - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (以下の工程3)を1 - メチル - 3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒドの代わりに用い、そしてトリエチルアミンを省略した。この生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/エーテルから再結晶化した。収率: 486 mg (31%)。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.01 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.32 - 1.64 (m, 8 H), 1.70 (s, 6 H), 1.89 (m, 2 H), 2.36 (m, 2 H), 2.58 (m, 2 H), 2.67 (d, J=17.6 Hz, 1 H), 3.05 (s, 4 H), 3.26 - 3.41 (m, 4 H), 3.54 (s, 3 H), 3.63 (m, 4 H), 6.99 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=14.3 Hz, 1 H), 7.35 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 10.70 (s, 1 H). LC - MS (APCI) C₃₃H₄₃FN₄O₄についての計算値: 578.33, 実験値(M+H⁺): 579.40 m/z.

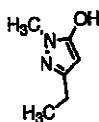
10

【 0 6 8 5】

工程1: 3 - エチル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - オール

20

【化 4 9 9】



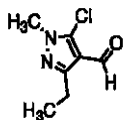
メタノール (100 mL)中のメチルヒドラジン (31.6 g, 0.687 mol) を45分の時間をかけてメタノール (280 mL)中のエチル3 - オキソペンタノエート (100 g, 0.694 mol)の溶液に滴下し、この間、温度を45℃まで増加させた。次いで、この反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いで蒸発させ、粗製表題生成物84.5 g (97%)を得た。

【 0 6 8 6】

30

工程2: 5 - クロロ - 3 - エチル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド

【化 5 0 0】



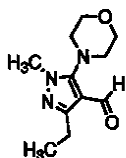
POCl₃ (236.88 g, 1.543 mol, 144 mL)を0℃でDMF (59 g, 0.808 mol)に滴下した。次いで、この反応混合物をジクロロメタン (200 mL)で希釈し、そして3 - エチル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - オール (84.5 g, 工程1から)を0℃で攪拌しながら添加した。この混合物を3時間還流し、次いで終夜、室温で攪拌した。この後、氷冷水(500 mL)を迅速に0℃でこの反応混合物に添加し、ホルミル化剤を分解した。有機層を分離し、そしてこの水相をクロロホルムで数回抽出した。次いで、有機層をK₂CO₃溶液で洗浄し、弱アルカリ性メディウムを得て、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして蒸発させ、油状物質51.2 gを得た。残留反応物のマスをK₂CO₃で中和し、弱酸性メディウムを得て、そしてクロロホルムで抽出した。合わせた抽出物を濃縮し、そしてこの残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー (ジクロロメタン)により精製し、表題生成物71.3 g (62%)を得た。

40

【 0 6 8 7】

工程3: 3 - エチル - 1 - メチル - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド

【化 5 0 1】



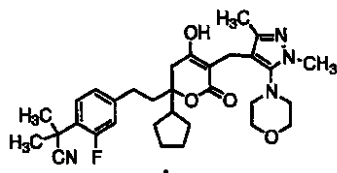
モルホリン (35.15 g, 0.4 mol)および水(30 mL)を撹拌しながら、室温で、HMPA (30 mL)中の工程2からの5 - クロロ - 3 - エチル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド(35 g, 0.202 mol)の混合物に添加した。この反応混合物を90 で、8時間加熱し、次いで水で希釈し、そして酢酸エチル (3 x 100 mL)で抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、弱アルカリ性メディウムを得て、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして蒸発させた。この残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン/酢酸エチル)、表題生成物3 7.2 g (82.6%)を得た。満足のいくC,H,N - 分析を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.14 (t, J=7.6 Hz, 3H), 2.71 (q, J=7.6 Hz, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 9.91 (s, 1H). LC - MS (API - ES) C₁₁H₁₇N₃O₂についての計算値: 223.13, 実験値(M+H⁺): 224.1 m/z

【 0 6 8 8】

実施例B(49): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(1,3 - ジメチル - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 5 0 2】

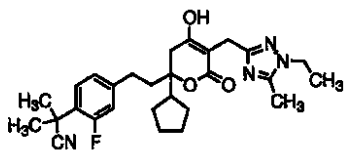


表題化合物を実施例B(43)と同様に製造したが、ここでは1,3 - ジメチル - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒドを1 - メチル - 3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒドの代わりに用いた。収率: 448 (29%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.32 - 1.64 (m, 8 H), 1.70 (s, 6 H), 1.90 (m, 2 H), 1.95 (s, 3 H), 2.32 (m, 1 H), 2.58 (m, 3 H), 2.68 (d, J=17.6 Hz, 1 H), 3.04 (m, 4 H), 3.27 (d, J=14.9 Hz, 1 H), 3.30 (d, J=14.9 Hz, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.62 (m, 4 H), 6.99 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=14.3 Hz, 1 H), 7.35 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 10.73 (s, 1 H). LC - MS (APCI) C₃₂H₄₁FN₄O₄についての計算値: 564.31, 実験値(M+H⁺): 565.40 m/z.

【 0 6 8 9】

実施例B(50): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(1 - エチル - 5 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 5 0 3】



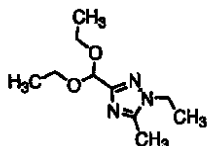
表題化合物を実施例B(43)と同様に製造したが、ここでは1 - エチル - 5 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - カルボアルデヒド (以下の工程2)を1 - メチル - 3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒドの代わりに用い、そしてトリエチルアミンを省略した。収率 = 195 mg (14%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆)

): δ 1.15 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.37 - 1.71 (m, 14 H), 2.11 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.40 (m, 1 H), 2.64 (m, 3 H), 2.74 (d, $J=17.4$ Hz, 1 H), 3.42 (d, $J=15.8$ Hz, 1 H), 3.52 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H), 3.99 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 7.11 (m, 2 H), 7.35 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H), 10.81 (s, 1 H). LC-MS (APCI) $C_{28}H_{35}FN_4O_3$ についての計算値: 494.27, 実験値($M+H^+$): 495.30 m/z.

【0690】

工程1: 3 - ジエトキシメチル - 1 - エチル - 5 - メチル - 1H - [1,2,4]トリアゾール

【化504】



10

MeOH (2.4 L)中のNaOMe (24 mL, 25% wt in MeOH, 0.105 mol, 4.3 mol%)の溶液に、ジエトキシアセトニトリル(310 g, 2.40 mol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で25時間撹拌した。溶媒を真空除去し(300 mbar, 44 °C)、そして褐色油状残留物をEt₂O (2.4 L)中に溶解した。有機溶液を水(3 x 500 ml)およびブライン (1 x 400 mL)で洗浄し、そしてNa₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を0 °Cで真空除去し、透明液体としてメチル2,2 - ジエトキシエタンイミドエート (333.32 g, 86%)を得た。NaOMe (MeOH中の25% wt, 424 g, 2 mol)およびMeOH (2 L)の溶液に、エチルヒドラジンオキサレート (150.14 g, 1 mol)を添加し、そしてこの混合物を10分間撹拌した。メチル2,2 - ジエトキシエタンイミドエート (161.2 g, 1 mol)を添加し、そしてこの混合物を室温で3時間、窒素下、撹拌した。この生成物、(1Z) - 2,2 - ジエトキシ - N - エチルエタンヒドラゾンアミドをインサイチュで用いた。この粗製(1Z) - 2,2 - ジエトキシ - N - エチルエタンヒドラゾンアミドをアセトイミダートヒドロクロリド(109.6 g, 1 mol)および氷酢酸(90 g, 1.5 mol)で処理し、そしてこの混合物を室温で25時間、窒素下、撹拌した。LCMSは反応が24時間後には起こっていなかったことを示した。溶媒を真空下、この反応混合物から除去し、そしてこの残留物をフリーザーに保存した。8日後、この残留物をフリーザーから除去し、室温に温め、そして新しいボトルからのMeOH (1.5 L)、酢酸(85.7 mL)、およびアセトイミダート HCl (98 g, 0.89 mol)で処理し、そしてこの混合物を室温で、24時間撹拌した。LCMSは出発物質が消費され、所望の生成物の一部が存在することを示した。溶媒を真空除去し、そしてH₂O (1.5 L)をこの残留物に添加した。この混合物をDCM (5 x 1 L)で抽出し、そして合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させた。溶媒を真空下、除去し、粗製赤色油状物163 gを得た。この生成物を溶出剤として2% MeOH/DMCを用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し(RF=0.3)、赤色油状物として3 - (ジエトキシメチル) - 1 - エチル - 5 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール56.86 g (23%)を得て、これは¹H NMRにより96%純度であった。

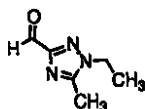
20

30

【0691】

工程2: 1 - エチル - 5 - メチル - 1H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒド

【化505】



40

工程1からの3 - (ジエトキシメチル) - 1 - エチル - 5 - メチル - 1H - [1,2,4]トリアゾール (56.86g, 0.267 mol)およびH₂O (300 mL)の混合物を35%水性HCl (55.61 g, 0.534 mol)でゆっくり処理し、そして反応物を室温で24時間撹拌した。この混合物をDCM (2 x 200 mL)で洗浄した。この水相をNaOHでpH 13に塩基性化し、そしてDCM (3 x 200 mL)で洗浄した。合わせたDCM抽出物を捨てた。この水相をHClでpH 7に中和し、そしてDCM (3 x 200 mL)で抽出した。生成物を含むこの最後の抽出からの有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして溶媒を真空下、除去し、1 - エチル - 5 - メチル - 1H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボ

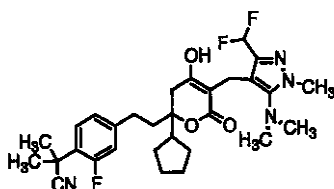
50

アルデヒド9.8 g (26%)を得て、これはNMRにより96%純度であった。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.49 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.20 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 9.91 (s, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 12.1, 14.9, 44.4, 154.0, 159.2, 184.0. LC-MS (APCI) $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ についての計算値: 139.07, 実験値($\text{M}+\text{H}^+$): 140.1 m/z. Anal $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$ についての計算値: C, 51.79; H, 6.52; N, 30.20; 実験値: C, 51.5; H, 6.38; N, 29.98.

【 0 6 9 2 】

実施例B(51): 2 - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 5 - { [3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル]メチル } - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - フルオロフェニル } - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 5 0 6】

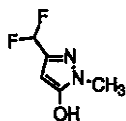


表題化合物を実施例B(43)と同様に製造したが、ここでは3-(ジフルオロメチル)-5-(ジメチルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(以下の工程3)を1-メチル-3-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボアルデヒドの代わりに用い、そしてトリエチルアミンを省略した。収率: 142 mg (9%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.31 - 1.63 (m, 8 H), 1.70 (s, 6 H), 1.89 (m, 2 H), 2.32 (m, 1 H), 2.57 (m, 3 H), 2.67 (m, 2 H), 2.74 (s, 6 H), 3.40 (d, J=15.1 Hz, 1 H), 3.44 (d, J=15.1 Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 6.98 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=13.1 Hz, 1 H), 7.34 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 10.92 (s, 1 H). LC-MS (APCI) C₃₀H₃₇F₃N₄O₃ についての計算値: 558.28, 実験値(M+H⁺): 559.30 m/z.

【 0 6 9 3 】

工程1: 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - オール

【化 5 0 7】

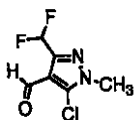


メタノール (500 mL)中のメチル4,4 - ジフルオロ - 3 - オキソブタノエート (64 g, 0.38 mol)の溶液に、メチルヒドラジン (20.5 mL, 0.38 mol)を添加した。この反応混合物を撈拌して終夜室温で放置した。この揮発性物質を真空除去し、トルエンを添加し (400 mL)、この混合物を再度蒸発させ、そしてこの手順を繰り返した。生じた固体残留物を酢酸エチル/ジクロロメタン 混合物を用いて、シリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した(1:2, R_f = 0.35)。生じた油状物をエーテル(200 ml)から結晶化し、そして膜ポンプ (10 mm Hg)の真空下、3時間乾燥させ、表題生成物28 g (49.8%)を得た。

【 0 6 9 4 】

工程2: 5 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド

【化 5 0 8】



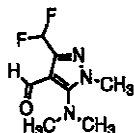
DMF (40.84 g, 0.56 mol) に、0 で、POC l₃ (104.4 mL, 1.12 mol) を添加した。30分

後、生じたVilsmeier試薬に、上記工程1からの3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - オール (69.1 g, 0.46 mol)を添加し、そしてこの混合物を80 °Cで、16時間加熱した。次いで、反応物をジクロロメタン (400 mL)で希釈し、そして0 °Cで、水 (2 L) 中炭酸カリウム(780 g)の溶液で処理した。有機層を分離し、そして水層をジクロロメタン (3 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(500 mL)で洗浄し、シリカゲルの層(10 x 10 cm)に通過させ、そして蒸発させた。この残留物をエーテル(100 ml)およびヘキサン(100 mL)から結晶化し、表題生成物69 g (77%)を得た。

【0695】

工程3: 3 - (ジフルオロメチル) - 5 - (ジメチルアミノ) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド

【化509】

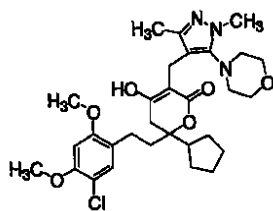


5 - クロロ - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (34 g, 0.17 mol)およびHMPA (50 mL)の混合物に、ジメチルアミン40%水溶液(66.3 mL)を添加した。この反応混合物を50 °Cで、12時間撹拌し、水(1 L)で希釈し、そして生成物をジクロロメタン (2 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発させた。液体残留物を溶出剤としてジクロロメタン/酢酸エチルを用いて、シリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し(1:3, $R_f = 0.25$)、表題生成物17.81 g (51.6%)を得た。満足のいくC,H,N - 分析を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6): δ 2.93 (s, 6H), 3.72 (s, 6H), 7.07 (t, $J=56$ Hz, 1H), 9.94 (s, 1H). GC - MS $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$ についての計算値: 203.09, 実験値(M^+): 203 m/z.

【0696】

実施例B(52): 6 - [2 - (5 - クロロ - 2,4 - ジメトキシフェニル)エチル] - 6 - シクロペンチル - 3 - [(1,3 - ジメチル - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化510】



表題化合物を2 - メチル - 5 - ピラジン - 2 - イル - 2H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒドジヒドロクロリドモノヒドレートの代わりに1,3 - ジメチル - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒドを用いて、そしてトリエチルアミンを省略し、実施例B(15)と同様に製造した。0.78 - mmolスケールで得られた収量は34 mg (7%)であった。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.18 - 1.83 (m, 8 H), 2.19 (s, 3 H), 2.28 (m, 1 H), 2.47 (m, 3 H), 2.68 (m, 1 H), 3.07 (m, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.36 (s, 2 H), 3.69 - 3.81 (m, 14 H), 6.38 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H). LC - MS (APCI) $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{ClIN}_3\text{O}_6$ についての計算値: 573.26, 実験値($M+H^+$): 574.20, 576.20 m/z.

【0697】

実施例B(53): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2 - メチルプロパンニトリルのエナンチオマー1

10

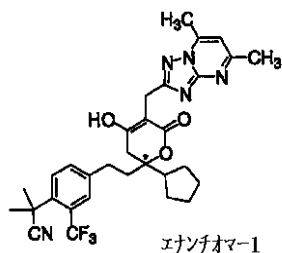
20

30

40

50

【化 5 1 1】

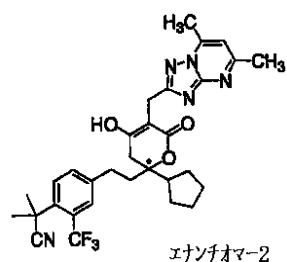


表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS - H, 140 bar, 50% MeOH)を用いて、ラセミ2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル (338 mg, 実施例B(28))から分離した。(151.32 mg, 1.84分保持時間, 100% ee).

【 0 6 9 8 】

実施例B(54): 2-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルプロパンニトリルのエナンチオマー?

【化 5 1 2】

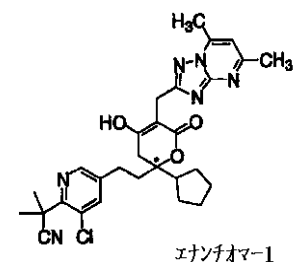


表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS-H, 140 bar, 50% MeOH)を用いて、ラセミ2-[4-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルプロパンニトリル (338 mg, 実施例B(28))から分離した。(239.86 mg, 4.94分保持時間, 100% ee)。

【 0 6 9 9 】

実施例B(55): 2-[3-クロロ-5-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)ピリジン-2-イル]-2-メチルプロパンニトリルのエナンチオマー1

【化 5 1 3】



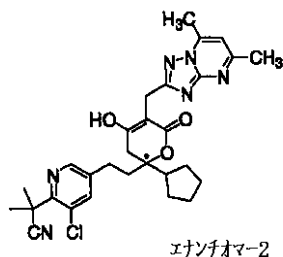
表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS-H, 140 bar, 55% MeOH)を用いて、ラセミ 2-[3-クロロ-5-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)ピリジン-2-イル]-2-メチルプロパンニトリル (75 mg, 実

施例B(39))から分離した。(11.37 mg, 1.93分保持時間, 91% ee).

【0700】

実施例B(56): 2-[3-クロロ-5-(2-{2-シクロペンチル-5-[(5,7-ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル)メチル]-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)ピリジン-2-イル]-2-メチルプロパンニトリルのエナンチオマー2

【化514】



10

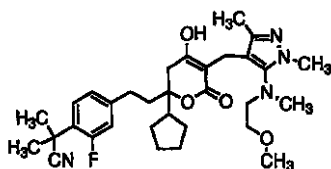
表題化合物を、キラルHPLC(Chiralpak AS-H, 140 bar, 55% MeOH)を用いて、ラセミ2-[3-クロロ-5-(2-{2-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-5-[(5-{(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル)ピリジン-2-イル]-2-メチルプロパンニトリル (75 mg, 実施例B(39))から分離した。(9.59 mg, 4.32分保持時間, 96% ee).

20

【0701】

実施例B(57): 2-(4-{2-[2-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-5-[(5-{(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ}-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル}エチル]-2-フルオロフェニル)-2-メチルプロパンニトリル

【化515】



30

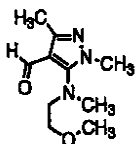
表題化合物を実施例B(43)と同様に製造したが、ここでは5-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(以下の工程1)を1-メチル-3-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボアルデヒドの代わりに用い、そしてトリエチルアミンを省略した。収率: 132 mg (8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.31-1.70 (m, 14 H), 1.90 (m, 2 H), 1.95 (s, 3 H), 2.32 (m, 1 H), 2.57 (m, 3 H), 2.67 (d, J=17.6 Hz, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 3.14 (m, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.25 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 3.31 (m, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 6.99 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=13.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.35 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 10.67 (s, 1 H). LC-MS (APCI) C₃₂H₄₃FN₄O₄についての計算値: 566.71, 実験値(M+H⁺): 567.40 m/z.

40

【0702】

工程1: 5-[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド

【化 5 1 6】



2-(メトキシエチル)メチルアミン (32.93 g, 40 mL, 0.37 mol)、5-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (実施例B(45)の工程2) (29.28 g, 0.185 mol)、HMPA (25 mL)および水(25 mL)の混合物を120 - 125 °Cで、17時間加熱した。この反応混合物を水 (500 mL)に注ぎ、そして生じた混合物を炭酸カリウムで塩基性化した。この混合物を酢酸エチル (5 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして溶媒を真空除去した。この残留物を溶出液としてヘキサン/酢酸エチル混合物を用いて、シリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、表題生成物35.35 g (90%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): δ 2.27 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 9.82 (s, 1H). GC - MS (API - ES) C₁₀H₁₇N₃O₂についての計算値: 211.13, 実験値(M+H⁺): 212.1 m/z.

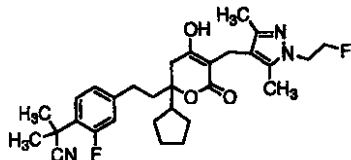
10

【 0 7 0 3】

実施例B(58): 2-{4-[2-(2-シクロペンチル-5-{[1-(2-フルオロエチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル]-2-フルオロフェニル}-2-メチルプロパンニトリル

20

【化 5 1 7】



表題化合物を実施例B(43)と同様に製造したが、ここでは1-(2-フルオロエチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (以下の工程2)を1-メチル-3-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボアルデヒドの代わりに使い、そしてトリエチルアミンを省略した。この生成物をBiotageシステムのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収率: 843 mg (59%)。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.30 - 1.62 (m, 8 H), 1.70 (s, 6 H), 1.84 (m, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.27 (m, 1 H), 2.54 (m, 3 H), 2.68 (d, J=19.8 Hz, 1 H), 3.14 (d, J=14.3 Hz, 1 H), 3.23 (d, J=14.3 Hz, 1 H), 4.15 (d, J=27.4 Hz, 2 H), 4.61 (d, J=47.3 Hz, 2 H), 6.94 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=11.5 Hz, 1 H), 7.34 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 10.67 (s, 1 H). LC - MS (APCI) C₃₀H₃₇F₂N₃O₃についての計算値: 525.28, 実験値(M+H⁺): 526.30 m/z.

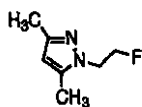
30

【 0 7 0 4】

工程1: 1-(2-フルオロエチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール

40

【化 5 1 8】



DMF (350 mL) 中の水素化ナトリウム(1.37 mol, 油状物中60%)の懸濁液に、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール (120 g, 1.25 mol)を添加した。この後、この反応混合物を1時間、室温で攪拌し、そしてDMF (200 mL)中の1-ブロモ-2-フルオロエタン (175 g, 1.37 mol)で処理した。この反応混合物を攪拌して終夜放置し、水(2 L)で希釈し、そして生成

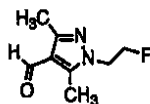
50

物を酢酸エチル (3 x 300 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (1 L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして蒸発させた。液体残留物 (120 g) を、溶出剤として酢酸エチル/ヘキサン (1:5) を用いて、シリカゲルによる「Biotage」装置のクロマトグラフィーにかけ ($R_f = 0.3$)、表題生成物 88 g (49.7%) を得た。

【0705】

工程2: 1 - (2 - フルオロエチル) - 3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド

【化519】



10

DMF (56 g, 0.75 mol) に、0 で POCl_3 (74.55 mL, 0.8 mol) を添加した。30分後、形成されたVilsmaier試薬に、1 - (2 - フルオロエチル) - 3,5 - ジメチル - 1H - ピラゾール (88 g, 0.62 mol) を添加し、そしてこの反応混合物を16時間、80 で加熱した。この反応混合物をジクロロメタン (400 mL) で希釈し、そして0 で水 (2 L) 中炭酸カリウム (600 g) で処理した。有機層を分離し、シリカゲル (10 x 10 cm) に通し、そして蒸発させた。液体残留物をヘキサン (100 mL) およびエーテル (200 mL) の混合物から結晶化し、濾過により分離し、そして油ポンプを用いて真空乾燥させ、表題生成物 26.3 g (24.9%) を得た。満足のいく C, H, N - 分析を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.33 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.36 (dt, $J=28$ Hz, $J=5$ Hz, 2H), 4.74 (dt, $J=44$ Hz, $J=5$ Hz, 2H), 9.85 (s, 1H).

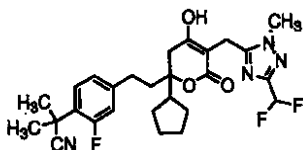
20

GC - MS $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}$ についての計算値: 170.09, 実験値 (M^+): 170 m/z.

【0706】

実施例B(59): 2 - {4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 5 - {[3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - イル]メチル} - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - フルオロフェニル} - 2 - メチルプロパンニトリル

【化520】



30

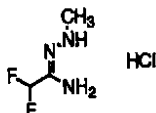
表題化合物を実施例B(43)と同様に製造したが、ここでは3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒド (以下の工程3) を1 - メチル - 3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒドの代わりに用い、そしてトリエチルアミンを省略した。この生成物をBiotageシステムのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収率: 335 mg (24%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.30 - 1.70 (m, 14 H), 1.91 (m, 2 H), 2.27 (m, 1 H), 2.65 (m, 4 H), 3.62 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 5.70 (t, $J=28$ Hz, 1 H), 6.99 - 7.08 (m, 2 H), 7.33 (t, $J=8.3$ Hz, 1 H). LC - MS (APCI) $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ についての計算値: 516.23, 実験値 (M^+): 517.30 m/z.

40

【0707】

工程1: 2,2 - ジフルオロ - N' - メチルエタンヒドラゾンアミドヒドロクロリド

【化521】



乾燥アンモニアのストリームを - 5 に冷やしたエーテル (1.7 L) 中のジフルオロ塩化ア

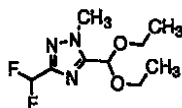
50

セチル(157 g, 1.37 mol)の溶液に通し、アルカリ性メディウムを得た。次いで、この反応混合物をエーテル(～2.5 L)で溶出する4 - cmシリカゲル層に通して濾過した。このエーテルを蒸発させ、結晶固体として2,2 - ジフルオロアセトアミド 111.4 g (85.5%)を得た。この2,2 - ジフルオロアセトアミド (111.4 g, 1.172 mol)を、2 - Lフラスコ中、五酸化リン(183 g, 1.289 mol)により、氷冷のもとで混合した。このフラスコは還流冷却器を備え、そしてドライアイス/アセトン混合物で冷やされたトラップを用いて、油浴で195 に加熱し、2,2 - ジフルオロアセトニトリル82.8 g (1.075 mol, 91.7%)を回収した。生じた2,2 - ジフルオロアセトニトリルを - 78 に冷却し、そして - 78 に冷やしたエーテル(400 mL)中のメタノール (44.5 mL, 1.1 mol)の溶液に添加した。この混合物を、ドライアイス/アセトンで冷やされたエーテル中のHCl (1.183 mol)の溶液にゆっくりと添加し、そしてこの混合物を - 78 で、2時間、次いで - 20 で、24時間維持し、そしてその後、0 で、24時間維持した。沈殿した結晶を濾過により分離し、エーテル(2 x 500 ml)で洗浄し、そして真空乾燥し、メチル2,2 - ジフルオロエタンイミドエートヒドロクロリド93.5 g (59.8%)を得た。メチルヒドラジン (34.5 mL, 0.649 mol)をArの雰囲気下、メタノール(300 mL)中のメチル2,2 - ジフルオロエタンイミドエートヒドロクロリド(93.5 g, 0.6425 mol)の溶液に添加し、そしてこの混合物を室温で4日間攪拌した。次いで、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、塩酸塩の部分的結晶化を生じた。この結晶(12 g)を濾過により分離し、そして母液を蒸発させ、さらに若干量の生成物を得た。粗製2,2 - ジフルオロ - N' - メチルエタンヒドラゾンアミドヒドロクロリドの合わせた収量は104.9 g (0.6208 mol, 96.6%)収量であった。この化合物は、LC/MSにより83%面積%純度であることがわかり、そしてさらに精製することなく用いた。

【0708】

工程2: 5 - (ジエトキシメチル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール

【化522】

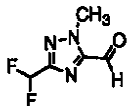


メタノール (210 mL)中のジエトキシアセトニトリル(75 g, 0.579 mol)の溶液を室温で、メタノール (450 mL)中のナトリウムメトキシド (28.3 g, 0.522 mol)の溶液に添加した。この混合物を終夜攪拌し、次いでメタノールを蒸発させた。この残留物をジクロロメタン (200 ml)および水(300 mL)で希釈した。有機層を分離し、そして水層をジクロロメタン (2 x 150 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして蒸発させ、粗製メチル2,2 - ジエトキシアセトイミダート83 gを得た(～90%収率)。メタノール (300 mL)中の上記製造されたメチル2,2 - ジエトキシアセトイミダート(0.6208 mol, 125.1 g of 80%純度)の溶液を、メタノール (700 mL)中の2,2 - ジフルオロ - N' - メチルエタンヒドラゾンアミドヒドロクロリド(0.6208 mol, 工程1で得られた)の溶液に添加した。無水酢酸ナトリウム(61.1 g, 0.745 mol)を添加し、そしてこの混合物を30 で3日間攪拌した。次いで、この反応混合物を蒸発させ、そしてこの残留物をシリカゲルカラムのクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:4 (1:1)、引き続き減圧蒸留に供し、5 - (ジエトキシメチル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール47.6 g (32.6%)を得た。

【0709】

工程3: 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒド

【化523】

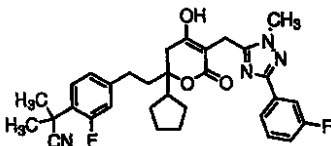


水(190 mL)を5-(ジエトキシメチル)-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール(47.6 g, 0.2024 mol, 工程2から)に添加し、そしてこの混合物を脱気した。次いで、濃HCl(73 mL, 0.81 mol, 11.1 M)を添加し、そしてこの混合物を55-60で25時間撹拌した。この後、この反応混合物を蒸発させ、そしてこの残留物を繰り返し(8-10回)、THFで蒸発させ、水およびHClを完全に除去した。最終残留物を真空蒸留し、LC-MSデータによると、7%の二量化副生成物を含む粗製表題生成物を得た(bp 46-50 0.04 mm Hgで)。シリカゲル(酢酸エチル/ヘキサン 1:3)のさらなる生成により、3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボアルデヒド18.37 g (56.3%)を得た。満足いくC,H,N-分析を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.25 (s, 3 H), 6.74 (t, J=56 Hz, 1H), 10.01 (s, 1H). LC/MS (API-ES) C₅H₅F₂N₃Oについての計算値: 161.04, 実験値(M+H⁺): 162.1; (M+18+H⁺): 180.1 m/z.

【0710】

実施例B(60): 2-{4-[2-(2-シクロペンチル-5-{[3-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル]メチル}-4-ヒドロキシ-6-オキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル]-2-フルオロフェニル}-2-メチルプロパニトリル

【化524】

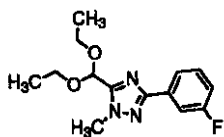


表題化合物を実施例B(43)と同様に製造したが、ここでは3-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボアルデヒドヒドロクロリドデヒドレート(以下の工程2)を1-メチル-3-(6-メチルピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボアルデヒドの代わりに用いた。この生成物をBiotageシステムのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収率: 260 mg (17%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.38-1.70 (m, 14 H), 2.04 (m, 2 H), 2.42 (m, 1 H), 2.63 (m, 3 H), 2.75 (d, J=19.8 Hz, 1 H), 3.65 (d, J=15.8 Hz, 1 H), 3.74 (d, J=15.8 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 6.99 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.09-7.20 (m, 3 H), 7.35 (m, 1 H), 7.48 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 11.18 (s, 1 H). LC-MS (APCI) C₃₂H₃₄F₂N₄O₃についての計算値: 560.26, 実験値(M+H⁺): 561.30 m/z.

【0711】

工程1: 5-(ジエトキシメチル)-3-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール

【化525】



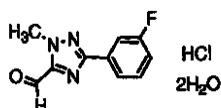
MeONa (2.35 g, 41 mmol)をメタノール(300 mL)中の3-フルオロベンズニトリル(50.0 g, 413 mmol)の撹拌溶液に添加した。この混合物を室温で3日間撹拌し、そして真空濃縮した。この残留物をエーテル(300 mL)中に溶解し、水(2 x 150 mL)、ブライン(150 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして真空濃縮し、メチル3-フルオロベンゼンカルボキシミドエート62.8 g (99%)を得た。メチルヒドラジン(21.8 mL, 410 mmol)をTHF(3

50 mL)中のメチル3 - フルオロベンゼンカルボキシイミドエート (62.8 g, 410 mmol)の攪拌溶液に添加した。次いで、この混合物を室温で3日間攪拌した。次いで、メチル2,2 - ジエトキシエタンイミドエート (66.1 g, 410 mmol)および酢酸(37.5 mL, 656 mmol)を添加した。この混合物を25時間攪拌した。反応物をCH₂Cl₂ (500 mL)で希釈し、そして形成された沈殿物を濾別した。この濾液を10%クエン酸(2 x 200 mL)で洗浄し、水(300 mL)、ブライン (200 mL)、Na₂SO₄で乾燥させ、そして真空濃縮した。この残留物を溶出液として1% MeOH/CHCl₃を用いて、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにかけ、表題生成物24.0 g (21%)を得た。

【0712】

工程2: 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒドヒドロクロリドジヒドレート

【化526】

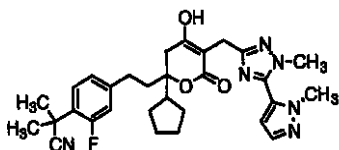


4M HCl (86 mL)中の5 - (ジエトキシメチル) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール (24.0 g, 86 mmol)の溶液を60 で、2時間攪拌した。この混合物を真空濃縮し、そしてこの残留物をMeOH/Et₂O 混合物 (1:1)から再結晶化した。生じた溶媒和物を水/THF (1:2)中に溶解し、そして真空濃縮して乾燥させ、表題生成物11.33 g (47%)を得た。満足のいくC,H,N - 分析を得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O+TFA): δ 4.16 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.77 (m, 1H). LC/MS (API - ES) C₁₀H₈FN₃Oについての計算値: 205.07, 実験値(M+H⁺): 206.0; (M+18+H⁺): 224.0 m/z.

【0713】

実施例B(61): 2 - {4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - {[1 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル]メチル} - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル)エチル] - 2 - フルオロフェニル} - 2 - メチルプロパンニトリル

【化527】

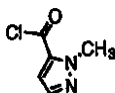


表題化合物を実施例B(43)と同様に製造したが、ここでは1 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - カルボアルデヒド (以下の工程3)を1 - メチル - 3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒドの代わりに用い、そしてトリエチルアミンを省略した。この生成物をBiotageシステムのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収率: 67 mg (4%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.36 - 1.70 (m, 14 H), 2.07 (m, 2 H), 2.34 (m, 2 H), 2.63 (m, 3 H), 3.46 - 3.57 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 6.76(s, 1 H), 7.01 - 7.22 (m, 3 H), 7.59 (s, 1 H). LC - MS (APCI) C₃₀H₃₅FN₆O₃についての計算値: 546.28, 実験値(M+H⁺): 547.30 m/z.

【0714】

工程1: 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロリド

【化528】



10

20

30

40

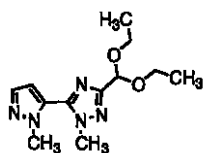
50

アルゴンの雰囲気下、無水エーテル(960 mL)中の1 - メチル - 1H - ピラゾール (77.0 g 0.916 mol)の攪拌溶液に、ヘキサン(600 mL, 0.96 mol)中のn - BuLiの1.6 M溶液を - 40 で2時間滴下した。この反応混合物を上記温度でさらに1時間攪拌し、次いでエーテルと固体二酸化炭素の混合物に吸い上げた。室温に加熱後、生じたマスを水(1.5 L)で処理し、水層を分離し、エーテル(500 mL)で洗浄し、体積が半分となるまで回転蒸発器で減圧濃縮し、2 - 3 に冷やし、そして攪拌しながらpH = 3に濃HClで酸性化した。生じた沈殿物を濾過により分離し、氷冷水(25 mL)で洗浄し、まずオープンエアで、次いで減圧デシケータで、P₂O₅により乾燥させ、白色粉末として1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸86.5 g (76%)を得た。塩化チオニル(650 mL)に、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸(86.5 g, 0.67 mol)を、各ポーションを次の添加前に消費するよう、一部ずつ、35分かけて添加した。この後、この反応混合物を4.5時間還流した。過剰のチオニルクロリドを、35 以下の浴温で真空除去した。この残留物を15 - cm ビグロー(Vigreux)カラムにより、真空分別蒸留にかけた。71 - 72 、15 - 16 mm Hgで沸騰する画分を回収し、無色液体として表題生成物 (49.0 g, 51%)を得た。

【 0 7 1 5 】

工程2: 3 - (ジエトキシメチル) - 1 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール

【 化 5 2 9 】



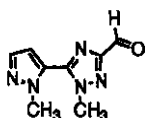
アルゴンの雰囲気下、無水メタノール (150 mL)中のジエトキシアセトニトリル(60 g, 0.465 mol)の攪拌溶液に、無水メタノール (20 mL)中のナトリウムメチレート(2.5 g; 0.047 mol)の溶液を添加し、そしてこの反応混合物をニトリルが完全に消失するまで室温で攪拌した(70 - 75 h)。反応物を¹H NMRによりモニターした。この反応混合物を、炭酸ナトリウムの沈殿の形成が止むまで攪拌しながらCO₂で処理した。沈殿物を濾別し、そしてメタノール (50 mL)で洗浄した。この濾液を30 未満の浴温で回転蒸発器において蒸発させた。生じた液体をエーテル(250 mL)中に溶解し、濾過して、残った無機塩を除去し、そして再度蒸発させ、粗製メチル2,2 - ジエトキシエタンイミドエート (71.0 g, 95%)を得た。これを真空蒸留し、15 - cm ビグローカラムに通して、¹H NMRにより95%を超える純度のメチル2,2 - ジエトキシエタンイミドエート (bp. 77 - 78 、20 - 22 mm Hgで) 56.2 g (75%)を得た。無水THF (300 mL) 中のメチル2,2 - ジエトキシエタンイミドエート (52.1 g, 0.321 mol)およびトリエチルアミン (49 mL, 0.353 mol)の溶液に、無水THF中の(150 mL)中の1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロリド(46.5 g, 0.321 mol, 工程1から)の溶液を、アルゴンの雰囲気下、0 - 5 で、2時間かけて滴下した。この反応混合物を終夜室温で攪拌した。形成した残留物を濾別し、そしてこの濾液を回転蒸発器で蒸発させ、黄色粘性マスとしてメチル(1Z) - 2,2 - ジエトキシ - N - [(1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)カルボニル]エタンイミドエート (90 g)を得て、これをさらに精製することなく次の段階に用いた。前段階で得られた粗製生成物 N - アシル化イミダートエステル 90 gを無水ジクロロメタン (450 mL)中に溶解し、そして10分間の時間をかけて攪拌しながらメチルヒドラジン (17.1 mL, 0.321 mol)で処理した。この反応混合物を室温で3時間攪拌し、水(3 x 300 mL)で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空下、回転蒸発器で除去し、そしてこの残留物 (56.5 g)を溶出剤としてヘキサン/酢酸エチル(1:2)を用いて、シリカゲルのクロマトグラフィーにより精製した。溶媒を蒸発させ、純粋な表題生成物40.1 g (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロリドベースの47%)を得た。

【 0 7 1 6 】

工程3: 1 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾ

ール - 3 - カルボアルデヒド

【化 5 3 0】

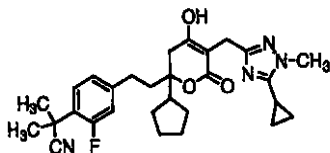


HClの4 N(185 mL, 0.74 mol)溶液に、3 - (ジエトキシメチル) - 1 - メチル - 5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール (40.1 g, 0.151 mol)を添加し、そしてこの反応混合物を撹拌して終夜放置した。生じた混合物に、炭酸カリウム(166 g)を一部ずつよく撹拌しながら添加し、そして生じた混合物を酢酸エチル (5 x 300 mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして溶媒を真空下、回転蒸発器で除去した。この残留物に、無水エーテル(4 x 100 mL)を添加し、ライトページュの粉末として表題生成物27.3 g (94.5%)を得た。満足のいくC,H,N - 分析を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): δ 4.04 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.98 (d, J=2 Hz, 1H), 7.67 (d, J=2 Hz, 1H), 9.95 (s, 1H). LC/MS (API - ES) C₈H₉N₅Oについての計算値: 191.08, 実験値(M+H⁺): 192.0 m/z.

【 0 7 1 7】

実施例B(62): 2 - [4 - (2 - {2 - シクロペンチル - 5 - [(5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル} エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 5 3 1】

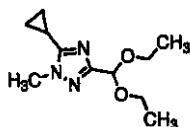


表題化合物を実施例B(43)と同様に製造したが、ここでは5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒド (以下の工程2)を1 - メチル - 3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒドの代わりに使い、そしてトリエチルアミンを省略した。この生成物をBiotageシステムのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収率: 326 mg (23 %).¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 0.70 (m, 2 H), 0.90 (m, 2 H), 1.36 - 1.71 (m, 14 H), 1.97 - 2.12 (m, 3 H), 2.39 (m, 1 H), 2.52 (d, J=15.8 Hz, 1 H), 2.63 (m, 2 H), 2.72 (d, J=15.8 Hz, 1 H), 3.37 (d, J=15.8 Hz, 1 H), 3.47 (d, J=15.8 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 7.10 (m, 2 H), 7.37 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 10.70 (s, 1 H). LC - MS (APCI) C₂₉H₃₅FN₄O₃についての計算値: 506.27, 実験値(M+H⁺): 507.30 m/z.

【 0 7 1 8】

工程1: 5 - シクロプロピル - 3 - ジエトキシメチル - 1 - メチル - 1H - [1,2,4]トリアゾール

【化 5 3 2】



シクロプロパンカルボニトリル (100 g, 1.49 mol)、メタノール (59.7 g, 76 mL, 1.86 mol)、およびジエチルエーテル(184 mL)を2 L3 - 頸フラスコに装填した。この混合物を - 10 に撹拌しながら冷却し、次いでHCl (g) (232 g, 6.36 mol)を、内部温度が - 5 以下に維持されるよう、この混合物溶液に通して泡立たせた。ガスの添加が完了したら、この混合物を1.5時間、 - 10 で撹拌した。エーテル(685 mL)を、温度を0 以下に維持し続

10

20

30

40

50

けながら1時間かけてゆっくり添加した。生じた固体を濾過し、そしてジエチルエーテル(3 x 300 mL)でリンスした。この固体をさらに真空乾燥させ、メチルシクロプロパンカルボキシイミドエートヒドロクロリド181.5 g (89.8 % 収率)を得た。mp: 112 - 114 °C。2 L 3 - 頸フラスコにおいて、メタノール (300 mL, 無水)中のジエトキシアセトニトリル(125 g, 968 mmol)の溶液をメタノール中のナトリウムメトキシド (21.0 g, 389 mmol)25 wt % 溶液で処理し、わずかの発熱反応を生じた。冷却後、この混合物を室温で15時間撹拌した。この反応が完了したら、溶媒をゆっくり真空下で蒸発させた。この残った褐色がかった残留物を、ジエチルエーテル(1 L)で溶媒和し、次いで水(3 x 500 mL)、引き続きブライン (1 x 200 mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、塩を濾別し、そして溶媒を慎重に、真空下で蒸発させ、無色液体としてメチル2,2 - ジエトキシエタンイミドエート132 g (85 % 収率)を得た。

10

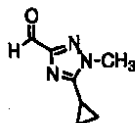
メチル2,2 - ジエトキシエタンイミドエート (39.0 g, 242 mmol)をテトラヒドロフラン (345 mL)中に溶解し、メチルヒドラジン (11.1 g, 242 mmol)と混合し、次いでこの混合物を室温で5時間撹拌し、この時点でLC/MS分析により、アミドラゾン中間体の形成を確認した。メチルシクロプロパンカルボキシイミドエートヒドロクロリド(32.8 g, 242 mmol)をこの反応混合物に添加し、懸濁液を生じた。酢酸(21.8 g, 363 mmol)をゆっくり懸濁液に添加し、そして生じた発熱反応を冷浴で制御した。添加の完了後、この反応混合物を周囲温度で終夜撹拌した。LC/MS分析が出発反応物質が消費されることを示した後、この混合物をジクロロメタン (500 mL)で希釈し、そして1時間撹拌した。この固体を濾過し、そしてジクロロメタン (3 x 200 mL)でリンスし、そしてこの濾液を真空濃縮した。残留油状物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(移動相: 酢酸エチル、次いで1, 3, 5, 10 % メタノール、連続して)により精製した。この生成物を含む画分をプールし、そして溶媒を真空蒸発させた。高真空下で更に乾燥後、表題のアセタール27.4 gを、不純物として酢酸エチル12.4質量 % を含む油状物を含むを得た。

20

【 0 7 1 9 】

工程2: 5 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1H - [1,2,4]トリアゾール - 3 - カルボアルデヒド

【 化 5 3 3 】



30

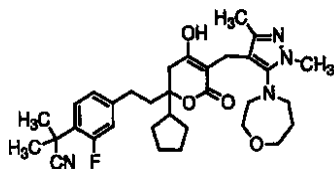
工程2からの粗製5 - シクロプロピル - 3 - (ジエトキシメチル) - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾールを含む2 L丸底フラスコにおいて、2 N HCl (125 mL)の溶液を添加し、そして反応物を室温で23時間撹拌し、この時点で、LC/MS分析はアルデヒドの形成を確認した。次いで、この混合物をpH 13を得るまで固体水酸化ナトリウムで処理した。この水性混合物をジクロロメタン (3 x 150 mL)で抽出し、そして合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、そして溶媒を真空下、蒸発させた。この粗製物質をKugel - Rho r蒸留により135 - 146 °Cで蒸留し、黄色がかった油状物として表題生成物11.4 g (61.9 %)を得た。この物質は、¹H NMRにより4.8 wt %の自己凝縮された(self - condensed) 副生成物, 3,5 - ジシクロプロピル - 1 - メチル - 1H - 1,2,4 - トリアゾールを含んだ。¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆): δ 0.96 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 9.78 (s, 1H). LC/MS (APCI) C₇H₉N₃Oについての計算値: 151.07, 実験値(M+H⁺): 152.1 m/z.

40

【 0 7 2 0 】

実施例B(63): 2 - { 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 5 - { [1,3 - ジメチル - 5 - (1,4 - オキサゼパン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] メチル } - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) エチル] - 2 - フルオロフェニル } - 2 - メチルプロパンニトリル

【化 5 3 4】

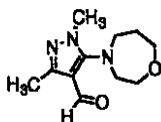


表題化合物を実施例B(43)と同様に製造したが、ここでは1,3 - ジメチル - 5 - (1,4 - オキサゼパン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (以下の工程1)を1 - メチル - 3 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - カルボアルデヒドの代わりに用い、そしてトリエチルアミンを省略した。この生成物をBiotageシステムのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収率: 553 mg (35 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6): δ 1.32 - 1.64 (m, 8 H), 1.70 (s, 6 H), 1.82 (m, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 1.94 (s, 3 H), 2.32 (m, 1 H), 2.57 (m, 3 H), 2.68 (d, $J=17.6$ Hz, 1 H), 3.17 - 3.27 (m, 6 H), 3.52 (s, 3 H), 3.64 (m, 2 H), 3.78 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H), 6.99 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J=13.1$ Hz, 1 H), 7.35 (t, $J=8.6$ Hz, 1 H), 10.69 (s, 1 H). LC - MS (APCI) $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{FN}_4\text{O}_4$ についての計算値: 578.33, 実験値($\text{M}+\text{H}^+$): 579.40 m/z.

【 0 7 2 1】

工程1: 1,3 - ジメチル - 5 - (1,4 - オキサゼパン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド

【化 5 3 5】

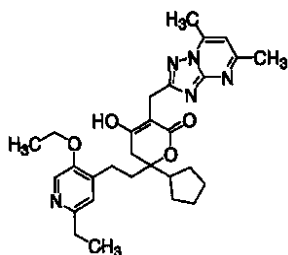


ホモモルホリンヒドロクロリド(28.2 g, 200 mol)を、持続的に攪拌し、室温で5 - クロロ - 1,3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (21.68 g, 0.1368 mol, 実施例B(45), 工程2)、HMPA (30 mL)、水(50 mL)、および炭酸カリウム(59 g, 0.6 mol)の混合物に添加した。この反応混合物を80 で、50時間加熱し、水で希釈し、そして酢酸エチル(3 x 100 mL)で抽出した。有機抽出物を水で洗浄して、弱アルカリpHにし、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。この生成物を溶出剤としてヘキサン/酢酸エチル混合物を用いて、クロマトグラフィーにより精製し、表題生成物を得た(18.7 g, 61%)。満足のいく $\text{C}, \text{H}, \text{N}$ - 分析を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6): δ 1.91 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 3.33 (m, 4H, オーバーラップ with H_2O ピーク), 3.62 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 9.83 (s, 1H). LC/MS (API - ES) $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ についての計算値: 223.13, 実験値($\text{M}+\text{H}^+$): 224.1 m/z.

【 0 7 2 2】

実施例B(64): 6 - シクロペンチル - 3 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル] - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - オン

【化 5 3 6】



表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程8からの6 - シクロペ

10

20

30

40

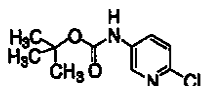
50

ンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル]ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオンを6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロポキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ: 1.19 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.31 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 1.40 - 1.78 (br m, 8 H), 2.03 - 2.17 (m, 2 H), 2.48 - 2.72 (m, 12 H), 2.85 (d, J=17.4 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=16.4 Hz, 1 H), 3.87 (d, J=16.2 Hz, 1 H), 4.08 (m, 2 H), 7.09 (m, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 10.96 (s, 1 H). MS (ESI): 520.20 (M+H)⁺

【 0 7 2 3 】

工程1: (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - カルバミン酸tert - ブチルエステル

【化 5 3 7】

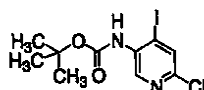


ジ - tert - ブチルジカーボネート(41 g, 0.19 mol)を1,4 - ジオキサン(120 mL)中に溶解した5 - アミノ - 2 - クロロピリジン (20 g, 0.16 mol)の溶液に添加した。この反応混合物を16時間還流加熱した。反応物を室温に冷却し、そしてH₂Oに注ぎ、そしてエーテルで抽出した。この有機物をNa₂SO₄上で乾燥させ、そして残留物に濃縮した。ヘキサンによる磨砕により、黄褐色固体として生成物を得た(31 g, 85%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.52 (s, 9 H), 6.58 (s, 1 H), 7.26 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 8.23 (d, J=2.8 Hz, 1 H).

【 0 7 2 4 】

工程2: (6 - クロロ - 4 - ヨード - ピリジン - 3 - イル) - カルバミン酸tert - ブチルエステル

【化 5 3 8】

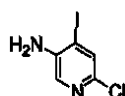


n - BuLi (52.4 mL, 0.12 mol, ヘキサン中の2.5 M溶液)を、30分かけてエーテル中に溶解した(6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - カルバミン酸tert - ブチルエステル (10.0 g, 43.7 mmol)およびTMEDA (19.8 mL, 0.13 mol)の - 78 °C 冷溶液に滴下した。この溶液を - 10 °C に温め、2時間攪拌し、次いで - 78 °C に再度冷やした。エーテル(100 mL)中のヨウ素 (22.75 g, 90 mmol)の溶液を追加の漏斗を介して添加し、そして反応物を室温に温め、そして16時間攪拌した。反応を飽和NH₄Clでクエンチし、そしてチオ亜硫酸ナトリウムを添加した。この混合物を30分間攪拌し、次いでエーテルで抽出した。有機抽出物をチオ亜硫酸ナトリウムで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製 (ヘキサン中の0% ~ 15% EtOAc)により、生成物を得た(8.6 g, 56%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.52 (s, 9 H), 6.58 (s, 1 H), 7.26 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 8.23 (d, J=2.8 Hz, 1 H).

【 0 7 2 5 】

工程3: 6 - クロロ - 4 - ヨード - ピリジン - 3 - イルアミン

【化 5 3 9】



CH₂Cl₂中に溶解された(6 - クロロ - 4 - ヨード - ピリジン - 3 - イル) - カルバミン酸tert - ブチルエステル (8.6 g, 24.3 mmol)の溶液を4 N HCl/ジオキサン(100 mL)で処理し、そして室温で、2時間攪拌した。この反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、そして2 N NaOHで洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、そして濃縮し、固体として生成物を得た(6.2 g, 100%)。

10

20

30

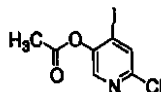
40

50

【 0 7 2 6 】

工程4: 酢酸6 - クロロ - 4 - ヨード - ピリジン - 3 - イルエステル

【 化 5 4 0 】



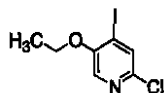
三フッ化ホウ素ジエチルエーテル化合物 (6.2 mL, 48.9 mmol)をゆっくりDME (36 mL) および CH_2Cl_2 (12 mL)中に溶解された6 - クロロ - 4 - ヨード - ピリジン - 3 - イルアミン (5.82 g, 22.9 mmol)の - 15 °C 冷溶液に添加した。亜硝酸Tert - ブチル(3.6 mL, 27.6 mmol)を、 - 5 °C 以下の温度を維持してゆっくり添加した。反応物を - 10 °C で、25分間、次いで0 °C で、20分間撹拌した。この混合物をペンタン(100 mL)で希釈し、そしてテトラフルオロボレートジアゾニウム塩を濾過により回収した。この塩を無水酢酸(20 mL)中でこれを溶解することにより迅速に溶解し、そして95 °C で、2時間加熱した。反応物を室温に冷却し、そしてジエチルエーテルと飽和 NaHCO_3 との間に分配した。有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の0% ~ 60% EtOAc) による精製により、白色固体として生成物を得た(3.34g, 49%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 2.40 (s, 3 H), 7.82 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H).

10

【 0 7 2 7 】

工程5: 2 - クロロ - 5 - エトキシ - 4 - ヨード - ピリジン

【 化 5 4 1 】



20

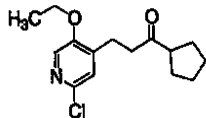
MeOH (20 mL)中の酢酸6 - クロロ - 4 - ヨード - ピリジン - 3 - イルエステル (3.58 g, 12.1 mmol)、炭酸カリウム(0.83 g, 6.0 mmol)の混合物を90分間撹拌した。溶媒を真空除去し、そしてこの残留物をエーテルと1 Nクエン酸との間に分配した。有機層を MgSO_4 上で乾燥させ、そして濃縮し、オフホワイト固体を得た(2.86 g, 95%)。この固体をDMF (20 mL)中に溶解し、そして炭酸カリウム(4.63 g, 34 mmol)、引き続きヨウ化エチル(2.73 mL, 33.6 mmol)で処理した。この反応混合物を2時間、60 °C に加熱し、次いで室温に冷やした。この混合物を20% クエン酸に注ぎ、そしてエーテルで抽出した。このエーテル抽出物を H_2O 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製(ヘキサン中の0% ~ 60% EtOAc)により、白色固体として化合物を得た(3 g, 95%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 1.51 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H), 4.17 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H).

30

【 0 7 2 8 】

工程6: 3 - (2 - クロロ - 5 - エトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 1 - シクロペンチル - プロパン - 1 - オン

【 化 5 4 2 】



40

DMAC (10 mL)中の2 - クロロ - 5 - エトキシ - 4 - ヨード - ピリジン (1.5 g, 5.3 mmol)、1 - シクロペンチル - 2 - プロパン - 1 - オール (0.83 g, 6.61 mmol)、酢酸ナトリウム(0.54 g, 6.6 mmol)、パラジウム(II)アセテート(24 mg, 0.11 mmol)の混合物を N_2 下、16時間、90 °C に加熱した。この反応混合物を1N HClとEtOAcとの間に分配した。有機層を飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の0% ~ 60% EtOAc)による精製により、所望の生成物を得た(1.2g, 58%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 1.44 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.55 - 1.87 (m, 8

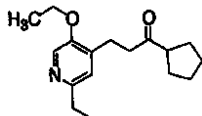
50

H), 2.75 (m, 2 H), 2.86 (m, 3 H), 4.11 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H).

【 0 7 2 9 】

工程7: 1 - シクロペンチル - 3 - (5 - エトキシ - 2 - エチル - ピリジン - 4 - イル) - プロパン - 1 - オン

【 化 5 4 3 】



10

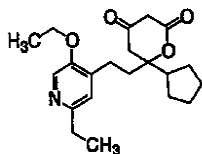
DMF (10 mL)中に溶解された3 - (2 - クロロ - 5 - エトキシ - ピリジン - 4 - イル) - 1 - シクロペンチル - プロパン - 1 - オン (1.2 g, 4.3 mmol)の溶液を、炭酸カリウム(0.88 g, 6.4 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.12 g, 0.11 mmol)、およびトリエチルボラン (4.5 mL, 4.5 mmol)で処理した。反応物を2時間、150 に加熱した。反応を1 N HClでクエンチし、次いで2 N NaOHで塩基性にした。この混合物をエーテルで抽出し、そして有機層をMgSO₄上で乾燥させ、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の0% ~ 60% EtOAc)による精製により、生成物を得た(0.8 g, 68%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.42 (t, J=6.9 Hz, 3 H), 1.55 - 1.87 (m, 8 H), 2.73 (m, 4 H), 2.86 (m, 3 H), 4.11 (q, J=6.9 Hz, 2 H), 6.93 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H).

20

【 0 7 3 0 】

工程8: 6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エトキシ - 2 - エチルピリジン - 4 - イル)エチル]ジヒドロ - 2H - ピラン - 2,4(3H) - ジオン

【 化 5 4 4 】



メチルアセトアセテート(1.2 mL, 10.9 mmol)をLDA [THF (30 mL)中に溶解されたジイソプロピルアミン (3.0 mL, 21.8 mmol)、およびn - BuLi (8.7 mL, 21.8 mmol)から製造]の - 50 冷懸濁液に添加した。反応物を30分間撹拌し、次いでTHF (30 mL)中に溶解した1 - シクロペンチル - 3 - (5 - エトキシ - 2 - エチル - ピリジン - 4 - イル) - プロパン - 1 - オン (1.0 g, 3.6 mmol)の溶液を添加した。反応物を室温に温め、そして2時間撹拌した。反応物を1 N NaOHに注ぎ、そしてEtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、そして濃縮した。この残留物をメタノール (100 mL)中に溶解し、炭酸カリウム(1.5 g, 10.9 mmol)で処理し、そしてN₂下で、120分間濃縮した。この反応混合物をH₂OとIPEとの間に分配した。水層を1N HClで中性にし、そしてEtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、そして濃縮し、生成物を得た(1.3 g, 99%収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.43 (t, J=6.8 Hz, 3 H), 1.50 - 2.05 (br m, 9 H), 2.34 (m, 2 H), 2.62 - 2.77 (m, 6 H), 3.44 (m, 2 H), 4.11 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H).

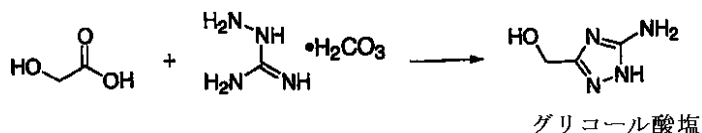
30

40

【 0 7 3 1 】

実施例(C1): (5 - アミノ - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル)メタノールのグリコール酸塩の製造

【化 5 4 5】

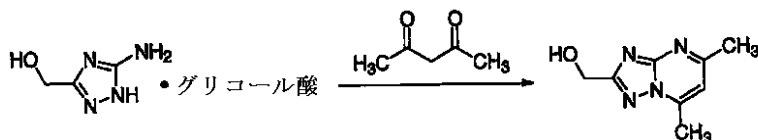


グリコール酸(1 L, 70% 水中, 11.51 mol)を5 Lフラスコに添加した。この溶液に、顕著な発泡を調節するために、一部ずつ重炭酸アミノグアニジン(783.33 g, 5.755 mol)をゆっくり添加した。固体を添加すると、この溶液は吸熱溶解に起因して冷えた。この溶液を穏やかに加熱し、添加の間に25 の内部温度を維持した。アミノグアニジンピカーボネートの添加が完了して10分後、濃硝酸(6.8 mL)を慎重に添加した。この溶液を104 - 108 (穏やかな還流)の内部温度に22時間加熱した。加熱を止め、そしてこの溶液を攪拌により冷却した。~81 の内部温度で、固体が結晶化を始めた。内部温度がちょうど80 以下になった後、エタノール(無水, 375 mL)をゆっくりこの混合物に添加した。内温が~68 に冷えた後、冷却を氷/水浴の使用により加速した。室温以下の冷却後、この溶液は非常に粘性となるが、常に攪拌可能のままであった。このスラリーをT<10 で2時間攪拌し、次いで濾過し、そしてこの固体をエタノールで濾過した(900 mL冷、次いで250 mL室温)。この固体を終夜、真空オーブンで(~25 mmHg, 45 - 50)乾燥し、グリコール酸塩として(5 - アミノ - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル)メタノール815.80 g (75%)を得た。¹H (300 MHz, d₆ - DMSO): 3.90 (s, 2), 4.24 (s, 2)。

【 0 7 3 2】

実施例(C2): (5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メタノールの製造

【化 5 4 6】

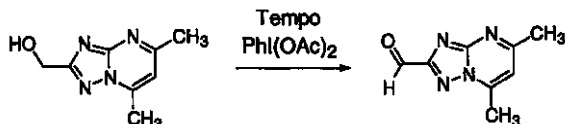


10L反応装置に、HOAc (4.7 L)、2,4 - ペンタジオン(543 mL, 5.29 mol)、および(5 - アミノ - 1H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル)メタノール (944 g, 4.96 mol)のグリコール酸塩を充填した。この混合物を溶液が均一になるまで100 に加熱した。100 になった後、この溶液はほぼ均一になった。100 の時間は~15 - 30分間であろう。この後、溶液が濁ったままの場合、加熱を中止すべきである。生じた溶液を周囲温度に冷却し。そしてMTBE (16 L)を添加し、そして混合物を30分間攪拌した。この混合物を14" Buchnerに通して濾過し、MTBE (7 L)で濾過し、そして50 で、真空オーブンにおいて終夜乾燥させ、白色固体として(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メタノールを得た518 g (59%)。この濾液はかなりの生成物を含み、そこでセカンド・クロップを、MTBE濾液を22L反応装置に充填し、そして0 に冷却することにより単離した。MTBE (8 L)を添加し、そして2時間攪拌した。生じたスラリーを濾過し、そして乾燥させ、灰色固体として追加の(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メタノール173.7 g (20%)を得た。両方のクロップを次に用いた。¹H NMR (300 MHz, d₆ - DMSO): 2.57 (s, 3), 2.71 (d, 3, J=0.8), 4.63 (uneven d, 2, J=5.7), 5.49 (t, 1, J=6.2), 7.13 (d, 1, J=0.8)。

【 0 7 3 3】

実施例(C3): 5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒドの製造

【化 5 4 7】



10 L反応装置に、順次CH₂Cl₂ (5.1 L)、(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メタノール (680 g, 3.816 mol)、およびヨードベンゼンジアセテート (1352 g, 4.197 mol)を装填した。ヨードベンゼンジアセテートが溶解すると、有意な吸熱があった(典型的には15 - 16 まで下がる)。ジャケットを23 に設定した。この混合物を周囲温度に温め、そしてTempo (2,2,6,6 - テトラメチル - 1 - ピペリジニルオキシ、
フリーラジカル、43.75 g, 0.28 mol)を一度の充填で添加した。反応物を出発アルコールがHPLCにより5%になるまで攪拌した。出発物質が約 ~ 5%未満になるよう調整されると、過酸化生成物が観察され始める。この反応をさらに完了するまで進め、所望の生成物の全体の減少した収率をもたらす。この反応について、所望の反応の完了は2.75時間で達する。次いで、MTBE (5.1 L)を反応装置にゆっくり装填し、生成物を沈殿させ、そしてスラリーをさらに30分間攪拌した。この混合物を濾過し、1:1 DCM/MTBE (2 x 1L)で2回洗浄し、そして真空オープンで終夜、50 で乾燥させ、オフホワイト固体として5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒド500.3 g (74%)を得た。¹H NMR (300 MHz, d₆ - DMSO): 2.64 (s, 3), 2.78 (d, 3, J=0.8), 7.36 (d, 1, J=0.9), 10.13 (s, 1).

【 0 7 3 4】

実施例(C4): 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル
工程A: 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリルの製造

5 - L, 3 - 頸フラスコに、連続して、ナトリウムシアニド (342.19 g, 6.982 mol)、Bu₄NBr (49.29 g, 0.1529 mol)、水(800 ml)およびCH₂Cl₂ (800 mL)を充填した。溶解後、この溶液を10 に冷却した。別個の容器において、CH₂Cl₂ (320 mL)を4 - ブロモ - 2 - フルオロ臭化ベンジル (1628.87 g, 6.080 mol)に添加し、そしてこの混合物を攪拌し、そして溶解するまで室温に加熱した。4 - ブロモ - 2 - フルオロ臭化ベンジル/CH₂Cl₂溶液を追加の漏斗に充填し、そして攪拌したシアニド溶液にゆっくり添加し、反応の発熱を制御して、25 - 30 の内部温度に維持した。添加の完了後、アリコートを除去し、そしてHPLCにより分析し、生成物: 出発物質2.2:1の比を示した。浴温を室温に調整し、そして反応物をさらに19時間攪拌した。HPLC分析は検出可能な出発物質を示さなかった。この溶液を分液漏斗に添加し、そして下方の水層を除去した。有機相に、1% NaHCO₃の水溶液 (水800 mL中8 g NaHCO₃)およびイソプロピルエーテル(IPE, 1600 ml)を添加し、そして相を十分混合した。今、この水相は最上層である。この層を分離し、そして下方の有機相を分液漏斗に添加して戻し、そして再度1% NaHCO₃水溶液 (800 mL)で抽出した。この相を分離し、そして有機層を蒸留のために設定した5 - L, 3 - 頸フラスコに添加した。この溶液を ~ 1.6 Lの内部容量に下げて大気圧で蒸留した。この溶液に、IPE (800 ml)を添加し、そして蒸留を内部容量が ~ 1.5 Lになるまで続けた。追加のIPE (500 mL)を添加し、そしてこの溶液を1.6 Lの内部容量まで下げて蒸留した。溶媒の置換が完了した後、溶液をかけて29
まで2時間冷やし、次いで結晶種2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリルを入れると、36 まで発熱した。この溶液を終夜よく攪拌して冷やした。次いで、このスラリーを氷/水浴において、内部温度<10 まで1.5時間冷やした。この冷たいスラリーを濾過し、そして固体を冷イソプロピルエーテル(2 x 250 mL, <5)で濾過した。この固体を真空下 (加熱なし、固体融解 <40)、乾燥し、HPLCにより99.8%純度で、オフホワイト結晶固体として生成物1104.80 g (85%)を得た。¹H NMR of (300 MHz, CDCl₃): 3.64 (s, 2), 7.27 - 7.42 (m, 3).

【 0 7 3 5】

工程B:

【化 5 4 8】



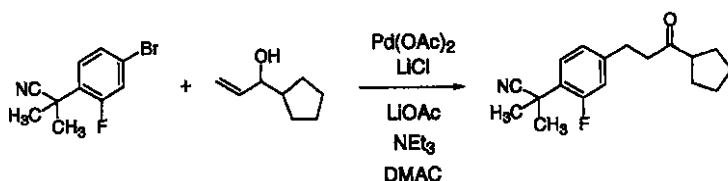
2-L, 3-頸フラスコを(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アセトニトリル(100.91 g, 0.4715 mol)、MeOTs (156 mL g, 1.034 mol)、DMF (400 ml)およびTHF (400 mL)で充填した。ヘッドスペースを窒素でパージし、そしてこの溶液を -10 に冷却した。NaOtBu (96.58 g, 1.005 mol)を4等分に分割し、これを別個に反応物に添加し、発熱を制御した。第4の最後の充填の5分後に、アリコートを除去し、そしてHPLCにより分析し、反応の完了を確認した。冷浴を除去し、そして反応物を冷却しないで撹拌した(内部温度 = 4)。次いで、フラスコをDABCO (13.02 g, 0.116 mol)で充填し、残ったMeOTsを消費した。30分後、アリコートを除去し、そしてHPLCにより分析し、検出可能なMeOTsを示さなかった。このフラスコをH₂O (400 mL)およびヘキサン (400 ml)により充填し、そして混合物を分液漏斗に添加した。この相を十分混合し、次いで分離した。この水相を分液漏斗に再充填し、そしてヘキサン (200 mL)で再抽出した。最初の2回の抽出からの有機相を合わせ、そして分液漏斗に移して戻し、そしてH₂O (200 mL)で2回洗浄した。この相を分離し、そして有機層を蒸留のためにセットした2-L, 3-頸フラスコに添加した。この溶液を、顕著な溶媒蒸留が起こらなくなるまで真空蒸留した(約50 の内部温度で400 torr)。この溶液のアリコートを除去し、そして¹H NMRにより分析し、存在する溶媒の量を記録した。生成物の溶液を終夜保持し、そして次工程において更に処理することなく使用した。

HPLCモニターのために、アリコートを回収し、そしてCH₃CN/H₂O (70:30)中に溶解した。HPLC条件: Kromasil C4 カラム、5 μm、4.6x150mm、40 カラムチャンバ、流速= 1.0 mL/分、70% CH₃CN/30% 水性(1.0mL 1L H₂O中70% HClO₄) 定組成。記録した割合は215 nmである。保持時間: 出発物質 = 2.7分, 生成物 = 3.3分, MeOTs = 2.5分, モノアルキル化生成物 = 3.1分間。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 6.90 - 7.00 (m, 2), 7.33 - 7.39 (m, 1)

【 0 7 3 6】

実施例(C5): 2-[4-(3-シクロペンチル-3-オキソプロピル)-2-フルオロフェニル]-2-メチルプロパンニトリルの製造

【化 5 4 9】



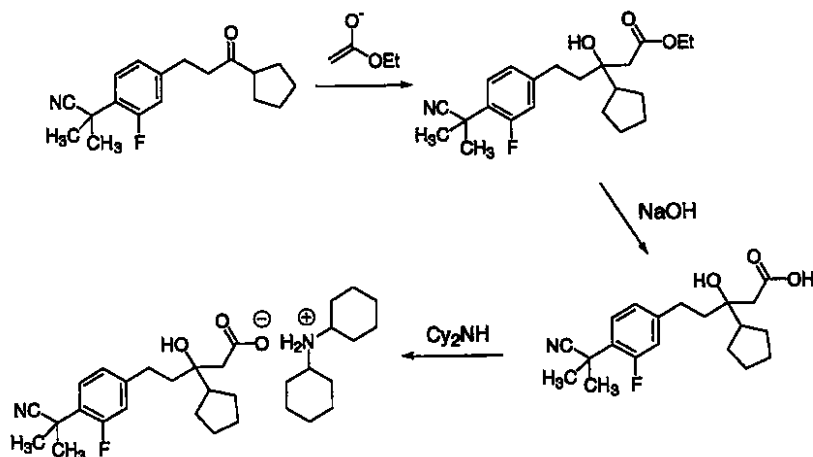
2-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-2-メチルプロパンニトリル (114.14 g, 0.4715 mol)を含む窒素でパージされた2-L, 3-頸フラスコを、連続してLiCl (39.62 g, 0.9347 mol)、LiOAc (15.41 g, 0.2334 mol)、DMAC (283 mL)、およびH₂O (28.3 mL)で充填した(撹拌しながら)。次いで、この溶液をN₂で1時間パージした(表面下)。次いで、フラスコを1-シクロペンチル-プロパ-2-エン-1-オール (73.70 g, 0.5808 mol)、Et₃N (6.5 mL, 0.0466 mol, 添加される合計の10%)、およびPd(OAc)₂ (5.2487 g, 0.0234 mol)で充填し、引き続き表面化を慎重にパージした。反応物を75 に加熱した。内部温度が60 に達すると、反応は発熱し得る。合計20分間かけ、反応物を75 に加熱した。内部温度が60 に達して15分間後、アリコートを除去し、そしてHPLCにより分析し、出発物質: 生成物3:1比を示した。この時点で、第2の添加、NEt₃ (13.0 mL, 0.0933 mol, 添加される合計の20%)をこの反応物に添加した。TEAの各添加はさらなる発熱を起こした。第2のNEt₃の添加の20分後、アリコートを除去し、そしてHPLCにより分析し、出発物質: 生成物2:1比を示した。10分後、NEt₃ (46.0 mL, 0.3300 mol, 添加される合計の70%)の第3

のポーシオンを反応物に添加した。最後の NEt_3 の添加の35分後、アリコートを除去し、そしてHPLCにより分析し、生成物：出発物質>70:1比を示した。反応物を30分間以上加熱し、次いで15分かけて<30 に冷やした。このフラスコを H_2O (500mL)、MTBE (500mL)、DARC 0 (28.5 g)、およびセライト(28.5 g)で充填した。この溶液を2時間十分攪拌し、次いでセライトのケーキにより濾過した(4" プフナー漏斗でパックされた28.5 g)。セライトによる2層のこの濾過はゆっくりであり、そして真空により、有機溶媒の大部分を蒸発させた。このケーキをMTBE (250mL、引き続き125 mL)で洗浄した。この濾液をMTBE (200 mL)のさらなるポーシオンにより分液漏斗に添加し、相を十分混合し、そして下方の水層を除去した。有機相を H_2O (200mL)で抽出し、そして相を十分混合した。この下方の水層を除去した。有機層を5% $\text{NaCl}/\text{H}_2\text{O}$ 溶液 (200mL)で抽出した。この相を分離し、そして有機層を1L, 3 - 頸フラスコに添加した。この溶液を常圧蒸留により濃縮し、内部容量を~2ポリリウムにした。還流以下で冷却後、アリコートを除去し、そしてK - F滴定により分析し、0.35% H_2O を示した。MTBE (150 mL)の追加の部分を追加し、そして蒸留を、内部容量が再度~2ポリリウムになるまで続けた。還流以下に冷却後、アリコートを除去し、そしてK - F滴定により分析し、0.14% H_2O を示した。この溶液を窒素下で冷却し、そして終夜、室温で保持した。この溶液を更に処理することなしに次の反応に直接用いた。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): 1.52 - 1.72 (m, 9), 1.77 (s, 6), 2.73 - 2.92 (m, 4), 6.90 - 7.00 (m, 1), 7.33 - 7.39 (m, 1)

【 0 7 3 7 】

実施例(C6): 5 - [4 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - 3 - フルオロフェニル] - 3 - シクロペンチル - 3 - ヒドロキシペンタン酸ジシクロヘキシルアミン塩の製造

【 化 5 5 0 】



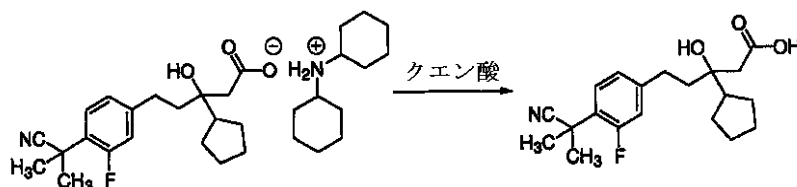
3 - L, 3 - 頸フラスコにLiHMDS (THF中の1.0 M, 750mL, 0.75 mol)を装填し、そして窒素でパージした。このフラスコを - 34 に冷却した。次いで、追加の漏斗をEtOAc (74 mL, 0.7576 mol)で充填し、そしてこの試薬をゆっくり反応容器に添加した。EtOAcの添加の完了後、別の追加の漏斗を2 - [4 - (3 - シクロペンチル - 3 - オキソプロピル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル溶液 (前の反応からの粗製MTBE溶液, 理論量 1 35.49 g, 0.4715 mol)で装填し、そしてTHF (無水, 20 mL)でリンスした。このケトン溶液を反応フラスコに添加した。添加の完了の5分後、アリコートを除去し、そしてHPLCにより分析し、1% 2 - [4 - (3 - シクロペンチル - 3 - オキソプロピル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリルを示した。ケトンの添加の完了の10分後、浴を0 に取り替えた。内部温度が - 10 に温まってから、1M NaOH (860 mL)をゆっくり添加した。NaOH溶液の添加の完了後、反応物を50 に加熱した。21時間後、アリコートを最上層から除去し、そしてHPLCにより分析したが、検出可能なエチル5 - [4 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - 3 - フルオロフェニル] - 3 - シクロペンチル - 3 - ヒドロキシペンタノエートを示さなかった。この反応溶液を30 以下に冷やし、そしてMTBE (1265 mL)を含む分液漏斗に添加した。この相を十分混合し、そして分離した。水相のアリコートをHPLCにより分析し

たが、有意な生成物を確認せず、そしてこの層を捨てた。水(1265 mL)を添加し、そして相を十分混合し、そして分離した。有機相のアリコートはHPLCにより分析し、この層中にほとんど生成物を確認できず、そして有機相を捨てた。この水相をフラスコに添加した。水性濃HCl (~49 mL)をこの水相に添加し、pH = 2にした。この混合物をIPE (1265 ml)と共に分液漏斗に添加してもどし、そして十分混合した。水相のアリコートは有意な生成物を確認せず、そしてこの層を捨てた。有機層を乾燥し(MgSO₄, 25 g)、濾過し、そしてケーキをIPE (200 mL)で濾過した。この溶液をK-F滴定により分析し、含水量0.93%を示した。この溶液を3-L, 3-頸フラスコに充填し。よく撹拌しながら、ジシクロヘキシルアミン (188 mL, 0.9446 mol)を添加した。このアミンの添加は28 までの発熱を起こした。10分後、有意な固体を観察した。この溶液を室温で2.5時間撹拌した。この溶液を0 の浴で冷やし、内部温度を2時間、5 以下にした。このスラリーを濾過し、そして固体を冷えた(5) IPE (250 mL)で濾過した。この固体を乾燥し、白色粉末として5-[4-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-フルオロフェニル]-3-シクロペンチル-3-ヒドロキシペンタン酸ジシクロヘキシルアミン塩189.68 gを得た。この固体はHPLCにより98.4%純度を有し、そして¹H NMRにより混じりけがなかった。

【0738】

実施例(C7): 5-[4-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-フルオロフェニル]-3-シクロペンチル-3-ヒドロキシペンタン酸の製造

【化551】

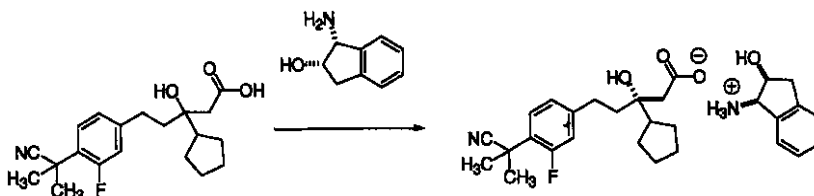


3-L, 3-頸フラスコに5-[4-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-フルオロフェニル]-3-シクロペンチル-3-ヒドロキシペンタン酸ジシクロヘキシルアミン塩 (166.0 g, 0.314モル)およびMTBE (1.7 L)を装填した。このスラリーを22 で撹拌し、そして10%水性クエン酸を添加した。この混合物を45分間撹拌した。この混合物を分液漏斗に添加し、そして下方の水相を除去した。有機溶液をH₂O (50 mL)で洗浄し、そして2-L, 3-頸フラスコに入れた。この溶液を大気圧下で~2.5ボリュームに蒸留し、蒸留温度は約52 で始め、そして~56 で安定化した。5-[4-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-フルオロフェニル]-3-シクロペンチル-3-ヒドロキシペンタン酸(理論上0.314 mol)の溶液を次の工程に直接用いた。

【0739】

実施例(C8): (1R,2S) - (+) - シス - 1 - アミノ - 2 - インダノール塩 of (3R) - 5 - [4 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - 3 - フルオロフェニル] - 3 - シクロペンチル - 3 - ヒドロキシペンタン酸の製造

【化552】



2-L, 3-頸フラスコに(1R,2S) - (+) - シス - 1 - アミノ - 2 - インダノール (23.40 g, 0.157モル)およびTHF (580 mL)を装填した。この混合物を撹拌し、そして50 に加熱し、この時点で均一溶液を観察した。加熱した溶液に、内部温度が47 より上に維持されるような速さで5-[4-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-フルオロフェニル]-3-シクロペンチル-3-ヒドロキシペンタン酸(MTBE中109.10 g, 0.314モル, 425 mL全容量)の溶液を

添加した。添加の完了後、内部温度が47℃より上に維持されるような速さでMTBE (350 mL) を添加した。撹拌した混合物にMTBEの第2の部分の添加完了後すぐに結晶種を入れた(結晶化が混合物に結晶種を入れてすぐ進行した)。結晶種を入れた後、加熱を中止し、そしてこの混合物を徐々に室温に冷やした。この混合物を17時間、21℃で撹拌した。この混合物を濾過し、そしてこの固体を1:1 MTBE/THF (190 mL)で濾過した。この固体を真空オーブンで(〜25 mmHg, 50℃)、25時間乾燥し、オフホワイト結晶固体として(3R)-5-[4-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-フルオロフェニル]-3-シクロペンチル-3-ヒドロキシペンタン酸の(1R,2S)-(+) -シス-1-アミノ-2-インダノール塩66.10 g (42%)を得た(収率は、ジアステレオマー的に純粋な塩について50%の最大収率の85%の回収を示した)。この酸のキラルHPLC分析はこの生成物が96% eeであることを示した。

10

(3R)-5-[4-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-フルオロフェニル]-3-シクロペンチル-3-ヒドロキシペンタン酸の(1R,2S)-(+) -シス-1-アミノ-2-インダノール塩の再結晶化: 3-L, 3-頸フラスコを(3R)-5-[4-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-フルオロフェニル]-3-シクロペンチル-3-ヒドロキシペンタン酸の(1R,2S)-(+) -シス-1-アミノ-2-インダノール塩 (65.40 g, 0.132モル)およびIPA (1.7 L)で充填した。このスラリーを撹拌し、そして全ての固体が溶解するまで80℃に加熱した。80℃で、溶液に(3R)-5-[4-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-フルオロフェニル]-3-シクロペンチル-3-ヒドロキシペンタン酸の(1R,2S)-(+) -シス-1-アミノ-2-インダノール塩の結晶種を入れた。75℃で、溶液に再度結晶種を入れ、この時点で実質的な結晶化が起こり始めた。撹拌した混合物を室温に冷やし、そして22時間粒状化した。次いで、この混合物を濾過し、そして固体をIPA (60 mL)で濾過した。この固体を真空オーブン(〜25 mmHg, 50℃)で48時間乾燥し、白色結晶固体として生成物60.13 g (92%)を得た。酸のキラルHPLC分析は99% eeの生成物を示した。

20

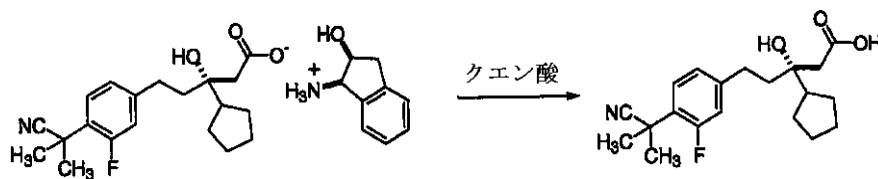
e.e.の測定のために、この固体をCH₃CN/H₂O (70/30)中に溶解した。HPLC条件: Chiralcel OJ-RH カラム, 5 μm, 4.6 x 150 mm, 30℃ カラムチャンバ, 流速= 0.8 mL/分, 55% H₂O (0.1% TFA)/45% CH₃CN (0.1% TFA)。記録した割合は205 nmにおいてである。保持時間: (1R,2S)-(+) -シス-1-アミノ-2-インダノール = 2.2~2.4分; (3R)-5-[4-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-フルオロフェニル]-3-シクロペンチル-3-ヒドロキシペンタン酸 = 6.4 分; 所望しないエナンチオマー = 7.1分間。濾液のキラルHPLCは所望しないエナンチオマー: 所望のエナンチオマー = 5:1 混合物を示した。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): 1.36 - 1.62 (m, 8), 1.62 - 1.74 (m, 2), 1.70 (s, 6), 1.90 - 2.04 (m, 1), 2.17 (1, d, J = 15.3), 2.23 (1, d, J = 15.3), 2.58 - 2.68 (m, 2), 2.89 (dd, 1, J = 3.3, 16.2), 3.07 (dd, 1, J = 5.8, 16.2), 4.39 (d, 1, J = 5.5), 4.52 (dt, 1, J = 3.3, 5.6), 7.03 - 7.47 (m, 7)。

30

【0740】

実施例(C9): (3R)-5-[4-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-フルオロフェニル]-3-シクロペンチル-3-ヒドロキシペンタン酸の製造

【化553】



40

2-L, 3-頸フラスコに(3R)-5-[4-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-フルオロフェニル]-3-シクロペンチル-3-ヒドロキシペンタン酸の(1R,2S)-(+) -シス-1-アミノ-2-インダノール塩 (59.00 g, 0.119モル)およびMTBEを装填した。この混合物を室温で撹拌し、そして10%水性クエン酸溶液を添加した。3時間撹拌後(固体がまだある場合、追加の混合時間を必要とし得る)、この混合物を、反応装置のMTBEのリンス(50 mL)を伴って、分液漏斗に添加し、そして下方の水層を除去した。有機相をH₂O (20 mL)で洗浄した。(3R)-5-[4-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-フルオロフェニル]-3-シクロペン

50

チル - 3 - ヒドロキシペンタン酸を含む有機相はHPLCにより>99%純度であった。この湿潤有機溶液を1 - L, 3 - 頸フラスコに入れ、そしてこの溶液を大気圧下で蒸留し、H₂Oを除去した(出発容量 = 785 mL; 蒸留後の容量 = 170 mL)。この溶液を濾過し、そして250 mL追加の漏斗に充填した。この溶液を次の工程に直接用いた。

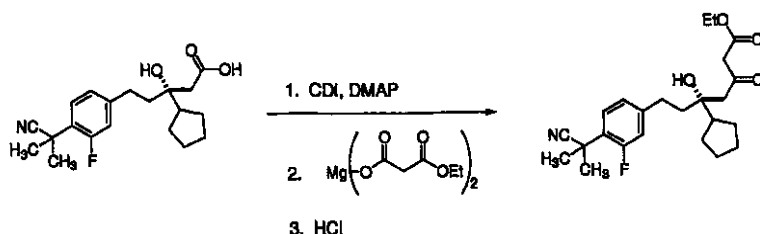
水相および有機相のHPLC分析: アリコート回収し、そしてCH₃CN/H₂O (70/30)中に溶解した。HPLC条件: Kromasil C4 カラム, 5 μm, 4.6 x 150 mm, 40 カラムチャンバ, 流速= 1.0 mL/分, 70% CH₃CN/30% 水性(1.0 mL 1 L H₂O中の70% HClO₄)定組成。記録した割合は215 nmにおいてである。保持時間: (3R) - 5 - [4 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - 3 - フルオロフェニル] - 3 - シクロペンチル - 3 - ヒドロキシペンタン酸= 2.7分間。

【0741】

10

実施例(C10): エチル(5R) - 7 - [4 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - 3 - フルオロフェニル] - 5 - シクロペンチル - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘプタノエートの製造

【化554】



20

1 - L, 3 - 頸フラスコをCDI (29.00 g, 0.179モル)、DMAP (733 mg, 0.006モル)、およびMTBE (70 mL) (注記1, 2)を装填した。(3R) - 5 - [4 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - 3 - フルオロフェニル] - 3 - シクロペンチル - 3 - ヒドロキシペンタン酸(41.28 g, 0.119モル, 170 mL)のMTBE溶液を30分の時間をかけて撹拌した混合物に添加した。この追加の漏斗をTHF (5 mL)でリンスし、そしてこのリンスをこの反応混合物に添加した。この混合物を30分間撹拌し、そしてアリコート除去し、そしてHPLCにより分析した。アシル - イミダゾール生成が完了するとすぐ、この溶液を500 mL追加の漏斗に添加した。別個の1 - L, 3 - 頸フラスコをエチルマグネシウムマロネート (51.30 g, 0.179モル)およびTHF (100 mL)で充填した(この固体は40 °まで温めた後でさえ、THF中に溶解しなかった)。撹拌した混合物を40 °に加熱し、そしてこのアシル - イミダゾール溶液をゆっくりこの混合物に添加した。撹拌を40 °で続け、そしてアリコートを定期的に除去し、そして完了のためにHPLCにより分析した。反応が完了した後、加熱を中止し、そしてこの溶液を室温に冷ました。この溶液をIPE (200 mL)および1 N HCl (360 mL)で希釈し、この混合物を15分間撹拌し、そして相を分離した。有機相をH₂O (10 mL)で抽出し、この相を分離し、そして有機層を1 - L, 3 - 頸フラスコに添加した。この溶液を最小限の~3.3ボリュウムに蒸留し、H₂Oを除去した(蒸留温度は共沸蒸留の間48 °であり、そして蒸留は蒸留温度が~50 °で安定した後、終わらせた)。この溶液を次の工程に直接用いた。

30

反応のHPLCモニタリングのために、アリコートを回収し、そしてCH₃CN/H₂O (70/30)中に溶解した。HPLC条件: Kromasil C4 カラム, 5 μm, 4.6 x 150 mm, 40 カラムチャンバ, 流速= 1.0 mL/分, 70% CH₃CN/30% 水性(1.0 mL 1 L H₂O中70% HClO₄)定組成。記録した割合は215 nmにおいてである。保持時間: イミダゾール= 1.4分, アシル - イミダゾール= 2.2分, 生成物による無水物 = 2.4分, エチル(5R) - 7 - [4 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - 3 - フルオロフェニル] - 5 - シクロペンチル - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘプタノエート = 2.7分間。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.29 (t, 3, J = 7.2), 1.40 - 1.55 (m, 3), 1.57 - 1.72 (m, 6), 1.86 (m, 6), 2.12 (m, 1), 2.65 (m, 2), 2.82 (d, 1, J = 5.1), 3.66 (m, 2), 3.76 (m, 3), 4.22 (q, 2, J = 7.2), 6.97 (m, 2), 7.38 (app. t, 1, J = 8.1)。

40

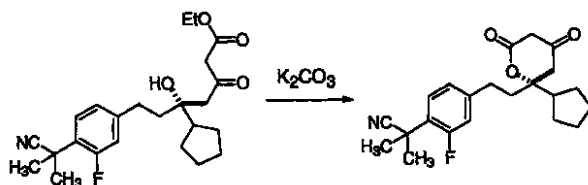
【0742】

実施例(C11): 2 - (4 - {2 - [(2R) - 2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル]エチル} - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリルの製

50

造

【化 5 5 5】



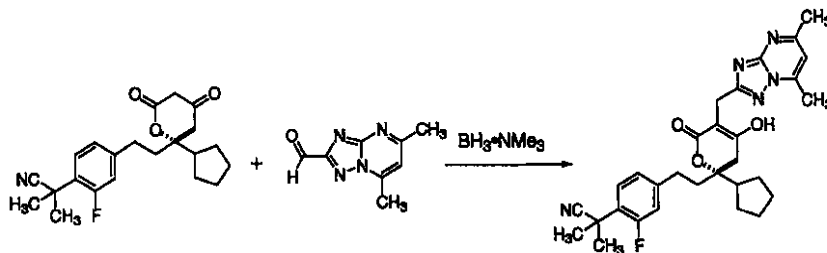
1 - L, 3 - 頸フラスコ中のエチル(5R) - 7 - [4 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - 3 - フルオロフェニル] - 5 - シクロペンチル - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘプタノエート (49.6 g, 0.1188 mol, 135 mL全容量)の溶液にMeOH (120 mL)およびK₂CO₃ (25.00 g, 0.1809 mol)を加え、そして攪拌した混合物を4時間、50 °Cに加熱した。アリコート除去し、そしてHPLCにより分析し、そしてこの反応が99%を超えて完了していることを示した。この溶液を室温に冷却し、そしてIPE (50 mL)およびH₂O (200 mL)を充填した。この混合物を5分間攪拌し、そして2 L 分液漏斗に入れ、相を分離した。この反応管をH₂O (10 mL)でリンスし、そしてリンスを分液漏斗に添加した。この相を分離し、そして生成物を含む水相をIPE (20 mL)で抽出した。この層を分離し、そして水相を漏斗に添加して戻した。水相に、2 - Me - THF (300 mL)、MTBE (100 mL)、および1M HCl (~360 mL)を添加し、この水相のpHを~4.75にした。この相を十分混合し、そして水相を除去した。有機相をH₂O (20 mL)で洗浄し、次いで500 - mL, 3 - 頸フラスコに入れた。この溶液を常圧蒸留により濃縮し、~3.3ボリュームとした。(共沸の間の蒸留温度は38 °Cで開始し、次いで48 °Cに上げ、そして最終的に57 °Cに安定化させた)。この溶液を25 °Cに冷却し、そしてアリコートをKar l - Fischer滴定により分析した。次いで、この溶液を55 °Cに再加熱し、そしてヘプタン (50 mL)を、内部温度が53 °Cを超えて維持される速度で添加した(内部温度が50 °C未満の場合のヘプタンの添加は、オイリングを生じた)。次いで、この溶液に、固体2 - (4 - {2 - [(2R) - 2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル]エチル} - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリルの結晶種を入れ、引き続きヘプタン (250 mL)を添加した。攪拌した混合物を徐々に室温に冷やした。15分間、室温で攪拌した後、混合物を濾過し、そして固体を1:1 IPE/ヘプタン (75 mL)で濾過した。固体を乾燥し、粒状結晶として2 - (4 - {2 - [(2R) - 2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル]エチル} - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル30.92 g (70%)を得た。この固体を真空オーブン (~25 mmHg, 50 °C)で、20時間乾燥し、そしてHPLC分析により>98%純度であることが測定された。

HPLC条件: アリコートを回収し、そしてCH₃CN/H₂O (80/20)中に溶解した。HPLC条件: K romasil C4 カラム, 5 μm, 4.6 x 150 mm, 40 °Cカラムチャンバ, 流速= 1.0 mL/分, 80% CH₃CN/20%水性(1.0 mL 70% HClO₄ in 1 L H₂O) 定組成。記録した割合は215 nmにおいてである。保持時間: 2 - (4 - {2 - [(2R) - 2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル]エチル} - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパンニトリル = 2.2分, エチル(5R) - 7 - [4 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - 3 - フルオロフェニル] - 5 - シクロペンチル - 5 - ヒドロキシ - 3 - オキソヘプタノエート = 2.7分, 副生成物 1 = 2.8分, 副生成物 2 = 2.9分, 副生成物 3 = 3.1分間。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.46 - 1.73 (m, 7), 1.77 (s, 7), 1.91 (m, 2), 2.27 (m, 1), 2.68 (t, 2, J = 7.8), 2.77 (s, 2), 3.43 (d, 2, J = 1.4), 6.92 (m, 2), 7.39 (app. t, 1, J = 8.2)。

【 0 7 4 3】

実施例(C12): 2 - [4 - (2 - { (2R) - 2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリルの製造

【化 5 5 6】



1 - L, 3 - 頸フラスコに、順次2 - (4 - {2 - [(2R) - 2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソ
 テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル]エチル} - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロ
 パンニトリル (30.01 g, 0.0808モル)、およびIPA (150 mL)を装填した。N₂でパージ後、
 フラスコをBH₃・NMe₃ (8.27 g, 0.113モル)および5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5
 - a]ピリミジン - 2 - カルボアルデヒド (21.37 g, 0.121モル)を装填した。15分後、アリ
 コートを除去し、そしてHPLCにより分析した(典型的には、この出発物質はクエンチ前は5
 - 8%の範囲である)。フラスコにイソプロピルアセテート(IPAc, 150 mL)および1M HCl (
 150 mL)を装填した。30分後、アリコートを除去し、そしてHPLCにより分析し、ホウ素の
 分解を確認した。この反応物を分液漏斗に移し、そして水相を除去した。有機相をH₂O (1
 50 mL)で抽出し、そして下方の水層を除去した。有機層を蒸留のためにセットされた500
 mL, 3 - 頸フラスコに添加した。この溶液を最小限レベルの5ボリュウムに蒸留し、IPAc (
 100 mL)を添加し、そして蒸留を続けた。この過程を繰り返し、溶液からIPAを除去し、そ
 して蒸留を続け、5ボリュウムを得た。(蒸留は、蒸留ヘッド(distillation head)が約8
 6 - 89 の安定した温度を維持したとき、蒸留が完了したと判断した)。この溶液をゆっく
 り室温に冷やし、そして終夜撹拌した。この混合物を濾過し、そしてこの固体をIPAc (2
 x 25 mL)で洗浄した。この固体をIPAc (150 mL)およびIPA (150 mL)入れた1 - L, 3 - 頸フ
 ラスコに移し、そして50 に加熱した。この溶液を30 の内部温度に冷却し、そして0.45
 μm膜フィルターに通して濾過した。このフラスコをIPAc/IPA 混合物 (1:1, 100 mL)で
 濾過した。この濾液を蒸留のためにセットした500 mL, 3 - 頸フラスコに入れた。この溶
 液を最小限レベルの5ボリュウムに蒸留し、次いで、IPAc (100 mL)を充填し、そして蒸留
 を続けた。この過程を繰り返し、溶液からIPAを除去し、そして蒸留を続け、5ボリュウム
 を得た。(蒸留は、蒸留ヘッド(distillation head)が約86 - 89 の安定した温度を維持
 したとき、蒸留が完了したと判断した)。この溶液をゆっくり室温に冷やし、そして終夜
 撹拌した。この混合物を濾過し、そしてこの固体をIPAc (2 x 25 mL)で洗浄し、そして真
 空オーブンで終夜乾燥させた(25 mmHg, 50)。乾燥固体をH₂O (500 mL HPLCグレード)を
 含むフラスコに充填し、75 に加熱し、そして16時間よく撹拌した。このスラリーを冷却
 し、ポリクロスにより濾過し、そして固体をH₂O (2 x 100 mL)で洗浄し、そして真空オー
 ブンで終夜乾燥させ(25 mmHg, 50)、白色結晶固体として2 - [4 - (2 - { (2R) - 2 - シク
 ロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチ
 ル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 -
 フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル23.58 g (55%)を得た。

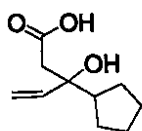
HPLCモニターのために、アリコートを回収し、そしてCH₃CN/H₂O (70:30)中に溶解した
 。HPLC条件: Kromasil C4 カラム, 5 μm, 4.6x150mm, 40 カラムチャンバ, 流速= 1.0 mL
 /分, 70% CH₃CN/30% 水性(1.0mL 70% HClO₄ in 1L H₂O) 定組成。記録した割合は215
 nmにおいてである。保持時間: 2 - (4 - {2 - [(2R) - 2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソ
 テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル]エチル} - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロ
 パンニトリル = 2.67分, 5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - カル
 ボアルデヒド = 1.5分, 2 - [4 - (2 - { (2R) - 2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1
 ,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,
 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパ
 ンニトリル = 2.3分, ホウ素/pdt. 錯体 = 2.6分

この生成物は、キラルHPLC分析により検出可能なエナンチオマーを含まなかった。e.e.の測定のために、この固体をCH₃CN/H₂O (70/30)中に溶解した。HPLC条件: Chiralcel OJ - RH カラム, 5 μm, 4.6 x 150 mm, 30 カラムチャンバ, 流速= 0.8 mL/分, 55% H₂O (0.1% TFA)/45% CH₃CN (0.1% TFA)。記録した割合は205 nmにおいてである。保持時間: 所望しないエナンチオマー= 6.3分, 2 - [4 - (2 - { (2R) - 2 - シクロペンチル - 5 - [(5, 7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル) - 2 - フルオロフェニル] - 2 - メチルプロパンニトリル = 7.3分間。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): 1.32 - 1.83 (m, 8), 1.80 (s, 6), 1.99 - 2.08 (m, 2), 2.33 - 2.48 (m, 1), 2.58 (d, 1, J = 17.7), 2.63 - 2.76 (m, 2), 2.71 (s, 3), 2.82 (d, 1, J = 17.7), 2.83 (s, 3), 4.14 (br s, 2), 6.8 7 - 6.98 (m, 3), 7.37 (app t, 1, J = 8.2).

【0744】

実施例C(13): 3 - シクロペンチル - 3 - ヒドロキシペンタ - 4 - エン酸

【化557】

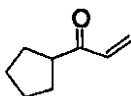


以下の工程2からのエチル3 - シクロペンチル - 3 - ヒドロキシペンタ - 4 - エノエート (22.12 g, 104.34 mmol)をMeOH (100 mL)中に溶解し、そしてH₂O (100 mL)中のNaOH (8.3 5 g)溶液を添加した。反応物を終夜室温で撹拌した。この反応混合物をH₂OとIPEとの間に分配した。水層を4N HClで酸性にし、そしてEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして濃縮し、熱いヘキサンから再結晶化されるオフホワイト固体を得た。(18g, 94%収率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.26 - 1.69 (m, 8H), 1.99 - 2.08 (m, 1H), 2.60 (d, J = 15.6, 1H), 2.68 (d, J = 15.6, 1H), 5.17 - 5.33 (m, 2H), 5.82 - 5.92 (m, 1H). ESIMS (MH⁻): 183.

【0745】

工程1: 1 - シクロペンチル - プロペノン

【化558】



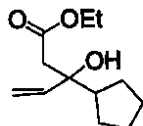
シクロペンタンカルボン酸(15 mL, 138.41 mmol)をCH₂Cl₂ (185 ml)およびDMF (0.25 mL)中に溶解した。反応物を0 に冷却し、そしてシュウ酸クロライド (13.9 mL, 159.19 mmol)をゆっくり添加した。室温で1時間撹拌後、0 に再び冷やし、そしてCH₂Cl₂ (190 mL)中のAlCl₃ (20.30 g, 152.28 mmol)およびビニルトリメチルシラン(21.38 mL, 138.44 mmol)の溶液を、追加の漏斗を介してゆっくり添加した。この反応混合物を10分間撹拌し、次いで氷に注いだ。濃HClを添加し、Al(OH)₃の沈殿物を溶解し、そしてこの層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして黄色油状物に濃縮し、これをさらに精製することなく用いた。

この油状物をCH₃CN (100 mL)に溶解し、トリエチルアミン (24 mL)で処理し、そして5 で1時間撹拌した。この反応混合物を5% KHSO₄ (100 mL)に注ぎ、そして酢酸エチル(3x 100 mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして慎重に濃縮し(揮発性)、黄色油状物を得て、これは粗製のままでさらに精製することなく用いた。(15.7 g, 94%収率)。ESIMS (MH⁻): 125.

【0746】

工程2: エチル3 - シクロペンチル - 3 - ヒドロキシペンタ - 4 - エノエート

【化 5 5 9】



THF (253.23 mL)中のリチウムヘキサメチルジシラジン 1 Mの磁気攪拌溶液を - 78 に冷却した。酢酸エチル(24.74 mL, 253.23 mmol)をゆっくり添加し、そして反応を20分間、上記温度で攪拌した。上記工程1からの 1 - シクロペンチル - プロペノン(40 mL)中に溶解し、そして30分間の時間をかけてカニューレを介してリチウムアニオンに添加した。反応物を - 78 で1時間攪拌した。この反応混合物を1N HClとIPEとの間に分配した。生じた反応混合物の層を分離し、そして有機層をブライン (1 x 10 mL)で洗浄し、次いで Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして真空濃縮した。この粗製残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン中の20% EtOAc)、黄色油状物として所望の生成物を得た(22.12 g, 81%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.25 (t, J = 7.2, 3H), 1.36 - 1.68 (m, 8H), 1.96 - 2.03 (m, 1H), 2.53 (d, J = 15.2, 1H), 2.60 (d, J = 15.2, 1H), 4.13 (q, J = 7.2, 2H), 5.11 - 5.32 (m, 2H), 5.80 - 5.90 (m, 1H). ESIMS (MH⁺): 213.

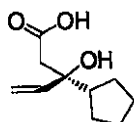
10

【 0 7 4 7】

実施例C(14): (3R) - 3 - シクロペンチル - 3 - ヒドロキシペンタ - 4 - エン酸(エナンチオマー1)

20

【化 5 6 0】



攪拌下、EtOAc (27 mL)中の実施例C(13)からの3 - シクロペンチル - 3 - ヒドロキシペンタ - 4 - エン酸(1 g, 5.43 mmol)の溶液に、EtOAc (13 mmol)中の(S) - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチルアミン* (0.399 g, 2.71 mmol)の溶液を添加した。10分後、白色沈殿物を生成した。この沈殿物を紙上に回収し、そして熱いEtOAcから再結晶化した。この沈殿物をEtOAc (5 mL)と1N HCl (5 mL)との間に分配し、そして有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして油状物に真空濃縮し、これは放置により固化した(0.43 g, 43%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.26 - 1.69 (m, 8H), 1.99 - 2.08 (m, 1H), 2.60 (d, J = 15.6, 1H), 2.68 (d, J = 15.6, 1H), 5.17 - 5.33 (m, 2H), 5.82 - 5.92 (m, 1H). ESIMS (MH⁻): 183. 96% ee, 保持時間 25.02分 (Chiralpack OD - RH, 150 x 4.6 mm, 0.6 mL/分, 15% Bおよび85%緩衝液、30分間)。

30

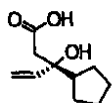
* 分割に適した他のアミンは(S) - (-) - 1 - (2 - ナフチル)エチルアミンおよび(R) - (-) - 1 - (2 - ナフチル)エチルアミンおよび(1R,2S) - (-) - ノルエフェドリンおよび(1S,2R) - (+) - ノルエフェドリンである。

【 0 7 4 8】

実施例C(15): (3S) - 3 - シクロペンチル - 3 - ヒドロキシペンタ - 4 - エン酸(エナンチオマー2)

40

【化 5 6 1】



表題化合物を上記実施例C(14) (エナンチオマー1)と同様に製造したが、ここでは(R) - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチルアミン*をその実施例の(S) - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチルアミンの代わりに用いた。

* 分割に適した他のアミンは(S) - (-) - 1 - (2 - ナフチル)エチルアミンおよび(R) - (-) - 1 - (2 - ナフチル)エチルアミンおよび(1R,2S) - (-) - ノルエフェドリンおよび(1S,2R) - (+) - ノルエフェドリンである。

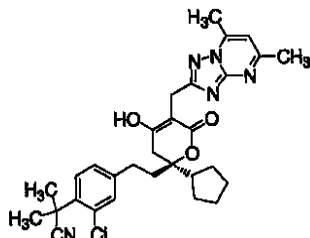
50

-) - 1 - (2 - ナフチル)エチルアミンおよび(1R,2S) - (-) - ノルエフェドリンおよび(1S, 2R) - (+) - ノルエフェドリンである。

【 0 7 4 9 】

実施例C(16): 2 - [2 - クロロ - 4 - (2 - { (2S) - 2 - シクロペンチル - 5 - [(5,7 - ジメチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5 - a]ピリミジン - 2 - イル)メチル] - 4 - ヒドロキシ - 6 - オキシ - 3,6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル}エチル)フェニル] - 2 - メチルプロパニトリル

【 化 5 6 2 】



10

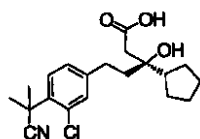
表題化合物を実施例A(1)と同様に製造したが、ここでは以下の工程2からの2 - {2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - エチル] - フェニル} - 2 - メチル - プロピオニトリルをその実施例の6 - シクロペンチル - 6 - [2 - (5 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - プロボキシ - フェニル) - エチル] - ジヒドロ - ピラン - 2,4 - ジオンの代わりに用いた。¹H NMR (400MHz, DMSO - d₆): δ 1.39 - 1.64 (m, 8H), 1.67 (s, 6H), 2.01 - 2.05 (m, 2H), 2.36 - 2.46 (m, 7H), 2.51 - 2.57 (m, 2H), 2.69(d, J = 17 Hz, 2H), 3.61(d, J = 16 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8 Hz, 1H), 10.75 (s, 1H). IR (neat): 2243, 2355 (CN), 1666, 1625, 1543, 1390. MS(ESI): 549 (M+H)⁺. 正回転. HPLC (Chiralpak AS - H, 140 Bar, 2.5 mL/分, 35% MeOH. (12分保持時間).

20

【 0 7 5 0 】

工程1: 5 - [3 - クロロ - 4 - (シアノ - ジメチル - メチル) - フェニル] - 3 - シクロペンチル - 3 - ヒドロキシ - ペンタ - 4 - エン酸

【 化 5 6 3 】



30

DMAC (5 mL)中の実施例B(22)の工程4からの2 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニル) - 2 - メチル - プロピオニトリル (0.61g, 2.34 mmol)、(3R) - 3 - シクロペンチル - 3 - ヒドロキシペンタ - 4 - エン酸(0.43 g, 2.34 mmol, 実施例C(14)、Pd(OAc)₂ (0.01 g, 5 mol %)およびNaOAc (0.24 g, 2.93 mmol)の混合物を90 で終夜加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、そして1N HClとEtOAcとの間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして暗褐色油状物に濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の0% ~ 40% EtOAc)により、明褐色油状物を得た。この油状物をEtOH (10 mL)に溶解し、そしてPd(OH)₂ (0.23 g)で処理した。この混合物を水素のバルーン下で1時間攪拌した。この反応混合物をEtOAcで洗浄するセライトのパッドに通して濾過した。濾液を橙色油状物に濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体として生成物を得た(0.47g, 100%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.4 - 1.72 (m, 10 H), 1.85 (s, 6H), 2.11 - 2.18 (m, 1 H), 2.56 - 2.73 (m, 4 H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1 H). ESIMS (MNa⁺): 364.

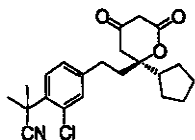
40

【 0 7 5 1 】

工程2: 2 - {2 - クロロ - 4 - [2 - (2 - シクロペンチル - 4,6 - ジオキソ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - エチル] - フェニル} - 2 - メチル - プロピオニトリル

50

【化564】



上記工程1からの5-[3-クロロ-4-(シアノ-ジメチル-メチル)-フェニル]-3-シクロペンチル-3-ヒドロキシ-ペンタ-4-エン酸を、メチルtert-ブチルエチルマロネート (3 mL)中に溶解した。4-DMAP (0.16 g, 0.13 mmol)およびCDI (0.27 g, 1.68 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物をアルゴン下、2時間撹拌した。分離フラスコに入れられたマグネシウム-ビス-モノエチルマロネート (0.74 g, 2.58 mmol)をTHF (3 mL)に懸濁し、そしてこの混合物を42 に加熱した。このアシルイミダゾール溶液をカニユレを介してマロネート混合物に添加し、そして反応物を42 に2時間加熱した。溶媒を真空除去し、残留物を得て、これを1 N HClとEtOAcとの間に分配した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、そして透明油状物に濃縮した(0.56 g, 100%)。

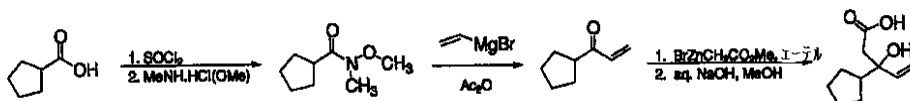
10

この油状物をMeOH/H₂O 1:1 (6 mL)中の0.3 M NaOH溶液に溶解し、そして終夜、室温で撹拌した。この反応混合物をH₂OとIPEとの間に分配した。水層を1N HClで酸性にし、そしてEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、そして濃縮し、生成物を得た(0.45g, 90%収率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.39 - 1.71 (m, 8H), 1.81 - 1.87 (m, 8H), 2.10 - 2.15 (m, 1H), 2.59 - 2.68 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 7.11 (dd, J = 8.1 Hz, 1.8), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H). ESIMS (MH⁺): 388.

20

【0752】

【化565】

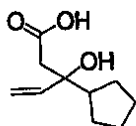


【0753】

実施例C(17): 3-シクロペンチル-3-ヒドロキシペンタ-4-エン酸

30

【化566】



NaOH (水300 mL中30 g, 0.75 mol)の溶液を、メタノール (300 mL)中のメチル3-シクロペンチル-3-ヒドロキシペンタ-4-エノエート (74 g, 0.37 mol, 以下の工程4から)の混合物中に15 で添加した。添加後、この混合物を室温で、終夜撹拌した。メタノールを真空除去し、そしてこの水溶液をEt₂O (200 mL x 2)および酢酸エチル(200 mL x 2)で抽出し、中性不純物を除去した。この水相を4NのHClでpH=2に酸性化し、そしてCH₂Cl₂ (200 mL x 2 + 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、そしてNa₂SO₄上で乾燥させた。蒸発後、得られた粗製化合物をヘキサン(約100 mL)から再結晶化し、純粋な生成物44.3 gを得て、そして粗製物質7 gを回収した。

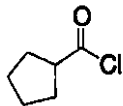
40

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.26 - 1.69 (m, 8H), 1.99 - 2.08 (m, 1H), 2.60 (d, J = 15.6, 1H), 2.68 (d, J = 15.6, 1H), 5.17 - 5.33 (m, 2H), 5.82 - 5.92 (m, 1H). ESIMS (MH⁻): 183.

【0754】

工程1: シクロペンタンカルボニルクロリド

【化 5 6 7】



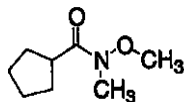
シクロペンタンカルボン酸(100 g)を SOCl_2 (250mL)中に溶解し、そして約3時間、還流加熱した。過剰の SOCl_2 を減圧下、除去した。この酸塩化物を、高真空で蒸留により得た(102 g)。

【 0 7 5 5】

工程2: N - メトキシ - N - メチルシクロペンタンカルボキシアミド

10

【化 5 6 8】



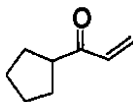
シクロペンタンカルボニルクロリド(65 g, 0.49 mol)を、0 で、無水 CH_2Cl_2 中の Et_3N (180 mL, 1.3 mol)およびN,O - ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド(50 g, 0.52 mol)の混合物中に滴下した。添加後、この反応混合物を周囲温度で終夜撹拌した。この反応混合物に、水100 gに続きクラッシュ・アイス約100 gを添加した。この混合物を分離し、そして水層を CH_2Cl_2 (100 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層を1N HCl、水、ブライ

20

【 0 7 5 6】

工程3: 1 - シクロペンチル - プロペノン

【化 5 6 9】



無水THF(200 mL)中のN - メトキシ - N - メチルシクロペンタンカルボキシアミド (40 g, 0.25 mol)の溶液に、- 30 で、窒素下、ビニルマグネシウムブロミド (THF中1.0 M溶液, 300 mL, 0.3 mol)の溶液を滴下した。次いで、この反応混合物を室温で終夜撹拌した。この反応物を無水酢酸(48 mL)、引き続きメタノール (48 mL)の添加によりクエンチした。この溶液を減圧下濃縮し、そしてエーテル300 mL、引き続き1N HCl (300mL)を添加した。この混合物を分離し、そして水層をエーテル(100 mL x 2)で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、そして Na_2SO_4 上で乾燥させた。蒸発後、粗製化合物31 gを得て、そしてさらに精製することなく次工程に用いた。

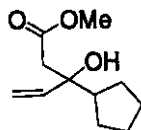
30

【 0 7 5 7】

工程4: メチル3 - シクロペンチル - 3 - ヒドロキシペンタ - 4 - エノエート

【化 5 7 0】

40



無水エチルエーテル(200 mL)中の活性化亜鉛 (27 g, 0.4 mol)の懸濁液に、無水エチルエーテル100 mL中のメチルプロモアセテート(24 ml, 0.24 mol)および1 - シクロペンチル - プロペノン (31 g, 0.24 mol)の溶液を滴下した。反応が始まったらすぐ、この溶液の残りを、穏やかに還流させる速度で添加した。添加が完了した場合、この混合物をもう3時間還流加熱した。この混合物を冷却し、そして10%のAcOH水溶液でクエンチした。過剰の亜鉛を濾過により除去した。この濾液を飽和塩化アンモニウムで処理した。エーテル層

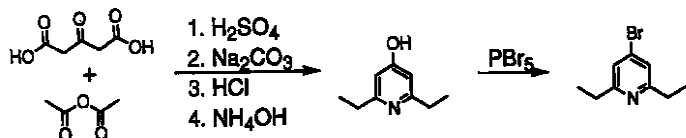
50

を分離し、そして水相をエーテル(100 ml x 2)で抽出した。合わせた抽出物を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして濃縮し、生成物を得た(36.4 g)。

【0758】

実施例(C18): 4 - プロモ - 2,6 - ジエチル - ピリジン

【化571】

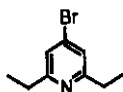


10

【0759】

4 - プロモ - 2,6 - ジエチル - ピリジン

【化572】

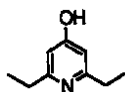


以下の工程1からの2,6 - ジエチル - ピリジン - 4 - オール (4 g, 26.45 mol)を CHCl_3 (40 mL)および PBr_5 (11.43 g, 26.45 mmol)中に溶解した。反応物を60 で1時間加熱し、そして CHCl_3 を蒸発させた。この残留物を120 で、8時間加熱した。冷却後、この反応混合物を慎重に水(500 ml)およびNaOHペレット (45 g)で製造された溶液に添加し、次いで3 x 20

【0760】

工程1: 2,6 - ジエチル - ピリジン - 4 - オール

【化573】



アセトンジカルボン酸(Aldrich, 165115) (60 g, 0.41 mol)を迅速に、濃硫酸(2 mL)を含むプロピオン酸無水物 (Aldrich, 240311) (170 mL, 1.3 mol)に添加し、そしてこの反応混合物を100 で、30分間、撹拌しながら加熱した。この溶液を急速にアイス - ソルト(ice - salt)混合物において冷やし、そしてちょうど白色固体マスが形成したとき、反応物を冷水(500 mL)に添加し、撹拌し、そしてすぐに濾過した。この生成物を風乾し、そして3 Lフラスコに入れ、そして水性10% 炭酸ナトリウム (600 mL)で処理した。生じたペーストをスタイラーで撹拌し、そして100 で、30分間加熱した。二酸化炭素が発生し、そして明黄色溶液を得て、これを85 - 90 で、さらに80分間加熱した。この溶液を冷やし、そして二酸化炭素がそれ以上発生しなくなるまで、水性30% 酢酸で酸性にした。白色沈殿物を濾過し、水で洗浄し、風乾し、次いで2 L丸底フラスコにおいて濃塩酸(120 mL)に添加し、そしてこの混合物を還流下、4時間加熱した。この溶液を氷で冷却し、そしてこれを 40

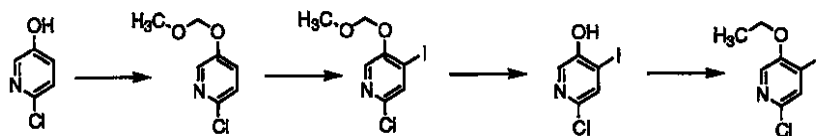
を水 (約500 mL) 中の炭酸ナトリウム (約115 g)の撹拌溶液に添加することにより、中和した。この中性溶液を完全にEtOAcで抽出した。この抽出物を乾燥し、そして溶媒を除去し、褐色油状物として生成物2,6 - ジエチル - 4 - ピロンを得た。(Yates他, J O C, vol. 34, No. 12, 1969, p4046 - 4052)

上記生成物を H_2O (10当量)中の28% NH_3 中に溶解し、そして反応物を50 で、終夜加熱した。翌日、溶媒を完全に除去し、褐色油状物として表題化合物を得て、これを粗製で臭素化反応に供した。

【0761】

実施例(C19): 2 - クロロ - 5 - エトキシ - 4 - ヨード - ピリジン

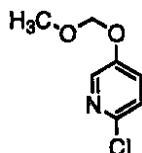
【化 5 7 4】



【 0 7 6 2】

工程1: 2 - クロロ - 5 - メトキシメトキシ - ピリジン

【化 5 7 5】



10

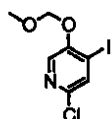
水素化ナトリウム(油状物中60 %分散, 1.83 g, 46.0 mmol)を N_2 下、室温で、攪拌しながら無水DMF (50 mL)に懸濁した。無水DMF (20 mL)中の2 - クロロ - 5 - ヒドロキシ - ピリジン (5.0 g, 38.2 mmol)の溶液を、30分間かけて滴下した。室温で攪拌を、1.5時間続けた。次にクロロメチルメチルエーテル (3.32 mL, 44.1 mmol)を20分かけてニートで添加した。攪拌を室温で12時間続けた。この混合物を水とEtOAcとの間に分配した。この有機物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この粗製残留物をヘキサン中の20% EtOAcで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、透明油状物として所望の生成物を得た(6.4 g, 96%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.50 (s, 3H)。

20

【 0 7 6 3】

工程2: 2 - クロロ - 4 - ヨード - 5 - メトキシメトキシ - ピリジン

【化 5 7 6】



30

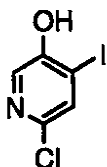
2 - クロロ - 5 - メトキシメチル - ピリジン (1 g, 5.8 mmol)を無水THF (30 mL)中に溶解し、そして磁気攪拌により、 N_2 下、- 78 に冷却した。次に、 t - BuLi (ペンタン中の1.7M, 5.76 mL, 11.5 mmol)を10分かけて添加した。生じた褐色溶液を - 78 で、30分間攪拌した。ヨウ素 (2.19 g, 8.6 mmol)をTHF (15 mL)中の溶液として20分かけて滴下した。この混合物を - 78 で1時間攪拌した。反応を水により - 78 でクエンチし、そして室温に温めた。この混合物をEtOAcと水との間に分配した。水性物をEtOAc (2 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機物を飽和水性チオ硫酸ナトリウム (2 x 100 mL)およびブライン (100 mL)で洗浄した。この有機物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。黄色/橙色残留物をヘキサンで磨砕し、黄色固体を得た(0.88 g, 51%)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.50 (s, 3H)。

40

【 0 7 6 4】

工程3: 6 - クロロ - 4 - ヨード - ピリジン - 3 - オール

【化 5 7 7】



2 - クロロ - 4 - ヨード - 5 - メトキシメトキシ - ピリジン (0.8 g, 2.7 mmol)をTHF (4

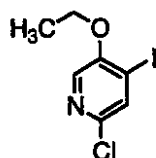
50

ml)および3N HCl (6 mL)中に溶解した。この混合物を磁気攪拌により60 に加熱した。加熱を3時間維持した。この混合物を室温に冷却し、そしてpHを飽和水性重炭酸ナトリウムのゆっくりの添加により7に調整した。生成物をEtOAc (3 x 50 mL)で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この固体をEtOAcに懸濁し、そして12時間、室温で攪拌した。この混合物を濾過し、そして濾液を濃縮し、オフホワイト固体を得た(0.63 g, 93%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): δ 11.10 (br s, 1H), 7.89 (s, 2H)。

【0765】

工程4: 2 - クロロ - 5 - エトキシ - 4 - ヨード - ピリジン

【化578】



10

6 - クロロ - 4 - ヨード - ピリジン - 3 - オール (0.41 g, 1.62 mmol)を無水DMF (4 mL)中に溶解し、そして室温で攪拌した。炭酸カリウム(0.67 g, 4.9 mmol)およびヨードエタン (0.40 mL, 4.9 mmol)を連続して添加した。この混合物を60 に加熱し、そして2時間維持した。この混合物を室温に冷却し、そして濾過した。この濾液をジエチルエーテル(25 mL)で希釈し、そして20%水性クエン酸(25 mL)で洗浄した。水性物をジエチルエーテル (2 x 20 mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この残留物をヘキサンで磨砕し、黄褐色固体を得た(0.42 g, 91%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H) 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.51 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

20

【0766】

実施例D1: 抗ウイルス活性

本明細書中に記載される化合物をHCVポリメラーゼの活性について試験した。組み換えHCVポリメラーゼを、75 μLの最終ボリュームにおける30 mM tris - HCl pH 7.2、10 mM Mg Cl₂、20 mM NaCl、1mM ジチオスレイトール (DTT)、0.05% Tween - 20、1% グリセロール、5 pmolesピオチン - dG₁₂ (プライマー)、0.5 pmolesポリ(rC)₃₀₀ (テンプレート)、1 μM GTP、0.1 - 0.3 uCi α - ³²P - GTP、および2.5 pmoles (0.15 μg) HCVポリメラーゼタンパクを含むアッセイにおいて、プライマー/テンプレート指向性転写(directed transcription)を行うその能力について試験した。反応を、酵素の添加により開始し、そして30分間30 でインキュベートした。反応を33 mM EDTAの添加により止め、そしてポリヌクレオチド生成物をジエチルアミノエチル(DE) フィルターマット・ペーパー(Wallac)に通す濾過により回収した。組み込まれていないトリホスフェートを5%二塩基ナトリウムホスフェートによるフィルターの洗浄により除去した。フィルターをPackard Tri - Lux Microbetaシンチレーション・カウンター(Packard Bioscience, Meriden, CT)において計数した。試験されるべき化合物を、10% DMSO - 水中のストックから、種々の濃度、例えば1 μm ~ 50 μmで添加した(最終のDMSOは反応において1%である)。

30

【0767】

IC₅₀値を式: $\text{cpm}(I) = \text{cpm}(\text{阻害剤なし}) \cdot (1 - ([I] / ([I] + \text{IC}_{50})))$ を用いて、初期cpmデータから推定した(3組で回収した)。IC₅₀値は、上記アッセイにおけるポリメラーゼ指向性転写の50%阻害を提供する化合物の濃度(μMで)を示す。パーセントの阻害値は、利用可能なデータによりIC₅₀値を算出するのが事実上不可能な化合物について表される。上記式にとり推定されたIC₅₀が200nM未満であった場合、以下の式を用いて、再計算され、これはアッセイにおける酵素濃度(30 nM)を考慮する: $\text{cpm}(I) = \text{cpm}(\text{阻害剤なし}) \cdot (1 - (((I + \text{IC}_{50} + 30e - 9) - \sqrt{((I + \text{IC}_{50} + 30e - 9)^2 - 4 \times 30e - 9 \times I)}) / ((2(30e - 9)))$)。曲線適合を、プログラムKaleidaGraph (Synergy Software, Reading, Pennsylvania)を用いて行った。

40

【0768】

50

本発明の例示的化合物について測定される阻害濃度(IC_{50})データは、以下の表 1 において示される。式(4)の本願化合物は実施例番号の前に*を付してある。

【表 1】

表 1

実施例 番 号	IC ₅₀ (μM)	
A(1)	0.003	
A(101)	0.008	
A(111)	0.005	
A(116)	0.005	10
A(117)	0.005	
A(12)	0.002	
A(21)	0.001	
A(22)	0.004	
A(23)	0.006	
A(13)	0.001	
A(24)	0.014	
A(26)	0.004	
A(30)	0.004	
A(31_	0.006	
A(37)	0.003	
A(47)	0.005	20
A(49)	0.007	
A(50)	0.004	
A(57)	0.003	
A(58)	0.001	
A(59)	0.003	
A(74)	0.003	
A(75)	0.005	
A(76)	0.005	
A(77)	0.005	
A(78)	0.012	
A(84)	0.072	
A(85)	0.083	30
A(86)	0.086	
A(89)	0.009	
A(94)	0.027	
A(95)	0.04	
A(96)	0.006	
A(97)	0.011	
B(14)	0.026	
B(18)	0.17	
B(19)	1.1	
B(20)	0.005	
B(22)	0.042	40

【表 2】

(表 1 続き)

B(23)	0.14	
B(24)	0.1	
B(25)	0.033	
B(28)	0.005	
A(28)	0.002	
A(79)	0.012	
A(103)	0.003	
A(104)	0.006	
A(106)	0.004	
A(107)	0.006	10
A(108)	0.006	
A(109)	0.006	
A(114)	0.005	
A(115)	0.006	
A(118)	0.007	
A(119)	0.01	
A(120)	0.007	
A(121)	0.006	
A(125)	0.01	
A(126)	0.006	
A(127)	0.13	20
A(128)	0.006	
A(129)	0.004	
A(130)	0.003	
A(131)	0.002	
A(132)	0.035	
A(133)	0.005	
A(19)	0.012	
A(20)	0.009	
A(25)	0.1	
A(29)	0.017	
A(64)		
A(65)	0.25	30
A(69)	0.015	
A(70)	0.014	
A(71)	0.009	
A(72)	0.008	
A(80)	0.022	
A(81)	0.12	
A(82)	0.065	
A(83)	0.038	
A(91)	0.16	
A(92)	0.3	
A(98)	0.011	
B(1)	0.06	40
B(11)	0.26	
B(12)	0.11	
B(32)	0.091	

【 0 7 7 0 】

【表 3】

(表 1 続き)

B(33)	0.028	
B(35)	0.01	
B(36)	0.019	
B(37)	0.022	
B(38)	0.067	
B(4)	0.006	
B(8)	0.029	
B(9)	0.006	
A(102)	0.84	
A(105)	0.25	10
A(135)	0.21	
A(37)	6.6	
A(63)	18.5	
A(66)	31	
A(67)	47	
A(68)	12	
A(73)	19% inh @ 50uM	
A(88)	27	
A(90)	43	
A(99)	8.4	
B(10)	30	20
B(2)	48	
B(3)	6.4	
B(34)	1.3	
B(5)	22	
B(6)	12	
B(7)	7	
* A(10)	0.003	
* A(11)	0.008	
* A(124)	0.008	
* A(14)	0.008	
* A(15)	0.007	
* A(16)	0.055	30
* A(17)	0.016	
* A(18)	0.17	
A(2)	0.62	
* A(27)	0.003	
* A(3)	0.001	
* A(33)	0.007	
* A(34)	0.012	
* A(35)	0.009	
* A(36)	0.03	
* A(38)	0.003	
* A(39)	0.006	40
* A(4)	0.007	
* A(40)	0.012	
* A(41)	0.008	

【 0 7 7 1 】

【表 4】

(表 1 続き)

*	A(42)	0.004	
*	A(43)	0.008	
*	A(44)	0.007	
*	A(45)	0.014	
*	A(46)	0.006	
*	A(48)	0.023	
	A(5)	8.6	
*	A(51)	0.003	
*	A(52)	0.003	
*	A(53)	0.003	10
*	A(54)	0.003	
*	A(55)	0.002	
*	A(56)	0.004	
*	A(6)	0.039	
*	A(61)	0.14	
*	A(62)	0.06	
	A(7)	11.3	
*	A(8)	0.099	
*	A(9)	0.005	
	B(29)	5.2	
*	B(30)	1.2	
*	B(31)	0.18	20
*	B(39)	0.012	
	A(100)	0.079	
	A(110)	0.006	
	A(112)	0.007	
	A(113)	0.007	
	A(122)	0.004	
	A(123)	0.039	
	A(134)	0.003	
	A(136)	0.003	
	A(137)	0.3	
	A(138)	0.01	30
	A(139)	0.004	
	A(32)	0.005	
	A(60)	0.003	
	A(93)	0.006	
	B(13)	0.004	
	B(15)	0.019	
	B(16)	0.053	
	B(17)	0.026	
	B(21)	0.178	
	B(26)	18	
	B(27)	10	
	B(50)	0.043	40
	B(51)	0.024	
	A(156)	0.005	
	A(157)	0.01	
	A(154)	0.011	
	A(155)	0.054	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
C 0 7 D	513/04	(2006.01)	C 0 7 D	513/04	3 5 1
C 0 7 D	473/24	(2006.01)	C 0 7 D	473/24	
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14	
A 6 1 K	31/519	(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/4433	(2006.01)	A 6 1 K	31/4433	
A 6 1 K	31/351	(2006.01)	A 6 1 K	31/351	
A 6 1 K	31/4196	(2006.01)	A 6 1 K	31/4196	
A 6 1 K	31/4155	(2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/422	(2006.01)	A 6 1 K	31/422	
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/433	(2006.01)	A 6 1 K	31/433	
A 6 1 K	31/52	(2006.01)	A 6 1 K	31/52	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/553	(2006.01)	A 6 1 K	31/553	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	

- (72)発明者 ハビエル・ゴンサーレス
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 1 . サンディエゴ . サイエンスセンタードライブ 1 0 7
7 7 . アグロン / ファイザー・ラホーヤ . パテント・デパートメント
- (72)発明者 ターニャ・ミシェル・ジュエル
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 1 . サンディエゴ . サイエンスセンタードライブ 1 0 7
7 7 . アグロン / ファイザー・ラホーヤ . パテント・デパートメント
- (72)発明者 フウェイ・リー
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 1 . サンディエゴ . サイエンスセンタードライブ 1 0 7
7 7 . アグロン / ファイザー・ラホーヤ . パテント・デパートメント
- (72)発明者 アンジェリカ・リントン
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 1 . サンディエゴ . サイエンスセンタードライブ 1 0 7
7 7 . アグロン / ファイザー・ラホーヤ . パテント・デパートメント
- (72)発明者 ジョン・ハワード・タートロック
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1 2 1 . サンディエゴ . サイエンスセンタードライブ 1 0 7
7 7 . アグロン / ファイザー・ラホーヤ . パテント・デパートメント

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 特表 2 0 0 6 - 5 1 8 3 7 0 (J P , A)
特表 2 0 0 2 - 5 2 4 5 6 0 (J P , A)
国際公開第 0 3 / 0 9 5 4 4 1 (W O , A 1)
SMITH,A.B. et al , Two novel routes to spiro[3.4]octan-1-ones , Journal of the American
Chemical Society , 1 9 7 2 年 , Vol.94, No.14 , p.5100-5101

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D 309/32
C07D 405/06-405/14

C07D 413/06-413/14

C07D 473/24

C07D 487/04

C07D 513/04

A61K 31/351-31/553

CA/REGISTRY(STN)