

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5748659号
(P5748659)

(45) 発行日 平成27年7月15日(2015. 7. 15)

(24) 登録日 平成27年5月22日(2015. 5. 22)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 471/14 (2006.01)

C O 7 D 471/14 I O 2

C O 7 D 487/14 (2006.01)

C O 7 D 487/14 C S P

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 35 (全 368 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-513627 (P2011-513627)
 (86) (22) 出願日 平成21年6月9日(2009. 6. 9)
 (65) 公表番号 特表2012-505152 (P2012-505152A)
 (43) 公表日 平成24年3月1日(2012. 3. 1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/046714
 (87) 国際公開番号 W02009/152133
 (87) 国際公開日 平成21年12月17日(2009. 12. 17)
 審査請求日 平成24年3月27日(2012. 3. 27)
 (31) 優先権主張番号 61/131, 599
 (32) 優先日 平成20年6月10日(2008. 6. 10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/131, 602
 (32) 優先日 平成20年6月10日(2008. 6. 10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 512212195
 アッヴィ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 60064 イリノイ州
 ノース シカゴ ワウキガン ロード
 1 エヌ.
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 ウィンヤート, ニール
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01
 522、ジェフアーソン、スターリング・
 ロード・406
 (72) 発明者 アーヅリアデイ, マリア・エイ
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01
 778、ウェイランド、メイン・ストリー
 ト・273

最終頁に続く

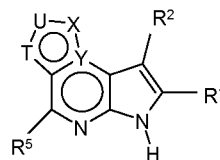
(54) 【発明の名称】 新規な三環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

【化1】



式 (I)

または該化合物の製薬上許容される塩もしくは立体異性体〔式中、
 TはNであり、UはNであり、XはCR³でありならびにYはNであり；または
 TはCR⁶であり、UはNであり、XはCR³でありならびにYはNであり；または
 TはCR⁶であり、UはNであり、XはNR³でありならびにYはCであり；または
 TはOであり、UはNであり、XはCR³でありならびにYはCであり；または
 TはNR⁶であり、UはNであり、XはCR³でありならびにYはCであり；
 R¹、R²およびR⁵はそれぞれ独立に、水素、(C₁ - C₆)アルキル、または(C₁ - C₆)アルキル、-O(C₁ - C₆)アルキル、もしくは-SO₂メチルで置換されていても良い(C₆)アリールから選択される1つまたは2つの置換基で置換されてい

も良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールであり；

R^3 は、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_3-C_8) シクロアルケニル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環であり、ここで「置換されていても良い」の置換基は、 NH_2 、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、シアノアルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、シアノアルキルカルボニル、アルキルスルホニル、およびアルキルスルホニルアミノからなる群から選択され；または

R^3 は、 $-A-D-E-G$ であり；

A は、結合であり；

D は、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリーレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンであり、ここで「置換されていても良い」の置換基はアルキルであり；

E は、結合、(C_1-C_{10}) アルキレン、 $-NH-CO-O-$ アルキレン、 $-O-$ アルキレン、 $-O-$ 、アルキレン- $NH-$ 、 $-NH-$ 、アルキレン- $NH-SO_2-$ 、 $-NH-SO_2-$ 、 N (アルキル)- SO_2- 、 $-NH-SO_2-$ アルキレン、 $-C(O)-$ アルキレン、 $-C(O)-$ 、アルキレン- $NH-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、または $-SO_2-$ であり；

G は、水素、 $-CN$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリールであり、ここで「置換されていても良い」の置換基は、ヒドロキシ、アルキルカルボニルアミノ、アミノカルボニル、シアノ、ハロアルコキシ、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキル、アルコキシ、アルキルカルボニル、アルキルスルホニルおよびニトロからなる群から選択され；

R^6 は、水素または (C_1-C_8) アルキルであり；

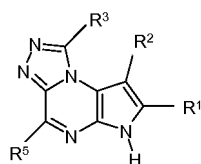
ここで、「ヘテロアリール」は、N、S または O を含む単環式または縮合二環式の芳香族環であり、および

「複素環」または「ヘテロシクリレン」は、N、S または O を含む単環式または縮合二環式の環である。】。

【請求項 2】

T が N であり、U が N であり、X が CR^3 であり、および Y が N であり、ならびに式 (I a) の化合物を形成している、請求項 1 の化合物。

【化 2】



式 (Ia)

【請求項 3】

T が CR^6 であり、U が N であり、X が CR^3 であり、および Y が N でありならびに式 (I b) の化合物を形成している、請求項 1 の化合物。

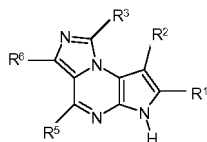
10

20

30

40

【化 3】



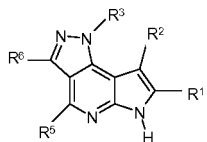
式 (Ib)

【請求項 4】

T が C R^6 であり、U が N であり、X が N R^3 であり、および Y が C でありならびに式 (I e) の化合物を形成している、請求項 1 の化合物。

10

【化 4】



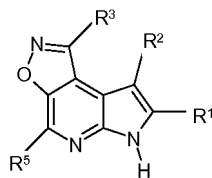
式 (Ie)

【請求項 5】

T が O であり、U が N であり、X が C R^3 であり、および Y が C でありならびに式 (I f) の化合物を形成している、請求項 1 の化合物。

20

【化 5】



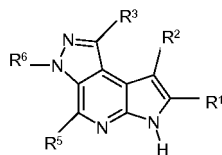
式 (If)

【請求項 6】

T が N R^6 であり、U が N であり、X が C R^3 であり、および Y が C でありならびに式 (I g) の化合物を形成している、請求項 1 の化合物。

30

【化 6】



式 (Ig)

【請求項 7】

R^3 が、置換されていても良い架橋 ($\text{C}_5 - \text{C}_{12}$) シクロアルキル基、置換されていても良い ($\text{C}_3 - \text{C}_{10}$) シクロアルキル、置換されていても良い ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$) アリール、置換されていても良い ($\text{C}_1 - \text{C}_{10}$) ヘテロアリールまたは置換されていても良い ($\text{C}_2 - \text{C}_{10}$) 複素環である、請求項 1 の化合物。

40

【請求項 8】

R^3 が、置換されていても良いシクロプロピル、置換されていても良いシクロブチル、置換されていても良いシクロペンチル、置換されていても良いシクロヘキシル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いアダマンチル、置換されていても良いアゼチジニル、置換されていても良いビスクロ [2. 1. 1] ヘキシル、置換されていても良いビスクロ [2. 2. 1] ヘプチル、置換されていても良いビスクロ [2. 2. 2] オク

50

チル、置換されていても良いビシクロ〔3. 2. 1〕オクチル、置換されていても良いビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプチル、置換されていても良いビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプトー2-エンイル、置換されていても良いピペリジニル、置換されていても良いピロリジニルまたは置換されていても良いテトラヒドロフラニルである、請求項7の化合物。

【請求項9】

R³がA-D-E-Gであり、ならびにAが結合である、請求項1の化合物。

【請求項10】

Dが、置換されていても良いアゼチジニル、置換されていても良いビシクロ〔2. 2. 2〕オクタニレン、置換されていても良いビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチレン、置換されていても良いビシクロ〔2. 1. 1〕ヘキシレン、置換されていても良いシクロブチレン、置換されていても良いシクロペンチレン、置換されていても良いシクロヘキシレン、置換されていても良いビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプター2-エニレン、置換されていても良いピペリジニルまたは置換されていても良いピロリジニルである、請求項9の化合物。

10

【請求項11】

Eが、-O-アルキレン、-O-、アルキレン-NH-、-NH-、アルキレン-NH-SO₂-、-NH-SO₂-、N(アルキル)-SO₂-、-NH-SO₂-アルキレン、-C(O)-、-C(O)-アルキレン、アルキレン-NH-C(O)-、-NH-C(O)-、または-SO₂-である、請求項10の化合物。

【請求項12】

Gが、-CN、置換されていても良い(C₁-C₆)アルキル、置換されていても良いシクロプロピル、置換されていても良いシクロブチル、置換されていても良いシクロペンチル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピリダジン、置換されていても良いピラジン、置換されていても良いピリミジン、置換されていても良いピラゾール、置換されていても良いピロリジン、置換されていても良いキナゾリン、置換されていても良いピリジン、置換されていても良いチアゾリジンまたは置換されていても良いトリアゾールである、請求項11の化合物。

20

【請求項13】

Aが結合であり；

Dが、置換されていても良いシクロペンチレン、置換されていても良いビシクロ〔2. 2. 2〕オクタニレン、置換されていても良いアゼチジニルまたは置換されていても良いピペリジニルであり；

30

Eが、-C(O)-、-NH-、アルキレン-NH-、-SO₂-、アルキレン-NH-SO₂-、-NH-SO₂-、N(アルキル)-SO₂-、または-NH-SO₂-アルキレンであり；

Gが、-CN、置換されていても良いシクロプロピル、置換されていても良いシクロブチル、置換されていても良いシクロペンチル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピラジン、置換されていても良いピリダジン、置換されていても良いピラゾールまたは置換されていても良いピリジンである、

請求項12の化合物。

【請求項14】

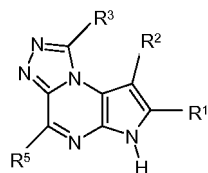
40

R¹、R²およびR⁵が存在する場合、それぞれ独立に水素または置換されていても良い-(C₁-C₄)アルキルであり、R⁶が存在する場合、水素または-(C₁-C₄)アルキルである、請求項13の化合物。

【請求項15】

化合物が式(I a)の化合物である、請求項14の化合物。

【化 7】



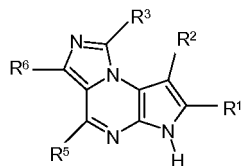
式 (Ia)

【請求項 1 6】

化合物が式 (I b) の化合物である、請求項 1 4 の化合物。

10

【化 8】



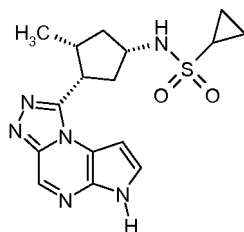
式 (Ib)

【請求項 1 7】

化合物が

20

【化 9】

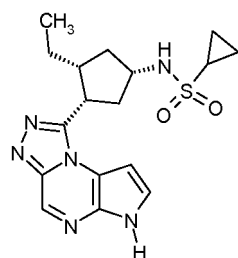
である、請求項 1 5 の化合物。

【請求項 1 8】

30

化合物が

【化 1 0】



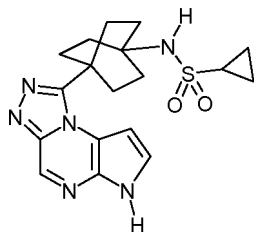
40

である、請求項 1 5 の化合物。

【請求項 1 9】

化合物が

【化 1 1】



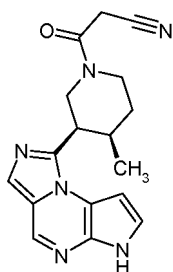
である、請求項 1 5 の化合物。

【請求項 2 0】

10

化合物が

【化 1 2】



20

である、請求項 1 6 の化合物。

【請求項 2 1】

Gが、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピラジン、置換されていても良いピラゾール、置換されていても良いピリダジンまたは置換されていても良いピリジンである、請求項 1 4 の化合物。

【請求項 2 2】

R² および R⁵ がそれぞれ独立に、水素である、請求項 7 の化合物。

【請求項 2 3】

R¹ が、置換されていても良い (C₆ - C₁₀) アリールまたは置換されていても良い (C₁ - C₁₀) ヘテロアリールである、請求項 2 2 の化合物。

30

【請求項 2 4】

R¹ が、置換されていても良いアザインドール、置換されていても良いベンゾフラン、置換されていても良いベンゾチアゾール、置換されていても良いベンゾオキサゾール、置換されていても良いフラン、置換されていても良いイミダゾール、置換されていても良いイミダゾオキサゾール、置換されていても良いイミダゾピラジン、置換されていても良いイミダゾピリジン、置換されていても良いインダゾール、置換されていても良いインドール、置換されていても良いイソキノリン、置換されていても良いイソチアゾール、置換されていても良いイソオキサゾール、置換されていても良いオキサジアゾール、置換されていても良いオキサゾール、置換されていても良いピラゾール、置換されていても良いピリジン、置換されていても良いピリミジン、置換されていても良いピラゾロピリジン、置換されていても良いピロール、置換されていても良いキノリン、置換されていても良いキナゾリン、置換されていても良いチアゾールまたは置換されていても良いチオフエンである、請求項 2 3 の化合物。

40

【請求項 2 5】

TがCHであり、UがNであり、YがNであり、ならびにXがCR³であり；R³が、置換されていても良い (C₃ - C₁₀) シクロアルキル、置換されていても良い (C₆ - C₁₀) アリール、置換されていても良い (C₁ - C₁₀) ヘテロアリールまたは置換されていても良い (C₂ - C₁₀) 複素環である、請求項 2 4 の化合物。

【請求項 2 6】

TがCHであり、UがNであり、YがCであり、ならびにXがNR³であり；R³が、

50

置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、置換されていても良い ($C_6 - C_{10}$) アリール、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールまたは置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) 複素環である、請求項 24 の化合物。

【請求項 27】

T が N であり、U が N であり、Y が N であり、ならびに X が CR^3 であり； R^3 が、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、置換されていても良い ($C_6 - C_{10}$) アリール、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールまたは置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) 複素環である、請求項 24 の化合物。

【請求項 28】

R^3 が、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) 複素環であり；または

R^3 が $-A-D-E-G$ であり、

A が結合であり；

D が、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキレン、置換されていても良い ($C_5 - C_{12}$) 架橋シクロアルキレンまたは置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリレンであり；

E が、 $-NH-SO_2-$ 、 $N(アルキル)-SO_2-$ 、 $-NH-SO_2-アルキレン$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、または $-SO_2-$ であり；

G が、水素、CN、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されていても良い ($C_6 - C_{10}$) アリール、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールまたは置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) 複素環であり；

R^1 が水素であり；

R^2 が水素であり；ならびに

R^5 が水素である、請求項 2 の化合物。

【請求項 29】

1- (2-メチルシクロヘキシル) -6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン；

シス-4- (6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1-イル) シクロヘキサミン塩酸塩；

シス-4- (6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1-イル) シクロヘキサミン；

tert-ブチル (1S, 3R) -3- (6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1-イル) シクロペンチルカーバメート；

N- (4- (6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1-イル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル) -3-クロロベンゼンスルホンアミド；

N- ((1R, 3R) -3- (6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1-イル) シクロペンチル) メチル) -1-シアノシクロプロパンカルボキサミド；

1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン；

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

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

(R) -1- (ペペリジン-3-イル) -6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン塩酸塩；

10

20

30

40

50

1-（ピペリジン-4-イル）-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ
ロ[4, 3-a]ピラジン；

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

（R）-3-（3-（6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]
ピラジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）-3-オキソプロパンニトリル；

N-（（1R, 3R）-3-（6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ
[4, 3-a]ピラジン-1-イル）シクロペンチル）ピロリジン-1-カルボキサミド
；

N-（（1S, 3R）-3-（6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ
[4, 3-a]ピラジン-1-イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド； 10

6-（（1S, 3R）-3-（6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ
[4, 3-a]ピラジン-1-イル）シクロペンチルアミノ）ニコチノニトリル；

3-（4-（6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピ
ラジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）-3-オキソプロパンニトリル；

N-（シス-3-メチル-4-（6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾ
ロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル）シクロペンチル）シクロブタンスルホンアミド；

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

N-（（1S, 3R）-3-（6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ
[4, 3-a]ピラジン-1-イル）シクロペンチル）-N-メチルシクロプロパンスル
ホンアミド； 20

N-（（1S, 3R）-3-（6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ
[4, 3-a]ピラジン-1-イル）シクロペンチル）チオフエン-2-スルホンアミド
；

1-シクロヘキシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-
a]ピラジン；

5-（（1S, 3R, 4S）-3-エチル-4-（6H-ピロロ[2, 3-e][1,
2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル）シクロペンチルアミノ）ピラジ
ン-2-カルボニトリル；または 30

5-（（1R, 3S, 4R）-3-エチル-4-（6H-ピロロ[2, 3-e][1,
2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル）シクロペンチルアミノ）ピラジ
ン-2-カルボニトリル

である化合物、または該化合物の製薬上許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項30】

3-（（3R, 4R）-3-（6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピ
ラジン-1-イル）-4-メチルピペリジン-1-イル）-3-オキソプロパンニトリル
；

7-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-1-メチル-6H
-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン； 40

7-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-6H-イミダゾ[1,
5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン；

7-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-1-フェニル-6
H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン；

1-シクロヘキシル-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン；
N-（4-（6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル）
）ビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル）シクロプロパンスルホンアミド；

（R）-1-（3-（6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-
1-イル）ピペリジン-1-カルボニル）シクロプロパンカルボニトリル；

N-（2-（6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル 50

) エチル) - 1 - シアノシクロプロパンカルボキサミド; または

N - ((1 R, 3 R, 4 S) - 3 - (6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミドから選択される化合物、または該化合物の製薬上許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 3 1】

8 - シクロヘキシル - 3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン;
(R) - 1 - (3 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル) シクロプロパンカルボニトリル;

3 - ((3 S, 4 S) - 3 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリル

10

; または
3 - ((3 R, 4 R) - 3 - (3 H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリルである化合物、または該化合物の製薬上許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項 3 2】

R¹ が、水素、置換されていても良い C₆ アリールまたは置換されていても良い (C₁ - C₁₀) ヘテロアリールであり;

R² が水素であり;

R³ が置換されていても良い (C₃ - C₁₀) シクロアルキルであり;

R⁵ が水素であり; ならびに

20

R⁶ が水素である

請求項 4 の化合物。

【請求項 3 3】

1 - メチル - 7 - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 1, 6 - ジヒドロピラゾロ [3, 4 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン;

7 - (5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - メチル - 1, 6 - ジヒドロピラゾロ [3, 4 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン; または

1 - メチル - 7 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 6 - ジヒドロピラゾロ [3, 4 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン

から選択される化合物、または該化合物の製薬上許容される塩もしくは立体異性体。

30

【請求項 3 4】

R¹ が水素であり;

R² が水素であり;

R³ が、置換されていても良い (C₃ - C₁₀) シクロアルキルまたは置換されていても良い (C₂ - C₁₀) 複素環であり; または

R³ が - A - D - E - G であり、

A が結合であり;

D が、置換されていても良い (C₃ - C₁₀) シクロアルキルまたは置換されていても良い (C₂ - C₁₀) 複素環であり;

E が、結合、(C₁ - C₁₀) アルキレン、アルキレン - NH -、- NH -、- SO₂ -、アルキレン - NH - C (O) - または - NH - C (O) - であり;

40

G が、CN、置換されていても良い (C₁ - C₆) アルキル、置換されていても良い (C₆ - C₁₀) アリール、置換されていても良い (C₃ - C₁₀) シクロアルキル、または置換されていても良い (C₁ - C₁₀) ヘテロアリールであり;

R⁵ が H であり; ならびに

R⁶ が H または (C₁ - C₈) アルキルである、

請求項 6 の化合物。

【請求項 3 5】

化合物が、

1 - シクロヘキシル - 3, 6 - ジヒドロピラゾロ [4, 3 - d] ピロロ [2, 3 - b]

50

ピリジン；

1－（1－ベンジルピペリジン－4－イル）－3，6－ジヒドロピラゾロ〔4，3－d〕ピロロ〔2，3－b〕ピリジン；

1－（1－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－4－イル）－3，6－ジヒドロピラゾロ〔4，3－d〕ピロロ〔2，3－b〕ピリジン；

1－（1－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－3－イル）－3，6－ジヒドロピラゾロ〔4，3－d〕ピロロ〔2，3－b〕ピリジン；

1－シクロブチル－3，6－ジヒドロピラゾロ〔4，3－d〕ピロロ〔2，3－b〕ピリジン；

1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル）－3，6－ジヒドロピラゾロ〔4，3－d〕ピロロ〔2，3－b〕ピリジン； 10

1－（テトラヒドロ－2H－ピラン－3－イル）－3，6－ジヒドロピラゾロ〔4，3－d〕ピロロ〔2，3－b〕ピリジン；

6－（（1S，3S）－3－（3，6－ジヒドロピラゾロ〔4，3－d〕ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－1－イル）シクロペンチルアミノ）ニコチノニトリル；または

6－（（1S，3R）－3－（3，6－ジヒドロピラゾロ〔4，3－d〕ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－1－イル）シクロペンチルアミノ）ニコチノニトリル

である、請求項34の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

（関連出願の相互参照）

本願は、2008年6月10日出願の米国暫定特許出願第61／131599号、2008年6月10日出願の米国暫定特許出願第61／131602号、2008、2008年8月26日出願の米国暫定特許出願第61／190159号および2008年12月5日出願の米国暫定特許出願第61／201064号に対する優先権を主張するものであり、これら出願の内容は参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

（発明の背景）

本発明は、新規な種類の化合物、そのような化合物を含む医薬組成物およびそのような化合物を用いて異常もしくは無秩序なキナーゼ活性に関連する疾患もしくは障害、特に 30
 Jak1、Jak2、Jak3、Tyk2、KDR、Flt-3、CDK2、CDK4、TANK、Trk、FAK、Ab1、Bcr-Ab1、cMet、b-RAF、FGFR3、ckit、PDGFR、Syk、PKCキナーゼ類またはオーロラキナーゼの異常活性が関与する疾患もしくは障害を治療もしくは予防する方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

タンパク質キナーゼ類は、非常に態様な細胞プロセスの調節および細胞機能の維持において中心的な役割を果たすタンパク質の大きいファミリーを代表するものである。これらキナーゼの一部を挙げると、ヤヌスキナーゼファミリー（Jak1、Jak2、Jak3 40
 およびTyk2）などの非受容体チロシンキナーゼ類；BCR-Ab1、焦点接着キナーゼ（FAK）、Fes、LckおよびSykなどの融合キナーゼ類；血小板由来増殖因子受容体キナーゼ（PDGFR）、幹細胞因子に対する受容体キナーゼ、ckit、肝細胞成長因子受容体、c-Metおよび線維芽細胞成長因子受容体、FGFR3などの受容体チロシンキナーゼ類；およびb-RAF、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ類（例えば：MKK6）およびSAPK2βなどのセリン／トレオニンキナーゼなどがあるが、これらに限定されるものではない。両性および悪性の増殖性障害ならびに免疫系および神経系の不適切な活性化によって生じる疾患などの多くの疾患状態で、異常なキナーゼ活性が認められている。本発明の新規化合物は、1以上のタンパク質キナーゼの活性を阻害することから、キナーゼが介在する疾患の治療において有用であることが期待される。 50

【発明の概要】

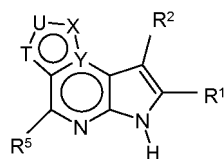
【0004】

(発明の要旨)

第1の実施形態において本発明は、式(I)の化合物、その製薬上許容される塩、プロドラッグ、生理活性代謝物、立体異性体および異性体を提供する。

【0005】

【化1】



式 (I)

式中、

TはNであり、UはNであり、Xは CR^3 であり、YはNであり；または
 Tは CR^6 であり、UはNであり、Xは CR^3 であり、YはNであり；または
 TはNであり、Uは CR^4 であり、Xは CR^3 であり、YはNであり；または
 Tは CR^6 であり、Uは CR^4 であり、Xは CR^3 であり、YはNであり；または
 Tは CR^6 であり、UはNであり、Xは NR^3 であり、YはCであり；または
 TはOであり、UはNであり、Xは CR^3 であり、YはCであり；または
 Tは NR^6 であり、UはNであり、Xは CR^3 であり、YはCであり；または
 Tは CR^6 であり、Uは CR^4 であり、Xは NR^3 であり、YはCであり；または
 TはSであり、UはNであり、Xは CR^3 であり、YはCであり；

R^1 、 R^2 および R^5 はそれぞれ独立に水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)(R^b)$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(OH)R^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、置換されていても良い(C_1-C_6)アルキル、置換されていても良い(C_2-C_6)アルケニル、置換されていても良い(C_2-C_6)アルキニル、置換されていても良い(C_3-C_{10})シクロアルキル、置換されていても良い(C_1-C_{10})ヘテロアリール、置換されていても良い(C_1-C_{10})複素環または置換されていても良い(C_6-C_{10})アリールであり；

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い(C_2-C_{10})複素環または置換されていても良い(C_1-C_{10})ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

R^3 は、水素、置換されていても良い架橋(C_5-C_{12})シクロアルキル、置換されていても良い架橋(C_2-C_{10})複素環、置換されていても良い(C_1-C_8)アルキル、置換されていても良い(C_3-C_{10})シクロアルキル、置換されていても良い(C_3-C_8)シクロアルケニル、置換されていても良い(C_6-C_{10})アリール、置換されていても良い(C_1-C_{10})ヘテロアリール、置換されていても良い(C_2-C_{10})複素環であり；または

R^3 は、 $-A-D-E-G$ であり、AはXに結合しており；

Aは、結合、 $-C(O)-$ 、置換されていても良い(C_1-C_6)アルキレン、置換されていても良い(C_2-C_6)アルケニレン、置換されていても良い(C_2-C_6)アルキニレン、置換されていても良い(C_3-C_{12})シクロアルキレン、置換されていても良い(C_2-C_6)ヘテロシクリレン、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-S(O)_2-R^e-$ 、 $-S(O)R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)$

) $-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ であり；

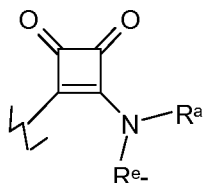
Dは、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリーレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンであり；

Eは、結合、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)O-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)-R^e-$ 、 $-R^e-S-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$ 、 $-R^e-OC(O)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ であり；または

Eは

【0006】

【化2】



であり；いずれの場合も、Eは、Dにおける炭素もしくは窒素原子に連結されており；

Gは、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)N(R^a)$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル、置換されていても良い $-(C_2-C_6)$ アルケニル、置換されていても良い $-(C_2-C_6)$ アルキニル、置換されていても良い $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリール、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ 複素環、置換されていても良い $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリールまたは置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル $-(C_1-C_{10})$ 複素環であり；

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

R^4 および R^6 はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、重水素、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキル基、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) 複素環基、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_3-C_8) シクロアルケニル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテ

ロアリール、置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環または $-J-L-M-Q$ であり；

Jは、結合、 $-C(O)-$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニレン、置換されていても良い (C_3-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) ヘテロシクリレン、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-S(O)_2-R^e-$ 、 $-S(O)R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ であり；

10

Lは、結合、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキレン、置換されていても良い 架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、置換されていても良い 架橋 (C_5-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリーレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリーレン、置換されていても良い 架橋 (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンであり；

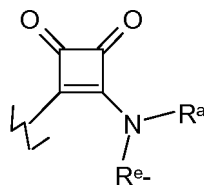
Mは、結合、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)O-R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)-R^e$ 、 $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)-R^e-$ 、 $-R^e-S-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ であり；または

20

Mは

【0007】

【化3】



30

であり、いずれの場合も、Mは、Lにおける炭素もしくは窒素原子に連結されており；

Qは、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリールまたは置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル $-(C_1-C_{10})$ 複素環であり；

40

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分においてにおいて、窒素、 R^a および R^b が環を形成

50

して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

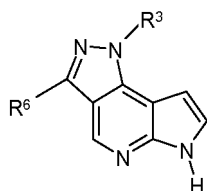
R^a および R^b はそれぞれ独立に、水素、重水素、置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルキニル、置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキル- O - (C_1-C_{10}) アルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン- (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン- (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン- (C_1-C_{10}) ヘテロアリールまたは置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン- (C_1-C_{10}) 複素環であり；

R^e は各場合において独立に、結合、置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキレン、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルケニレン、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルキニレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキレン- O - (C_1-C_{10}) アルキレン基、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリーレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリーレンまたは置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロシクリレン

ただし、化合物が

【0008】

【化4】

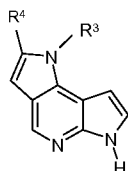


である場合、 R^3 は上記で定義の通りであり、 R^6 は、窒素原子や酸素原子によってピラゾール環に連結されておらず；および

ただし、化合物が

【0009】

【化5】



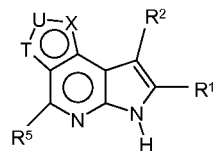
である場合、 R^3 が H 、 CH_3 または $-C(O)OH$ である場合、 R^4 は H 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH-$ 置換されていても良いフェニル- $NHC(O)-$ 置換されていても良いフェニルまたは $-S(O)_2$ -フェニルではない。

【0010】

第2の実施形態において本発明は、式 (I I) の化合物、その製薬上許容される塩、プロドラッグ、生理活性代謝物、立体異性体および異性体を提供する。

【0011】

【化 6】



式 (II)

式中、

TがNR⁶である場合、UはNであり、XはCR³であり、UとXの間に二重結合があり； 10

TがOである場合、UはNであり、XはCR³であり、UとXの間に二重結合があり；

TがCR⁶である場合、UはNであり、XはNR³であり、TとUの間に二重結合があり；

TがCR⁶である場合、UはCR⁴であり、XはNR³であり、TとUの間に二重結合があり；

R¹、R²およびR⁵は独立に、水素、重水素、-N(R^a)(R^b)、ハロゲン、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-NO₂、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)(R^b)、-C(O)R^a、-N(R^a)S(O)₂、-S(O)₂N(R^a)、-CF₃、-OCF₃、置換されていても良い(C₁-C₆)アルキル、置換されていても良い(C₂-C₆)アルケニル、置換されていても良い(C₂-C₆)アルキニル、置換されていても良い(C₃-C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い(C₁-C₁₀)ヘテロアリール、置換されていても良い(C₁-C₁₀)複素環または置換されていても良い(C₆-C₁₀)アリールであり； 20

-N(R^a)(R^b)を含む部分において、窒素、R^aおよびR^bが環を形成して、-N(R^a)(R^b)が窒素を介して連結された置換されていても良い(C₂-C₁₀)複素環を表すようになっていても良く；

R³は、置換されていても良い架橋(C₅-C₁₂)シクロアルキル基、置換されていても良い架橋(C₂-C₁₀)複素環基、置換されていても良いアダマンチル、置換されていても良い(C₁-C₈)アルキル、置換されていても良い(C₃-C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い(C₃-C₈)シクロアルケニル、置換されていても良い(C₆-C₁₀)アリール、置換されていても良い(C₁-C₁₀)ヘテロアリール、置換されていても良い(C₂-C₁₀)複素環または-A-D-E-Gであり； 30

Aは、結合、-C(O)-、置換されていても良い(C₁-C₆)アルキレン、置換されていても良い(C₂-C₆)アルケニレン、置換されていても良い(C₂-C₆)アルキニレン、置換されていても良い(C₃-C₁₂)シクロアルキレン、置換されていても良い(C₂-C₆)ヘテロシクリレン、-C(O)N(R^a)-R^e、-N(R^a)C(O)-R^e、-O-R^e、-N(R^a)-R^e、-S-R^e、-C(O-R^a)(R^b)-R^e、-S(O)₂N(R^a)-R^e、-N(R^a)S(O)₂-R^eまたは-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^eであり； 40

Dは、置換されていても良い(C₁-C₈)アルキレン、置換されていても良い架橋(C₅-C₁₂)シクロアルキレン、置換されていても良い(C₃-C₁₀)シクロアルキレン、置換されていても良い(C₆-C₁₀)アリーレン、置換されていても良い(C₁-C₁₀)ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋(C₂-C₁₀)ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い(C₂-C₁₀)ヘテロシクリレンであり；

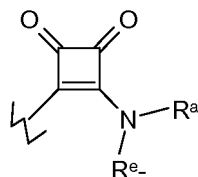
Eは、結合、-R^e、-C(O)-R^e、-C(O)C(O)-R^e、-C(O)O-R^e、-C(O)C(O)N(R^a)-R^e、-O-R^e、S(O)₂-R^e、-S(O)-R^e、-S-R^e、-N(R^a)-R^e、-N(R^a)C(O)-R^e、-C(O)N(R^a)-R^e、-OC(O)N(R^a)-R^e、-OC 50

(O) - R^e -, -N(R^a)C(O)N(R^b) - R^e -, -N(R^a)S(O)₂ - R^e - または -S(O)₂N(R^a) - R^e - であり ; または

E は、

【0012】

【化7】



10

であり、いずれの場合も E は、D における炭素もしくは窒素原子に連結されており ;

G は、水素、重水素、-N(R^a)(R^b)、ハロゲン、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-NO₂、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-N(R^a)C(O)OR^b、-N(R^a)C(O)N(R^b)₂、-C(O-R^a)(R^b)₂、-C(O)R^a、-CF₃、-OCF₃、-N(R^a)S(O)₂R^b、-S(O)₂N(R^a)(R^b)、-S(O)₂N(R^a)C(O)R^b、置換されていても良い(C₁-C₆)アルキル、置換されていても良い(C₂-C₆)アルケニル、置換されていても良い(C₂-C₆)アルキニル、置換されていても良い(C₃-C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い(C₁-C₁₀)ヘテロアリール、置換されていても良い(C₁-C₁₀)複素環、置換されていても良い(C₆-C₁₀)アリール、置換されていても良い-(C₁-C₆)アルキレン-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い-(C₁-C₆)アルキル-(C₆-C₁₀)アリール、置換されていても良い-(C₁-C₆)アルキレン-(C₁-C₁₀)ヘテロアリールまたは置換されていても良い-(C₁-C₆)アルキレン-(C₁-C₁₀)複素環であり ;

20

-N(R^a)(R^b)を含む部分において、窒素、R^aおよびR^bが環を形成して、-N(R^a)(R^b)が窒素を介して連結された置換されていても良い(C₂-C₁₀)複素環を表すようになっていても良く ;

R⁶ は、水素、重水素、置換されていても良い架橋(C₃-C₁₂)シクロアルキル基、置換されていても良い架橋(C₂-C₁₀)複素環基、置換されていても良いアダマンチル、置換されていても良い(C₁-C₈)アルキル、置換されていても良い(C₃-C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い(C₃-C₈)シクロアルケニル、置換されていても良い(C₆-C₁₀)アリール、置換されていても良い(C₁-C₁₀)ヘテロアリールまたは置換されていても良い(C₂-C₁₀)複素環であり ; または R⁶ は -J-L-M-Q であり ;

30

J は、結合、-C(O)-、置換されていても良い(C₁-C₆)アルキレン、置換されていても良い(C₂-C₆)アルケニレン、置換されていても良い(C₂-C₆)アルキニレン、置換されていても良い(C₃-C₁₂)シクロアルキレン、置換されていても良い(C₂-C₆)ヘテロシクリレン、-C(O)N(R^a)-R^e-, -C(O-R^a)(R^b)-R^e- または -S(O)₂N(R^a)R^e- であり ;

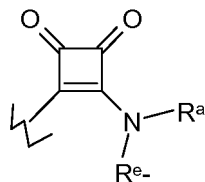
40

L は、結合、置換されていても良い(C₁-C₈)アルキレン、置換されていても良い架橋(C₅-C₁₂)シクロアルキレン、置換されていても良い(C₃-C₁₀)シクロアルキレン、置換されていても良い(C₆-C₁₀)アリール、置換されていても良い(C₁-C₁₀)ヘテロアリール、置換されていても良い架橋(C₂-C₁₀)ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い(C₂-C₁₀)ヘテロシクリレンであり ; または

L は、

【0013】

【化 8】



であり；

Mは、結合、 $-R^e-$ 、 $-C(O)-R^e-$ 、 $-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-C(O)O-R^e-$ 、 $-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-S(O)_2-R^e-$ 、 $-S(O)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-OC(O)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ であり；

Qは、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリールまたは置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ 複素環であり；

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ は窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環を表すようになっていても良く；

R^4 は、水素、重水素、置換されていても良い架橋 (C_3-C_{12}) シクロアルキル基、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) 複素環基、置換されていても良いアダマンチル、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_3-C_8) シクロアルケニル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールまたは置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環であり；または

R^4 は $-V-W-Y-Z$ であり；

Vは、結合、 $-C(O)-$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニル、置換されていても良い (C_3-C_{12}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_2-C_6) 複素環、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ または $-S(O)_2N(R^a)R^e-$ であり；

Wは、結合、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキル、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環であり；または

Wは、

【0014】

10

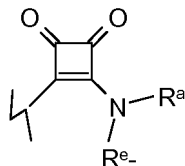
20

30

40

50

【化 9】



であり；

Yは、結合、 $-R^e-$ 、 $-C(O)-R^e-$ 、 $-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-C(O)O-R^e-$ 、 $-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-S(O)_2-R^e-$ 、 $-S(O)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-OC(O)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ であり；

Zは、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリールまたは置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ 複素環であり；

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環を表すようになっていても良く；

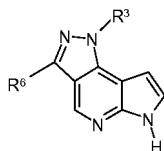
R^a および R^b は独立に、水素、重水素、置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルキニル、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ アルキレン $-O-(C_1-C_{10})$ アルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリールまたは置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ 複素環であり；

R^e は、結合であるか、独立に置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキレン、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルケニレン、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルキニレン、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ アルキレン $-O-(C_1-C_{10})$ アルキレン $-$ 基、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリーレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリーレンまたは置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロシクリレンから選択され；

ただし、化合物が、

【0015】

【化 10】



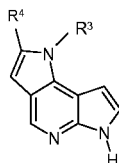
である場合、 R^6 は、窒素原子や酸素原子によってピラゾール環に連結されておらず；ならびに

ただし、化合物は、 R^3 が H、 CH_3 または $-C(O)OH$ であり、ならびに R^4 は H、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH-$ 置換されていても良いフェニル $-NHC(O)-$ 置換されていても良いフェニルおよび $-S(O)_2-$ フェニル以外である場合の

10

【0016】

【化 11】



ではない。

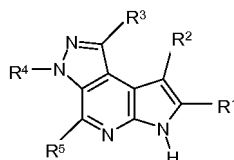
【0017】

20

第 3 の実施形態において本発明は、式 (I g) の化合物、その製薬上許容される塩、プロドラッグ、生理活性代謝物、立体異性体および異性体を提供する。

【0018】

【化 12】



式 (Ig)

30

式中、

R^1 、 R^2 および R^5 はそれぞれ独立に水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)(R^b)$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニル、置換されていても良い $-(C_2-C_6)$ アルキニル、置換されていても良い $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリール、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ 複素環または置換されていても良い $-(C_6-C_{10})$ アリールであり；

40

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環を表すようになっていても良く；

R^3 は、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキル基、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) 複素環基、置換されていても良いアダマンチル、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_3-C_8) シクロアルケニル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールまた

50

は置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) 複素環であり；または R^3 は $-A-D-E-G$ であり；

Aは、結合、 $-C(O)-$ 、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキレン、置換されていても良い ($C_2 - C_6$) アルケニレン、置換されていても良い ($C_2 - C_6$) アルキニレン、置換されていても良い ($C_3 - C_{12}$) シクロアルキレン、置換されていても良い ($C_2 - C_6$) ヘテロシクリレン、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ であり；

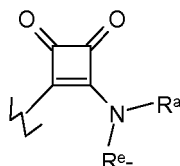
Dは、置換されていても良い ($C_1 - C_8$) アルキレン、置換されていても良い架橋 ($C_5 - C_{12}$) シクロアルキレン、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキレン、置換されていても良い ($C_6 - C_{10}$) アリーレン、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋 ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリレンであり；

Eは、結合、 $-R^e-$ 、 $-C(O)-R^e-$ 、 $-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-C(O)O-R^e-$ 、 $-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-S(O)_2-R^e-$ 、 $-S(O)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-OC(O)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ であり、

またはEは、

【0019】

【化13】



であり、いずれの場合もEは、Dにおける炭素もしくは窒素原子に連結されており；

Gは、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されていても良い ($C_2 - C_6$) アルケニル、置換されていても良い ($C_2 - C_6$) アルキニル、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) 複素環、置換されていても良い ($C_6 - C_{10}$) アリール、置換されていても良い $-(C_1 - C_6)$ アルキレン $-(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1 - C_6)$ アルキレン $-(C_6 - C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1 - C_6)$ アルキレン $-(C_1 - C_{10})$ ヘテロアリールまたは置換されていても良い $-(C_1 - C_6)$ アルキレン $-(C_1 - C_{10})$ 複素環であり；

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) 複素環を表すようになっていても良く；

R^4 は、水素、重水素、置換されていても良い架橋 ($C_3 - C_{12}$) シクロアルキル基、置換されていても良い架橋 ($C_2 - C_{10}$) 複素環基、置換されていても良いアダマンチル、置換されていても良い ($C_1 - C_8$) アルキル、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、置換されていても良い ($C_3 - C_8$) シクロアルケニル、置換さ

れていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールまたは置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環であり；または

R^4 は $-J-L-M-Q$ であり；

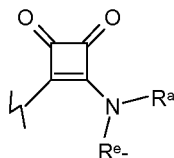
J は、結合、 $-C(O)-$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニレン、置換されていても良い (C_3-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) ヘテロシクリレン、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ または $-S(O)_2N(R^a)R^e-$ であり；

L は、結合または置換されていても良い (C_1-C_8) アルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリーレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンであり；

または L は

【0020】

【化14】



であり；

M は、結合、 $-R^e-$ 、 $-C(O)-R^e-$ 、 $-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-C(O)O-R^e-$ 、 $-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-S(O)_2-R^e-$ 、 $-S(O)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-OC(O)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ であり；

Q は、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリールまたは置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ 複素環であり；

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環を表すようになっていても良く；

R^a および R^b は独立に、水素、重水素、置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルキニル、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ アルキレン $-O-(C_1-C_{10})$ アルキル、置換されていても良い ($C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い ($C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い ($C_1-C_{10})$ ヘテ

10

20

30

40

50

ロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン (C_1-C_{10}) ヘテロアリールまたは置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン (C_1-C_{10}) 複素環であり；

R^e は、結合、置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキレン、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルケニレン、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルキニレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキレン-O- (C_1-C_{10}) アルキレン-基、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリレンまたは置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロシクリレンである。

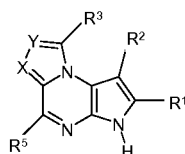
10

【0021】

第4の実施形態において本発明は、式 (III) の化合物、その製薬上許容される塩、プロドラッグ、生理活性代謝物、立体異性体および異性体を提供する。

【0022】

【化15】



20

式 (III)

式中、

X は、 CR^6 または N であり； Y は、 CR^4 または N であり；

R^1 、 R^2 および R^5 はそれぞれ独立に、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)(R^b)$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(OH)R^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^b-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリールであり；

30

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

R^3 は、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキル基、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) 複素環基、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_3-C_8) シクロアルケニル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールまたは置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環であり；または R^3 は $-A-D-E-G$ であり；

40

A は、結合、 $-C(O)-$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニレン、置換されていても良い (C_3-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) ヘテロシクリレン、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-S(O)_2-R^e-$ 、 $-S(O)R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-N(R^a)C(O)N(R^b)-$

50

R^e であり；

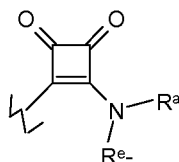
Dは、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリーレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンであり；

Eは、結合、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)O-R^e-$ 、 $-R^6-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)-R^e-$ 、 $-R^e-S-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-R^eC(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$ 、 $-R^6-N(R^a)C(O)OR^e-$ 、 $-R^e-C(O)OR^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ であり；または

Eは、

【0023】

【化16】



であり、いずれの場合もEは、Dにおける炭素もしくは窒素原子に連結されており；

Gは、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン (C_1-C_{10}) ヘテロアリールまたは置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン (C_1-C_{10}) 複素環であり；

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

R^6 は、水素、重水素、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキル基、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) 複素環基、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_3-C_8) シクロアルケニル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールまたは置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環であり；または R^6 は $-J-L-M-Q$ であり；

Jは、結合、 $-C(O)-$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニレン、置換されていても良い (C_3-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) ヘテロシクリレン、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-S(O)_2-R^e-$ 、 $-S(O)R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ であり；

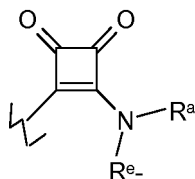
Lは、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリーレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンであり；

Mは、結合、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)O-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)-R^e-$ 、 $-R^e-S-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ であり；または

Mは、

【0024】

【化17】



であり、いずれの場合もMは、Lにおける炭素もしくは窒素原子に連結されており；

Qは、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリアル、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ 複素環、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリールまたは置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ 複素環であり；

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複

素環または置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

R^4 は、水素、重水素、置換されていても良い架橋 ($C_5 - C_{12}$) シクロアルキル基、置換されていても良い架橋 ($C_2 - C_{10}$) 複素環基、置換されていても良い ($C_1 - C_8$) アルキル、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、置換されていても良い ($C_3 - C_8$) シクロアルケニル、置換されていても良い ($C_6 - C_{10}$) アリール、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールまたは置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) 複素環であり；または R^4 は $-U-V-W-Z$ であり；

Uは、結合、 $-C(O)-$ 、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキレン、置換されていても良い ($C_2 - C_6$) アルケニレン、置換されていても良い ($C_2 - C_6$) アルキニレン、置換されていても良い ($C_3 - C_{12}$) シクロアルキレン、置換されていても良い ($C_2 - C_6$) ヘテロシクリレン、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-S(O)_2-R^e-$ 、 $-S(O)R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ であり；

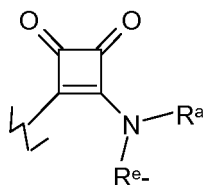
Vは、置換されていても良い ($C_1 - C_8$) アルキレン、置換されていても良い架橋 ($C_5 - C_{12}$) シクロアルキレン、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルケニレン、置換されていても良い架橋 ($C_5 - C_{10}$) シクロアルケニレン、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルケニレン、置換されていても良い ($C_6 - C_{10}$) アリーレン、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋 ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリレンであり；

Wは、結合、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)O-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)-R^e-$ 、 $-R^e-S-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ であり；または

Wは、

【0025】

【化18】



であり、いずれの場合もWは、Vにおける炭素もしくは窒素原子に連結されており；

Zは独立に、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、置換されていても良い $-(C_1 - C_6)$ アルキル、置換されていても良い $-(C_2 - C_6)$ アルケニル、置換されていても良い $-(C_2 - C_6)$ アルキニル、置換されていても良い $-(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル、置換されていて

10

20

30

40

50

も良い—(C₁—C₁₀)ヘテロアリール、置換されていても良い—(C₁—C₁₀)複素環、置換されていても良い—(C₆—C₁₀)アリール、置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキレン—(C₃—C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキレン—(C₆—C₁₀)アリール、置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキレン—(C₁—C₁₀)ヘテロアリールまたは置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキレン—(C₁—C₁₀)複素環であり；

—N(R^a)(R^b)を含む部分において、窒素、R^aおよびR^bが環を形成して、—N(R^a)(R^b)が窒素を介して連結された置換されていても良い—(C₂—C₁₀)複素環または置換されていても良い—(C₁—C₁₀)ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

R^aおよびR^bはそれぞれ独立に、水素、重水素、置換されていても良い—(C₁—C₁₀)アルキル、置換されていても良い—(C₂—C₁₀)アルケニル、置換されていても良い—(C₂—C₁₀)アルキニル、置換されていても良い—(C₁—C₁₀)アルキレン—O—(C₁—C₁₀)アルキル、置換されていても良い—(C₃—C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い—(C₆—C₁₀)アリール、置換されていても良い—(C₁—C₁₀)ヘテロアリール、置換されていても良い—(C₁—C₁₀)複素環、置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキレン—(C₃—C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキレン—(C₆—C₁₀)アリール、置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキレン—(C₁—C₁₀)ヘテロアリールまたは置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキレン—(C₁—C₁₀)複素環であり；

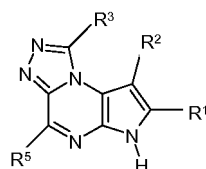
R^eはそれぞれ独立に、結合、置換されていても良い—(C₁—C₁₀)アルキレン、置換されていても良い—(C₂—C₁₀)アルケニレン、置換されていても良い—(C₂—C₁₀)アルキニレン、置換されていても良い—(C₁—C₁₀)アルキレン—O—(C₁—C₁₀)アルキレン基、置換されていても良い—(C₃—C₁₀)シクロアルキレン、置換されていても良い—(C₆—C₁₀)アリーレン、置換されていても良い—(C₆—C₁₀)ヘテロアリーレンまたは置換されていても良い—(C₁—C₁₀)ヘテロシクリレンである。

【0026】

第5の実施形態において本発明は、式(Ia)の化合物、その製薬上許容される塩、プロドラッグ、生理活性代謝物、立体異性体および異性体を提供する。

【0027】

【化19】



式 (Ia)

式中、

R¹、R²およびR⁵はそれぞれ独立に、水素、重水素、—N(R^a)(R^b)、ハロゲン、—OR^a、—SR^a、—S(O)R^a、—S(O)₂R^a、—NO₂、—C(O)OR^a、—CN、—C(O)N(R^a)(R^b)、—N(R^a)C(O)(R^b)、—C(O)R^a、—N(R^a)S(O)₂—、—S(O)₂N(R^a)—、—CF₃、—OCF₃、置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキル、置換されていても良い—(C₂—C₆)アルケニル、置換されていても良い—(C₂—C₆)アルキニル、置換されていても良い—(C₃—C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い—(C₁—C₁₀)ヘテロアリール、置換されていても良い—(C₁—C₁₀)複素環または置換されていても良い—(C₆—C₁₀)アリールであり；

—N(R^a)(R^b)を含む部分において、窒素、R^aおよびR^bが環を形成して、—

N(R^a)(R^b)が窒素を介して連結された置換されていても良い(C₂-C₁₀)複素環を表すようになっていても良く；

R³は、置換されていても良い架橋(C₅-C₁₂)シクロアルキル基、置換されていても良い架橋(C₂-C₁₀)複素環基、置換されていても良いアダマンチル、置換されていても良い(C₁-C₈)アルキル、置換されていても良い(C₃-C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い(C₃-C₈)シクロアルケニル、置換されていても良い(C₆-C₁₀)アリール、置換されていても良い(C₁-C₁₀)ヘテロアリールまたは置換されていても良い(C₂-C₁₀)複素環であり；またはR³は-A-D-E-Gであり；

Aは、結合、-C(O)-、置換されていても良い(C₁-C₆)アルキレン、置換されていても良い(C₂-C₆)アルケニレン、置換されていても良い(C₂-C₆)アルキニレン、置換されていても良い(C₃-C₁₂)シクロアルキレン、置換されていても良い(C₂-C₆)ヘテロシクリレン、-C(O)N(R^a)-R^e、-N(R^a)C(O)-R^e、-O-R^e、-N(R^a)-R^e、-S-R^e、-C(O-R^a)(R^b)-R^e、-S(O)₂N(R^a)-R^e、-N(R^a)S(O)₂-R^eまたは-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^eであり；

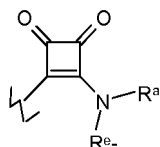
Dは、置換されていても良い(C₁-C₈)アルキレン、置換されていても良い架橋(C₅-C₁₂)シクロアルキレン、置換されていても良い(C₃-C₁₀)シクロアルキレン、置換されていても良い(C₆-C₁₀)アリーレン、置換されていても良い(C₁-C₁₀)ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋(C₂-C₁₀)ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い(C₂-C₁₀)ヘテロシクリレンであり；

Eは、結合、-R^e、-C(O)-R^e、-C(O)C(O)-R^e、-C(O)O-R^e、-C(O)C(O)N(R^a)-R^e、-O-R^e、-S(O)₂-R^e、-S(O)-R^e、-S-R^e、-N(R^a)-R^e、-N(R^a)C(O)-R^e、-C(O)N(R^a)-R^e、-OC(O)N(R^a)-R^e、-OC(O)-R^e、-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e、-N(R^a)S(O)₂-R^eまたは-S(O)₂N(R^a)-R^eであり；または

Eは、

【0028】

【化20】



であり、いずれの場合もEは、Dにおける炭素もしくは窒素原子に連結されており；

Gは独立に、水素、重水素、-N(R^a)(R^b)、ハロゲン、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-NO₂、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-N(R^a)C(O)OR^b、-N(R^a)C(O)N(R^b)₂、-C(O-R^a)(R^b)₂、-C(O)R^a、-CF₃、-OCF₃、-N(R^a)S(O)₂R^b、-S(O)₂N(R^a)(R^b)、-S(O)₂N(R^a)C(O)R^b、置換されていても良い(C₁-C₆)アルキル、置換されていても良い(C₂-C₆)アルケニル、置換されていても良い(C₂-C₆)アルキニル、置換されていても良い(C₃-C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い(C₁-C₁₀)ヘテロアリール、置換されていても良い(C₁-C₁₀)複素環、置換されていても良い(C₆-C₁₀)アリール、置換されていても良い-(C₁-C₆)アルキレン-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い-(C₁-C₆)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、置換されていても良い-(C₁-C₆)アルキレン-(C₁-C₁₀)ヘテロアリールまたは置換されていても良い-(C₁-C₆)アルキレン-(C₁-C₁₀)複素環であり；

—N(R^a)(R^b)を含む部分において、窒素、R^aおよびR^bが環を形成して、—N(R^a)(R^b)が窒素を介して連結された置換されていても良い(C₂—C₁₀)複素環を表すようになっていても良く；

R^aおよびR^bは独立に、水素、重水素、置換されていても良い(C₁—C₁₀)アルキル、置換されていても良い(C₂—C₁₀)アルケニル、置換されていても良い(C₂—C₁₀)アルキニル、置換されていても良い—(C₁—C₁₀)アルキレン—O—(C₁—C₁₀)アルキル、置換されていても良い(C₃—C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い(C₆—C₁₀)アリール、置換されていても良い(C₁—C₁₀)ヘテロアリール、置換されていても良い(C₁—C₁₀)複素環、置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキル—(C₃—C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキレン—(C₆—C₁₀)アリール、置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキレン—(C₁—C₁₀)ヘテロアリールまたは置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキレン—(C₁—C₁₀)複素環であり；

R^eはそれぞれ独立に、結合、置換されていても良い(C₁—C₁₀)アルキレン、置換されていても良い(C₂—C₁₀)アルケニレン、置換されていても良い(C₂—C₁₀)アルキニレン、置換されていても良い—(C₁—C₁₀)アルキレン—O—(C₁—C₁₀)アルキル—基、置換されていても良い(C₃—C₁₀)シクロアルキレン、置換されていても良い(C₆—C₁₀)アリーレン、置換されていても良い(C₁—C₁₀)ヘテロアリーレンまたは置換されていても良い(C₁—C₁₀)ヘテロシクリレンである。

【0029】

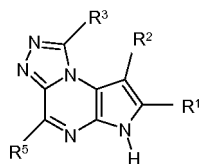
第6の実施形態において本発明は、R²およびR⁵がそれぞれ独立に水素、重水素、ハロゲン、—OR^a、CN、—C(O)N(R^a)(R^b)、—N(R^a)C(O)(R^b)、—CF₃、—OCF₃、置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキル、置換されていても良い—(C₂—C₆)アルキニル、置換されていても良い—(C₃—C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い—(C₁—C₁₀)ヘテロアリール、—(C₁—C₁₀)複素環または置換されていても良い—(C₆—C₁₀)アリールである第1の実施形態による化合物を提供する。

【0030】

第7の実施形態において本発明は、TがNであり、UがNであり、XがCR³であり、YがNであり、式(Ia)の化合物を形成する第1の実施形態による化合物を提供する。

【0031】

【化21】



式 (Ia)

【0032】

第8の実施形態において本発明は、TがCR⁶であり、UがNであり、XがCR³であり、YがNであり、式(Ib)の化合物を形成する第1の実施形態による化合物を提供する。

【0033】

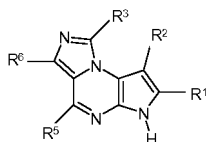
10

20

30

40

【化 2 2】



式 (Ib)

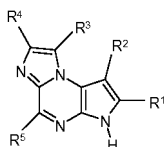
【0034】

第9の実施形態において本発明は、TがNであり、Uが CR^4 であり、Xが CR^3 であり、YがNであり、式(Ic)の化合物を形成する第1の実施形態による化合物を提供する。

10

【0035】

【化 2 3】



式 (Ic)

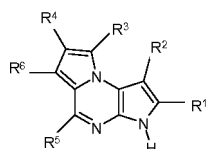
【0036】

第10の実施形態において本発明は、Tが CR^6 であり、Uが CR^4 であり、Xが CR^3 であり、YがNであり、式(Id)の化合物を形成する第1の実施形態による化合物を提供する。

20

【0037】

【化 2 4】



式 (Id)

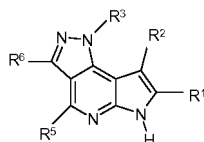
30

【0038】

第11の実施形態において本発明は、Tが CR^6 であり、UがNであり、Xが NR^3 であり、YがCであり、式(Ie)の化合物を形成する第1の実施形態による化合物を提供する。

【0039】

【化 2 5】



式 (Ie)

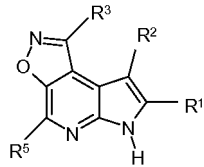
40

【0040】

第12の実施形態において本発明は、TがOであり、UがNであり、Xが CR^3 であり、YがCであり、式(I f)の化合物を形成する第1の実施形態による化合物を提供する。

【0041】

【化 2 6】



式 (If)

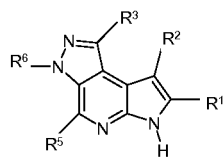
【0042】

第13の実施形態において本発明は、TがNR⁶であり、UがNであり、XがCR³であり、YがCであり、式(Ig)の化合物を形成する第1の実施形態による化合物を提供する。

10

【0043】

【化 2 7】



式 (Ig)

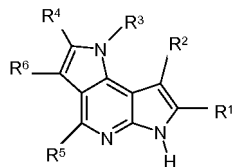
20

【0044】

第14の実施形態において本発明は、TがCR⁶であり、UがCR⁴であり、XがNR³であり、YがCであり、式(Ih)の化合物を形成する第1の実施形態による化合物を提供する。

【0045】

【化 2 8】



式 (Ih)

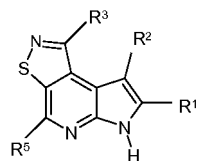
30

【0046】

第15の実施形態において本発明は、TがSであり、UがNであり、XがCR³であり、YがCであり、式(Ii)の化合物を形成する第1の実施形態による化合物を提供する。

【0047】

【化 2 9】



式 (Ii)

40

【0048】

第16の実施形態において本発明は、R³が水素、置換されていても良い架橋(C₅-C₁₂)シクロアルキル基、置換されていても良い架橋(C₂-C₁₀)複素環基、置換

50

されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、置換されていても良い ($C_6 - C_{10}$) アリール、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールまたは置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) 複素環である第1の実施形態による化合物を提供する。

【0049】

第17の実施形態において本発明は、 R^3 が水素、置換されていても良いシクロプロピル、置換されていても良いシクロブチル、置換されていても良いシクロペンチル、置換されていても良いシクロヘキシル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いアダマンチル、置換されていても良いアゼチジニル、置換されていても良いビシクロ [2. 1. 1] ヘキシル、置換されていても良いビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、置換されていても良いビシクロ [2. 2. 2] オクチル、置換されていても良いビシクロ [3. 2. 1] オクチル、置換されていても良いビシクロ [4. 3. 1] デシル、置換されていても良いビシクロ [3. 3. 1] ノニル、置換されていても良いボルニル、置換されていても良いボルネニル、置換されていても良いノルボルニル、置換されていても良いノルボルネニル、置換されていても良いビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル、置換されていても良いトリシクロブチル、置換されていても良いアザノルボルニル、置換されていても良いキヌクリジニル、置換されていても良いイソキヌクリジニル、置換されていても良いトロパニル、置換されていても良いアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、置換されていても良いアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、置換されていても良い2-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、置換されていても良いアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、置換されていても良いアザビシクロ [3. 2. 2] ノナニル、置換されていても良いアザビシクロ [3. 3. 0] ノナニル、置換されていても良いアザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、置換されていても良いビシクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-エニル、置換されていても良いピペリジニル、置換されていても良いピロリジニルまたは置換されていても良いテトラヒドロフラニルである前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

【0050】

第18の実施形態において本発明は、 R^3 が置換されていても良いシクロプロピル、置換されていても良いシクロブチル、置換されていても良いシクロペンチル、置換されていても良いシクロヘキシル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いアダマンチル、置換されていても良いアゼチジニル、置換されていても良いビシクロ [2. 1. 1] ヘキシル、置換されていても良いビシクロ [2. 2. 1] ヘプチル、置換されていても良いビシクロ [2. 2. 2] オクチル、置換されていても良いビシクロ [3. 2. 1] オクチル、置換されていても良いビシクロ [3. 1. 1] ヘプチル、置換されていても良いアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、置換されていても良いアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、置換されていても良い2-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、置換されていても良いアザビシクロ [3. 2. 2] ノナニル、置換されていても良いビシクロ [2. 2. 1] ヘプター-2-エニル、置換されていても良いピペリジニル、置換されていても良いピロリジニルまたは置換されていても良いテトラヒドロフラニルである前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

【0051】

第19の実施形態において本発明は、 R^3 が A-D-E-G である前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

【0052】

第20の実施形態において本発明は、A が結合、 $-C(O)-$ 、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキレン、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e$ である前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

【0053】

第21の実施形態において本発明は、Dが置換されていても良いアゼチジニル、置換されていても良い架橋(C₅-C₁₂)シクロアルキレン、置換されていても良い(C₃-C₁₀)シクロアルキレン、置換されていても良い架橋(C₅-C₁₀)シクロアルケニレン、置換されていても良い(C₅-C₁₀)シクロアルケニレン、置換されていても良い(C₆-C₁₀)アリーレン、置換されていても良い(C₁-C₁₀)ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋(C₂-C₁₀)ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い(C₂-C₁₀)ヘテロシクリレンである前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

【0054】

第22の実施形態において本発明は、Eが結合、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ または $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ である前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

10

【0055】

第23の実施形態において本発明は、Gが $-OR^a$ 、 CN 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、置換されていても良い(C₁-C₆)アルキル、置換されていても良い(C₃-C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い(C₁-C₁₀)ヘテロアリール、置換されていても良い(C₁-C₁₀)複素環または置換されていても良いフェニルである前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

20

【0056】

第24の実施形態において本発明は、R³がA-D-E-Gであり、Aが結合、 $-C(O)-$ 、置換されていても良い(C₁-C₆)アルキレン、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-$ または $-N(R^a)C(O)N(R^b)-$ である前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

【0057】

第25の実施形態において本発明は、Dが置換されていても良いアゼチジニル、置換されていても良いビスクロ[2.2.2]オクタニレン、置換されていても良いビスクロ[2.2.1]ヘプチレン、置換されていても良いビスクロ[2.1.1]ヘキシレン、置換されていても良いシクロブチレン、置換されていても良いシクロペンチレン、置換されていても良いシクロヘキシレン、置換されていても良いビスクロ[2.2.1]ヘプター2-エニルエン、置換されていても良いピペリジンまたは置換されていても良いピロリジンである前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

30

【0058】

第26の実施形態において本発明は、Eが $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 R^e-O-R^e 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e$ または $-R^e-S(O)_2N(R^a)R^e-$ である前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

40

【0059】

第27の実施形態において本発明は、Gが $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、置換されていても良い(C₁-C₆)アルキル、置換されていても良いシクロプロピル、置換されていても良いシクロブチル、置換されていても良いシクロペンチル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピリダジン、置換されていても良いピラジン、置換されていても良いピリミジン、置換されていても良いピラゾール、置換されていても良いピロリジン、置換されていても良いキナゾリン、置換されていても良いピリジン、置換されていても良いチアゾリジンまたは置換されていても良いトリアゾールである前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

50

【0060】

第28の実施形態において本発明は、Aが結合または置換されていても良い（ $C_1 - C_6$ ）アルキレンである前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

【0061】

第29の実施形態において本発明は、Dが置換されていても良いシクロブチレン、置換されていても良いシクロペンチレン、置換されていても良いシクロヘキシレン、置換されていても良いアゼチジニル、置換されていても良いビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチレン、置換されていても良いビシクロ〔2. 1. 1〕ヘキシレン、ビシクロ〔2. 2. 2〕オクタニレン、置換されていても良いピペリジンまたは置換されていても良いピロリジンであり；

Eが $-R^e - C(O) - R^e -$ 、 $-R^e - N(R^a) - R^e -$ 、 $-R^e - N(R^a) S(O)_2 - R^e -$ 、 $-R^e - S(O)_2 - R^e -$ または $-R^e - S(O)_2 N(R^a) - R^e$ であり、 R^e が各場合において独立に、結合、置換されていても良い（ $C_1 - C_6$ ）アルキレンまたは置換されていても良い（ $C_3 - C_6$ ）シクロアルキレンであり；

Gが $-CN$ 、置換されていても良い（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、置換されていても良いシクロプロピル、置換されていても良いシクロブチル、置換されていても良いシクロペンチル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピラジニル、置換されていても良いピリダジニル、置換されていても良いピリミジニル、置換されていても良いピラゾリル、置換されていても良いピリジニル、置換されていても良いチアゾリジニルまたは置換されていても良いトリアゾリルである前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

【0062】

第30の実施形態において本発明は、Dが置換されていても良いシクロブチレン、置換されていても良いシクロペンチレン、置換されていても良いシクロヘキシレン、置換されていても良いアゼチジニル、置換されていても良いピペリジン、置換されていても良いビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチレンまたはビシクロ〔2. 2. 2〕オクタニレンである前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

【0063】

第31の実施形態において本発明は、Gが $-CN$ 、置換されていても良い（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、置換されていても良いシクロプロピル、置換されていても良いシクロブチル、置換されていても良いシクロペンチルまたは置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピラジニル、置換されていても良いピリダジニル、置換されていても良いピラゾリルまたは置換されていても良いピリジニルである前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

【0064】

第32の実施形態において本発明は、Aが結合であり、Dが置換されていても良いシクロペンチレン、置換されていても良いビシクロ〔2. 2. 2〕オクタニル、置換されていても良いアゼチジニルまたは置換されていても良いピペリジンであり；

Eが $-R^e - C(O) - R^e -$ 、 $-R^e - N(R^a) - R^e -$ 、 $-R^e - S(O)_2 N(R^a) - R^e$ 、 $-R^e - S(O)_2 - R^e -$ または $-R^e - N(R^a) S(O)_2 - R^e$ であり；

R^e が各場合において独立に、結合または置換されていても良い（ $C_1 - C_6$ ）アルキレンであり；

Gが $-CN$ 、置換されていても良いシクロプロピル、置換されていても良いシクロブチル、置換されていても良いシクロペンチル、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピラジン、置換されていても良いピリダジン、置換されていても良いピラゾールまたは置換されていても良いピリジンである前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

【0065】

第33の実施形態において本発明は、Gが $-CN$ 、置換されていても良いシクロプロピ

10

20

30

40

50

ルまたは置換されていても良いシクロペンチルである前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

【0066】

第34の実施形態において本発明は、存在する場合は R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 がそれぞれ独立に水素または置換されていても良い $-(C_1-C_4)$ アルキルである前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

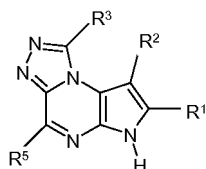
【0067】

第35の実施形態において本発明は、前記化合物が式(Ia)の化合物である第1、第2、第4、第5、第7および第16から第33の実施形態による化合物を提供する。

【0068】

10

【化30】



式 (Ia)

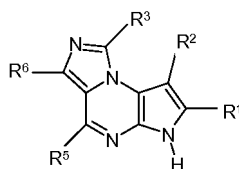
【0069】

第36の実施形態において本発明は、前記化合物が式(Ib)の化合物である第1、第4、第8および第16から第33の実施形態による化合物を提供する。

20

【0070】

【化31】



式 (Ib)

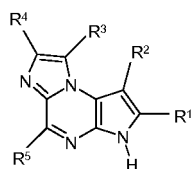
30

【0071】

第37の実施形態において本発明は、前記化合物が式(Ic)の化合物である第1、第4、第9および第16から第33の実施形態による化合物を提供する。

【0072】

【化32】



式 (Ic)

40

【0073】

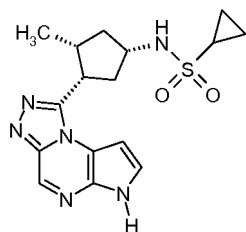
第38の実施形態において本発明は、TがNであり、UがNであり、Xが CR^3 であり、YがNである前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

【0074】

第39の実施形態において本発明は、前記化合物が下記のものである第1、第4、第5および第16から第33の実施形態による化合物を提供する。

【0075】

【化 3 3】

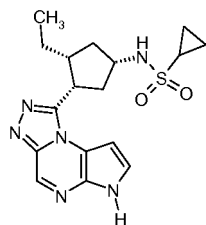


【0076】

第40の実施形態において本発明は、前記化合物が下記のものである第1、第4、第5
および第16から第33の実施形態による化合物を提供する。

【0077】

【化 3 4】

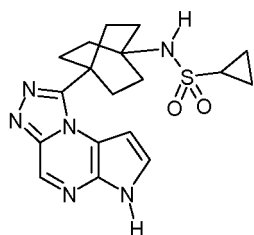


【0078】

第41の実施形態において本発明は、前記化合物が下記のものである前記いずれかの実
施形態による化合物を提供する。

【0079】

【化 3 5】



【0080】

第42の実施形態において本発明は、Aが結合であり、Dが置換されていても良いシク
ロペンチレンまたは置換されていても良いピペリジンであり、Eが $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e$ または $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ であり；Gが $-CN$ 、置換さ
れていても良いフェニル、置換されていても良いピラジン、置換されていても良いピリダ
ジン、置換されていても良いピラゾールまたは置換されていても良いピリジンである第1
から第40の実施形態による化合物を提供する。

【0081】

第43の実施形態において本発明は、Tが CR^6 である前記いずれかの実施形態による
化合物を提供する。

【0082】

第44の実施形態において本発明は、UがNである前記いずれかの実施形態による化
合物を提供する。

【0083】

第45の実施形態において本発明は、Xが CR^3 である前記いずれかの実施形態による
化合物を提供する。

【0084】

10

20

30

40

50

第46の実施形態において本発明は、YがNである前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

【0085】

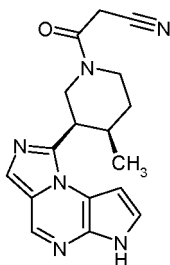
第47の実施形態において本発明は、Tが CR^6 であり、UがNであり、Xが CR^3 であり、YがNである前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

【0086】

第48の実施形態において本発明は、前記化合物が下記のものである第1、第4、第8、第16から第33、第36および第42から第47の実施形態による化合物を提供する。

【0087】

【化36】



【0088】

第49の実施形態において本発明は、Gが置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピラジン、置換されていても良いピラゾール、置換されていても良いピリダジンまたは置換されていても良いピリジンである前記いずれかの実施形態による化合物を提供する。

【0089】

第50の実施形態において本発明は、 R^2 および R^5 がそれぞれ独立に、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)(R^b)$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(OH)R^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル、置換されていても良い $-(C_3-C_6)$ シクロアルキル、置換されていても良いベンゾ(b)チエニル、置換されていても良いベンゾイミダゾール、置換されていても良いベンゾフラン、置換されていても良いベンゾオキサゾール、置換されていても良いベンゾチアゾール、置換されていても良いベンゾチアジアゾール、置換されていても良いフラン、置換されていても良いイミダゾール、置換されていても良いインドリン、置換されていても良いインドール、置換されていても良いインダゾール、置換されていても良いイソオキサゾール、置換されていても良いイソインドリン、置換されていても良いモルホリン、置換されていても良いオキサジアゾール、置換されていても良いフェニル、置換されていても良いピペラジン、置換されていても良いピペリジン、置換されていても良いピラン、置換されていても良いピラゾール、置換されていても良いピラゾロ[3,4-d]ピリミジン、置換されていても良いピリジン、置換されていても良いピリミジン、置換されていても良いピロリジン、置換されていても良いピロール、置換されていても良いピロロ[2,3-d]ピリミジン、置換されているキノリン、置換されていても良いチオモルホリン、置換されていても良いテトラヒドロピラン、置換されていても良いテトラヒドロフラン、置換されていても良いテトラヒドロインドール、置換されていても良いチアゾールまたは置換されていても良いチエニルである第1から第16の実施形態による化合物を提供する。

【0090】

第51の実施形態において本発明は、 R^1 が置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリールまたは置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールである第1から第1

10

20

30

40

50

6 および第 47 の実施形態による化合物を提供する。

【0091】

第 52 の実施形態において本発明は、 R^2 が水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-CF_3$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキル、置換されていても良い (C_3-C_{12}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールまたは置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環である第 1 から第 16、第 47 および第 50 の実施形態による化合物を提供する。

【0092】

第 53 の実施形態において本発明は、 R^1 が置換されていても良いアザインドール、置換されていても良いベンゾフラン、置換されていても良いベンゾチアゾール、置換されていても良いベンゾオキサゾール、置換されていても良いジヒドロピロロイミダゾール、置換されていても良いフラン、置換されていても良いイミダゾール、置換されていても良いイミダゾオキサゾール、置換されていても良いイミダゾピラジン、置換されていても良いイミダゾピリジン、置換されていても良いインダゾール、置換されていても良いインドール、置換されていても良いイソキノリン、置換されていても良いイソチアゾール、置換されていても良いイソオキサゾール、置換されていても良いオキサジアゾール、置換されていても良いオキサゾール、置換されていても良いピラゾール、置換されていても良いピリジン、置換されていても良いピリミジン、置換されていても良いピラゾロピリジン、置換されていても良いピロール、置換されていても良いキノリン、置換されていても良いキナゾリン、置換されていても良いチアゾールまたは置換されていても良いチオフェンである第 1 から第 15、第 47 および第 49 の実施形態による化合物を提供する。

【0093】

第 54 の実施形態において本発明は、 R^5 が水素、ハロゲン、 NH_2 または $N(R^a)$ (R^b) である第 1 から第 15 および第 47 から第 52 の実施形態による化合物を提供する。

【0094】

第 55 の実施形態において本発明は、 T が CH であり、 U が N であり、 Y が N であり、 X が CR^3 であり、 R^3 が (C_1-C_6) の置換されていても良いアルキル、(C_3-C_{12}) の置換されていても良いシクロアルキル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールまたは置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環である第 1 から第 15 および第 47 から第 53 の実施形態による化合物を提供する。

【0095】

第 56 の実施形態において本発明は、 R^3 が置換されていても良いピロリジン、置換されていても良いピペリジン、置換されていても良いピペラジン、置換されていても良いアゼチジン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリールまたは置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環である第 1 から第 15 および第 47 から第 54 の実施形態による化合物を提供する。

【0096】

第 57 の実施形態において本発明は、 T が CH であり、 U が N であり、 Y が C であり、 X が NR^3 であり、 R^3 が (C_1-C_6) の置換されていても良いアルキル、(C_3-C_{10}) の置換されていても良いシクロアルキル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールまたは置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環である第 1 から第 15 および第 47 から第 54 の実施形態による化合物を提供する。

【0097】

第 58 の実施形態において本発明は、 R^3 が置換されていても良いピロリジン、置換されていても良いピペリジン、置換されていても良いピペラジン、置換されていても良いアゼチジン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリールまたは置換されていても良い

($C_1 - C_{10}$) 複素環である第 1 から第 15 および第 48 から第 57 の実施形態による化合物を提供する。

【0098】

第 59 の実施形態において本発明は、T が N であり、U が N であり、Y が N であり、X が CR^3 であり、 R^3 が ($C_1 - C_6$) の置換されていても良いアルキル、($C_3 - C_{12}$) の置換されていても良いシクロアルキル、置換されていても良い ($C_6 - C_{10}$) アリール、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールまたは置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) 複素環である第 1 から第 15 および第 48 から第 58 の実施形態による化合物を提供する。

【0099】

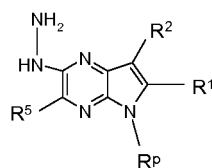
第 60 の実施形態において本発明は、 R^3 が置換されていても良いピロリジン、置換されていても良いピペリジン、置換されていても良いピペラジン、置換されていても良いアゼチジン、置換されていても良い ($C_6 - C_{10}$) アリールまたは置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) 複素環である第 1 から第 15 および第 48 から第 59 の実施形態による化合物を提供する。

【0100】

第 61 の実施形態において本発明は、式 2 の化合物：

【0101】

【化 37】

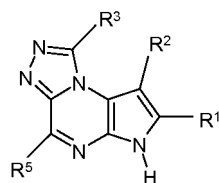


式 2

の使用による、式 (Ia) の化合物、その製薬上許容される塩、プロドラッグ、生理活性代謝物、立体異性体および異性体の形成を提供する。

【0102】

【化 38】



式 (Ia)

式中、

R^P は、水素、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2$ (2, 4, 6-トリメチルフェニル)、 $-SO_2$ フェニル、 $-SO_2$ (4-ブチルフェニル)、 $-SO_2$ (4-メチルフェニル)、 $-SO_2$ (4-メトキシフェニル)、 $-C(O)OCH_2CCl_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$ 、 $-C(O)O-1-アダマンチル$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH(OCH_2CH_3)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2-2-ピリジル$ 、 $-CH_2CH_2-4-ピリジル$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-Si(CH_3)_2(CH_3)_2$ 、 $-Si(CH_3)_2(CH_3)_3$ 、 $-CH_2$ フェニル、 $-CH_2$ (4- CH_3O -フェニル)、 $-CH_2$ (3, 4-ジメトキシフェニル)、 $-CH_2$ (2-ニトロフェニル)、 $-(2, 4-ジニトロフェニル)$ 、 $-CH_2C(O)$ フェニル、 $-C$ (フェニル) $_3$ 、 $-CH$ (フェニル) $_2$ 、 $-C$ (フェニル) $_2$ (4-ピリジル)、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH(OCH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ 、 $-CH$

10

20

30

40

50

$_2\text{OCH}_2$ フェニル、 $-(2\text{-テトラヒドロピラニル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ または $-\text{P}(\text{S})$ (フェニル) $_2$ であり；

R^1 、 R^2 および R^5 はそれぞれ独立に、であり水素、重水素、 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、ハロゲン、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})(\text{R}^b)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリールであり；

10

$-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

R^3 は、水素、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキル、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) 複素環、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_3-C_8) シクロアルケニル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環であり；または

20

R^3 は $-\text{A}-\text{D}-\text{E}-\text{G}$ であり、

A は結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニレン、置換されていても良い (C_3-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) ヘテロシクリレン、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$ 、 $-\text{O}-\text{R}^e-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$ 、 $-\text{S}-\text{R}^e-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e-$ 、 $-\text{C}(\text{O}-\text{R}^a)(\text{R}^b)-\text{R}^e-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e-$ または $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-\text{R}^e-$ であり；

30

D は、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリーレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンであり；

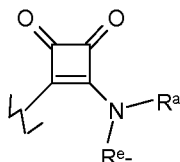
E は、結合、 $-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{O}-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{S}(\text{O})-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{S}-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^e$ 、 $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e-$ または $-\text{R}^e-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$ であり；または

40

E は、

【0103】

【化 3 9】



であり；いずれの場合も E は、D における炭素もしくは窒素原子に連結されており；

G は、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)N(R^a)$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル、置換されていても良い $-(C_2-C_6)$ アルケニル、置換されていても良い $-(C_2-C_6)$ アルキニル、置換されていても良い $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリール、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ 複素環、置換されていても良い $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリールまたは置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ 複素環であり；

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

R^a および R^b はそれぞれ独立に、水素、重水素、置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルキニル、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ アルキレン $-O-(C_1-C_{10})$ アルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリールまたは置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ 複素環であり；

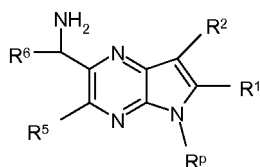
R^e は各場合において独立に、結合、置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキレン、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルケニレン、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルキニレン、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ アルキレン $-O-(C_1-C_{10})$ アルキレン基、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリーレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリーレンまたは置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロシクリレンである。

【0104】

第 62 の実施形態において本発明は、式 3 の化合物：

【0105】

【化 4 0】



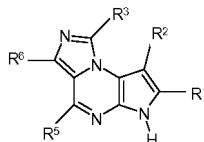
式 3

の使用による式 (I b) の化合物、その製薬上許容される塩、プロドラッグ、生理活性代謝物、立体異性体および異性体の形成を提供する。

【0106】

10

【化 4 1】



式 (Ib)

式中、

R^p は、水素、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2$ (2, 4, 6-トリメチルフェニル)、 $-SO_2$ フェニル、 $-SO_2$ (4-ブチルフェニル)、 $-SO_2$ (4-メチルフェニル)、 $-SO_2$ (4-メトキシフェニル)、 $-C(O)OCH_2CCl_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$ 、 $-C(O)O-1$ -アダマンチル、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH(OCH_2CH_3)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2-2$ -ピリジル、 $-CH_2CH_2-4$ -ピリジル、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-Si(CH_3)_2(CH_3)_2$ 、 $-Si(CH_3)_2(CH_2CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2$ フェニル、 $-CH_2$ (4- CH_3 オフェニル)、 $-CH_2$ (3, 4-ジメトキシフェニル)、 $-CH_2$ (2-ニトロフェニル)、 $-(2, 4$ -ジニトロフェニル)、 $-CH_2C(O)$ フェニル、 $-C$ (フェニル) $_3$ 、 $-CH$ (フェニル) $_2$ 、 $-C$ (フェニル) $_2$ (4-ピリジル)、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH(OCH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OCH_2$ フェニル、 $-(2$ -テトラヒドロピラニル)、 $-C(O)H$ または $-P(S)$ (フェニル) $_2$ であり；

20

30

R^1 、 R^2 および R^5 はそれぞれ独立に、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)(R^b)$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(OH)R^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリールであり；

40

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

R^3 は、水素、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキル、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) 複素環、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_3-C_8) シクロアルケニル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換さ

50

れていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環であり; または

R^3 は $-A-D-E-G$ であり、

A は、結合、 $-C(O)-$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニレン、置換されていても良い (C_3-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) ヘテロシクリレン、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-S(O)_2-R^e-$ 、 $-S(O)R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ であり; 10

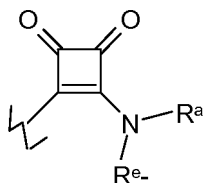
D は、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリーレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンであり;

E は、結合、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)O-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)-R^e-$ 、 $-R^e-S-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$ 、 $-R^e-OC(O)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ であり; または 20

E は、

【0107】

【化42】



であり、いずれの場合も E は、D における炭素もしくは窒素原子に連結されており;

G は、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)N(R^a)$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル、置換されていても良い $-(C_2-C_6)$ アルケニル、置換されていても良い $-(C_2-C_6)$ アルキニル、置換されていても良い $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリール、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ 複素環、置換されていても良い $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリールまたは置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ 複素環であり; 40

30

50

—N(R^a)(R^b)を含む部分において、窒素、R^aおよびR^bが環を形成して、—N(R^a)(R^b)が窒素を介して連結された置換されていても良い(C₂—C₁₀)複素環または置換されていても良い(C₁—C₁₀)ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

R⁶は、水素、ハロゲン、重水素、置換されていても良い架橋(C₅—C₁₂)シクロアルキル基、置換されていても良い架橋(C₂—C₁₀)複素環基、置換されていても良い(C₁—C₈)アルキル、置換されていても良い(C₃—C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い(C₃—C₈)シクロアルケニル、置換されていても良い(C₆—C₁₀)アリール、置換されていても良い(C₁—C₁₀)ヘテロアリール、置換されていても良い(C₂—C₁₀)複素環または—J—L—M—Qであり；

10

Jは、結合、—C(O)—、置換されていても良い(C₁—C₆)アルキレン、置換されていても良い(C₂—C₆)アルケニレン、置換されていても良い(C₂—C₆)アルキニレン、置換されていても良い(C₃—C₁₂)シクロアルキレン、置換されていても良い(C₂—C₆)ヘテロシクリレン、—C(O)N(R^a)—R^e—、—N(R^a)C(O)—R^e—、—O—R^e—、—N(R^a)—R^e—、—S—R^e—、—S(O)₂—R^e—、—S(O)R^e—、—C(O—R^a)(R^b)—R^e—、—S(O)₂N(R^a)—R^e—、—N(R^a)S(O)₂—R^e—または—N(R^a)C(O)N(R^b)—R^e—であり；

Lは、結合、置換されていても良い(C₁—C₈)アルキレン、置換されていても良い架橋(C₅—C₁₂)シクロアルキレン、置換されていても良い(C₃—C₁₀)シクロアルキレン、置換されていても良い架橋(C₅—C₁₀)シクロアルケニレン、置換されていても良い(C₃—C₁₀)シクロアルケニレン、置換されていても良い(C₆—C₁₀)アリーレン、置換されていても良い(C₁—C₁₀)ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋(C₂—C₁₀)ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い(C₂—C₁₀)ヘテロシクリレンであり；

20

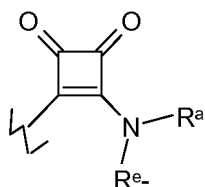
Mは、結合、—R^e—、—R^e—C(O)—R^e—、—R^e—C(O)C(O)—R^e—、—R^e—C(O)O—R^e—、—R^e—OC(O)—R^e—、—R^e—C(O)C(O)N(R^a)—R^e—、—R^e—N(R^a)—C(O)C(O)—R^e—、—R^e—O—R^e—、—R^e—S(O)₂—R^e—、—R^e—S(O)—R^e—、—R^e—S—R^e—、—R^e—N(R^a)—R^e—、—R^e—N(R^a)C(O)—R^e—、—R^e—C(O)N(R^a)R^e—、—R^e—OC(O)N(R^a)—R^e—、—R^e—N(R^a)C(O)OR^e—、—R^e—N(R^a)C(O)N(R^b)—R^e—、—R^e—N(R^a)S(O)₂—R^e—または—R^e—S(O)₂N(R^a)—R^e—であり；または

30

Mは、

【0108】

【化43】



40

であり、いずれの場合もMは、Lにおける炭素もしくは窒素原子に連結されており；

Qは、水素、重水素、—N(R^a)(R^b)、ハロゲン、—OR^a、—SR^a、—S(O)R^a、—S(O)₂R^a、—NO₂、—C(O)OR^a、—CN、—C(O)N(R^a)(R^b)、—N(R^a)C(O)R^b、—N(R^a)C(O)OR^b、—N(R^a)C(O)N(R^b)₂、—C(O—R^a)(R^b)₂、—C(O)R^a、—CF₃、—OCF₃、—N(R^a)S(O)₂R^b、—S(O)₂N(R^a)(R^b)、—S(O)₂N(R^a)C(O)R^b、置換されていても良い(C₁—C₆)アルキル、置換されていても良い(C₂—C₆)アルケニル、置換されていても良い(C₂—C₆)アルキニル、

50

置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン (C_1-C_{10}) ヘテロアリールまたは置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン (C_1-C_{10}) 複素環であり；

—N (R^a) (R^b) を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、—N (R^a) (R^b) が窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

10

R^a および R^b はそれぞれ独立に、であり水素、重水素、置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルキニル、置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキレン—O— (C_1-C_{10}) アルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン (C_1-C_{10}) ヘテロアリールまたは置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン (C_1-C_{10}) 複素環であり；

20

R^e は各場合において独立に、結合、置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキレン、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルケニレン、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルキニレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキレン—O— (C_1-C_{10}) アルキレン基、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリーレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリーレンまたは置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロシクリレンである。

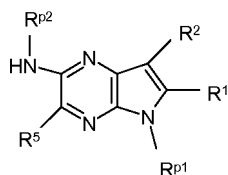
【0109】

第63の実施形態において本発明は、式4の化合物

30

【0110】

【化44】



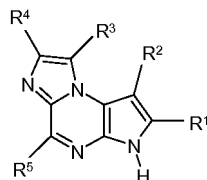
式 4

の使用による式 (I c) の化合物、またはその製薬上許容される塩、プロドラッグ、生理活性代謝物、立体異性体および異性体の形成を提供する。

40

【0111】

【化 4 5】



式 (Ic)

式中、

R^{P1} は、水素、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2$ (2, 4, 6-トリメチルフェニル)、 $-SO_2$ フェニル、 $-SO_2$ (4-ブチルフェニル)、 $-SO_2$ (4-メチルフェニル)、 $-SO_2$ (4-メトキシフェニル)、 $-C(O)OCH_2CCl_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$ 、 $-C(O)O-1-アダマンチル$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH(OCH_2CH_3)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2-2-ピリジル$ 、 $-CH_2CH_2-4-ピリジル$ 、 $-Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$ 、 $-Si(CH(CH_3)_2)_3$ 、 $-CH_2$ フェニル、 $-CH_2(4-CH_3O-フェニル)$ 、 $-CH_2(3, 4-ジメトキシフェニル)$ 、 $-CH_2(2-ニトロフェニル)$ 、 $-(2, 4-ジニトロフェニル)$ 、 $-CH_2C(O)$ フェニル、 $-C(フェニル)_3$ 、 $-CH(フェニル)_2$ 、 $-C(フェニル)_2(4-ピリジル)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH(OCH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OCH_2$ フェニル、 $-(2-テトラヒドロピラニル)$ 、 $-C(O)H$ または $-P(S)(フェニル)_2$ であり；

R^{P2} は、水素、 $-C(O)O-C(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_2$ フェニル、 $-C(O)O$ フルオレン-9-イル、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2$ フェニル、 $-CH_2-(4-メトキシフェニル)$ 、 $-S(O)_2$ フェニルまたは $-S(O)_2-(4-メチルフェニル)$ であり；

R^1 、 R^2 および R^5 はそれぞれ独立に、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)(R^b)$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(OH)R^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリールであり；

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

R^3 は、水素、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキル、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) 複素環、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_3-C_8) シクロアルケニル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環であり；または

R^3 は、 $-A-D-E-G$ であり、

A は、結合、 $-C(O)-$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン、置換さ

10

20

30

40

50

れていても良い (C_2-C_6) アルケニレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニレン、置換されていても良い (C_3-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) ヘテロシクリレン、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-S(O)_2-R^e-$ 、 $-S(O)R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ であり；

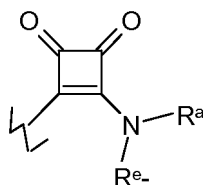
Dは、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリーレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンであり；

Eは、結合、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)O-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)-R^e-$ 、 $-R^e-S-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$ 、 $-R^e-OC(O)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ であり；または

Eは、

【0112】

【化46】



であり、いずれの場合もEは、Dにおける炭素もしくは窒素原子に連結されており；

Gは、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)N(R^a)$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル、置換されていても良い $-(C_2-C_6)$ アルケニル、置換されていても良い $-(C_2-C_6)$ アルキニル、置換されていても良い $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリール、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ 複素環、置換されていても良い $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリールまたは置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ 複素環であり；

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

R^4 は、水素、ハロゲン、重水素、置換されていても良い架橋 ($C_5 - C_{12}$) シクロアルキル基、置換されていても良い架橋 ($C_2 - C_{10}$) 複素環基、置換されていても良い ($C_1 - C_8$) アルキル、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、置換されていても良い ($C_3 - C_8$) シクロアルケニル、置換されていても良い ($C_6 - C_{10}$) アリール、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) 複素環または $-J-L-M-Q$ であり；

J は、結合、 $-C(O)-$ 、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキレン、置換されていても良い ($C_2 - C_6$) アルケニレン、置換されていても良い ($C_2 - C_6$) アルキニレン、置換されていても良い ($C_3 - C_{12}$) シクロアルキレン、置換されていても良い ($C_2 - C_6$) ヘテロシクリレン、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-S(O)_2-R^e-$ 、 $-S(O)R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ であり；

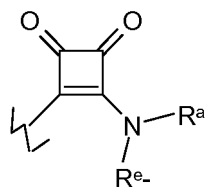
L は、結合、置換されていても良い ($C_1 - C_8$) アルキレン、置換されていても良い架橋 ($C_5 - C_{12}$) シクロアルキレン、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキレン、置換されていても良い架橋 ($C_5 - C_{10}$) シクロアルケニレン、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルケニレン、置換されていても良い ($C_6 - C_{10}$) アリーレン、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋 ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリレンであり；

M は、結合、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)O-R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)-R^e$ 、 $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)-R^e-$ 、 $-R^e-S-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ であり；または

M は、

【0113】

【化47】



であり、いずれの場合も M は、L における炭素もしくは窒素原子に連結されており；

Q は、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されていても良い ($C_2 - C_6$) アルケニル、置換されていても良い ($C_2 - C_6$) アルキニル、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) 複素環、置換されていても良い ($C_6 - C_{10}$) アリール、置換されていても良い $-(C_1 - C_6)$ アルキレン $-(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1 - C_6)$ アルキレン

—(C₆—C₁₀)アリール、置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキレン—(C₁—C₁₀)ヘテロアリールまたは置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキレン—(C₁—C₁₀)複素環であり；

—N(R^a)(R^b)を含む部分において、窒素、R^aおよびR^bが環を形成して、—N(R^a)(R^b)が窒素を介して連結された置換されていても良い(C₂—C₁₀)複素環または置換されていても良い(C₁—C₁₀)ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

R^aおよびR^bはそれぞれ独立に、水素、重水素、置換されていても良い(C₁—C₁₀)アルキル、置換されていても良い(C₂—C₁₀)アルケニル、置換されていても良い(C₂—C₁₀)アルキニル、置換されていても良い—(C₁—C₁₀)アルキレン—O—(C₁—C₁₀)アルキル、置換されていても良い(C₃—C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い(C₆—C₁₀)アリール、置換されていても良い(C₁—C₁₀)ヘテロアリール、置換されていても良い(C₁—C₁₀)複素環、置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキレン—(C₃—C₁₀)シクロアルキル、置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキレン—(C₆—C₁₀)アリール、置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキレン—(C₁—C₁₀)ヘテロアリールまたは置換されていても良い—(C₁—C₆)アルキレン—(C₁—C₁₀)複素環であり；

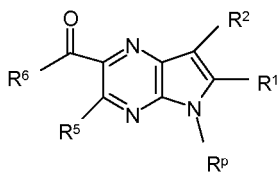
R^eは各場合において独立に、結合、置換されていても良い(C₁—C₁₀)アルキレン、置換されていても良い(C₂—C₁₀)アルケニレン、置換されていても良い(C₂—C₁₀)アルキニレン、置換されていても良い—(C₁—C₁₀)アルキレン—O—(C₁—C₁₀)アルキレン基、置換されていても良い(C₃—C₁₀)シクロアルキレン、置換されていても良い(C₆—C₁₀)アリーレン、置換されていても良い(C₁—C₁₀)ヘテロアリーレンまたは置換されていても良い(C₁—C₁₀)ヘテロシクリレンである。

【0114】

第64の実施形態において本発明は、式5の化合物：

【0115】

【化48】

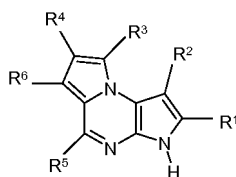


式 5

の使用による式(I d)の化合物、その製薬上許容される塩、プロドラッグ、生理活性代謝物、立体異性体および異性体の形成を提供する。

【0116】

【化49】



式 (Id)

式中、

R^pは、水素、—SO₂N(CH₃)₂、—SO₂(2, 4, 6-トリメチルフェニル)、—SO₂フェニル、—SO₂(4-ブチルフェニル)、—SO₂(4-メチルフェニル)、—SO₂(4-メトキシフェニル)、—C(O)OCH₂CCl₃、—C(O)O

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_2(\text{CCl}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-1\text{-アダマンチル}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-2\text{-ピリジル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-4\text{-ピリジル}$ 、 $-\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-フェニル}$ 、 $-\text{CH}_2(4\text{-CH}_3\text{O-フェニル})$ 、 $-\text{CH}_2(3, 4\text{-ジメトキシフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2(2\text{-ニトロフェニル})$ 、 $-(2, 4\text{-ジニトロフェニル})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{フェニル}$ 、 $-\text{C}(\text{フェニル})_3$ 、 $-\text{CH}(\text{フェニル})_2$ 、 $-\text{C}(\text{フェニル})_2(4\text{-ピリジル})$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{フェニル}$ 、 $-(2\text{-テトラヒドロピラニル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ または $-\text{P}(\text{S})(\text{フェニル})_2$ であり；

10

R^1 、 R^2 および R^5 はそれぞれ独立に、水素、重水素、 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、ハロゲン、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})(\text{R}^b)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{R}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニル、置換されていても良い $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ ヘテロアリール、置換されていても良い $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ 複素環または置換されていても良い $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ アリールであり；

20

$-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 複素環または置換されていても良い $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

R^3 は、水素、置換されていても良い架橋 $(\text{C}_5-\text{C}_{12})$ シクロアルキル、置換されていても良い架橋 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 複素環、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキル、置換されていても良い $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い (C_3-C_8) シクロアルケニル、置換されていても良い $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ アリール、置換されていても良い $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ ヘテロアリール、置換されていても良い $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ 複素環であり；または

30

R^3 は $-\text{A}-\text{D}-\text{E}-\text{G}$ であり、

A は、結合、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニレン、置換されていても良い $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ シクロアルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) ヘテロシクリレン、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$ 、 $-\text{O}-\text{R}^e-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$ 、 $-\text{S}-\text{R}^e-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e-$ 、 $-\text{C}(\text{O}-\text{R}^a)(\text{R}^b)-\text{R}^e-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^e-$ または $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)-\text{R}^e-$ であり；

40

D は、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキレン、置換されていても良い架橋 $(\text{C}_5-\text{C}_{12})$ シクロアルキレン、置換されていても良い $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ シクロアルキレン、置換されていても良い架橋 $(\text{C}_5-\text{C}_{10})$ シクロアルケニレン、置換されていても良い $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ シクロアルケニレン、置換されていても良い $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ アリーレン、置換されていても良い $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋 $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い $(\text{C}_2-\text{C}_{10})$ ヘテロシクリレンであり；

E は、結合、 $-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{N}(\text{R}^a)-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{O}-\text{R}^e-$ 、 $-\text{R}^e-\text{S}(\text{O})_2$

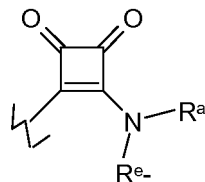
50

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

Eは、

【0117】

【化50】



10

であり、いずれの場合もEは、Dにおける炭素もしくは窒素原子に連結されており；

Gは、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)N(R^a)$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル、置換されていても良い $-(C_2-C_6)$ アルケニル、置換されていても良い $-(C_2-C_6)$ アルキニル、置換されていても良い $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリール、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ 複素環、置換されていても良い $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリールまたは置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル $-(C_1-C_{10})$ 複素環であり；

20

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い $-(C_2-C_{10})$ 複素環または置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

30

R^4 および R^6 はそれぞれ独立に、水素、ハロゲン、重水素、置換されていても良い架橋 $-(C_5-C_{12})$ シクロアルキル基、置換されていても良い架橋 $-(C_2-C_{10})$ 複素環基、置換されていても良い $-(C_1-C_8)$ アルキル、置換されていても良い $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_3-C_8)$ シクロアルケニル、置換されていても良い $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリール、置換されていても良い $-(C_2-C_{10})$ 複素環または $-J-L-M-Q$ であり；

40

Jは、結合、 $-C(O)-$ 、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン、置換されていても良い $-(C_2-C_6)$ アルケニレン、置換されていても良い $-(C_2-C_6)$ アルキニレン、置換されていても良い $-(C_3-C_{12})$ シクロアルキレン、置換されていても良い $-(C_2-C_6)$ ヘテロシクリレン、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-S(O)_2-R^e-$ 、 $-S(O)R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ であり；

Lは、結合、置換されていても良い $-(C_1-C_8)$ アルキレン、置換されていても良い架橋 $-(C_5-C_{12})$ シクロアルキレン、置換されていても良い $-(C_3-C_{10})$ シクロ

50

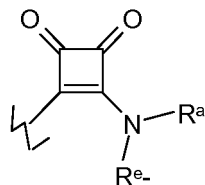
アルキレン、置換されていても良い架橋 ($C_5 - C_{10}$) シクロアルケニレン、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルケニレン、置換されていても良い ($C_6 - C_{10}$) アリーレン、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋 ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリレンであり；

Mは、結合、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)O-R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)-R^e$ 、 $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)-R^e-$ 、 $-R^e-S-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ であり；または

Mは、

【0118】

【化51】



であり、いずれの場合もMは、Lにおける炭素もしくは窒素原子に連結されており；

Qは、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキル、置換されていても良い ($C_2 - C_6$) アルケニル、置換されていても良い ($C_2 - C_6$) アルキニル、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) 複素環、置換されていても良い ($C_6 - C_{10}$) アリール、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキレン ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキレン ($C_6 - C_{10}$) アリール、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキレン ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールまたは置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキレン ($C_1 - C_{10}$) 複素環であり；

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) 複素環または置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

R^a および R^b はそれぞれ独立に、水素、重水素、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) アルキル、置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) アルケニル、置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) アルキニル、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) アルキレン ($C_1 - C_{10}$) アルキル、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、置換されていても良い ($C_6 - C_{10}$) アリール、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) 複素環、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキレン ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキレン ($C_6 - C_{10}$) アリール、置換されていても良い ($C_1 - C_6$) アルキレン ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールまたは置換されていても良

いー ($C_1 - C_6$) アルキレンー ($C_1 - C_{10}$) 複素環であり；

R^e は各場合において独立に、結合、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) アルキレン、置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) アルケニレン、置換されていても良い ($C_2 - C_{10}$) アルキニレン、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) アルキレンー $O - (C_1 - C_{10})$ アルキレン基、置換されていても良い ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキレン、置換されていても良い ($C_6 - C_{10}$) アリーレン、置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリーレンまたは置換されていても良い ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリレンである。

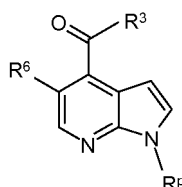
【0119】

第65の実施形態において本発明は、式6の化合物：

10

【0120】

【化52】



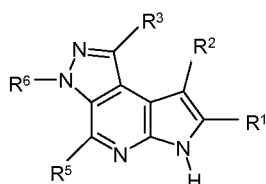
式6

の使用による、式(Ig)または式(I f)または式(I i)の化合物、その製薬上許容される塩、プロドラッグ、生理活性代謝物、立体異性体および異性体の製造を提供する。

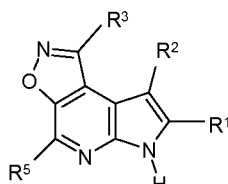
20

【0121】

【化53】

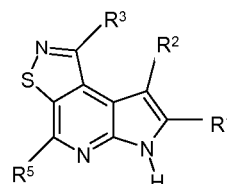


式 (Ig)



式 (If)

,



式 (Ii)

30

式中、

R^p は、水素、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2$ (2, 4, 6-トリメチルフェニル)、 $-SO_2$ フェニル、 $-SO_2$ (4-ブチルフェニル)、 $-SO_2$ (4-メチルフェニル)、 $-SO_2$ (4-メトキシフェニル)、 $-C(O)OCH_2CCl_3$ 、 $C(O)OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_2(CCl_3)$ 、 $-C(O)O-1$ -アダマンチル、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH(OCH_2CH_3)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2-2$ -ピリジル、 $-CH_2CH_2-4$ -ピリジル、 $-Si(C(CH_3)_3)(CH_3)_2$ 、 $-Si(CH(CH_3)_2)_3$ 、 $-CH_2$ フェニル、 $-CH_2$ (4- CH_3O -フェニル)、 $-CH_2$ (3, 4-ジメトキシフェニル)、 $-CH_2$ (2-ニトロフェニル)、 $-(2, 4$ -ジニトロフェニル)、 $-CH_2C(O)$ フェニル、 $-C$ (フェニル) $_3$ 、 $-CH$ (フェニル) $_2$ 、 $-C$ (フェニル) $_2$ (4-ピリジル)、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH(OCH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OC(O)C(CH_3)_3$ 、 CH_2OCH_2 フェニル、 $-(2$ -テトラヒドロピラニル)、 $-C(O)H$ または $-P(S)$ (フェニル) $_2$ であり；

40

R^x は、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、 $-OS(O)_2CH_3$ 、 $-OS(O)_2CF_3$ 、 $-OS(O)_2$ フェニルまたは $-OS(O)_2$ (4-メチルフェニル) であり；

50

R^1 、 R^2 および R^5 はそれぞれ独立に、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)(R^b)$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(OH)R^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリールであり；

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

R^3 は、水素、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキル、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) 複素環、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_3-C_8) シクロアルケニル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環であり；または

R^3 は $-A-D-E-G$ であり、

A は、結合、 $-C(O)-$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニレン、置換されていても良い (C_3-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) ヘテロシクリレン、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-S(O)_2-R^e-$ 、 $-S(O)R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ であり；

D は、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリーレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンであり；

E は、結合、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)O-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)-R^e-$ 、 $-R^e-S-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)OR^e-$ 、 $-R^e-OC(O)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ であり；または

E は、

【0122】

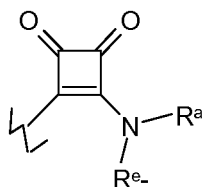
10

20

30

40

【化 5 4】



であり、いずれの場合も E は、D における炭素もしくは窒素原子に連結されており；

G は、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)N(R^a)$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキル、置換されていても良い $-(C_2-C_6)$ アルケニル、置換されていても良い $-(C_2-C_6)$ アルキニル、置換されていても良い $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリール、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ 複素環、置換されていても良い $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリールまたは置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ 複素環であり；

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

R^6 は、水素、ハロゲン、重水素、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキル基、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) 複素環基、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_3-C_8) シクロアルケニル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環または $-J-L-M-Q$ であり；

J は、結合、 $-C(O)-$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニレン、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニレン、置換されていても良い (C_3-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_2-C_6) ヘテロシクリレン、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-S(O)_2-R^e-$ 、 $-S(O)R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ または $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ であり；

L は、結合、置換されていても良い (C_1-C_8) アルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{12}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、置換されていても良い架橋 (C_5-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルケニレン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリーレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリーレン、置換されていても良い架橋 (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンまたは置換されていても良い (C_2-C_{10}) ヘテロシクリレンであり；

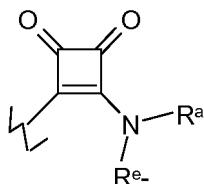
M は、結合、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)O-R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-$

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

Mは、

【0123】

【化55】



10

であり、いずれの場合もMは、Lにおける炭素もしくは窒素原子に連結されており；

Qは、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、置換されていても良い (C_1-C_6) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_6) アルキニル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリールまたは置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ 複素環であり；

20

$-N(R^a)(R^b)$ を含む部分において、窒素、 R^a および R^b が環を形成して、 $-N(R^a)(R^b)$ が窒素を介して連結された置換されていても良い (C_2-C_{10}) 複素環または置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリールを表すようになっていても良く；

30

R^a および R^b はそれぞれ独立に、水素、重水素、置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキル、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルケニル、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルキニル、置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキル $-O-$ (C_1-C_{10}) アルキル、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキル、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリール、置換されていても良い (C_1-C_{10}) 複素環、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_3-C_{10})$ シクロアルキル、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_6-C_{10})$ アリール、置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアリールまたは置換されていても良い $-(C_1-C_6)$ アルキレン $-(C_1-C_{10})$ 複素環であり；

40

R^e は各場合において独立に、結合、置換されていても良い (C_1-C_{10}) アルキレン、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルケニレン、置換されていても良い (C_2-C_{10}) アルキニレン、置換されていても良い $-(C_1-C_{10})$ アルキレン $-O-$ (C_1-C_{10}) アルキレン基、置換されていても良い (C_3-C_{10}) シクロアルキレン、置換されていても良い (C_6-C_{10}) アリーレン、置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロアリーレンまたは置換されていても良い (C_1-C_{10}) ヘテロシクリレンである。

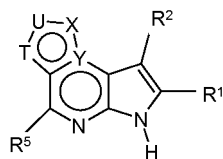
50

【0124】

第66の実施形態において本発明は、請求項1で定義の式(I)の化合物：

【0125】

【化56】



式(I)

10

製薬上許容される担体および賦形剤およびサイトカイン抑制性抗炎症薬、他のヒトサイトカイン類もしくは増殖因子に対する抗体もしくは拮抗薬、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-21、IL-23、インターフェロン類、EMAP-I I、GM-CSF、FGF、PDGF、CTLAもしくはCD154などのそれらのリガンド、ヒュミラ（商標名）、レミケード（商標名）、シンボニー（商標名）（ゴリムマブ）、シムジア（商標名）、アクテムラ（商標名）、CDP571、可溶性p55もしくはp75TNF受容体、エンブレル（商標名）、レネルセプト、TNF α 変換酵素阻害薬、IL-1阻害薬、インターロイキン11、IL-18拮抗薬、IL-12拮抗薬、IL-12抗体、可溶性IL-12受容体、IL-12結合タンパク質、非欠失抗CD4阻害薬FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、NSAID類、イブプロフェン、コルチコステロイド類、ホスホジエステラーゼ阻害薬、アデノシン（adenosine）作働薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作働薬、IL-1 β 変換酵素阻害薬、T細胞シグナル伝達キナーゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、6-メルカプトプリン類、誘導体類p75TNFR1gG、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R、セレコキシブ、硫酸ヒドロキシクロロキン、ロフェコキシブ、インフリキシマブ、ナプロキセン、バルデコキシブ、スルファサラジン、メロキシカム、酢酸塩、金チオリンゴ酸ナトリウム、アスピリン、トリアムシノロン・アセトニド、プロボキシフェンナプシラート/apap、葉酸、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナク・ナトリウム、オキサプロジン、オキシコドンHCl、二酒石酸ヒドロコドン/apap、ジクロフェナク・ナトリウム/ミソプロストール、フェンタニル、アナキンラ、トラマドールHCl、サルサラート、スリンダク、シアノコバラミン/fap/ピリドキシン、アセトアミノフェン、アレンドロン酸ナトリウム、硫酸モルヒネ、リドカイン塩酸塩、インドメタシン、グルコサミン・サルフェイト/コンドロイチン、アミトリプチリンHCl、スルファジアジン、オキシコドンHCl/アセトアミノフェン、オロパタジンHClミソプロストール、ナプロキセンナトリウム、オメプラゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ、IL-1TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18BP、抗IL-12、抗IL15、VX-740、ロフルミラスト、IC-485、CDC-801、S1P1作働薬、FTY720、PKCファミリー阻害薬、ルボキシスタウリン、AEB-071、メソプラム、メトトレキセート、レフルノミド、コルチコステロイド類、ブデノシド、デキサメタゾン、スルファサラジン、5-アミノサリチル酸、オルサラジン、IL-1 β 変換酵素阻害薬、IL-1ra、T細胞シグナル伝達阻害薬、チロシンキナーゼ阻害薬、6-メルカプトプリン類、IL-11、メサラミン、プレドニゾン、アザチオプリン、メルカプトプリン、インフリキシマブ、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、ジフェノキシレート/アトロプ硫酸塩、塩酸ロペラミド、オメプラゾール、葉酸塩、シプロフロキサシン/ブドウ糖-水、ヒドロコドン、二酒石酸/apap、塩酸テトラサイクリン、フルオシノニド、メトロニダゾール、チメロサル/ホウ酸、コレステラミン/ショ糖、塩酸シプロフロキサシン、硫酸ヒヨスチアミン、塩酸メペリジン、塩酸ミダゾラム、オキシコドンHCl/アセトアミノフェン、塩酸プロメタ

20

30

40

50

ジン、リン酸ナトリウム、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、ポリカルボフィル、
 ナプシル酸プロポキシフェン、ヒドロコルチゾン、総合ビタミン剤、バルサラジドニナ
 トリウム、リン酸コデイン／a p a p、コレセベラムH C l、シアノコバラミン、葉酸、
 レボフロキサシン、ナタリズマブ、インターフェロン γ 、メチルプレドニゾロン、アザ
 チオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、メトトレキセート、4-アミノピリ
 ジン、チザニジン、インターフェロン β 1 a、アボネックス（登録商標）、インターフ
 ェロン β 1 b、ベタセロン（登録商標）、インターフェロン α -n 3、インターフェロ
 ン α 、インターフェロン β 1 A-I F、P e g インターフェロン α 2 b、コポリマー1
 、コパキソン（登録商標）、高圧酸素、静注免疫グロブリン、クラドリビン、シクロスポ
 リン、F K 5 0 6、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、N S A I D 類、コルチ
 コステロイド類、プレドニゾロン、ホスホジエステラーゼ阻害薬、アデノシン作働薬、抗
 血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作働薬、抗炎症サイトカイン類、インターフェロン β 、
 I F N β 1 a、I F N β 1 b、コパキソン、コルチコステロイド類、カスパーゼ阻害
 薬、カスパーゼ-1の阻害薬、C D 4 0 リガンドおよびC D 8 0 に対する抗体、アテムツ
 ズマブ、ドロナビノール、ダクリツマブ、ミトキサントロン、キサリプロデン塩酸塩、フ
 ャムプリジン、酢酸グラチラマー、ナタリズマブ、シンナビドール（s i n n a b i d o l）
 、 α -イムノカインN N S O 3、A B R-2 1 5 0 6 2、アレルギX. M S、ケモカ
 イン受容体拮抗薬、B B R-2 7 7 8、カラグアリン（c a l a g u a l i n e）、C P
 I-1 1 8 9、リポソーム封入ミトキサントロン、T H C. C B D、カンナビノイド作働
 薬、M B P-8 2 9 8、メソプラム、M N A-7 1 5、抗I L-6 受容体抗体、ニューロ
 バクス（n e u r o v a x）、ピルフェニドン・アロトラップ（a l l o t r a p）1 2
 5 8（R D P-1 2 5 8）、s T N F-R 1、タランパネル、テリフルノミド（t e r i
 f f l u n o m i d e）、T G F- β 2、チプリモチド（t i p l i m o t i d e）、V L
 A-4 拮抗薬、インターフェロン γ 拮抗薬、I L-4 作働薬、ジクロフェナク、ミソプロ
 ストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、メトトレキ
 セート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、エタネルセプト、ロフェコキ
 シブ、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メチルプレドニゾロン、イ
 ンドメタシン、硫酸ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、スリンダク、増強ジプロピオ
 ン酸ベタメタゾン、インフリキシマブ、メトトレキセート、葉酸塩、トリウムシノロン・
 アセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナク・
 ナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾロン、ナブメトン、トル
 メチン・ナトリウム、カルシポトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナク・ナトリウム
 ／ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、金チオリンゴ酸ナトリウム、
 二酒石酸ヒドロコドン／a p a p、リセドロン酸ナトリウム、スルファジアジン、チオグ
 アニン、バルデコキシブ、アレファセプト、およびエファリズマブ、ジクロフェナク、ナ
 プロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、インドメタシン、C O X 2 阻害薬、ロフェ
 コキシブ、バルデコキシブ、ヒドロキシクロロキン、ステロイド類、プレドニゾロン、ブ
 デノシド、デキサメタゾン、細胞傷害薬、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフ
 ェノール酸モフェチル、P D E 4 の阻害薬、プリン合成阻害薬、スルファサラジン、5-
 アミノサリチル酸、オルサラジン、イムラン（登録商標）、C T L A-4-I g G、抗B
 7 ファミリー抗体、抗P D-1 ファミリー抗体、抗サイトカイン抗体、フォノトリズマブ
 （f o n o t o l i z u m a b）、抗I F N γ 抗体、抗受容体受容体抗体、抗I L-6 受
 容体抗体、B細胞表面分子に対する抗体、L J P 3 9 4、リツキシマブ、抗C D 2 0 抗体
 およびリンフォスタット（l y m p h o s t a t）-Bからなる群から選択される第2の
 治療薬を含む医薬組成物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0126】

（発明の詳細な記述）

タンパク質キナーゼ類は、広く多様な種類の500を超える酵素であり、それには腫瘍
 遺伝子、増殖因子受容体、信号伝達中間体、アポトーシス関連キナーゼ類およびサイクリ

10

20

30

40

50

ン依存性キナーゼ類などがある。それらは、特定のチロシン、セリンまたはトレオニンアミノ酸残基へのリン酸基の転移を担当し、基質特異性の結果としてチロシンおよびセリン／トレオニンキナーゼ類に広く分類される。

【0127】

Jakファミリーキナーゼ類(Jak1、Jak2、Jak3およびTyk2)は、膜結合サイトカイン受容体と会合する細胞質チロシンキナーゼ類である。受容体へのサイトカイン結合により、トランスリン酸化および自己リン酸化のプロセスを介してJakキナーゼ活性化が開始される。活性化Jakキナーゼ類は、サイトカイン受容体上の残基をリン酸化して、シグナル伝達兼転写活性化(STAT)因子などのSH2ドメイン含有タンパク質およびSOCSタンパク質およびSHIPホスファターゼ類などの他のシグナル伝達調節剤へのホスホチロシン結合部位を形成する。このプロセスを介したSTAT因子の活性化により、それらの二量化、核転座および新たなmRNA転写が生じて、その結果、免疫細胞増殖および生存因子ならびに別のサイトカイン類、ケモカイン類および細胞輸送を促進する分子の発現に至る(Journal of Immunology, 2007, 178, p. 2623参照)。Jakキナーゼ類は、多くの異なるサイトカインファミリーについてのシグナルを伝達することから、下記の例など(それらに限定されるものではない)の多様な異なる病理を有する疾患に関わっている可能性がある。Jak1およびJak3の両方が、いわゆる共通γ鎖サイトカイン(IL2、IL4、IL7、IL9、IL15およびIL21)のシグナル伝達を制御することから、Jak1またはJak3のいずれかの同時阻害が、IL2、IL7およびIL15シグナル伝達の遮断を介して関節リウマチなどのTh1が介在する疾患に影響を与えると予想される。他方、最近になり、IL2シグナル伝達が、T制御性細胞の発達および恒常性において非常に重要であることが明らかになっている(Malek TR et al, Immunity, 2002, 17(2), p. 167-78)。従って、遺伝子データに基づく、IL2シグナル伝達の遮断単独で、自己免疫が生じると予想される(Yamanouchi J et al., Nat Genet., 2007, 39(3), p. 329-37およびWillerford DM et al., Immunity, 1995, 3(4), p. 521-30)。Th2は、IL4およびIL9シグナル伝達遮断を介して喘息またはアトピー性皮膚炎などの疾患に介在した。Jak1およびTyk2は、IL13のシグナル伝達に介在する(Int. Immunity, 2000, 12, p. 1499を参照)。従って、これらの遮断も、喘息における治療効果を有すると予想され得る。これら2種類のキナーゼは、I型インターフェロンシグナル伝達に介在すると考えられることから、それらを遮断することで、全身性エリテマトーデス(SLE)の重度が軽減されると予想される。Tyk2およびJak2は、IL12およびIL23のシグナル伝達に介在する。実際、モノクローナル抗体を用いてこれらのサイトカインを遮断することが、乾癬の治療において有効であった。従って、これらキナーゼの阻害薬を用いてこの経路を遮断することもやはり、乾癬において有効であると予想される。要約すると、本発明は、関節リウマチ(RA)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性硬化症(MS)、クローン病、乾癬および喘息など(これらに限定されるものではない)の自己免疫疾患の進行に必須であると考えられるいくつかの機序にとって非常に重要であるJakファミリーキナーゼの活性を阻害、制御および／または調節する小分子化合物について述べるものである。

【0128】

いくつかの病理的に重要なサイトカインが、Jak1のみを介してシグナル伝達する(Guschin D, et al., EMBO J. 1995 Apr 3; 14(7): 1421-9; Parganas E, et al., Cell. 1998 May 1; 93(3): 385-95; Rodig S.J., et al., Cell. 1998 May 1; 93(3): 373-83)。これらのうちの一つであるIL6をIL6R中和抗体を用いて遮断することで、ヒト関節リウマチ患者において疾患スコアに有意な改善があることが明らかになっている(Nishimoto N. et al., Ann Rheum Dis., 2007, 66(9), p. 1162-7)。同様に、やはり

J a k 1のみが介在するG C S Fシグナル伝達を、中和モノクローナル抗体または標的遺伝子欠失を用いて遮断することで、実験的関節炎からマウスが保護される（L a w l o r K. E. et al., Proc Natl Acad Sci U. S. A., 2004, 101 (31), p. 11398-403）。従って、J a k 1などのキナーゼのシグナル伝達を阻害、制御および／または調節する小分子化合物を確認することは、自己免疫疾患その他の異常J a k 1機能に関連する疾患を予防もしくは治療する上での望ましい手段である。

【0129】

J k a 2は、前立腺癌、結腸癌、卵巣癌および乳癌、メラノーマ、白血病および他の造血系悪性腫瘍などの非常に多様なヒト癌においても活性化される。さらに、J a k 2遺伝子の体細胞性点変異が、古典的な骨髄増殖性障害（MPD）に強く関わっており、希ではあるが他の骨髄性障害にも関わっていることが確認されている。J a k 2活性の構成的活性化も、造血系悪性腫瘍における染色体転座によって引き起こされる。J a k / S T A T経路の阻害、特にJ a k 2活性の阻害によって、大部分はS T A Tのリン酸化の阻害のために、抗増殖効果およびアポトーシス促進効果が生じることも明らかになっている。さらに、J a k 2活性の薬理的な調節または阻害によって、細胞培養またはイン・ビボでのヒト腫瘍異種移植片においてS T A Tリン酸化が低下することで、腫瘍増殖の遮断およびアポトーシスの誘発が効果的に起こると考えられる。従って、キナーゼ類、特にJ a k 2のシグナル伝達を阻害、制御および／または調節する小分子化合物を確認することが、癌に関連する疾患および状態の治療もしくは予防のための手段として望ましい。

【0130】

J a k キナーゼ類は、阻害することが望ましくないと考えられる必須の生理プロセスを調節するシグナルも伝達する。例えばJ a k 2は、エリトロポエチン（E p o）および顆粒球／単球－コロニー刺激因子のシグナル伝達に介在する。これらのシグナル伝達経路に遺伝的、先天的または後天的欠陥がある個体は、貧血および好中球機能不全などの命にかかわる合併症を生じる可能性がある。従って、本発明の一つの非限定的態様は、J a k 2の阻害を選択的に回避する結果として、好ましい安全性プロファイルを有する可能性がある化合物を確認する方法に関するものでもある。

【0131】

タンパク質キナーゼCファミリーは、12種類の関連するアイソザイムを含むセリン／トレオニンキナーゼの群である。その構成員は、異なる遺伝子によってコードされ、それらの活性化要件に従って下位分類される。古典的な酵素（c P K C）は、活性化にジアシルグリセロール（D A G）、ホスファチジルセリン（P S）およびカルシウムを必要とする。新たなP K C類（n P K C）はD A GおよびP Sを必要とするが、カルシウム依存性ではない。異型P K C類（a P K C）は、カルシウムもD A Gも必要としない。

【0132】

P K C θ は、n P K Cサブファミリーの構成員である（B a i e r, G., et al, J. Biol. Chem., 1993, 268, 4997）。それは、主としてT細胞および骨格筋で認められる制限発現パターンを有しており（M i s c h a k, H. et al, FEBS Lett., 1993, 326, p. 51）、多少の発現が肥満細胞（L i u, Y. et al, J. Leukoc. Biol, 2001, 69, p. 831）および内皮細胞（M a t t i l a, P. et al, Life Sci., 1994, 55, p. 1253）で報告されている。

【0133】

T細胞を活性化すると、T細胞と抗原提示細胞（A P C）との間の接触部位で、超分子活性化複合体（S M A C）が生成する。P K C θ は、S M A Cで局在することが認められる唯一のP K Cアイソフォームであり（M o n k s, C. et al, Nature, 1997, 385, 83）、T細胞活性化プロセスに介在する他のシグナル伝達酵素の近くにある。

【0134】

別の研究 (Baier-Bitterlich, G. et al, Mol Cell Biol, 1996, 16, 842) では、IL-2 遺伝子の活性化において重要な転写因子である AP-1 の活性化における PKC θ の役割が確認された。非刺激の T 細胞では、構成的活性化 PKC θ は AP-1 活性を刺激したが、支配的な陰性 PKC θ を有する細胞では、PMA による活性化で AP-1 活性は誘発されなかった。

【0135】

他の研究により、T 細胞受容体 / CD28 同時刺激によって誘発される NF- κ B の活性化に、I κ B キナーゼ β の活性化を介して PKC θ が介在することが明らかになった (N. Coudronniere et al, Proc. Nat. Acad. Sci, U. S. A., 2000, 97, p. 3394; および Lin, X. et al, Mol Cell Biol, 2000, 20, p. 2933)。

10

【0136】

T 細胞受容体 (TCR) / CD28 刺激に反応した PKC θ ノックアウトマウスからの末梢 T 細胞の増殖は、野生型マウスからの T 細胞と比較して大きく低減した。さらに、T 細胞から放出される IL-2 の量も大きく減少した (Sun, Z. et al, Nature, 2000, 404, p. 402)。ウィルス排除および Th1 依存性細胞傷害性 T 細胞機能に欠陥を持たない Th2 依存性マウス喘息モデルにおいて、PKC θ 欠乏マウスが肺炎症および気道過敏性 (AHR) の低下を示すことも明らかになっている (Berg-Brown, N. N. et al, J. Exp. Med., 2004, 199, p. 743; Marsland, B. J. et al, J. Exp. Med., 2004, 200, p. 181)。Th2 細胞応答低下により、AHR および炎症性病態生理に寄与する IL-4 および免疫グロブリン E (IgE) のレベル低下が生じる。それ以外では、PKC θ ノックアウトマウスは、正常で繁殖性であると思われた。

20

【0137】

PKC θ が肥満細胞の IgE 受容体 (Fc ϵ RI) 介在応答に関与することを示す証拠も存在する (Liu, Y. et al, J. Leukoc. Biol, 2001, 69, p. 831)。ヒト培養肥満細胞 (HCMC) において、PKC キナーゼ活性が Fc ϵ RI 架橋後の膜に急速に局在することが示されている (Kimata, M. et al, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1999, 257 (3), p. 895)。野生型および PKC θ 欠乏マウス由来の骨髄肥満細胞 (BMMC) のイン・ビトロ活性を調べる最近の試験で、Fc ϵ RI 架橋時に、野生型マウスからの BMMC と比較して、PKC θ 欠乏マウスからの BMMC が IL-6、腫瘍壊死因子- α (TNF α) および IL-13 のレベルを低下させることが明らかになっており、T 細胞活性化に加えて肥満細胞サイトカイン産生における PKC θ の潜在的な役割が示唆されている (Ciarletta, A. B. et al, 2005 年米国胸部疾患協会国際会議でのポスター発表)。

30

【0138】

上記で引用の試験および他の試験で、T 細胞活性化および肥満細胞 (MC) シグナル伝達における PKC θ の重要な役割が確認されている。従って、PKC θ の阻害薬が、免疫障害および T 細胞および MC シグナル伝達の不適切な活性化が介在する他の疾患を治療する上で治療効果があるものと考えられる。

40

【0139】

受容体または非受容体のチロシンキナーゼまたは S/T キナーゼであるか否かに拘わらず、キナーゼ類の多くが、免疫調節、炎症または癌などの増殖障害等の多くの病的状態に関与する細胞シグナル伝達経路に関与していることが認められている。

【0140】

多くの自己免疫疾患および慢性炎症を伴う疾患ならびに急性応答が、1 以上のサイトカインの過剰または制御されない産生または活性に関連付けられている。

【0141】

本発明の化合物は、急性心筋梗塞、急性冠症候群、慢性心不全、心筋梗塞、アテローム

50

性動脈硬化、ウイルス性心筋炎、心臓同種移植拒絶反応および敗血症関連心臓機能異常などの心血管障害の治療においても有用である。さらに本発明の化合物は、髄膜炎菌性髄膜炎、アルツハイマー病およびパーキンソン病などの中枢神経系障害の治療においても有用である。

【0142】

本発明の化合物は、眼球状態、癌、固形腫瘍、肉腫、線維肉腫、骨腫、メラノーマ、網膜芽腫、横紋筋肉腫、膠芽細胞腫、神経膠腫、奇形癌、過敏反応、多動性障害、過敏性肺炎、高血圧、運動低下性障害、大動脈性および末梢性動脈瘤、視床下部一下垂体—副腎皮質系評価、大動脈解離、動脈性高血圧、動脈硬化症、動静脈ろう、運動失調、脊髄小脳変性症、連鎖球菌性筋炎、小脳の構造的病変、亜急性硬化性全脳炎、失神、心血管系の梅毒、全身アナフィラキシー、全身性炎症反応症候群、全身発症型若年性関節リウマチ、T細胞またはF A B A L L、末梢血管拡張、閉塞性血栓血管炎、移植片、外傷／出血、I I型過敏反応、I V型過敏症、不安定狭心症、尿毒症、尿路性敗血症、じんま疹、心臓弁膜症、静脈瘤、血管炎、静脈疾患、静脈血栓症、心室細動、ウイルスおよび真菌感染、致命的な脳炎／無菌性髄膜炎、生命に関連する血球貪食症候群、ウェルニッケーコルサコフ症候群、ウィルソン病、任意の臓器もしくは組織の異種移植片拒絶、心臓移植拒絶、血色素症、血液透析、溶血性尿毒症症候群／血栓溶解性血小板減少性紫斑病、出血、特発性肺線維症、抗体介在性細胞傷害性、無力症、乳児脊髄性筋萎縮症、大動脈の炎症、A型インフルエンザ、電離放射線曝露、虹彩毛様体炎／ブドウ膜炎／視神経炎、若年性脊髄性筋萎縮症、リンパ腫、骨髄腫、白血病、悪性腹水、造血系の癌、インシュリン依存型糖尿病性緑内障、糖尿病性網膜症または細小血管障害などの糖尿病状態、鎌状赤血球貧血、慢性炎症、糸球体腎炎、移植片拒絶、ライム病、フォンリッペル・リンダウ病、類天疱瘡、ページェット病、線維症、類肉腫症、肝硬変、甲状腺炎、過粘稠度症候群、オスラー・ウィーバー・レンズ病、慢性閉塞性肺疾患、喘息もしくは火傷後の浮腫、外傷、放射線、卒中、低酸素症、虚血、卵巣過剰刺激症候群、灌流後症候群、循環後症候群、心筋梗塞後の開心術症候群、子癇前症、機能性子宮出血、子宮内膜症、肺高血圧、小児性血管腫または単純疱疹、带状疱疹、ヒト免疫不全ウイルス、パラポックス・ウイルス、原虫もしくはトキソプラズマ症による感染、進行性核上性麻痺、原発性肺高血圧症、放射線療法、レイノー現象、レイノー病、レフス病、規則正しい幅の狭いQRS頻拍、腎血管性高血圧、拘束型心筋症、肉腫、老人性舞踏病、レヴィー小体型老年認知症、ショック、皮膚同種移植片、皮膚変化症候群、眼球もしくは黄斑浮腫、眼球血管新生疾患、強膜炎、放射状角膜切除術、ブドウ膜炎、硝子体炎、近視、視窩、慢性網膜剥離、レーザー治療後合併症、結膜炎、スタルガルト病、イールズ病、網膜症、黄斑変性、再狭窄、虚血／再灌流損傷、虚血性脳卒中、血管閉塞、頸動脈閉塞疾患、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、糖尿病、真性糖尿病、インシュリン依存型糖尿病、アレルギー疾患、皮膚炎、強皮症、移植片対宿主病、臓器移植拒絶（骨髄および固形臓器拒絶など（それらに限定されるものではない））、臓器移植に関連する急性もしくは慢性免疫疾患、サルコイドーシス、播種性血管内凝固症候群、カワサキ病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ヴェグナー肉芽腫症、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、腎臓の微細脈管炎、慢性活動性肝炎、敗血症ショック、毒素性ショック症候群、敗血症症候群、悪液質、感染疾患、寄生虫疾患、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンチントン舞踏病、卒中、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性腫瘍、アジソン病、特発性アジソン病、散発性疾患、I型多分泌腺機能低下およびII型多分泌腺機能低下、シュミット症候群、成人（急性）呼吸促進症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清陰性関節症、関節症、ライター病、乾癬性関節症、潰瘍性丘関節症、腸性滑膜炎、クラミジア、エルジニアおよびサルモネラに関連する関節症、アテローム性疾患／動脈硬化症、アトピー性アレルギー、自己免疫性水泡性疾患、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、線状IgA疾患、自己免疫性溶血性貧血、クーン陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、末梢血管障害、腹膜炎、悪性貧血、筋肉痛脳炎／ロイヤルフリー病、慢性粘膜皮膚カンジダ症、巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、原因不明の自己免疫性肝炎、後天性免疫不全疾患症候群、後天性免疫不全に関連する疾病、A型肝炎、B型肝炎、C

10

20

30

40

50

型肝炎、ヒス束不整脈、H I V感染／H I V神経障害、分類不能型免疫不全（分類不能型低ガンマグロブリン血症）、拡張型心筋症、女性の不孕症、卵巣不全、早発性卵巣不全、線維性肺疾患、慢性創傷治癒、原因不明の線維化肺炎、ポスト炎症性間隙性肺疾患、間隙性肺炎、ニューモシスティス・カリニ肺炎、肺炎、結合組織病に伴う間隙性肺疾患、混合結合組織病に伴う肺疾患、全身性硬化症に伴う間隙性肺疾患、関節リウマチに伴う間隙性肺疾患、全身性エリテマトーデスに伴う肺疾患、皮膚筋炎／多発性筋炎に伴う肺疾患、シェーグレン病に伴う肺疾患、強直性脊椎炎に伴う肺疾患、脈管性びまん性肺疾患、ヘモジデリン沈着症に伴う肺疾患、薬物誘発性の間隙性肺疾患、放射線線維症、閉塞性細気管支炎、慢性好酸球性肺炎、リンパ球浸潤性肺疾患、感染後間隙性肺疾患、通風性関節炎、自己免疫性肝炎、1型自己免疫性肝炎（古典的な自己免疫性またはルポイド肝炎）、2型自己免疫性肝炎（抗LKM抗体肝炎）、自己免疫媒介型低血糖症、インシュリン耐性、黒色表皮症を伴うB型インスリン抵抗性、上皮小体低下症、臓器移植に伴う急性免疫疾患、臓器移植に伴う慢性免疫疾患、変形性関節症、原発性硬化性胆管炎、1型乾癬、2型乾癬、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、腎疾患N O S、糸球体腎炎、腎臓の顕微鏡的脈管炎、ライム病、ジスコイドエリテマトーデス、特発性またはN O Sの男性不孕症、精子自己免疫、多発性硬化症（全てのサブタイプ）、交感性眼炎、結合組織疾患に続発する肺高血症、急性および慢性疼痛（各種形態の疼痛）、グッドパスチャー症候群、結節性多発性動脈炎の肺発現、急性リウマチ熱、リウマチ様脊椎炎、スティル病、全身性硬化症、シェーグレン症候群、高安病／動脈炎、自己免疫性血小板減少症、毒性、移植片、ならびに例えば、ヒトでの糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性による脈絡膜新血管形成および幼児性血管腫などの不適切な血管形成が関与する疾患の治療においても有用である。さらにそのような化合物は、例えば、黄斑浮腫、脳浮腫、急性肺損傷および成人呼吸窮迫症候群（A R D S）を含む、腹水症、遊出および滲出などの障害、再狭窄などの増殖障害；肝硬変およびアテローム性動脈硬化などの線維性障害；糖尿病性腎症、悪性の腎硬化症、血栓性細小血管症症候群および腎糸球体症などのメサンギウム細胞の増殖性障害；心筋血管形成、冠状動脈および脳の側副枝、虚血性四肢血管形成、虚血／再灌流損傷、消化性潰瘍、ヘリコバクター関連疾患、ウイルス誘発性血管形成性障害、子癇前症、月経性子宮出血、ネコひっかき熱、ルベオーシス、血管新生緑内障および網膜障害（例えば、糖尿病網膜症、未熟児網膜症または加齢性黄斑変性に関連する網膜障害など）の治療において有用である可能性がある。さらに、これら化合物は、疾患が成長および／または転移のために血管細胞の増殖を必要とするものであることから、甲状腺過形成（特に、グレーヴズ病）および嚢腫（多嚢胞性卵巣症候群（スタイン・レベンタール症候群）に特徴的な卵巣間質の血管過多および腎多嚢胞性疾患の血管過多など）などの過増殖性障害に対する活性な薬剤として使用することができる。

【0143】

本発明の式（I）の化合物は、単独で、またはそのような疾患を治療するための別の薬剤、例えば治療薬との併用で使用することができ、前記他薬剤はその所期の目的のため当業者によって選択されるものである。例えば、他薬剤は、本発明の化合物により治療される疾患または状態を治療するのに有用であることが当技術分野で理解されている治療薬であることができる。他薬剤は、治療組成物に有益な性質を与える薬剤、例えば組成物に粘性をもたらす薬剤であってもよい。

【0144】

さらに理解すべき点として、本発明に含まれることになる組合せは、その所期の目的に有用な組合せのものである。以下に述べる薬剤は例示を目的とするものであり、これらに限定するものではない。本発明の一部であるその組合せは、本発明の化合物と、下記のリストから選択された少なくとも1種類の薬剤とすることができる。組合せは、複数の他薬剤を含むこともでき、例えば、形成される組成物がその所期の機能を発揮できるような組合せである場合には2種または3種の他薬剤を含むことができる。

【0145】

好ましい組み合わせは、イブプロフェンなどの薬剤を含むN S A I D類とも称される非

10

20

30

40

50

ステロイド系抗炎症薬である。他の好ましい組み合わせは、プレドニゾロンなどのコルチコステロイド類があり、本発明の化合物と併用して患者の処置を行う場合に要求されるステロイド用量を徐々に減らすことで、ステロイド使用の場合に知られている副作用を軽減または回避することができる。本発明の式 (I) の化合物と併用可能な関節リウマチの治療薬の例には、サイトカイン抑制性抗炎症薬 (CSAID類)、他のヒトサイトカインもしくは増殖因子に対する抗体またはそれらの拮抗薬 (TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-21、IL-23、インターフェロン類、EMAP-11、GM-CSF、FGFおよびPDGFなど) などがあるが、これらに限定されるものではない。本発明の化合物は、CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80 (B7. 1)、CD86 (B7. 2)、CD90、CTLAまたはCD154 (gp39またはCD40L) などのそれらのリガンドなどの細胞表面分子に対する抗体と組み合わせることができる。

【0146】

治療薬の好ましい組み合わせは、自己免疫およびその後の炎症カスケードにおける各種個所で妨害を行い得る。好ましい例には、キメリック (chimeric)、ヒト化もしくはヒトTNF抗体、D2E7 (米国特許第6090382号、ヒュミラ (商標名))、CA2 (レミケード (商標名))、シンボニー (商標名) (ゴリムマブ)、シムジア (商標名)、アクテムラ (商標名)、CDP571および可溶性p55もしくはp75TNF受容体、それらの誘導体、(p75TNFR IgG (エンブレル (商標名)) またはp55TNFR IgG (レネルセプト)、さらにはTNF α 変換酵素 (TACE) 阻害薬などがあり、同様にIL-1阻害薬 (インターロイキン-1変換酵素阻害薬、IL-1RAなど) が同じ理由で有効となり得る。他の好ましい組み合わせには、インターロイキン11などがある。さらに別の組み合わせは、IL-18機能と平行して、それに依存して、またはそれと協調して作用し得る自己免疫応答で重要な役割を果たすものであり、特に好ましいものはIL-12抗体または可溶性IL-12受容体もしくはIL-12結合タンパク質などのIL-12拮抗薬である。IL-12およびIL-18が、重複するが異なる機能を有し、その両者に対する拮抗薬の組み合わせが最も有効となり得ることが明らかになっている。さらに別の好ましい組み合わせは、非欠失抗CD4阻害薬である。さらに別の好ましい組み合わせには、共刺激経路CD80 (B7. 1) またはCD86 (B7. 2) の拮抗薬 (抗体、可溶性受容体または拮抗性リガンドなど) などがある。

【0147】

本発明の式 (I) の化合物は、メトトレキサート、6-MP、アザチオプリンスルファサラジン、メサラジン、オルサラジクロロキニン/ヒドロキシクロロキン、ペンシルアミン、金チオマレート (筋肉および経口)、アザチオプリン、コチシン、コルチコステロイド (経口、吸入、および局所注射)、 β 2アドレナリン作用性受容体作動薬 (サルブタモール、テルブタリン、サルメテラル)、キサンチン (テオフィリン、アミノフィリン)、クロモグリケート、ネドクロミル、ケトチフェン、イプラトロピウムおよびオキシトロピウム、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、例えばイブプロフェンなどのNSAID、プレドニゾロンなどのコルチコステロイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作用性の薬剤、TNF α やIL-1など、炎症誘発性サイトカインからのシグナルを妨げる薬剤 (例えばNIK、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤)、IL-1 β 変換酵素阻害剤、キナーゼ阻害剤などのT細胞シグナル阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体およびその誘導体 (例えば可溶性p55またはp75TNF受容体および誘導体p75TNFR IgG (Enbrel (商標名)) およびp55TNFR IgG (Lenercept)、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R)、および抗炎症性サイトカイン (例えばIL-4、IL-10、IL-11、IL-13およびTGF β)、セレコキシブ、葉酸、硫酸ヒドロキシクロロキ

ン、ロフェコキシブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、ナプロキセン、バルデコキシブ、スルファサラジン、メチルプレドニゾロン、メロキシカム、酢酸メチルプレドニゾロン、チオリンゴ酸金ナトリウム、アスピリン、トリアムシノロンアセトニド、プロポキシフェンナプシレート／a p a p、葉酸塩、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナクナトリウム、オキサプロジン、オキシコドンH C l、酒石酸水素ヒドロコドン／a p a p、ジクロフェナクナトリウム／ミソプロストール、フェンタニル、アナキンラ、トラマドールH C l、サルサラート、スリンダク、シアノコバラミン／f a／ピリドキシン、アセトアミノフェン、アレンドロン酸ナトリウム、プレドニゾロン、硫酸モルヒネ、塩酸リドカイン、インドメタシン、硫酸グルコサミン／コンドロイチン、アミトリプチリンH C l、スルファジアジン、オキシコドンH C l／アセトアミノフェン、オロパタジンH C l、ミソプロストール、ナプロキセンナトリウム、オメプラゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ、I L－1 T R A P、M R A、C T L A 4－I G、I L－1 8 B P、抗－I L－1 2、抗－I L 1 5、B I R B－7 9 6、S C I O－4 6 9、V X－7 0 2、A M G－5 4 8、V X－7 4 0、ロフルミラスト、I C－4 8 5、C D C－8 0 1、S 1 P 1 作働薬（F T Y 7 2 0 など）、P K C ファミリー阻害薬（ルボキシスタウリン（R u b o x i s t a u r i n）またはA E B－0 7 1 など）およびメソプラムなどの薬剤と組み合わせることもできる。好ましい組合せには、メトトレキサートまたはレフルノミドなどがあり、中等度または重度の関節リウマチの場合にはシクロスポリンおよび上記の抗T N F 抗体などがある。

【0148】

本発明の式（I）の化合物を組み合わせることができる炎症性腸疾患用治療薬の例には、ブデソニド；表皮成長因子；コルチコステロイド；シクロスポリン、スルファサラジン；アミノサリチレート；6－メルカプトプリン；アザチオプリン；メトロニダゾール；リボキシゲナーゼ阻害剤；メサラミン；オルサラジン；バルサラジン；抗酸化薬；トロンボキサン阻害剤；I L－1 受容体拮抗薬；抗I L－βモノクローナル抗体；抗I L－6モノクローナル抗体；成長因子；エラスターゼ阻害剤；ピリジニルイミダゾール化合物；その他のヒトサイトカインまたは成長因子に対する抗体または拮抗薬、例えばT N F、L T、I L－1、I L－2、I L－6、I L－7、I L－8、I L－1 2、I L－1 5、I L－1 6、E M A P－I I、G M－C S F、F G F およびP D G F；C D 2、C D 3、C D 4、C D 8、C D 2 5、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 4 5、C D 6 9、C D 9 0 またはそれらのリガンドなどの細胞表面分子；メトトレキサート、シクロスポリン、F K 5 0 6、ラパマイシン、マイコフェノラートモフェチル、レフルノミド、N S A I D（例えばイブプロフェン）、プレドニゾロンなどのコルチコステロイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作用性の薬剤、T N F α やI L－1 など、炎症誘発性サイトカインからのシグナルを妨げる薬剤（例えばN I K、I K K またはM A P キナーゼ阻害剤）、I L－1 β 変換酵素阻害剤、T N F α 変換酵素阻害剤、キナーゼ阻害剤などのT細胞シグナル阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6－メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体およびその誘導体（例えば可溶性p 5 5 またはp 7 5 T N F 受容体、s I L－1 R I、s I L－1 R I I、s I L－6 R）、および抗炎症性サイトカイン（例えばI L－4、I L－1 0、I L－1 1、I L－1 3 およびT G F β）などがあるが、これらに限定されるものではない。式（I）の化合物と組み合わせることができるクローン病治療薬の好ましい例には、以下のものなどがある。すなわち、T N F 拮抗薬、例えば、抗T N F 抗体、D 2 E 7（米国特許第6 0 9 0 3 8 2 号；ヒュミラ（商標名））、C A 2（レミケード（商標名））、C D P 5 7 1、T N F R－I g 構造体、（p 7 5 T N F R I g G（エンブレル（商標名））またはp 5 5 T N F R I g G（レネルセプト（商標名）））阻害剤およびP D E 4 阻害剤である。式（I）の化合物の化合物は、コルチコステロイド、例えばブデソニドやデキサメタゾン；スルファサアジン、5－アミノサリチル酸；オルサラジン；I L－1 などのプロ炎症性サイトカイン、例えばI L－1 β 変換酵素阻害剤、およびI L－1 r a の合成または作用を妨げる薬剤；T細胞シグナル阻害

剤、例えばチロシンキナーゼ阻害剤6-メルカプトプリン類；IL-11；メサラミン、プレドニゾン、アザチオプリン、メルカプトプリン、インフリキシマブ、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、ジフェノキシレート／アトロプ硫酸塩、ロペラミド塩酸塩、メトトレキサート、オメプラゾール、葉酸塩、シプロフロキサシン／デキストロース水、酒石酸水素ヒドロコドン／apap、テトラサイクリン塩酸塩、フルオシノニド、メトロニダゾール、チメロアル／ハウ酸、コレスチラミン／ショ糖、シプロフロキサシン塩酸塩、ヒヨスチアミン硫酸塩、メペリジン塩酸塩、ミダゾラム塩酸塩、オキシコドンHCl／アセトアミノフェン、プロメタジン塩酸塩、リン酸ナトリウム、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、セレコキシブ、ポリカルボフィル、ナプシル酸プロポキシフェン、ヒドロコルチゾン、総合ビタミン剤、バルサラジド・2ナトリウム、リン酸コデイン／apap、コレセベラムHCl、シアノコバラミン、葉酸、レボフロキサシン、メチルプレドニゾロン、ナタリズマブおよびインターフェロン- γ と組み合わせることができる。

【0149】

式(I)の化合物と組み合わせることができる多発性硬化症用治療薬の例には、コルチコステロイド；プレドニゾン；メチルプレドニゾン；アザチオプリン；シクロホスファミド；シクロスポリン；メトトレキサート；4-アミノピリジン；チザニジン；インターフェロン β 1a（アボネックス（登録商標）；Biogen）；インターフェロン β 1b（ベタセロン（登録商標）；Chiron／Berlex）；インターフェロン β 1A-IF（Serono／Inhale Therapeutics）、Pegインターフェロン α 2b（Enzon／Schering-Plough）、コポリマー1（Cop-1；コパキソン（登録商標）；Teva Pharmaceutical Industries, Inc.）；高圧酸素；静脈免疫グロブリン；クラブリビン；その他のヒトサイトカインまたは成長因子およびそれらの受容体に対する抗体または拮抗薬、例えばTNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-11、GM-CSF、FGFおよびPDGFなどがあるが、それらに限定されるものではない。式(I)の化合物は、CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90またはこれらのリガンドなどの細胞表面分子に対する抗体と組み合わせることができる。式(I)の化合物は、メトトレキサート、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、マイコフェノラートモフェチル、レフルノミド、S1P1作働薬、NSAID（例えばイブプロフェン）、プレドニゾンなどのコルチコステロイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作働薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作用性の薬剤、TNF α やIL-1など、炎症誘発性サイトカインからのシグナルを妨げる薬剤（例えばNIK、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤）、IL-1 β 変換酵素阻害剤、TACE阻害剤、キナーゼ阻害剤などのT細胞シグナル阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体およびその誘導体（例えば可溶性p55またはp75 TNF受容体、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R）および抗炎症性サイトカイン（例えばIL-4、IL-10、IL-13およびTGF β ）などの薬剤と組み合わせることもできる。

【0150】

式(I)の化合物を組み合わせることができる多発性硬化症用治療薬の好ましい例には、インターフェロン β 、例えばIFN β 1aおよびIFN β 1b；コパクソン、コルチコステロイド、カスパーゼ阻害薬（例えば、カスパーゼ-1阻害薬）、IL-1阻害剤、TNF阻害剤およびCD40リガンドおよびCD80に対する抗体などがある。

【0151】

式(I)の化合物は、アテムツヅマブ、ドロナビノール、ダクリツマブ、ミトキサントロン、キサリプロデン塩酸塩、ファムプリジン、酢酸グラチラマー、ナタリツマブ、シンナピドール（sinnabidol）、 α -イムノカイン（ α -immunokine）NNS03、ABR-215062、アレ르기（Anergi）X、MS、ケモカイン受

10

20

30

40

50

容体拮抗薬、BBR-2778、カラグアリン (calagualine)、CPI-1189、LEM (リポソーム封入ミトキサントロン)、THC: CBD (カンナビノイド作働薬) MBP-8298、メソプラム (PDE4阻害薬)、MNA-715、抗-IL-6受容体抗体、ニューロバックス (neurovax)、パーフェミドン・アロトラップ (allotrap) 1258 (RDP-1258)、sTNF-R1、タラミパネル (talampanel)、テリフルノミド (teriflunomide)、TGF- β 2、チプリモチド (tiplimotide)、VLA-4拮抗薬 (例えば、TR-14035、VLA4ウルトラヘイラー (Ultrahaler)、アンテグラン (Antegran)-ELAN/バイオゲン (Biogen)、インターフェロ γ 拮抗薬およびIL-4作働薬などの薬剤と組み合わせることもできる。

10

【0152】

式(I)の化合物を組み合わせることができる強直性脊椎炎の治療薬の例としては、イブプロフェン、ジクロフェナク、ミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、セレコキシブ、ロフェコキシブ、スルファサラジン、メトトレキセート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、ならびに抗TNF抗体、D2E7 (米国特許第6090382号; ヒュミラ (商標名))、CA2 (レミケード (商標名))、CDP571、TNFR-Ig構築物、(p75TNFR1gG (エンブレル (商標名)) および p55TNFR1gG (レネルセプト (商標名)) などがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0153】

式(I)の化合物を組み合わせることができる喘息の治療薬の例としては、アルブテロール、サルメテロール/フルチカゾン、モンテルカストナトリウム、プロピオン酸フルチカゾン、ブデゾニド、プレドニゾン、キシナホ酸サルメテロール、レボアルブテロールHCl、硫酸アルブテロール/イプラトロピウム、リン酸プレドニゾロンナトリウム、トリウムシノロンアセトニド、2プロピオン酸ベクロメタゾン、イプラトロピウムブロミド、アジスロマイシン、酢酸ビルブテロール、プレドニゾン、無水テオフィリン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、クラリスロマイシン、ザフィルルカスト、フマル酸フォルモテロール、インフルエンザウイルスワクチン、アモキシシリン・3水和物、フルニソリド、アレルギー注射、クロモリンナトリウム、塩酸フェキソフェナジン、フルニソリド/メントール、アモキシシリン/クラブラン酸塩、レボフロキサシン、吸入支援機器、グアイフェネシン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、モキシフロキサシンHCl、ドキシサイクリンヒクラー、グアイフェネシン/d-メトトルファン、p-エフェドリン/cod/クロルフェニル、ガチフロキサシン、セチリジンHCl、フロ酸モメタゾン、キシナホ酸サルメテロール、ベンゾナテート、セファレキシン、pe/ヒドロコドン/クロルフェニル、セチリジン塩酸塩/プソイドエフェド (pseudoephed)、フェニレフリン/cod/プロメタジン、コデイン/プロメタジン、セフプロジル、デクサメタゾン、グアイフェネシン/プソイドエフェドリン、クロルフェニラミン/ヒドロコドン、ネドクロミルナトリウム、硫酸テルブタリン、エピネフリン、メチルプレドニゾン、抗IL-13抗体、および硫酸メタプロテレノールなどがあるが、これらに限定されるものではない。

30

40

【0154】

式(I)の化合物を組み合わせることができるCOPDの治療薬の例としては、硫酸アルブテロール/イプラトロピウム、イプラトロピウムブロミド、サルメテロール/フルチカゾン、アルブテロール、キシナホ酸サルメテロール、プロピオン酸フルチカゾン、プレドニゾン、無水テオフィリン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、モンテルカストナトリウム、ブデゾニド、フマル酸フォルモテロール、トリウムシノロンアセトニド、レボフロキサシン、グアイフェネシン、アジスロマイシン、2プロピオン酸ベクロメタゾン、レボアルブテロールHCl、フルニソリド、セフトリアキソンナトリウム、アモキシシリン・3水和物、ガチフロキサシン、ザフィルルカスト、アモキシシリン/クラブラン酸塩、フルニソリド/メントール、クロルフェニラミン/ヒドロコドン、硫酸メタプロテ

50

レノール、メチルプレドニゾロン、フロ酸モメタゾン、p-エフェドリン/cod/クロルフェニル、酢酸ピルブテロール、p-エフェドリン/ロラタジン、硫酸テルブタリン、チオトロピウムブロミド、(R, R)-フォルモテロール、TgAAT、シロミラストおよびロフルミラストなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0155】

式(I)の化合物を組み合わせることができるHCVの治療薬の例としては、インターフェロン- α -2 α 、インターフェロン- α -2 β 、インターフェロン- α con1、インターフェロン- α -n1、PEG化インターフェロン- α -2 α 、PEG化インターフェロン- α -2 β 、リバビリン、PEGインターフェロン α -2b+リバビリン、ウルソデオキシコール酸、グリチルリジン酸、チマルファシン、マキサミン(Maxamine)、VX-497およびHCVポリメラーゼ、HCVプロテアーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV IRES(内部リボソーム侵入部位)という標的に介入することでHCVを治療するのに用いられる化合物などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0156】

式(I)の化合物を組み合わせることができる特発性肺線維症の治療薬の例としては、プレドニゾン、アザチオプリン、アルブテロール、コルヒチン、硫酸アルブテロール、ジゴキシン、 γ -インターフェロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、ロラゼパム、フロセミド、リシノプリル、ニトログリセリン、スピロノラクトン、シクロホスファミド、イブラトロピウムブロミド、アクチノマイシンd、アルテプラザーゼ、プロピオン酸フルチカゾン、レボフロキサシン、硫酸メタプロテレノール、硫酸モルヒネ、オキシコドン塩酸塩、塩化カリウム、トリウムシノロンアセトニド、無水タクロリムス、カルシウム、インターフェロン- α 、メトトレキセート、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン- γ -1 β などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0157】

式(I)の化合物を組み合わせることができる心筋梗塞の治療薬の例としては、アスピリン、ニトログリセリン、酒石酸メトプロロール、エノキサパリンナトリウム、ヘパリンナトリウム、重硫酸クロピドグレル、カルベジロール、アテノロール、硫酸モルヒネ、コハク酸メトプロロール、ワーファリンナトリウム、リシノプリル、1硝酸イソソルビド、ジゴキシン、フロセミド、シンバスタチン、ラミプリル、テネクテプラザーゼ、マレイン酸エナラプリル、トルセミド、レタバーゼ(retavase)、ロサルタンカリウム、キナプリル塩酸塩/炭酸マグネシウム、ブメタニド、アルテプラザーゼ、エナラプリラート、アミオダロン塩酸塩、チロフィバンHClm-水和物、ジルチアゼム塩酸塩、カプトプリル、イルベサルタン、バルサルタン、プロプラノロール塩酸塩、フォシノプリルナトリウム、リドカイン塩酸塩、エブチフィバチド、セファゾリンナトリウム、硫酸アトロピン、アミノカプロン酸、スピロノラクトン、インターフェロン、ソタロール塩酸塩、塩化カリウム、ドキュセートナトリウム、ドブタミンHCl、アルプラゾラム、プラバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム、ミダゾラム塩酸塩、メペリジン塩酸塩、2硝酸イソソルビド、エピネフリン、ドーパミン塩酸塩、ビバリルジン、ロスバスタチン、エゼチミベ/シンバスタチン、アバシミベ(avasimibe)およびカリポリドなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0158】

式(I)の化合物を組み合わせることができる乾癬の治療薬の例としては、カルシポトリエン、プロピオン酸クロベタゾール、トリウムシノロンアセトニド、プロピオン酸ハロベタゾール、タザロテン、メトトレキセート、フルオシノニド、ベタメタゾン・2プロピオン酸塩増量(augmented)、フルオシノロンアセトニド、アシトレチン、タールシャンプー、吉草酸ベタメタゾン、フロ酸モメタゾン、ケトコナゾール、プラモキシシン/フルオシノロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フルランドレノリド、尿素、ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール/エモル(emollient)、プロピオン酸フルチカゾン、アジスロマイシン、ヒドロコルチゾン、保湿製剤、葉酸、デソニド(desonide)、ピメクロリムス、コールタール、2酢酸ジフロラゾン、葉酸エタネルセプト、乳酸、メト

10

20

30

40

50

キサレン、h c / 次没食子酸ビスマス / z n o x / r e s o r、酢酸メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、日焼け止め、ハルシノニド、サリチル酸、アントラリン、ピバリン酸クロコルトロン、石炭抽出物、コールタール / サリチル酸、コールタール / サリチル酸 / 硫黄、デソキシメタゾン、ジアゼパム、緩和薬、フルオシノニド / 緩和薬、鈹油 / ヒマシ油 / 乳酸ナトリウム (n a l a c t)、鈹油 / 落花生油、石油 / ミリスチン酸イソプロピル、ソラレン、サリチル酸、石鹼 / トリブロンサラン、チメロサル / ホウ酸、セレコキシブ、インフリキシマブ、シクロスポリン、アレファセプト、エファリズマブ、タクロリムス、ピメクロリムス、P U V A、W B、スルファサラジン、A B T - 8 7 4 およびウステキナマブ (u s t e k i n a m a b) などがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0159】

式 (I) の化合物を組み合わせることができる乾癬性関節炎の治療薬の例としては、メトトレキセート、エタネルセプト、ロフェコキシブ、セレコキシブ、葉酸、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メチルプレドニゾロン、インドメタシン、硫酸ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、スリンダク、ベタメタゾン・2プロピオン酸塩増量 (a u g m e n t e d)、インフリキシマブ、メトトレキセート、葉酸塩、トリウムシノロンアセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾロン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシポトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナクナトリウム / ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、チオリンゴ酸金ナトリウム、酒石酸水素ヒドロコドン / a p a p、イブプロフェン、リセドロン酸ナトリウム、スルファジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、D 2 E 7 (米国特許第 6 0 9 0 3 8 2 号、ヒュミラ (商標名)) およびエファリズマブなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0160】

式 (I) の化合物を組み合わせることができる再狭窄の治療薬の例としては、シロリムス、パクリタキセル、エベロリムス、タクロリムス、A B T - 5 7 8 およびアセトアミノフェンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0161】

式 (I) の化合物を組み合わせることができる坐骨神経痛の治療薬の例としては、酒石酸水素ヒドロコドン / a p a p、ロフェコキシブ、シクロベンザプリン H C l、メチルプレドニゾロン、ナプロキセン、イブプロフェン、オキシコドン H C l / アセトアミノフェン、セレコキシブ、バルデコキシブ、酢酸メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、リン酸コデイン / a p a p、トラマドール塩酸塩 / アセトアミノフェン、メタキサロン、メロキシカム、メトカルバモール、リドカイン塩酸塩、ジクロフェナクナトリウム、ガバペンチン、デクサメタゾン、カリソプロドール、ケトロラクトロメタミン、インドメタシン、アセトアミノフェン、ジアゼパム、ナブメトン、オキシコドン H C l、チザニジン H C l、ジクロフェナクナトリウム / ミソプロストール、ナプシル酸プロボキシフェン - p a p、a s a / オキシコドン / オキシコドン t e r、イブプロフェン / ヒドロコドン b i t、トラマドール H C l、エトドラク、プロボキシフェン H C l、アミトリプチリン H C l、カリソプロドール / リン酸コデイン / a s a、硫酸モルヒネ、総合ビタミン剤、ナプロキセンナトリウム、クエン酸オルフェナドリンおよびテマゼパムなどがあるが、これらに限定されるものではない。

30

40

【0162】

式 (I) の化合物と組み合わせることができる S L E (狼瘡) の治療薬の好ましい例としては、ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、インドメタシンなどの N S A I D 類；セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブなどの C O X 2 阻害薬；ヒドロキシクロロキンなどの抗マラリア剤；プレドニゾン、プレドニゾロン、ブデソニド (b u d e n o s i d e)、デクサメタゾンなどのステロイド類；アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキセートなどの細胞傷

50

害剤；セルセプト（登録商標）などのPD-1の阻害薬またはプリン合成阻害薬などがある。式（I）の化合物は、スルファサラジン、5-アミノサリチル酸、オルサラジン、イムラン（登録商標）およびIL-1などの炎症誘発性サイトカインの合成、産生または作用を妨害する薬剤（例えば、IL-1 β 変換酵素阻害薬およびIL-1raなどのカスパーゼ阻害薬）のような薬剤と組み合わせることもできる。式（I）の化合物は、例えばチロシンキナーゼ阻害薬などのT細胞信号伝達阻害薬；あるいは例えばCTLA-4-IgGまたは抗B7ファミリー抗体、抗PD-1ファミリー抗体などのT細胞活性化分子を標的とする分子とともに用いることもできる。式（I）の化合物は、IL-11または例えばフォトリズマブ（fonotolizumab）（抗IFN γ 抗体）などの抗サイトカイン抗体、または例えば抗IL-6受容体抗体およびB細胞表面分子に対する抗体などの抗-受容体受容体抗体と組み合わせることができる。式（I）の化合物は、LJP394（アベチムス（abetimus））、例えばリツキシマブ（抗CD20抗体）、リンフォスタット（lymphostat）-B（抗BlyS抗体）などのB細胞を枯渇または失活させる薬剤、例えば抗TNF抗体、D2E7ヒュミラ（米国特許第6090382号；ヒュミラ（商標名））、CA2（レミケード（商標名））、CDP571、TNFR-IgG構造体、（p75TNFR-IgG（エンブレル（商標名））またはp55TNFR-IgG（レネルセプト（商標名）））などのTNF拮抗薬とともに用いることもできる。

【0163】

本発明において、以下の定義を適用することができる。

【0164】

「治療上有効量」とは、前記状態の進行を完全または部分的に阻害するか、あるいは、前記状態の1以上の症状を少なくとも部分的に緩和する、式（I）の化合物の量または2種類以上のそのような化合物の組合せの量である。治療上有効量はまた、予防的に有効である量であり得る。治療的に有効である量は、患者の大きさおよび性別、処置される状態、状態の重度、ならびに求められている結果によって決まる。所定の患者について、治療上有効量は、当業者に知られている方法によって決定することができる。

【0165】

「製薬上許容される塩」は、遊離塩基の生物学的有効性および生物学的性質を保持し、かつ、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、または、スルホン酸、カルボン酸、有機リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、安息香酸、サリチル酸、乳酸、酒石酸（例えば、（+）または（-）-酒石酸、またはそれらの混合物）、アミノ酸（例：および、（+）または（-）-アミノ酸またはそれらの混合物）などの有機酸との反応によって得られる塩を指す。これらの塩は、当業者に公知の方法によって製造することができる。

【0166】

酸性置換基を有する式（I）のある種の化合物は、製薬上許容される塩基との塩として存在する場合がある。本発明はそのような塩を包含する。そのような塩の例には、ナトリウム塩、カリウム塩、リシン塩およびアルギニン塩が含まれる。これらの塩は、当業者に知られている方法によって製造することができる。

【0167】

式（I）のある種の化合物およびその塩は2以上の結晶形で存在する場合がある。本発明はそれぞれの結晶形およびその混合物を包含する。

【0168】

式（I）のある種の化合物およびその塩はまた、溶媒和物（例えば、水和物）の形態で存在する場合がある。本発明はそれぞれの溶媒和物およびその混合物を包含する。

【0169】

式（I）のある種の化合物は2以上のキラル中心を含有する場合があり、従って、異なる光学活性形態で存在する場合がある。式（I）の化合物が1個のキラル中心を含有するとき、化合物は2種類のエナンチオマー形態で存在する。本発明は両方のエナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物（例えば、ラセミ混合物など）を包含する。エナンチオマ

10

20

30

40

50

ーは、当業者に知られている方法によって、例えば、ジアステレオマー塩の形成、例えば、結晶化によって分離され得るジアステレオマー塩の形成によって；ジアステレオマーの誘導体または複合体の形成、例えば、結晶化、ガスクロマトグラフィーまたは液体クロマトグラフィーによって分離され得るジアステレオマーの誘導体または錯体の形成によって；一方のエナンチオマーをエナンチオマー特異的な試薬と選択的に反応すること（例えば、酵素によるエステル化）によって；あるいは、キラルな環境でのガスクロマトグラフィーまたは液体クロマトグラフィー、例えば、キラルな担体（例えば、キラル配位子を結合させたシリカ）またはキラルな溶媒の存在下でのガスクロマトグラフィーまたは液体クロマトグラフィーによって分割することができる。所望するエナンチオマーは、上記に記載された分離手順のいずれかによって別の化学成分に変換される場合、さらなる工程が、所望するエナンチオマー形態を遊離させるために必要とされることが理解される。あるいは、特定のエナンチオマーを、光学活性な試薬、基質、触媒もしくは溶媒を使用する不斉合成によって、または、一方のエナンチオマーを不斉変換によりもう一方のエナンチオマーに変換することによって合成することができる。

10

【0170】

式（I）の化合物が2以上のキラル中心を含有するとき、化合物はジアステレオマー形態で存在する場合がある。ジアステレオマー化合物は、当業者に知られている方法によって、例えば、クロマトグラフィーまたは結晶化によって分離することができ、そして個々のエナンチオマーを上記に記載されたように分離することができる。本発明は、式（I）の化合物のそれぞれのジアステレオマー、およびその混合物を包含する。

20

【0171】

式（I）のある種の化合物は、異なる互変異型で、または、異なる幾何異性体として存在する場合がある。本発明は、式（I）の化合物のそれぞれの互変異体および／または幾何異性体、ならびにそれらの混合物を包含する。

【0172】

式（I）のある種の化合物は、分離可能であり得る異なる安定な立体配座形態で存在する場合がある。非対称な単結合の周りでの回転が、例えば、立体障害または環の変形のために制限されたことによる回転非対称性は、異なる配座異性体の分離を可能にし得る。本発明は、式（I）の化合物のそれぞれの立体配座異性体、およびその混合物を包含する。

【0173】

式（I）のある種の化合物は両性イオン形態で存在する場合がある。本発明は、式（I）の化合物のそれぞれの両性イオン形態、およびその混合物を包含する。

30

【0174】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、何らかの生理的・化学プロセスによってイン・ビボで親薬剤に変換される薬剤を指す（例えば、プロドラッグは、生理的pHにされると、所望の薬剤型に変換される。）。プロドラッグは、状況によっては、親薬剤より投与が容易である場合があることから有用であることが多い。それらは例えば、経口投与によって生理的に利用可能である場合があり、親薬剤はそうではない場合がある。プロドラッグは、親薬剤より薬理組成物での溶解度が改善されている場合もある。限定されるものではないが、プロドラッグの例としては、水溶解性が有利ではない細胞膜を通過しての送達を促進するためのエステル（「プロドラッグ」）として投与される本発明の化合物があると考えられるが、それは水溶解性が有利である細胞内に入ると代謝的に加水分解されてカルボン酸となる。

40

【0175】

プロドラッグは多くの有用な特性を有する。例えば、プロドラッグは、最終的な薬剤より水溶性が高いものとするので、薬剤の静脈投与を容易にすることができる。プロドラッグは、最終的な薬剤より経口での生物学的利用能レベルが高いものとすることもできる。投与後、プロドラッグは酵素的または化学的に開裂されて、血液または組織中で最終薬剤を送達する。

【0176】

50

開裂時に本発明の化合物の相当する遊離酸およびそのような加水分解可能なエステル形成残基を放出するプロドラッグの例には、遊離水素が ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_2 - C_{12}$) アルカノイルオキシメチル、($C_4 - C_9$) 1- (アルカノイルオキシ) エチル、5から10個の炭素原子を有する1-メチル-1- (アルカノイルオキシ) -エチル、3から6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4から7個の炭素原子を有する1- (アルコキシカルボニルオキシ) エチル、5から8個の炭素原子を有する1-メチル-1- (アルコキシカルボニルオキシ) エチル、3から9個の炭素原子を有するN- (アルコキシカルボニル) アミノメチル、4から10個の炭素原子を有する1- (N- (アルコキシカルボニル) アミノ) エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクトニル、 γ -ブチロラクトン-4-イル、ジ-N, N- ($C_1 - C_2$) アルキルアミノ ($C_2 - C_3$) アルキル (β -ジメチルアミノエチルなど)、カルバモイル- ($C_1 - C_2$) アルキル、N, N-ジ ($C_1 - C_2$) -アルキルカルバモイル- ($C_1 - C_2$) アルキルおよびピペリジノー、ピロリジノーまたはモルホリノ ($C_2 - C_3$) アルキルによって置き換わっているカルボン酸置換基などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0177】

他のプロドラッグの例は、ヒドロキシル置換基の遊離水素 (例えば、 R^1 がヒドロキシルを含む。) が、($C_1 - C_6$) アルカノイルオキシメチル、1- ($C_1 - C_6$) アルカノイルオキシ) エチル、1-メチル-1- ($C_1 - C_6$) アルカノイルオキシ) エチル、($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニルオキシメチル、N- ($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニルアミノ-メチル、スクシノイル、($C_1 - C_6$) アルカノイル、 α -アミノ ($C_1 - C_4$) アルカノイル、アリアルアシルおよび α -アミノアシル、または α -アミノアシル- α -アミノアシルによって置き換わっており；前記 α -アミノアシル部分が独立に、タンパク質で認められる天然L-アミノ酸、 $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1 - C_6) \text{アルキル})_2$ またはグリコシル (炭水化物のヘミアセタールのヒドロキシルの脱離によって生じる基) のいずれかである式 (I) のアルコールを放出する。

【0178】

本明細書で使用される「架橋 ($C_5 - C_{12}$) シクロアルキル基」という用語は、2もしくは3個の $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル環を有する飽和もしくは不飽和で二環式もしくは多環式架橋炭化水素基を意味する。非架橋シクロアルキルは除外される。架橋環状炭化水素には、ビスクロ [2. 1. 1] ヘキシル、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプチル、ビスクロ [2. 2. 2] オクチル、ビスクロ [3. 2. 1] オクチル、ビスクロ [4. 3. 1] デシル、ビスクロ [3. 3. 1] ノニル、ボルニル、ボルネニル、ノルボルニル、ノルボルネニル、6, 6-ジメチルビスクロ [3. 1. 1] ヘプチル、トリシクロブチルおよびアダマンチルなどがあり得る。

【0179】

本明細書で使用される「架橋 ($C_2 - C_{10}$) 複素環」という用語は、二環式もしくは多環式のアザ架橋炭化水素基を意味し、それにはアザノルボルニル、キヌクリジニル、イソキヌクリジニル、トロパニル、アザビスクロ [3. 2. 1] オクタニル、アザビスクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、2-アザビスクロ [3. 2. 1] オクタニル、アザビスクロ [3. 2. 1] オクタニル、アザビスクロ [3. 2. 2] ノナニル、アザビスクロ [3. 3. 0] ノナニルおよびアザビスクロ [3. 3. 1] ノナニルなどがあり得る。

【0180】

本明細書で使用される「複素環式」、「複素環」または「ヘテロシクリレン」という用語は、完全に飽和しているか、1以上の不飽和単位を有することができ (誤解を避けるため、不飽和度は芳香族環系を生じないものである)、窒素、酸素もしくは硫黄などの少なくとも1個のヘテロ原子を含む5から12個の原子を有する単環式、二環式、三環式およびスピロ環式の環など (これらに限定されるものではない) の非芳香族環系を含むものである。例 (本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない) を挙げると、アゼピニル、アゼチジニル、インドリニル、イソインドリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、

10

20

30

40

50

テトラヒドロフラニル、テトラヒドロインドリル、チオモルホリニルおよびトロパニルが複素環の例としてある。

【0181】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」または「ヘテロアリーレン」という用語は、単環式、二環式および三環式の環（これらに限定されるものではない）などの芳香族環系を含み、窒素、酸素もしくは硫黄などの少なくとも1個のヘテロ原子を含む5から12個の原子を有する。例を挙げると（本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない）、アザインドリル、ベンゾ（b）チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、インドリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジニル、ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジニル、キノリニル、キナゾリニル、トリアゾリル、チアゾリル、チオフエニル、テトラゾリル、チアジアゾリルまたはチエニルである。

10

【0182】

本明細書で使用される「複素環アルキル」基は、1から約8個の炭素原子を有する脂肪族基によって化合物に連結された複素環基である。例えば、複素環アルキル基はモルホリノメチル基である。

【0183】

本明細書で使用される「アルキル」、「アルキレン」または「(C₁—C₈)」などの表示は、完全に飽和している直鎖もしくは分岐の炭化水素を含むものである。アルキルの例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびそれらの異性体である。本明細書で使用される「アルケニル」、「アルケニレン」、「アルキニレン」および「アルキニル」はC₂—C₈を意味し、それには1以上の不飽和単位、1以上のアルケニルにおける二重結合および1以上のアルキニルにおける三重結合を含む直鎖もしくは分岐の炭化水素などがある。

20

【0184】

本明細書で使用される場合、「芳香族」基（または「アリール」もしくは「アリーレン」基）には、芳香族炭素環系（例：フェニル）および縮合多環芳香族環系（例：ナフチル、ピフェニルおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル）などがある。

30

【0185】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」または「シクロアルキレン」は、完全に飽和しているか、1以上の不飽和結合を有するが芳香族基にはならないC₃—C₁₀単環式もしくは多環式（例：二環式、三環式、スピロ環式など）の炭化水素を意味する。シクロアルキル基の例には、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、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルがある。

【0186】

本明細書で使用される場合、多くの部分または置換基が、「置換された」または「置換されていて良い」と表現されている。ある部分がこれらの用語の一方で修飾されている場合、別段の断りがない限りそれは、置換に使用可能であることが当業者には公知である。その部分のいずれかの箇所が置換されていることが可能であることを示すものであり、それは1以上の置換基を含むものであって、複数の置換基がある場合は各置換基は独立に選択される。置換に関するそのような意味は、当業界においては公知であるか、ないしは本開示によって示されるものである。例（本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。）に関して、置換基である基の例をいくつか挙げると、(C₁—C₈)アルキル基、(C₂—C₈)アルケニル基、(C₂—C₈)アルキニル基、(C₃—C₁₀)シクロアルキル基、ハロゲン（F、Cl、BrまたはI）、ハロゲン化(C₁—C₈)アルキル基（例えば、などがあるが、それに限定されるものではない。—CF₃）、—O—(C₁—C₈)アルキル基、—OH、—S—(C₁—C₈)アルキル基、—SH、—NH(C₁—C₈)アルキル基、—N((C₁—C₈)アルキル)₂基、—NH₂、—C(O)NH₂

40

50

、 $-C(O)NH(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-C(O)N((C_1-C_8)$ アルキル)₂、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-NHC(O)(C_3-C_8)$ シクロアルキル基、 $-N((C_1-C_8)$ アルキル) $C(O)H$ 、 $-N((C_1-C_8)$ アルキル) $C(O)(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NH(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-N((C_1-C_8)$ アルキル) $C(O)NH_2$ 基、 $NHC(O)N((C_1-C_8)$ アルキル)₂ 基、 $-N((C_1-C_8)$ アルキル) $C(O)N((C_1-C_8)$ アルキル)₂ 基、 $-N((C_1-C_8)$ アルキル) $C(O)NH((C_1-C_8)$ アルキル)、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-S(O)_2(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-S(O)_2N((C_1-C_8)$ アルキル)₂ 基、 $-S(O)_2NH(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-S(O)_2NH(C_3-C_8)$ シクロアルキル基、 $-S(O)_2NH_2$ 基、 $-NHS(O)_2(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-N((C_1-C_8)$ アルキル) $S(O)_2(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-(C_1-C_8)$ アルキル- $O-(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-O-(C_1-C_8)$ アルキル- $O-(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1-C_8)$ アルキル基、 $NHOH$ 、 $NHO(C_1-C_8)$ アルキル基、 $-O-$ ハロゲン化 (C_1-C_8) アルキル基(例えば、 $-OCF_3$ などがあるが、それに限定されるものではない。)、 $-S(O)_2-$ ハロゲン化 (C_1-C_8) アルキル基(例えば、 $-SCF_3$ などがあるが、それに限定されるものではない。)、 $-S-$ ハロゲン化 (C_1-C_8) アルキル基(例えば、 $-SCF_3$ などがあるが、それに限定されるものではない。)、 $-(C_1-C_6)$ 複素環(例えば、ピロリジン、テトラヒドロフラン、ピランまたはモルホリンなどがあるが、それに限定されるものではない。)、 $-(C_1-C_6)$ ヘテロアリール(例えば、テトラゾール、イミダゾール、フラン、ピラジンまたはピラゾールなどがあるが、それに限定されるものではない。)、 $-フェニル$ 、 $-NHC(O)O-(C_1-C_6)$ アルキル基、 $-N((C_1-C_6)$ アルキル) $C(O)O-(C_1-C_6)$ アルキル基、 $-C(=NH)-(C_1-C_6)$ アルキル基、 $-C(=NOH)-(C_1-C_6)$ アルキル基または $-C(=N-O-(C_1-C_6))$ アルキル基である。

【0187】

式 I における

【0188】

【化57】



は、芳香環を表す。

【0189】

1 以上の本発明の化合物は、単独で、または、本発明の化合物が、本明細書に記載の疾患または状態を処置または改善するための用量で生理的に好適な担体もしくは賦形剤と混合されている医薬組成物でヒト患者に投与することができる。本発明の化合物の混合物もまた、単純な混合物として、または好適な製剤された医薬組成物において患者に投与することができる。治療有効用量はさらに、本明細書に記載の疾患または状態の予防または軽減をもたらす上で十分な化合物(1つまたは複数)の量を示す。本出願の化合物の製剤および投与に関する様々な技術は、レミングトンの著作(Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 最新版)に記載されている。

【0190】

好適な投与経路には、例えば、経口投与、点眼投与、直腸投与、経粘膜投与、局所投与または経腸投与；筋肉注射、皮下注射、髄内注射、ならびに、くも膜下注射、直接的な脳室(心室)内注射、静脈注射、腹腔内注射、鼻腔注射または眼内注射を含む非経口投与などがあり得る。

【0191】

10

20

30

40

50

あるいは、本発明の化合物は、全身的様式ではなく、むしろ局所的様式で、例えば、デポ製剤または持続放出製剤においてであることが多いが、化合物を浮腫部位内に直接注入することによって投与することができる。

【0192】

さらに、薬物を、標的化された薬物送達系で、例えば、内皮細胞特異的抗体で被覆されたリポソームで投与することができる。

【0193】

本発明の医薬組成物は、それ自体が知られている様式で、例えば、混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、研和、乳化、カプセル化、包括化または凍結乾燥の従来のプロセスによって製造することができる。

10

【0194】

従って、本発明に従って使用される医薬組成物は、活性化化合物を、製薬上使用され得る製剤に加工することを容易にする賦形剤および補助剤を含む1以上の生理的に許容され得る担体を使用して従来の様式で製剤することができる。適正な製剤は、選ばれた投与経路によって決まる。

【0195】

注射の場合、本発明の薬剤は、水溶液剤において、好ましくは、生理的に適合し得る緩衝液（例えば、ハanks溶液、リンゲル溶液、または生理的な生理的食塩水緩衝液など）において製剤され得る。経粘膜投与の場合、透過させられるバリアに対して適切な浸透剤が製剤において使用される。そのような浸透剤はこの分野では一般に知られている。

20

【0196】

経口投与の場合、本発明の化合物は、活性化化合物を、この分野で広く知られている製薬上許容される担体と組み合わせることによって容易に製剤され得る。そのような担体は、本発明の化合物が、処置される患者によって経口摂取される錠剤、丸薬、糖衣剤、カプセル、液剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして製剤されることを可能にする。経口使用される医薬製剤は、活性化化合物を固体の賦形剤と一緒にし、得られた混合物を場合により粉碎し、その後、錠剤または糖衣剤コアを得るために、所望する場合には好適な補助剤を加えた後、顆粒の混合物を加工することによって得ることができる。好適な賦形剤は、具体的には、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖；セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボメチルセルロースなど；および／またはポリビニルピロリドン（PVP）などの充填剤である。所望する場合、架橋されたポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩（アルギン酸ナトリウムなど）などの崩壊剤を加えることができる。

30

【0197】

糖衣剤コアには、好適なコーティングが施される。この目的のために、高濃度の糖溶液を使用することができ、この場合、糖溶液は、場合により、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物を含有し得る。色素または顔料が、活性化化合物の量を明らかにするために、または活性化化合物の量の種々の組合せの特徴を示すために、錠剤または糖衣剤コーティングに添加され得る。

40

【0198】

経口使用され得る医薬製剤には、ゼラチンから作製されたプッシュ・フィット型カプセル、ならびにゼラチンおよび可塑剤（グリセロールまたはソルビトールなど）から作製された柔らかい密閉カプセルが含まれる。プッシュ・フィット型カプセルは、充填剤（ラクトースなど）、結合剤（デンプンなど）、および／または滑剤（タルクまたはステアリン酸マグネシウムなど）、ならびに場合により安定化剤との混合で有効成分を含有し得る。軟カプセルでは、活性化化合物を好適な液体（脂肪油、流動パラフィンまたは液状のポリエチレングリコールなど）に溶解または懸濁させることができる。さらに、安定化剤を加え

50

ることができる。経口投与される製剤はすべて、そのような投与のために好適な投薬形態でなければならない。

【0199】

口内投与の場合、組成物は、従来の様式で製剤された錠剤またはトローチの形態を取ることができる。

【0200】

吸入による投与の場合、本発明に従って使用される化合物は、好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の好適なガスの使用により加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレーの形態で簡便に送達される。加圧されたエアロゾルの場合、用量単位は、計量された量を送達するためのバルブを備えることによって決定することができる。吸入器または通気装置において使用される、例えば、ゼラチン製のカプセルおよびカートリッジで、本発明の化合物および好適な粉末基剤（ラクトースまたはデンプンなど）の粉末混合物を含有するカプセルおよびカートリッジを製剤することができる。

10

【0201】

本発明の化合物は、注射による非経口投与のために、例えば、ボラス注射または連続注入による非経口投与のために製剤することができる。注射用製剤は、保存剤が添加された、例えば、アンプルまたは複数用量容器における単位投薬形態で提供され得る。組成物は、油性媒体または水性媒体における懸濁液または溶液または乳濁液のような形態を取ることができ、そして懸濁剤、安定剤および／または分散剤などの製剤を含有することができる。

20

【0202】

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

30

【0203】

あるいは、有効成分は、使用前に好適な媒体（例えば、滅菌された発熱物質を含まない水）を用いて構成される粉末形態にすることができる。

【0204】

本発明の化合物はまた、例えば、従来の坐薬基剤（カカオ脂または他のグリセリドなど）を含有する坐薬または停留浣腸剤などの直腸用組成物に製剤することができる。

【0205】

前記に記載された製剤に加えて、本発明の化合物はまた、デボ剤調製物として製剤することができる。そのような長期間作用する製剤は、（例えば、皮下または筋肉内に、あるいは筋肉注射による）埋め込みによって投与することができる。従って、例えば、本発明の化合物は、好適なポリマー物質または疎水性物質（例えば、許容され得るオイルにおける乳濁液として）またはイオン交換樹脂とともに、あるいは難溶性の誘導体として、例えば、難溶性の塩として製剤することができる。

40

【0206】

本発明の疎水性化合物に対する医薬担体の例には、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマーおよび水相を含む共溶媒系がある。この共溶媒系はV P D共溶媒系であり得る。V P Dは、無水エタノールにおいて所定体積にされた、3 %（w / v）のベンジルアルコール、8 %（w / v）の非極性界面活性剤ポリソルベート 80、および65 %（w / v）のポリエチレングリコール 300からなる溶液である。このV P D共溶媒系（V P D : 5 W）は、5 %デキストロース水溶液で1 : 1希釈されたV P Dからな

50

る。この共溶媒系は疎水性化合物を十分に溶解し、自身は、全身投与時に低い毒性をもたらす。当然のことではあるが、共溶媒系の割合は、その溶解性特性および毒性特性を消失させない限りにおいて、かなりの範囲で変動させることができる。さらに、共溶媒の構成成分を変化させることができる。例えば、他の低毒性の非極性界面活性剤をポリソルベート80の代わりに使用することができる；ポリエチレングリコールの分画サイズを変化させることができる；他の生体適合性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン）がポリエチレングリコールの代わりになり得る；また、他の糖または多糖類がデキストロースの代用になり得る。

【0207】

あるいは、疎水性の医薬化合物に対する他の送達システムを用いることができる。リポソームおよび乳濁液が、疎水性薬物に対する送達媒体または送達担体の広く知られている例である。毒性がより大きいという代償を通常の場合には払うが、ある種の有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシドなど）もまた用いることができる。さらに、本発明の化合物は、治療剤を含有する固体の疎水性ポリマーの半透過性マトリックスなどの持続放出システムを使用して送達することができる。様々な持続放出物質が当業者によって明らかにされ、かつ広く知られている。持続放出カプセルは、その化学的性質に応じて、100日超までの数週間にわたって化合物を放出することができる。治療試薬の化学的性質および生物学的安定性に応じて、タンパク質安定化のためのさらなる方法を用いることができる。

【0208】

医薬組成物はまた、好適な固相またはゲル相の担体または賦形剤を含むことができる。そのような担体または賦形剤の例には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチンおよびポリマー（ポリエチレングリコールなど）が含まれるが、これらに限定されない。

【0209】

本発明の化合物の多くは、製薬上適合し得る対イオンとの塩として提供され得る。製薬上適合し得る塩は、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸など（これらに限定されない）を含む多くの酸を用いて形成され得る。塩は、その対応する遊離塩基形態よりも、水性溶媒または他のプロトン性溶媒において大きな溶解性を有する傾向がある。

【0210】

本発明での使用に好適な医薬組成物には、有効成分が、その所期の目的を達成するための効果的な量で含有される組成物が含まれる。より詳細には、治療有効量は、処置されている対象者にある症状の進行を予防するために、またはそのような症状を緩和するために効果的である量を意味する。有効量の決定は十分に当業者の能力の範囲内である。

【0211】

本発明の方法において使用される任意の化合物について、治療有効用量は、最初に、細胞アッセイから推算することができる。例えば、用量は、細胞アッセイで決定されるような IC_{50} （すなわち、所定のタンパク質キナーゼ活性の半最大阻害を達成する試験化合物の濃度）を含む循環濃度範囲を達成するために、細胞モデルおよび動物モデルにおいて定めることができる。場合により、3%から5%の血清アルブミンの存在下で IC_{50} を決定することは適切である。これは、そのような測定により、化合物に対する血漿タンパク質の結合効果が近似されるからである。そのような情報は、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定するために使用することができる。さらに、全身投与される最も好ましい化合物は、血漿中で安全に達成され得るレベルで無傷な細胞におけるタンパク質キナーゼシグナル伝達を効果的に阻害する。

【0212】

治療有効用量は、患者における症状の改善をもたらす化合物のそのような量を示す。そのような化合物の毒性および治療効力は、例えば、最大耐容量（MTD）および ED_{50} （50%最大応答のための有効用量）を決定するための細胞培養または実験動物における標準的な製薬手順によって求めることができる。毒性作用と治療効果との間の用量比が治

10

20

30

40

50

療指数であり、これはMTDとED₅₀との間の比として表すことができる。大きい治療指数を示す化合物が好ましい。これらの細胞アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒトにおいて使用される用量の範囲を定める際に使用することができる。そのような化合物の用量は、好ましくは、毒性をほとんど伴わないED₅₀を含む循環濃度の範囲内にある。用量は、用いられる投薬形態および使用される投与経路に応じてこの範囲内で変動し得る。正確な製剤、投与経路および用量は、患者の状態を考慮して個々の医師が選ぶことができる（例えば、Finglet et al., 1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ch. p. 1 参照）。危機的状況の処置では、MTDに近い急激なボラス剤または注入剤の投与が、迅速な応答を得るために要求される場合がある。

10

【0213】

用量および投薬間隔は、キナーゼ調節効果を維持する上で十分な活性部分の血漿レベル、すなわち最小有効濃度（MEC）を提供するよう個々に調節することができる。MECは、それぞれの化合物について変化するが、インビトロデータから、例えば、本明細書中に記載されるアッセイを使用してタンパク質キナーゼの50%から90%阻害を達成するために必要な濃度から推定することができる。MECを達成するために必要な用量は個々の特性および投与経路によって決まる。しかしながら、HPLCアッセイまたはバイオアッセイを使用して、血漿濃度を測定することができる。

【0214】

投薬間隔もまた、MEC値を使用して決定することができる。化合物は、症状の所望される改善が達成されるまで、時間の10%から90%について、好ましくは30%から90%の間について、最も好ましくは50%から90%の間についてMECを超える血漿レベルを維持する療法を使用して投与されなければならない。局所投与または選択的取り込みの場合、薬物の有効局所濃度は血漿濃度と関連づけられなくてもよい。

20

【0215】

組成物の投与量は、当然のことではあるが、処置されている被験者、被験者の体重、病気の重度、投与様式、および処方医の判断によって決まる。

【0216】

組成物は、所望される場合、有効成分を含有する単位投薬形態物を1以上含有するパックまたは投薬装置において提供され得る。パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属ホイルまたはプラスチックホイルを含むことができる。パックまたは投薬装置には、投与のための説明書が添付されていても良い。適合し得る医薬担体に製剤された本発明の化合物を含む組成物はまた、製剤され、適切な容器に入れ、適応状態の処置に関してラベル表示することができる。

30

【0217】

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

【0218】

医薬組成物を製造する際の本発明の化合物の使用が下記の説明によって例示される。この説明において、用語「活性化合物」は、本発明の化合物を表しているが、具体的には、下記の実施例のいずれかの最終生成物である化合物を表している。

40

【0219】

a) カプセル剤

カプセル剤の調製において、10重量部の活性化合物および240重量部のラクトースを粉碎し、混合することができる。混合物は、活性化合物の単位用量または単位用量の一部を各カプセルが含有する硬ゼラチンカプセルに充填することができる。

【0220】

b) 錠剤

錠剤を、下記の成分から調製することができる。

【0221】

50

活性化化合物：10重量部
ラクトース：190重量部
トウモロコシデンプン：22重量部
ポリビニルピロリドン：10重量部
ステアリン酸マグネシウム：3重量部。

【0222】

活性化化合物、ラクトース、およびデンプンの一部を粉碎し、混合することができる。得られた混合物をポリビニルピロリドンのエタノール溶液とともに造粒することができる。乾燥顆粒を、ステアリン酸マグネシウムおよび残りのデンプンと混合することができる。次いで、混合物を打錠機で圧縮成形して、活性化化合物の単位用量または単位用量の一部をそれぞれが含有する錠剤を得る。

10

【0223】**c) 腸溶コーティング錠**

錠剤は、上記の(b)に記載される方法によって調製することができる。錠剤は、20%酢酸フタル酸セルロースおよび3%フタル酸ジエチルをエタノール：ジクロロメタン(1:1)に含む溶液を使用して従来の様式で腸溶コーティングすることができる。

【0224】**d) 坐薬**

坐薬の調製において、100重量部の活性化化合物を1300重量部のトリグリセリド坐薬基剤に組み込むことができる。この混合物は、治療上有効量の活性化化合物をそれぞれが含有する坐薬に成形することができる。

20

【0225】

本発明の組成物において、活性化化合物は、所望される場合、他の適合し得る薬理活性成分と組み合わせることができる。例えば、本発明の化合物は、本明細書に記載の疾患または状態を治療することが知られている別の治療薬との併用で投与することができる。例えば、VEGFまたはアンギオポイエチン類の産生を阻害または防止するか、あるいは、VEGFまたはアンギオポイエチン類に対する細胞内応答を弱めるか、あるいは、細胞内のシグナル伝達を阻止するか、あるいは、血管の過透過性を阻害するか、あるいは、炎症を軽減させるか、あるいは、浮腫または血管新生の形成を阻害または防止する1以上の別の医薬との併用である。本発明の化合物は、どの投与経過が適切であるとしても、別の医薬の前に、または別の医薬に続いて、または別の医薬と同時に投与することができる。さらなる医薬には、抗浮腫性ステロイド、NSAIDS、ras阻害剤、抗TNF剤、抗IL-1剤、抗ヒスタミン剤、PAF拮抗剤、COX-1阻害剤、COX-2阻害剤、NO合成酵素阻害剤、Akt/PKB阻害剤、IGF-1R阻害剤、PKC阻害剤、PI3阻害剤、カルシノイリン阻害剤および免疫抑制剤などがあるが、これらに限定されない。本発明の化合物および別の医薬は相加的または相乗的のいずれかで作用する。従って、血管形成、血管過透過性を阻害し、および／または浮腫の形成を阻害する物質のそのような組合せを投与することにより、いずれかの物質を単独で投与するよりも大きな軽減が、過増殖性障害、血管形成、血管過透過性または浮腫の有害な作用からもたらされ得る。悪性障害の処置では、抗増殖性もしくは細胞傷害性の化学療法剤または放射線との組合せが、本発明の範囲に含まれる。

30

40

【0226】

本発明はまた、医薬品としての式(I)の化合物の使用を含む。

【0227】

本発明のさらに別の態様により、哺乳動物(特にヒト)における血管過透過性、血管形成に依存した障害、増殖性疾患および／または免疫系の障害を処置するための医薬品を製造する際の式(I)の化合物またはその塩の使用が提供される。

【0228】

本発明はまた、式(I)の化合物の治療有効量を哺乳動物(特にヒト)に投与することを含む、血管過透過性、不適切な血管新生、増殖性疾患および／または免疫系の障害を処

50

置する方法を提供する。

【0229】

略称

a a : アミノ酸

A c O H : 氷酢酸

A T P : アデノシン三リン酸

B o c : t - ブトキシカルボニル

t - B u O H : t e r t - ブタノール

B O P - C l : ビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィン酸クロライド

B S A : ウシ血清アルブミン

B u O H : ブタノール

C b z : カルボキシベンジル

C D I : 1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール

C T : コンピュータ断層撮影法

C y P F t - B u : 1 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 - ジ - t e r t - ブチルホス
フィノエチルフェロセン

d : 二重線

d b a : ジベンジリデンアセトン

D C C : ジシクロヘキシルカルボジイミド

D C E : ジクロロエタン

D C M : ジクロロメタン (塩化メチレン)

d d : 二重線の二重線

D I B A L - H : 水素化ジイソブチルアルミニウム

D I E A : N , N - ジイソプロピルエチルアミン

D M A : ジメチルアセトアミド

D M A P : N , N - ジメチルアミノピリジン

D M E : 1 , 2 - ジメトキシエタン

D M E M : ダルベッコ改変イーグル培地

D M F : N , N - ジメチルホルムアミド

D M S O : ジメチルスルホキシド

D N P - H S A : ジニトロフェニル - ヒト血清アルブミン

D T T : ジチオスレイトール

d p p f : 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン

E D C · H C l : N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド

塩酸塩

E D T A : エチレンジアミン・四酢酸

e q u i v : 当量

E t ₂ N H : ジエチルアミン

E t O A c : 酢酸エチル

E t ₂ O : ジエチルエーテル

E t O H : エタノール

F B S : ウシ胎仔血清

F L A G : D Y K D D D D K ペプチド配列

g : グラム

G S T : グルタチオン S - トランスフェラーゼ

h : 時間

H A T U : 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

H E P E S : N - 2 - ヒドロキシエチルピペラジン - N ' - 2 - エタンスルホン酸

H O B t : ヒドロキシベンゾトリアゾール

10

20

30

40

50

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー	
I B C F : クロルギ酸イソブチル	
i . d . : 皮内	
I F A : 不完全フロインドアジュバント	
I P A : イソプロピルアルコール	
L C / M S : 液体クロマトグラフィー／質量分析	
L D A : リチウムジイソプロピルアミド	
L H M D S : リチウムビス (トリメチルシリル) アミド	
m : 多重線	
M : モル濃度	10
M e C N : アセトニトリル	
M e O H : メチルアルコール	
m i n : 分	
m m o l : ミリモル	
M O P S : 3 - (N - モルホリノ) - 2 - ヒドロキシプロパンスルホン酸	
M O P S O : 3 - (N - モルホリノ) - プロパンスルホン酸	
M S : 質量分析	
n - : ノルマル (非分岐)	
N : 規定度	
N a O t - B u : ナトリウム t e r t - ブトキシド	20
N H ₄ O A c : 酢酸アンモニウム	
N M M : N - メチルモルホリン	
N M P : N - メチルピロリジノン	
N M R : 核磁気共鳴	
O D : 光学密度または旋光度	
P B S : リン酸緩衝生理食塩水	
p H : - l o g [H ⁺]	
p N A G : ニトロフェニル - N - アセチル - β - D - グルコサミド	
p p m : 百万分率	
P r O H : プロパノール	30
p s i : ポンド／平方インチ	
r c f : 相対遠心力	
R P - H P L C : 逆相高速液体クロマトグラフィー	
R t : 保持時間	
r t : 室温	
s : 一重線	
S E M : 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル	
S L M : 標準リットル／分	
t : 三重線	
t - : ターシャリー	40
T B A F : フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム	
T E A : トリエチルアミン	
t e r t - : ターシャリー	
T F A : トリフルオロ酢酸塩	
T F A A : 無水トリフルオロ酢酸	
T H F : テトラヒドロフラン	
T I P S : トリイソプロピルシリル	
T L C : 薄層クロマトグラフィー	
T M S : トリメチルシリル	
U S P : 米国薬局方	50

UV：紫外線

wt %：重量パーセント。

【0230】

アッセイ

ホモジニアス時間分解蛍光 (HTRF) によって測定されるイン・ビトロ Jak1 キナーゼ活性

精製 Jak1 酵素 (aa 845 から 1142; GST 融合として SF9 細胞で発現され、グルタチオンアフィニティクロマトグラフィーによって精製される。) を、反応緩衝液：50mM MOPS pH 6.5、10mM MgCl₂、2mM MnCl₂、2.5mM DTT、0.01% BSA、0.1mM Na₃VO₄ および 0.001mM ATP 中にて各種阻害薬濃度で 2 μM ペプチド基質 (ビオチン-TYR2、配列：ビオチン-(Ahx)-AEEEEYFFLFA-アミド) と混合した。室温で約 60 分間の温置後、EDTA (最終濃度：100mM) を加えることで反応停止し、顕色試薬 (大体の最終濃度：30mM HEPES pH 7.0、0.06% BSA、0.006% Tween-20、0.24M KF、80ng/mL PT66K (ユーロピウム標識抗ホスホチロシン抗体カタログ番号 61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) および 3.12 μg/mL SAXL (フィコリンク (Phycolink) ストレプトアビジン-アロフィコシアニンアクセプター、カタログ番号 PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA) を加えることで現像した。現像した反応液を暗所で約 4℃ で約 14 時間または室温で約 60 分間温置し、次に 620nm および 665nm の励起および発光波長について、337nm レーザーを用いる時間分解蛍光検出器 (Rubystar, BMG) によって読み取った。そのアッセイの線形範囲内で、620nm および 665nm での実測シグナルの比は、リン酸化生成物と直接の関係にあり、IC₅₀ 値を計算するのに用いられる。

【0231】

他のキナーゼアッセイを、同様のプロトコルを用いて実施した。別の精製酵素 Tyk2 (N 末端ヒスチジンタグおよび C 末端 FLAG タグを有する aa 880 から 1185; 固定化金属イオンアフィニティクロマトグラフィーによって社内で精製)、RET (N 末端ヒスチジンタグを有する aa 711 から 1072; 固定化金属イオンアフィニティクロマトグラフィーによって精製) および KDR (N 末端ヒスチジンタグを有する aa 792 から 1354; 固定化金属イオンアフィニティおよびイオン交換クロマトグラフィーによって社内で精製) を SF9 細胞で発現させ、オーロラ 1/B (N 末端ヒスチジンタグを有する aa 1 から 344 であり、固定化金属イオンアフィニティクロマトグラフィーによって精製) を大腸菌で発現させた。使用した他の酵素は市販の入手先から得ることができる。酵素を、各種反応緩衝液中にて各種阻害薬濃度でビオチン化基質と混合した (表 1 参照)。室温で約 60 分間温置後、EDTA を加えることで反応停止し、顕色試薬 (大体の最終濃度：30mM HEPES pH 7.0、0.06% BSA、0.006% Tween-20、0.24M KF、各種量のドナーユーロピウム標識抗体およびアクセプターストレプトアビジン標識アロフィコシアニン (SAXL)) を加えることで現像した。現像した反応液を暗所で約 4℃ で約 14 時間または室温で約 60 分間温置し、次に上記の方法に従って時間分解蛍光検出器 (Rubystar, BMG Labtech) で読み取った。

【0232】

【表 1】

表 1. 各種酵素についての具体的な条件(酵素反応 40 μ L 当たり) を下記に詳細に示す。

酵素	構築物	基質	アッセイ緩衝液	酵素濃度 (ng/ μ L)	基質濃度	ATP 濃度 (mM)	DMSO 濃度 (%)	反応 時間 (分)	検出条件
Jak1	aa845-1142	ヒ ⁺ チン-TYR2	MOPSO	5	2 μ M	0.001	5	60	8ng/ μ L PT66K、 0.39 μ g/ μ L SAXL
Jak2	ミリホ ⁺ ア触媒 番号 14-640	ヒ ⁺ チン-TYR1	MOPSO	2.5	2 μ M	0.001	5	60	8ng/ μ L PT66K、 0.078 μ g/ μ L SAXL
Jak3	ミリホ ⁺ ア触媒 番号 14-629	ヒ ⁺ チン-TYR2	MOPSO	1	2 μ M	0.001	5	60	8ng/ μ L PT66K、 0.078 μ g/ μ L SAXL
Tyk2	aa880-1185	ヒ ⁺ チン-TYR1	MOPSO	9	2 μ M	0.001	5	60	8ng/ μ L PT66K、 0.078 μ g/ μ L SAXL

10

20

30

酵素	構築物	基質	バッファ緩衝液	酵素濃度 (ng/ウェル)	基質濃度	ATP濃度 (mM)	DMSO濃度 (%)	反応時間 (分)	検出条件
オーロラ1/B	aa1-344	KinEAS E S2	MOPS	20	0.5 μ M	0.1	5	60	15ng/ウェル Eu-STK-Ab、 0.34 μ g/ウェル SAXL
KDR	aa789-1354	ヒ・オチン-TYR2	HEPES	10	2 μ M	0.1	5	60	8ng/ウェル PT66K、 0.078 μ g/ウェル SAXL
JNK1	ミリホア触媒 番号 14-327	ヒ・オチン-ATF2-pep	MOPS	10	1 μ M	0.01	5	60	2.58ng/ウェル抗 pATF2-Eu、 0.6 μ g/ウェル SAXL
JNK2	ミリホア触媒 番号 14-329	ヒ・オチン-ATF2-pep	MOPS	5	0.5 μ M	0.01	5	60	2.58ng/ウェル抗 pATF2-Eu、 0.6 μ g/ウェル SAXL
RET	aa711-1072	ヒ・オチン-polyGluTyr	HEPES	4	10ng/ウェル	0.01	5	60	8ng/ウェル PT66K、 0.078 μ g/ウェル SAXL

10

20

30

酵素	構築物	基質	反応緩衝液	酵素濃度 (ng/ウェル)	基質濃度	ATP濃度 (mM)	DMSO濃度 (%)	反応時間 (分)	検出条件
P70S6 キナーゼ	ミリボア触媒 番号 14-486	KinEAS E S3	MOPS	0.5	0.25 μ M	0.01	5	60	15ng/ウェル Eu-STK-Ab、 0.34 μ g/ウェル SAXL
PKN2	インヒトロン 触媒番号 PV3879	KinEAS E S3	MOPS	0.7	0.5 μ M	0.001	5	60	15ng/ウェル Eu-STK-Ab、 0.34 μ g/ウェル SAXL
Syk	ミリボア触媒 番号 14-314	ヒトチン-TYR1	MOPSO	3.8	4 μ M	0.01	5	60	11.3ng/ウェル PT66K、 0.075 μ g/ウェル SAXL
CDK2/ サイクリン A	ミリボア触媒 番号 14-448	ヒトチン-MBP	MOPS	50	2 μ M	0.1	5	60	15ng/ウェル抗 pMBP-Eu; 0.34 μ g/ウェル SAXL

【0233】

反応緩衝液

MOPSO緩衝液は、50mM MOPSO pH6.5、10mM MgCl₂、2mM MnCl₂、2.5mM DTT、0.01% BSAおよび0.1mM Na₃VO₄を含む。

【0234】

HEPES緩衝液は、50mM HEPES pH7.1、2.5mM DTT、10mM MgCl₂、2mM MnCl₂、0.01% BSAおよび0.1mM Na₃VO₄を含む。

【0235】

MOPS緩衝液は、20mM MOPS pH7.2、10mM MgCl₂、5mM EGTA、5mM β -ホスホグリセロール、1mM Na₃VO₄、0.01% Triton-X-100および1mM DTTを含む。

【0236】

基質

ビオチン-ATF2-ペプチド配列：ビオチン-(Ahx)-AGAGDQTPTPTTRFLKRPR-アミド

ビオチン-TYR1-ペプチド配列：ビオチン-(Ahx)-GAEEEIYAAFFA-COOH

ビオチン-TYR2-ペプチド配列：ビオチン-(Ahx)-AEEEYFFLF A-アミド

ビオチン-MBP-ペプチド配列：ビオチン-(Ahx)-VHFFKNIVTPRTPPPSQGKGAEGR-アミド

ビオチン-ポリGluTyrペプチドは、Cisbio (カタログ番号61GT0BL

10

20

30

40

50

A、Bedford, MA) から購入した。

KineASE S2およびS3ペプチドは、Cisbio (カタログ番号62STOPEB、Bedford, MA) から購入した。

【0237】

検出試薬

抗pATF2-Euは、Cisbio (Bedford, MA) が特注で標識した。

【0238】

抗pMBP-Euは、Cisbio (Bedford, MA) が特注で標識した。

【0239】

PT66Kは、Cisbio (カタログ番号61T66KLB、Bedford, MA) から購入した。 10

【0240】

SAXLは、Prozyme (カタログ番号PJ25S、San Leandro, CA) から購入した。

【0241】

ホモジニアス時間分解蛍光 (HTRF) によって測定されるイン・ビトロSykキナーゼ活性

1 nMの精製全長Syk酵素 (Millipore, Billerica, MAから購入、カタログ番号14-314) を、反応緩衝液: 50 mM MOPS pH 6.5、10 mM MgCl₂、2 mM MnCl₂、2.5 mM DTT、0.01% BSA、0.1 mM Na₃VO₄ および0.01 mM ATP中にて各種阻害薬濃度で0.1 μM ペプチド基質 (ビオチン-TYR1、配列: ビオチン-(Ahx)-GAEEEEIYAAF FA-COOH) と混合した。室温で約60分間の温置後、EDTA (最終濃度: 100 mM) を加えることで反応停止し、顕色試薬 (大体の最終濃度: 30 mM HEPES pH 7.0、0.06% BSA、0.006% Tween-20、0.24 M KF、90 ng/mL PT66K (ユーロピウム標識抗ホスホチロシン抗体カタログ番号61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) および0.6 μg/mL SAXL (フィコリンクストレプトアビジン-アロフィコシアニンアクセプター、カタログ番号PJ52S、Prozyme, San Leandro, CA) を加えることで現像した。現像した反応液を暗所で約4℃で約14時間または室温で約60分間温置し、次に620 nmおよび665 nmの励起および発光波長について、337 nmレーザーを用いる時間分解蛍光検出器 (Rubystar、BMG) によって読み取った。そのアッセイの線形範囲内で、620 nmおよび665 nmでの実測シグナルの比は、リン酸化生成物と直接の関係にあり、IC₅₀ 値を計算するのに用いられる。 20 30

【0242】

ヒトT-芽球IL-2 pSTAT5細胞アッセイ

材料:

フィトヘムアグルチニンT芽球を、Biological Specialty Corporation, Colmar, PA18915から購入したロイコパック (Leukopack) から調製し、5% DMSO/培地で冷凍保存してからアッセイに供した。このアッセイのため、2 mM L-グルタミン (Gibco 25030-081)、10 mM HEPES (Gibco 15630-080)、100 μg/mL Pen/Strep (Gibco 15140-122) および10% 熱失活FBS (Gibco 10438026) を含むRPMI 1640培地 (Gibco 11875093) という組成を有するアッセイ培養液中で細胞を解凍した。アッセイで用いた他の材料は、DMSO (Sigma D2650)、96ウェル希釈プレート (ポリプロピレン) (Corning 3365)、96ウェルアッセイプレート (白色、1/2面積、96ウェル) (Corning 3642)、D-PBS (Gibco 14040133)、IL-2 (R&D 202-IL-10 (10 μg))、アルファスクリーン (Alphascreen) pSTAT5キット (Perkin Elmer TGRS5S10K) お 40 50

よびアルファスクリーンタンパク質Aキット (Perkin Elmer 6760617M) であった。

【0243】

方法：

T-芽球を解凍し、IL-2を存在させずに約24時間培養してからアッセイに供した。試験化合物または対照を100% DMSOに溶かし、それで連続希釈する。次に、DMSO原液を細胞培養液で1:50希釈して、4倍化合物原液(2% DMSO含有)を作る。Corningの白色96ウェル1/2面積プレートを用い、細胞を培養液10 μ L中2 $\times$ 10⁵/10 μ L/ウェルで平板培養し、次に二連で4倍試験化合物5 μ Lを加える。細胞を化合物とともに約37℃で約0.5時間温置する。次に、IL-2原液5 μ Lを、最終濃度20 ng/mLで加える。製造者の指示に従って、IL-2を4 μ g/mL原液として、約-20℃で小分けして保存し、使用直前にアッセイ培養液で1:50希釈する(80 ng/mLまで)。プレートの側部を注意深く数回叩き、次に約37℃で約15分間温置することで、ウェルの内容物を混合する。5倍アルファスクリーン溶解緩衝液5 μ Lを加え、オービタルシェーカーで室温にて約10分間振盪することで、アッセイを終了する。Perkin Elmerのプロトコールに従って、アルファスクリーンアクセプタービーズミックスを再生する。再生したアルファスクリーンアクセプターミックス30 μ L/ウェルを加え、ホイルで覆い、次に「高」で約2分間、次に「低」で約2時間にわたりオービタルシェーカーで振盪する。Perkin Elmerのアルファスクリーンプロトコールに従ってドナービーズミックスを再生する。12 μ L/ウェルを加え、ホイルで覆い、次に「高」で約2分間および「低」で約2時間にわたりオービタルシェーカーで振盪する。Perkin Elmerのアルファスクリーンプロトコール説明書に従って、プレートをEnVision読取装置で読み取る。

【0244】

TF-1 IL-6 pSTAT3細胞アッセイ

材料：

TF-1細胞(ATCC番号CRL-2003)。培養液：2mM L-グルタミン(Gibco 25030-081)、10mM HEPES(Gibco 15630-080)、100 μ g/mL Pen/Strep(Gibco 15140-122)、1.5g/L重炭酸ナトリウム(Gibco 25080-094)、1mMピルビン酸ナトリウム(Gibco 11360-070)、10%熱失活FBS(Gibco 10437-028)および2 ng/mL GM-CSF(R&D 215-GM-010)を含むDMEM培地(Gibco 11960-044)。本アッセイで使用される他の材料：DMSO(Sigma D2650)、96ウェル希釈プレート(ポリプロピレン)(Corning 3365)、96ウェルアッセイプレート(白色、1/2面積、96ウェル)(Corning 3642)、D-PBS(Gibco 14040133)、IL-6(R&D 206-IL/CF-050(50 μ g))、アルファスクリーンpSTAT3キット(Perkin Elmer TGRS3S10K)およびアルファスクリーンタンパク質Aキット(Perkin Elmer 6760617M)。

【0245】

方法：

アッセイに先だって、GM-CSFを含有しない培養液中で、細胞を約18時間培養する。試験化合物または対照を100% DMSOに溶かし、それで連続希釈する。次に、DMSO原液を細胞培養液で1:50希釈して、4倍化合物原液(2% DMSO含有)を作る。Corningの白色96ウェル1/2面積プレートを用い、細胞を培養液10 μ L中2 $\times$ 10⁷/10 μ L/ウェルで平板培養し、次に二連で4倍試験化合物原液5 μ Lを加える。細胞を化合物とともに約37℃で約0.5時間温置し、次に、400 ng/mLのIL-6原液5 μ Lを加える。約-20℃でエンドキシンを含まないD-PBS(0.1% BSA)を用いて、IL-6を10 μ g/mLの小分けサンプルに保存する。アッセイに先だって、IL-6を培養液で希釈して400 ng/mLとし、5 μ L/ウェルの

培養液を加える陰性対照ウェルを除き、全てのウェルに加える（5 μ L／ウェル）。プレートの側部を数回叩くことでウェルの内容物を注意深く混合する。プレートを約37℃で約30分間温置する。5倍アルファスクリーン細胞溶解緩衝液5 μ Lを全てのウェルに加え、室温で約10分間振盪することで細胞を溶解させ、アッセイを行う。別法として、アッセイプレートを約-80℃で冷凍させ、後に室温で解凍することができる。pSTAT3 SureFireアッセイキット（Perkin Elmer #TGRS3S10K）を用い、Perkin Elmerのアルファスクリーンプロトコル説明書に従って、アクセプタービーズミックスを再生する。ウェル当たり30 μ Lを加え、プレートをホイルで覆い、次に室温にて「高」で約2分間、次に「低」で約2時間にわたりオービタルシェーカーで振盪する。Perkin Elmerのアルファスクリーンプロトコル説明書に従って、ドナービーズミックスを再生する。ウェル当たり12 μ Lを加え、ホイルで覆い、次に約37℃にて「高」で約2分間、次に「低」で約2時間にわたりオービタルシェーカーで振盪する。Perkin Elmerのアルファスクリーンプロトコル説明書に従って、プレートをEnVision読取装置で室温で読み取る。

【0246】

UT7／EPO pSTAT5細胞アッセイ

材料：

UT7／EPO細胞をエリトロポエチン（EPO）とともに継代培養し、週に2回分割し、新鮮な培養液を解凍し、分割時に加える。培養液：2mM L-グルタミン（Gibco 25030-081）、10mM HEPES（Gibco 15630-080）、100U／mL Pen／Strep（Gibco 15140-122）、10%熱失活FBS（Gibco 10437-028）、EPO（5 μ L／mL＝培養液1mL当たり7 μ g／mLの原液7.1 μ L）を含むDMEM培地（Gibco 11960-044）。アッセイ培養液：DMEM、2mM L-グルタミン、5%FBS、10mM HEPES。アッセイで使用される他の材料：DMSO（Sigma D2650）、96ウェル希釈プレート（ポリプロピレン）（Corning 3365）、96ウェルアッセイプレート（白色、1／2面積、96ウェル）（Corning 3642）、D-PBS（Gibco 14040133）、IL-2（R&D 202-IL-10（10 μ g））、アルファスクリーンpSTAT5キット（Perkin Elmer TGRS5S10K）およびアルファスクリーントナパク質Aキット（Perkin Elmer 6760617M）。

【0247】

方法：

アッセイを行う前に、EPOを含ませずに細胞を約16時間培養する。試験化合物または対照を100% DMSOに溶かし、それで連続希釈する。次に、DMSO原液を細胞培養液で1：50希釈して、4倍化合物原液（2% DMSO含有）を作る。Corningの白色96ウェル1／2面積プレートを用い、細胞を培養液10 μ L中2 $\times$ 10⁵／10 μ L／ウェルで平板培養し、次に二連で4倍試験化合物原液5 μ Lを加える。細胞を化合物とともに約37℃で約0.5時間温置する。温置後、EPO 5 μ Lを加えて、1nM EPOの最終濃度とする。プレートの側部を数回叩くことでウェルの内容物を注意深く混合し、次に約37℃で約20分間温置する。5倍アルファスクリーン溶解緩衝液5 μ Lを加え、次にオービタルシェーカーで室温にて約10分間振盪する。Perkin Elmerのアルファスクリーンプロトコルに従って再生を行った後に30 μ L／ウェルのアクセプタービーズを加え、ホイルで覆い、「高」で約2分間、次に「低」で約2時間にわたりオービタルシェーカーで振盪する。Perkin Elmerのアルファスクリーンプロトコル説明書に従って、ドナービーズを再生し、次にウェル当たり12 μ Lを加え、ホイルで覆い、「高」で約2分間、次に「低」で約2時間にわたりオービタルシェーカーで振盪する。Perkin Elmerのアルファスクリーンプロトコル説明書に従って、プレートをEnVision読取装置で読み取る。

【0248】

RBL-2H3細胞の抗原誘発脱顆粒

RBL-2H3細胞を約37℃および5%CO₂でT75フラスコ中に維持し、3から4日ごとに継代培養する。細胞を回収するため、PBS 20mLを用いてフラスコを1回洗い、トリプシン-EDTA 3mLを加え、約37℃で約2分間温置する。細胞を培養液20mLとともに管に移し、室温で約5分間にわたり1000RPMで遠心し、細胞1×10⁶個/mLで再懸濁させる。DNP特異マウスIgEを0.1μg/mLの最終濃度となるまで加えることで、細胞を感作する。96ウェル平底プレートの各ウェルに細胞50μLを加え(細胞50×10³個/ウェル)、5%CO₂中にて約37℃で終夜温置する。翌日、化合物を100%DMSO中にて10mMで調製する。次に、各化合物を100%DMSOにて6回の1:4連続希釈する。次に、各化合物希釈液を1:20希釈し、次に1:25希釈し、いずれの希釈もタイロッド緩衝液で行う。細胞プレートから培養液を吸引し、細胞をタイロッド緩衝液(約37℃に予熱したもの)100μLで2回洗う。タイロッド緩衝液で希釈した化合物50μLを各ウェルに加え、プレートを5%CO₂中にて約37℃で約15分間温置する。タイロッド緩衝液中の0.2μg/mL DNP-HSA 50μLを各ウェルに加え、5%CO₂中にて約37℃でプレートを約30分間温置する。温置混合物中の各種成分の最終濃度は、0.002から10μM化合物、0.1%DMSOおよび0.1μg/mL DNP-HSAである。一つの対照として、タイロッド緩衝液中の0.2%DMSO(化合物を含まない)を一組のウェルに加えて、最大刺激放出を求める。第2の対照として、DNP-HSAを含まないタイロッド緩衝液を、化合物を含まずに0.2%DMSOを含む一連のウェルに加えて、未刺激放出を求める。各条件(化合物および対照)は三連のウェルで準備する。30分間の温置終了後に、上清50μLを新たな96ウェルプレートに移す。細胞プレートに残っている上清を吸引しタイロッド緩衝液中0.1% Triton X-100 50μLと交換して細胞を溶解させる。次に、調製したばかりの1.8mM 4-ニトロフェニルN-アセチル-β-D-グルコサミニド(pNAG) 50μLを上清および細胞溶解物の各ウェルに加え、プレートを5%CO₂中にて約37℃で約60分間温置する。7.5mg/mL重炭酸ナトリウム100μLを各ウェルに加えて反応を停止する。次に、Molecular DevicesのSpectraMax 250プレート読取装置にて405nmでプレートを読み取る。

【0249】

結果の計算

1) タイロッド緩衝液およびpNAG(上清も溶解物も含まない)を含むウェルから得られたプレートバックグラウンドOD₄₀₅を、上清または溶解物を含む各ウェルについてのOD₄₀₅読取值から引く。

2) 各ウェルについての放出を、そのウェルにおける総放出のパーセントとして表し、その総放出は、上清における放出+細胞溶解物における放出の2倍である。この計算は、各ウェルにおける細胞数が可変であることを補正するものである。

3) 最大応答は、DNP-HSAを含むが化合物を含まないウェルの平均応答である。

4) 最小応答は、DNP-HSAも化合物も含まないウェルの平均応答である。

5) 各化合物ウェルでの応答は、最大応答のパーセントとして計算され(%対照と表される)、その場合に最大応答は100%であり、最小応答は0%である。

6) 各化合物について用量・応答曲線を作成し、Prism GraphPadソフトウェアおよび非線型最小二乗回帰分析を用いて、その曲線のIC₅₀を計算する。

【0250】

下記のものを用いて、化合物によるJAK阻害を急性イン・ビボ測定する。

【0251】

ルイス(Lewis)ラットでのコンカナバリンA(ConA)誘発サイトカイン産生試験化合物を、所望の濃度で不活性媒体(例えば、水中の0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(Sigma、カタログ番号H3785)/0.02%Tween80(Sigma、カタログ番号4780)などがあるが、それに限定されるものではない。

）中で製剤することで、0.01から100mg/kgの範囲の用量を得る。6週齢雄ルイスラット（125gから150g）（Charles River Laboratories）に、時間ゼロ（0分）で化合物を経口投与する。約30分後、PBS（Invitrogen、カタログ番号14190）に溶かした10mg/kgコンカナバリンA（ConA、Amersham Bioscience、カタログ番号17-0450-01）をラットに静注（i.v.）する。約4時間後、心臓放血によってラットを屠殺し、血漿についてIL-2（ELISAキット：R&D Systemsカタログ番号R2000）およびIFN- γ （ELISAキット：R&D Systemsカタログ番号RIF00）のレベルを分析する。

【0252】

下記のものを用いて化合物のFc γ 受容体シグナル伝達の急性イン・ビボ測定を行う。

【0253】

逆受動アルサスモデル

第0日に、溶液が形成されるまで緩やかに揺らすことで、PBS中にて17.5mg/mLの濃度でOVAを調製した。2%エバンスブルー溶液（Sigma Aldrich、カタログ番号E2129）を加えて体積を倍とすることで、8.75mg/mL OVAおよび1%エバンスブルー色素という最終濃度とした。原液濃度10mg/mLの抗OVA抗体（Abazyme）を解凍し、PBSを用いて400 μ g/100 μ L溶液を調製した。媒体、0.02%Tween80含有0.5%HPMCを加え、約15秒間渦攪拌し、次に化合物塊のない微粒子懸濁液となるまで28000rpmで最低約2分間均質化することで、化合物の調製を行った。ラットの体重を測定し、薬物動態試験に基づく所定のt-maxで化合物を投与した。次に、動物を5%イソフルラン（isoflourane）および酸素混合物による全身麻酔下に置き、剪毛した。1/2mLインシュリン注射器を用いて、2箇所皮内注射を行い、1箇所は400 μ g/100 μ Lの抗OVA抗体100 μ Lとし、1箇所は無菌PBS 100 μ Lとした。各箇所には、後に外植を行うために永久的なマーカーで円の印を付けた。皮内注射直後に、1/2mLインシュリン注射器を用い、動物にOVA（10mg/kg）/エバンスブルー混合物200 μ Lを静注した。注射から約4時間後、動物を屠殺し、心臓穿刺によって放血し、血漿分離管を用いて血液を回収した。血液サンプルは、遠心（回収から約2時間以内）まで氷上で保存した。各注射箇所を使い捨て生検パンチ（Acuderm Acu-Punch Disposable 12mm）で切除し、4個の切片に切り分け、予めラベルを貼った2mLエッペンドルフ管に入れた。各生検管にDMF 1mLを加え、ヒートブロックに約50℃で約24時間置いた。温置から約24時間後、各サンプル100 μ Lを、96ウェル平底プレートに加えた。Softmaxソフトウェアを用いてプレートリーダーでサンプルを620nmにて読み取った。各個々の動物について、抗OVA注射箇所のODからPBS注射部位からのODを引くことで、バックグラウンドを除去した。

【0254】

血漿サンプルを、微小遠心装置で16.1rcfで約5分間遠心した。血漿200 μ Lを、薬剤レベル測定のために1.7mLエッペンドルフ管に入れ、管は評価まで-80℃で保存した。

【0255】

下記のものを用いて、anc関節炎疾患モデルに対する化合物の慢性イン・ビボ効果を測定する。

【0256】

ルイスラットでのアジュバント誘発関節炎（AIA）

雌ルイスラット（Charles River Laboratoriesからの6週齢、体重125gから150g）を、右後足蹠において皮内的に（i.d.）、ヒト結核菌H37RA（Difco、カタログ番号231141）200 μ gを含む鉱油の懸濁液（Sigma、カタログ番号M5905）100 μ Lで免疫感作する。最初の免疫感作から7日後に、対側（左）後足に炎症が現れる。免疫感作から7日後、化合物を不活性媒体

10

20

30

40

50

で製剤し（例えば、水中の0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（Sigma、カタログ番号H3785）／0.02%Tween80（Sigma、カタログ番号4780）などがあるが、それに限定されるものではない。）、少なくとも10日間にわたり1日1回もしくは2回経口投与する。水置換プレスチモグラフィー装置（Vgo Basile North America Inc. PA19473、型番号7140）を用いて、第0日に基底線足体積を取る。吸入麻酔薬（イソフルラン）でラットを軽く麻酔し、体側（左）後足をプレスチモグラフィー装置に浸漬し、足体積を記録する。免疫感作から第17日まで、2日1回ずつラットを評点する。免疫感作から第17日目に、全てのラットをイソフルラン麻酔下に心臓穿刺によって放血して屠殺し、左後足を回収して、ボクセルサイズ18 μ m、閾値400、シグマーガウス0.8、サポートーガウス1.0でマイクロCTスキャン（SCANCO Medical, Southeastern, PA、型番号 μ CT40）を用いて骨侵食に対する影響を評価する。足の足根切片を含む360 μ m（200切片）垂直断面について、骨の体積および密度を測定する。下側基準点を距腿関節で固定して、360 μ m切片を中足骨の底部から脛骨頂部まで分析する。LC／MSを用いて血漿において薬剤曝露を測定する。

【0257】

別法として

ルイスラットでのコラーゲン誘発関節炎（CIA）

第-1日に、ウシ鼻中隔から可溶のコラーゲンII型（CII）（エラスチン産生物、カタログ番号CN276）を600 μ g／ラットの用量となるように量り分け、0.01M酢酸（USP級、J. T. Baker、注文番号9522-03のHOAc 150 μ LおよびMilliQ水250mL）を4mg／mLの濃度となるように加えた。バイアルをアルミホイルで覆い、約4℃で終夜にわたりロッカー上に置いた。第0日に、ガラス製ハミルトン・ルアーロック注射器（SGE Syringe Perfection VWRカタログ番号007230）を用いて、コラーゲン原液を不完全フロイントアジュバント（IFA）（Difco labs、カタログ番号263910）で希釈して、最終濃度2mg／mLとした。体重約150gで免疫感作時に7日間馴致した雌ルイスラット（Charles River Laboratories）に、イソフルラン（5%）および酸素を用いて麻酔室で麻酔を施した。ラットが完全に麻酔されたら、ノーズ・コーンに移して、注射の際に麻酔を維持した。群当たりn=9で、尾の基部でラットを剪毛し、ラットの臀部にコラーゲン300 μ Lを皮内注射した。500 μ Lルアーロック注射器および27g針を用いて3箇所100 μ Lであった。IFA対照ラットも同じように注射する（n=6）。IFAは、0.01M酢酸との1：1乳濁液である。追加免疫は、試験第6日に行った。剪毛はこの日は行わず、免疫感作と同じ方法で注射を行った。初回免疫感作から10日後に、両方の後足に炎症が生じる。免疫感作から10日後、化合物を不活性媒体で製剤し（例えば、水中の0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（Sigma、カタログ番号H3785）／0.02%Tween80（Sigma、カタログ番号4780）などがあるが、それに限定されるものではない。）、少なくとも9日間にわたり1日1回もしくは2回経口投与した。水置換プレスチモグラフィー装置（Vgo Basile North America Inc. PA19473、型番号7140）を用いて、第7日に基底線足体積を取った。吸入麻酔薬（イソフルラン）でラットを軽く麻酔し、両方の後足をプレスチモグラフィー装置に浸漬し、足体積を記録した。免疫感作から第18日まで、週2から3回、ラットを評点した。免疫感作から第18日目に、全てのラットをイソフルラン麻酔下に心臓穿刺によって放血して屠殺し、後足を回収して、ボクセルサイズ18 μ m、閾値400、シグマーガウス0.8、サポートーガウス1.0でマイクロCTスキャン（SCANCO Medical, Southeastern, PA、型番号 μ CT40）を用いて骨侵食に対する影響を評価した。足の足根切片を含む360 μ m（200切片）垂直断面について、骨の体積および密度を測定した。下側基準点を距腿関節で固定して、360 μ m切片を中足骨の底部から脛骨頂部まで分析した。LC／MSを用いて血漿から、薬剤曝露を測定した。

10

20

30

40

50

【0258】

雑誌の論文、特許および公開特許出願などの全ての参考文献の記述内容が、参照により、全体が本明細書に組み込まれる。

【0259】

下記の実施例は例示を目的としたものであり、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきものではない。

【実施例】

【0260】

一般合成図式

本発明の化合物は、図式 I から X I I に示した合成的変換を用いて製造することができる。原料は市販されているか、本明細書に記載の手順、文献手順、または有機化学の当業者には公知であると考えられる手順によって製造することができる。本発明のピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン化合物を製造する方法を図式 I に示してある。図式 1 段階 a において、市販の 2-ブロモ-5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン (Ark Pharm, Inc からの 5-ブロモ-4, 7-ジアザインドールとも称される) を、製造番号 1 に記載の条件などの条件を用いるか、当業者には公知の方法によって (例えば、Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition", 1999, Wiley-VCH または Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience) スルホンアミドとして保護する。別法として、ソノガシラクロスカップリング (図式 1 段階 g) を介して市販の 3, 5-ジブロモピラジン-2-アミンから保護されたピロロ [2, 3-b] ピラジン 2 を製造してアルキン 9 を得ることができ、それは当業者に公知の方法 (例えば、製造番号 7 方法 B) を用いて環化して (図式 1 段階 h)、ピロロピラジン類 2 を得ることができる。図式 I 段階 b において、ブッフバルト・ハートウィッグアミノ化条件下にピロロピラジン類 2 と反応させることで置換されたヒドラジンを導入して (例えば、製造番号 2 または Advanced Synthesis & Catalysis 2004, 346, 1599-1626)、ピロロピラジン類 3 を得る。ピロロピラジン類 3 がヒドラジド ($R'' = -C(O)R'''$) またはヒドラゾンを含むように R'' がなっている場合、その材料は、一般手順 C、実施例番号 1 の最初の段階、一般手順 G に記載の条件などの条件を用いて、または当業者に公知の方法 (例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17 (12), 3373-3377 または Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33 (9), 2326-34) によって直接環化して、ピロロトリアゾロピラジン類 6 とすることができる。。場合によって、ピロロトリアゾロピラジン類 6 をイン・サイツで反応させて、ピロロトリアゾロピラジン類 7 を得ることができる (例えば、実施例番号 1 または一般手順 B および E)。一般手順 D および F でわかるように、最初にピロロトリアゾロピラジン類 6 または 7 の単離を行わずに別の反応を行うこともできる。 R'' が保護基である場合、一般手順 I、一般手順 J または Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience に記載の条件などの条件を用いて、化合物 3 の脱保護によるヒドラジニルピロロピラジン類 4 の生成を行うことができる。例えば、製造番号 3、一般手順 I に記載の条件などの条件を用いて、または当業者に公知の方法によって (例えば、上記で引用の Larock, R. C. または Greene, T. W. および Wuts, P. G. M. からの著作)、 α -ブトキシカルボニル基などの保護基を酸を用いて脱離させることができる。別法として、上記のようなブッフバルト・ハートウィッグアミノ化条件下でのピロロピラジン類 2 のヒドラジンとの反応によって、ヒドラジニルピロロピラジン類 4 を直接得るこ

10

20

30

40

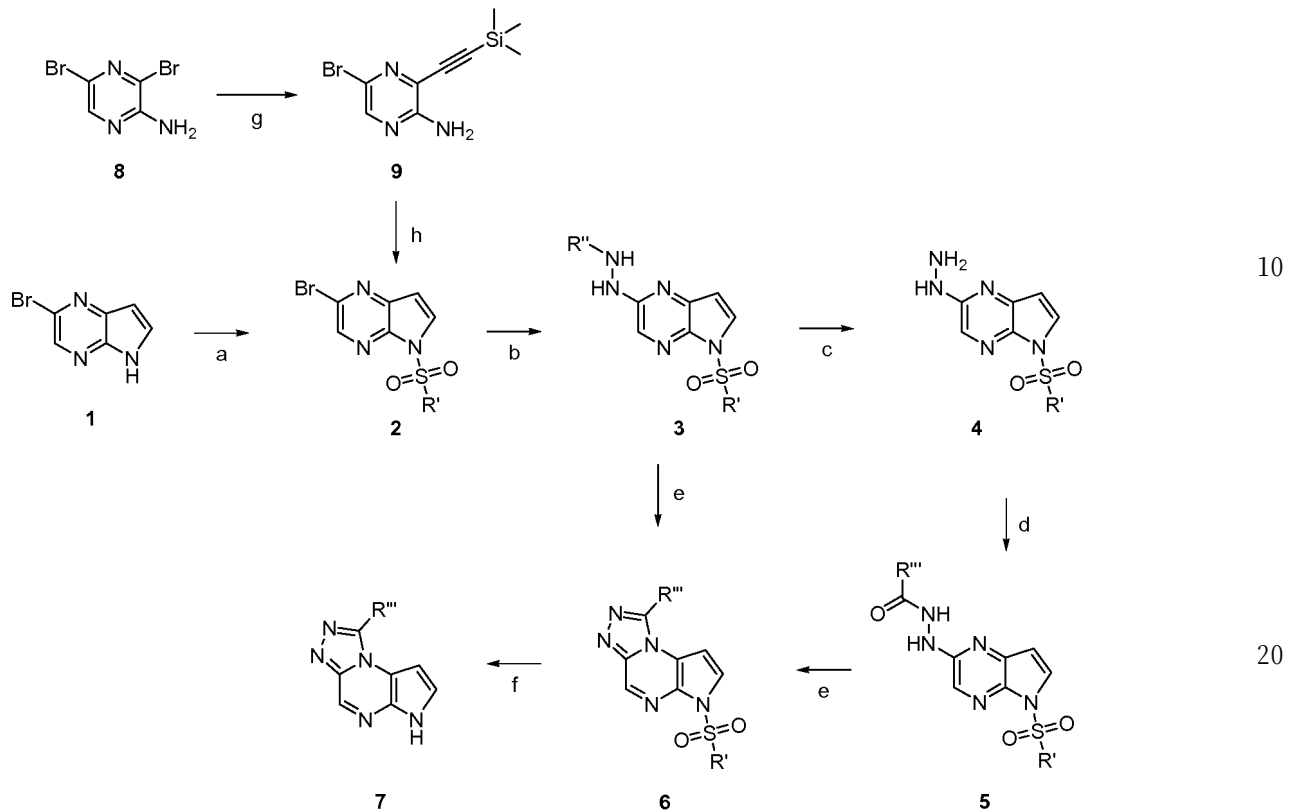
50

とができる。ヒドラジニルピロロピラジン類4からのヒドラジド類5の形成（図式I段階d）は、実施例番号1、一般手順Aまたは上記で引用のLarock, R. C. の著作に記載のものなどの標準的なペプチドカップリング方法に記載の条件などのイン・サイト条件等の当業者に公知の各種方法によって行うことができる。ヒドラジド類5を、実施例番号1、一般手順Cに記載の条件などの条件を用いて、または当業者に公知の方法（例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17 (12), 3373-3377またはJournal of Medicinal Chemistry 1990, 33 (9), 2326-34）によって環化して、ピロロトリアゾロピラジン類6とすることができる。所望に応じて、当業者に公知の反応（例えば、上記で引用のLarock, R. C.）を用いて、ピロロトリアゾロピラジン類6のさらなる官能化を行うことができる。例えば、1級もしくは2級アミンを含むピロロトリアゾロピラジン類6から、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリールアミン類またはヘテロアリールアミン類を形成することができる（例えば、実施例3および4または一般手順L、M、NまたはO）。さらに、上記で引用のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M. または一般手順IもしくはJに記載の条件などの条件を用いて、ピロロトリアゾロピラジン類6の脱保護を行うことができる。例えば、ベンジルオキシカルボニル基などの保護基を保護アミンから脱離させて、保護されていないアミンを得ることができ（例えば、実施例番号2）、次に、脱保護された化合物6を上記の方法に従ってさらに反応させることができる。実施例番号1、一般手順Hに記載の条件などの条件を用いて、または当業者に公知の方法（例えば、上記で引用のLarock, R. C. またはGreene, T. W. and Wuts, P. G. M. からの著作）によって、ピロロトリアゾロピラジン類6のスルホンアミド保護基の脱保護を行って、ピロロトリアゾロピラジン類7を得ることができる（図式I、段階f）。所望に応じて、当業者に公知の反応（例えば、上記で引用のLarock, R. C.）を用いて、ピロロトリアゾロピラジン類7におけるR'基のさらなる官能化を行うことができる。例えば、1級もしくは2級アミンを含むR'を有するピロロトリアゾロピラジン類7から、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリールアミン類またはヘテロアリールアミン類を形成することができる（例えば、実施例3および4または一般手順L、M、NまたはO）。さらに、上記で引用のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M. または一般手順IもしくはJに記載の条件などの条件を用いて、ピロロトリアゾロピラジン類7におけるR'基の脱保護を行って、保護されていない化合物を得ることができる。例えば、保護されたアミンからベンジルオキシカルボニル基などの保護基を脱離させて、保護されていないアミンを得ることができ（例えば、実施例番号2または一般手順J）、次に、その保護されていない化合物7を上記の方法に従ってさらに反応させることができる。

【0261】

【化 5 8】

図式 I:



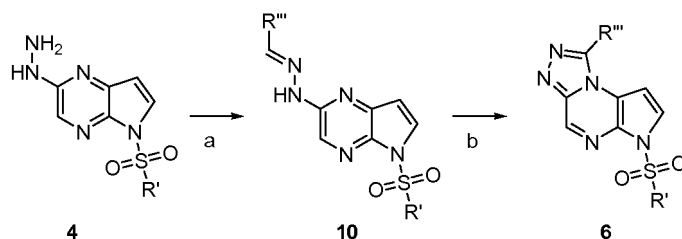
【0 2 6 2】

ヒドラジニルピロロピラジン類 4 からのヒドラゾン類 10 の生成 (図式 I I、段階 a) を、一般手順 G に記載のものなどのイン・サイツ条件等の当業者に公知の各種方法によって行うことができる。一般手順 G に記載のものなどの条件を用い、または当業者に公知の方法によって、ヒドラゾン類 10 を環化させて、ピロロトリアゾロピラジン類 6 とすることができる。所望に応じて、当業者に公知の反応 (例えば、上記で引用の L a r o c k, R. C.) を用いて、ピロロトリアゾロピラジン類 6 のさらなる官能化を行うことができる。スルホンアミド加水分解などのピロロトリアゾロピラジン類 6 のさらなる官能化によるピロロトリアゾロピラジン類 7 の取得 (図式 I、段階 f) については上記に記載されている。

【0 2 6 3】

【化 5 9】

図式 II:



【0 2 6 4】

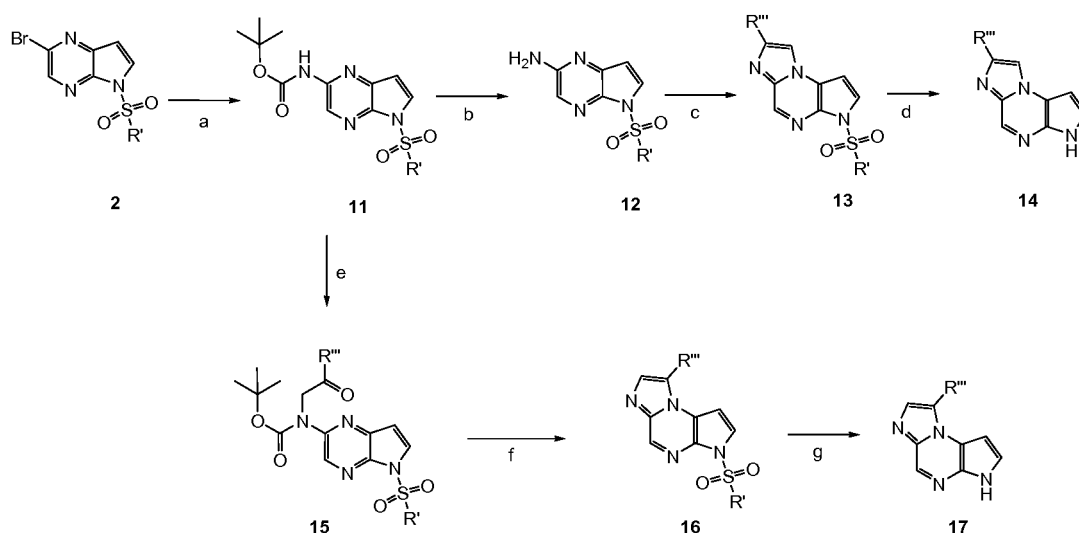
本発明のイミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン化合物の製造方法を、図式 I I I に示してある。段階 a では、ブッフバルト・ハートウィッグアミノ化条件下に (例えば、実施例番号 8、段階 A; 製造番号 2 または A d v a n c e d S y n t h e s

is & Catalysis 2004, 346, 1599-1626)、ピロロピラジン類2をtert-ブチルカーバメートと反応させることでカーバメートを導入して、ピロロピラジン-2-イルカーバメート類11を得る。化合物11の脱保護による2-アミノピロロピラジンスルホンアミド類12の生成を、実施例番号8、段階B；一般手順IまたはGreene, T. W. and Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscienceに記載のものなどの条件を用いて行うことができる。7位で置換されたイミダゾピロロピラジン類13の形成を、当業者に公知の方法(例えば、Journal of Medicinal Chemistry, 1987, 30(11), 2031-2046または実施例番号8段階C)によって2-アミノピロロピラジンスルホンアミド類12を適切に置換された2-ハロメチルケトン類と反応させることで行うことができる。所望に応じて、当業者に公知の反応を用いて(例えば、上記で引用のLarock, R. C.)、イミダゾピロロピラジン類13のさらなる官能化を行うことができる。例えば、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリールアミン類またはヘテロアリールアミン類の形成を、1級もしくは2級アミンを含むイミダゾピロロピラジン類13から行うことができる(例えば、実施例3および4または一般手順L、M、NまたはO)。さらに、イミダゾピロロピラジン類13の脱保護を、上記で引用のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M. または一般手順IもしくはJに記載のものなどの条件を用いて行うことができ、次に、その脱保護化合物13を上記に記載の方法に従ってさらに反応させることができる。実施例番号8、段階D；一般手順Hに記載のものなどの条件を用い、または当業者に公知の方法(例えば、Larock, R. C. または上記で引用のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M. からの著作)によって、イミダゾピロロピラジン類13のスルホンアミド保護基の脱離を行って、イミダゾピロロピラジン類14を得ることができる。別法として、当業者に公知の方法(例えば、実施例番号9、段階A；Tetrahedron Letters, 2006, 47(34), 6113-6115；またはJournal of Medicinal Chemistry 2005, 48(14), 4535-4546)によって、適切に置換された2-ハロメチルケトン類でピロロピラジン-2-イルカーバメート類11をアルキル化することで、ピロロピラジン類15を得る。ピロロピラジン類15のイミダゾピロロピラジン類16への環化を、当業者に公知の方法(例えば、実施例番号9、段階B；European Journal of Medicinal Chemistry 2001, 36(3), 255-264；またはBioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2007, 47(5), 1233-1237)によって行うことができる。所望に応じて、当業者に公知の反応を用いて(例えば、上記で引用のLarock, R. C.)、イミダゾピロロピラジン類16におけるR'基のさらなる官能化を行うことができる。例えば、1級または2級アミンを含むR'基を有するイミダゾピロロピラジン類16から、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリールアミン類またはヘテロアリールアミン類の形成を行うことができる(例えば、実施例3および4または一般手順L、M、NもしくはO)。さらに、上記で引用のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M. または一般手順IもしくはJに記載のものなどの条件を用いて、イミダゾピロロピラジン類16におけるR'基の脱保護による保護されていない化合物17の形成を行うことができ、次にその脱保護化合物17を上記に記載の方法に従って反応させることができる。実施例番号9、段階C；一般手順Hに記載のものなどの条件を用い、または当業者に公知の方法(例えば、Larock, R. C. または上記で引用のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M. からの著作)によって、イミダゾピロロピラジン類16のスルホンアミド保護基の脱離を行って、イミダゾピロロピラジン類17を得ることができる。

【0265】

【化 6 0】

図式 III



10

【0 2 6 6】

本発明のイミダゾ〔1, 5-a〕ピロロ〔2, 3-e〕ピラジン化合物の製造方法を、図式 I V に示してある。段階 a では、スズキクロスカップリング条件下にピロロピラジン類 2 をボロン酸と反応させることで、ビニル基を導入する（例えば、実施例番号 1 0、段階 A）。アルケン 1 8 の酸化的開裂によってアルデヒド 1 9 を得る（例えば、実施例番号 1 0、段階 B）。最初にヒドロキシルアミンとの縮合を行い、次に亜鉛による還元を行うことで、相当する 1 級アミンへの変換を行って、アミン類 2 1 を得ることができる（例えば、実施例番号 1 0、段階 C）。別法として、アルデヒド類 1 9 の相当するアルコール類への還元（例えば、実施例番号 1 3、段階 D）、そのアルコールのクロライドへの変換、およびアジドによる置き換えによるアジド 2 0 の形成により、アミン類 2 1 を製造することができる（例えば、実施例番号 1 3、段階 E）。アジドの還元により、アミン類 2 1 を得る（例えば、実施例番号 1 3、段階 F）。別法として、ブロミド 2 の相当するニトリル 2 5 への変換（例えば、製造番号 2 8）と、次にアミン 2 1 への還元（例えば、製造番号 2 8）により、アミン類 2 1 を製造することができる。アミン類 2 1 の酸とのカップリングにより、アミド類 2 2 を得る（例えば、実施例番号 1 0、段階 C）。チオアミドへの変換と、次に活性化剤による処理（水銀塩、銀塩または銅塩など）によってアミド 2 2 の環化を行って、イミダゾ〔1, 5-a〕ピロロ〔2, 3-e〕ピラジン類 2 3 を得ることができる（例えば、実施例番号 1 0、段階 D）。Greene, T. W. および Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience、一般手順 H または実施例番号 1 0、段階 E に記載のものなどの条件を用い、化合物 2 3 の脱保護によるイミダゾ〔1, 5-a〕ピロロ〔2, 3-e〕ピラジン類 2 4 の形成を行うことができる。所望に応じて、当業者に公知の反応を用い（例えば、上記で引用の Larock, R. C.）、イミダゾ〔1, 5-a〕ピロロ〔2, 3-e〕ピラジン類 2 3 またはイミダゾ〔1, 5-a〕ピロロ〔2, 3-e〕ピラジン類 2 4 における R' " 基のさらなる官能化を行うことができる。例えば、1 級もしくは 2 級アミンを含む R' " 基を有する化合物 2 3 または 2 4 から、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリールアミン類またはヘテロアリールアミン類の形成を行うことができる（例えば、一般手順 L、M、N または O）。さらに、上記で引用の Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. または一般手順 I もしくは J に記載のものなどの条件を用いて、化合物 2 3 または 2 4 における R' " の脱保護による保護されていない化合物の形成を行うことができ、次に、脱保護された化合物を、上記の方法に従ってさらに反応させることができる。

20

30

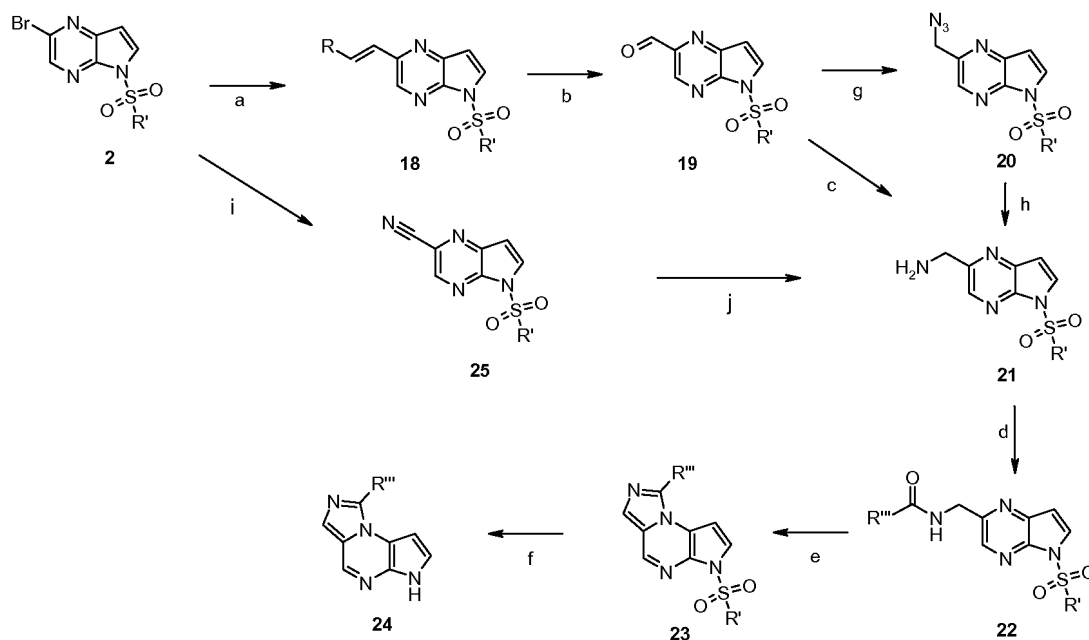
40

【0 2 6 7】

50

【化 6 1】

図式 IV



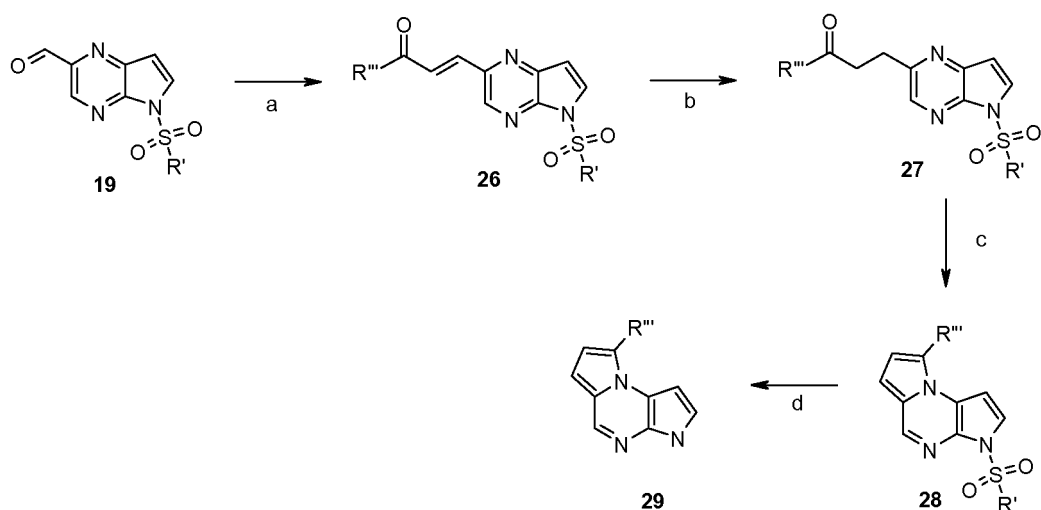
【0268】

本発明の3H-ジピロロ[1,2-a:2',3'-e]ピラジン化合物の製造方法を図式Vに示してある。段階aにおいて、ホーナーエモンズ条件下にアルデヒド19を反応させることで、 α,β -不飽和ケトン26を得る(例えば、実施例番号11、段階A)。二重結合の還元によって、飽和ケトン27を得る(例えば、実施例番号11、段階B)。当業者に公知の方法によって27を活性化剤で処理することで(例えば、実施例番号11、段階C)、環化を行って三環化合物28を得ることができる。Greene, T. W. およびWuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience; 一般手順Hまたは実施例番号11、段階Dに記載のものなどの条件を用いて、化合物28の脱保護による3H-ジピロロ[1,2-a:2',3'-e]ピラジン類29の形成を行うことができる。所望に応じて、当業者に公知の反応を用い(例えば、上記で引用のLarock, R. C.)、3H-ジピロロ[1,2-a:2',3'-e]ピラジン類28または29におけるR'"基のさらなる官能化を行うことができる。例えば、1級もしくは2級アミンを含むR'"基を有する化合物28または29から、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリールアミン類またはヘテロアリールアミン類の形成を行うことができる(例えば、一般手順L、M、NまたはO)。さらに、上記で引用のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M. または一般手順IもしくはJに記載のものなどの条件を用い、化合物28または29におけるR"基の脱保護による保護されていない化合物の形成を行うことができ、次に、その脱保護された化合物を上記の方法に従ってさらに反応させることができる。

【0269】

【化 6 2】

図式 V



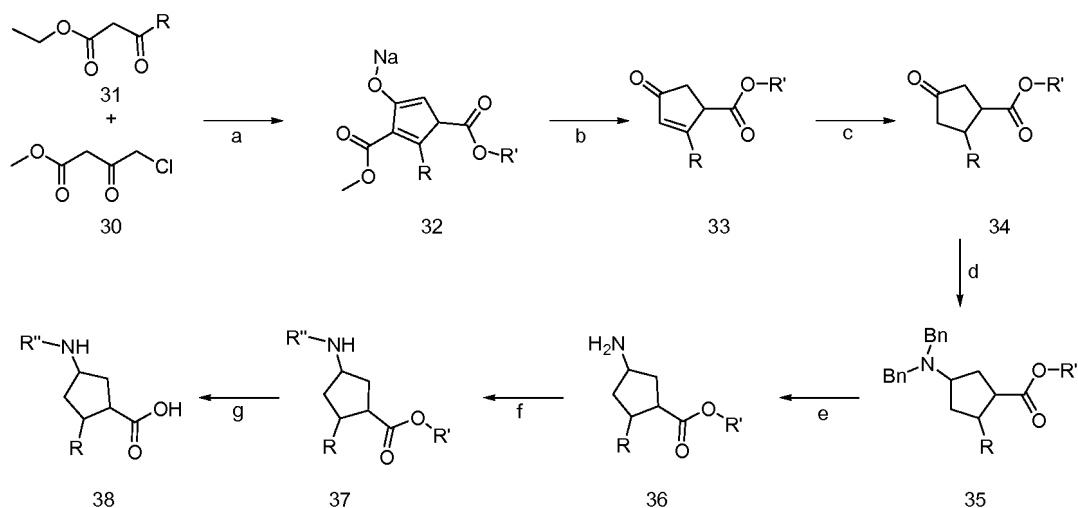
【0270】

本発明の化合物の製造で用いられる置換されたシクロペンチルカルボン酸類 38 の製造方法を、図式 VI に示してある。段階 a において、β-ケトエステル類 31 を 4-クロロアセト酢酸メチル 30 と縮合させて、環状 β-ケトエステルエノレート塩 32 を得ることができる（例えば、一般手順 BB）。当業者に公知の標準的な方法（例えば、一般手順 C C）により、化合物 32 の脱炭酸による α, β-不飽和ケトン類 33 の形成を行う。段階 c で示したように、α, β-不飽和ケトン類 33 の水素化によって、飽和ケトン類 34 を得る（例えば、一般手順 D D）。一般手順 E E に記載のものなどの条件を用い、ジベンジルアミンによるケトン類 34 の還元的アミノ化によって化合物 35 を得る。一般手順 F F に記載の水素化を介して、化合物 35 の脱ベンジル化を行って、アミン類 36 を得ることができる。例えば、Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH に記載の方法に従って、別の条件を用いて、ケトン類 34 からアミン類 36 を得ることができる。当業者に公知の反応を用い（例えば、上記で引用の Larock, R. C.）、アミン類 36 について、さらなる官能化を行うことができる。例えば、アミン類 36 からアミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリールアミン類またはヘテロアリールアミン類の形成を行うことで（例えば、一般手順 L, M, N または O）、化合物 37 を得ることができる。水系塩基もしくは酸条件下で化合物 37 のエステルを加水分解して、所望のカルボン酸類 38 を得ることができる（例えば、一般手順 G G または上記で引用の Larock, R. C.）。所望に応じて、キラル分取 HPLC などの当業者に公知の方法を用いて、化合物 33、34、35、36、37 または 38 のキラル分離を行うことができる（例えば、一般手順 I I）。

【0271】

【化 6 3】

図式 VI



10

【0 2 7 2】

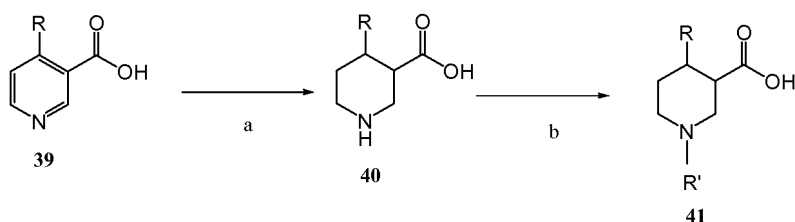
本発明の 4-置換ピペリジン-3-カルボン酸化合物の製造方法を、図式 VII に示してある。段階 a において、当業者に公知の方法を用いて、4-置換されたまたは置換されていないニコチン酸類 39 を完全飽和とすることができる（例えば、実施例番号 13、段階 G）。得られたピペリジンカルボン酸 40 を、Greene, T. W. and Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH; または実施例番号 13、段階 G に記載のものなどの好適なアミン保護基で保護することで、ピペリジンカルボン酸類 41 を得ることができる。

20

【0 2 7 3】

【化 6 4】

図式 VII



30

【0 2 7 4】

本発明のジヒドロピラゾロ [4, 3-d] ピロロ [2, 3-b] ピリジン化合物の製造方法を、図式 VIII に示してある。段階 a において、当業者に公知の方法（例えば、実施例番号 23、段階 A）を用い、アルデヒド 42 のグリニャール試薬との反応によって、アルコール 43 を得る。当業者に公知の方法（例えば、実施例番号 23、段階 B）により、アルコール類 43 を酸化剤で処理することで、ケトン類 44 の製造（段階 b）を行うことができる。別法として、ヘテロアリアルヨージド 45 のアルデヒド（段階 c）との反応によってアルコール類 43 を得て（例えば、実施例番号 24、段階 A）、次に前述の方法に従って酸化することで、ケトン類 44 を製造することができる。当業者に公知の方法により（Heterocycles, 2003, 59 (1), 369-385 など）、ヘテロアリアルヨージド 45 を適切に置換された酸塩化物と反応させることで直接、ケトン類 44 の製造を行うことができる。次に、実施例番号 24、段階 C に記載のものなどの条件を

40

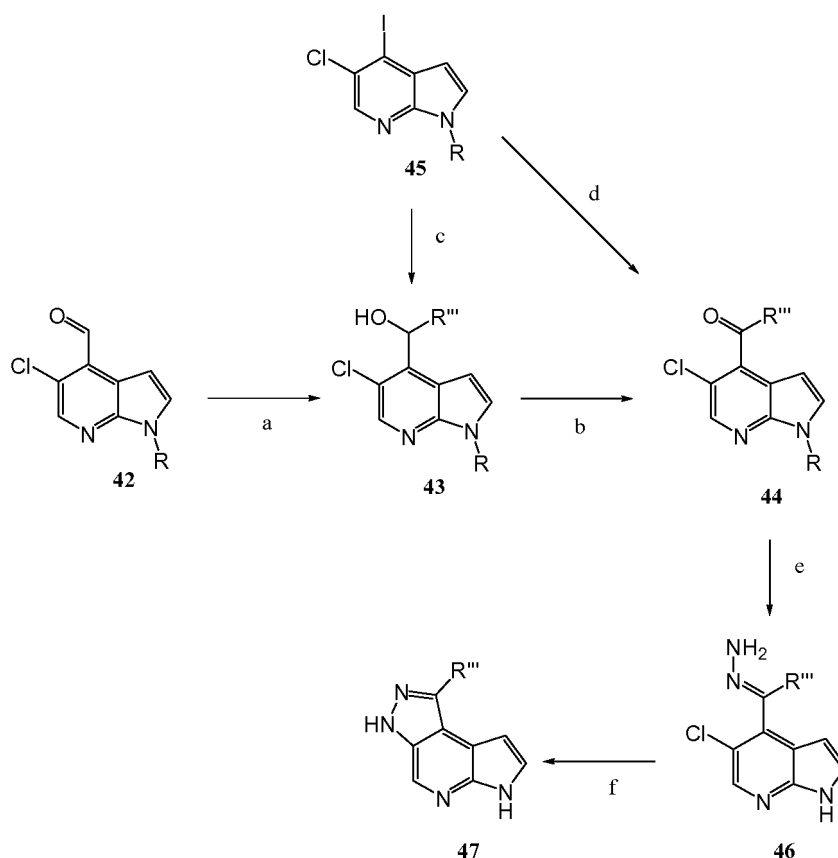
50

用い、ヒドラジンとの反応によってケトン類 44 をヒドラゾン類 46 に変換することができる。分子内ブッフバルト・ハートウィッグ環化（例えば、実施例番号 24、段階 B または *Organic Letters*, 2008, 10 (18), 4109-4112) により、ヒドラゾン類 46 の環化によるジヒドロピラゾロ [4, 3-d] ピロロ [2, 3-b] ピリジン類 47 の取得を行うことができる。所望に応じて、当業者に公知の反応を用い（例えば、上記で引用の *Larock, R. C.*）、ジヒドロピラゾロ [4, 3-d] ピロロ [2, 3-b] ピリジン類 47 における R' " 基のさらなる官能化を行うことができる。例えば、1 級もしくは 2 級アミンを含む R' " 基を有する化合物 47 から、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリールアミン類またはヘテロアリールアミン類の形成を行うことができる（例えば、一般手順 L、M、N または O）。さらに、上記で引用の *Greene, T. W.* および *Wuts, P. G. M.* または一般手順 I もしくは J に記載のものなどの条件を用いて、化合物 47 における R' " 基の脱保護による保護されていない化合物の形成を行うことができ、次に、上記の方法に従って、脱保護化合物をさらに反応させることができる。

【0275】

【化65】

図式 VIII



【0276】

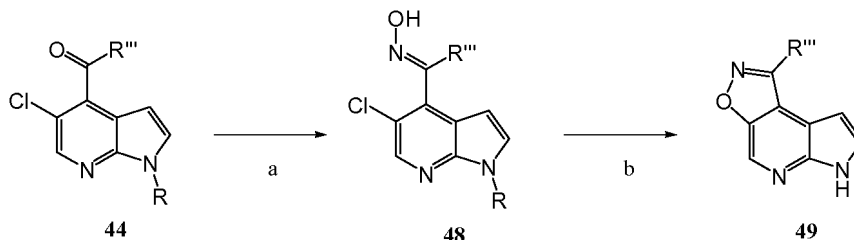
本発明のイソオキサゾロ [4, 5-d] ピロロ [2, 3-b] ピリジン化合物の製造方法を図式 IX に記載している。当業者に公知の方法（例えば、実施例番号 28、段階 A）により、ケトン類 44 をヒドロキシルアミン塩酸塩（段階 a）と反応させて、オキシム類 48 を得ることができる。当業者に公知の方法（例えば、実施例番号 28、段階 B または *Tetrahedron*, 2007, 63 (12), 2695-2711) を用いて、オキシム 48 の環化による所望のイソオキサゾロ [4, 5-d] ピロロ [2, 3-b] ピリジン類 49（段階 b）の取得を行う。所望に応じて、当業者に公知の反応を用い（例えば、上記で引用の *Larock, R. C.*）、イソオキサゾロ [4, 5-d] ピロロ [2, 3-b] ピリジン類 49 における R' " 基のさらなる官能化を行うことができる。例えば

、1級もしくは2級アミンを含むR' "基を有する化合物49から、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリールアミン類またはヘテロアリールアミン類の形成を行うことができる（例えば、一般手順L、M、NまたはO）。さらに、上記で引用のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M. または一般手順IもしくはJに記載のものなどの条件を用いて、化合物49におけるR' "基の脱保護による保護されていない化合物の生成を行うことができ、次に、その脱保護された化合物を上記の方法に従ってさらに反応させることができる。

【0277】

【化66】

図式 IX



【0278】

本発明の1, 6-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン化合物の製造方法を図式Xに記載している。当業者に公知の方法（例えば、実施例番号27）により、市販の4-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-カルボアルデヒド50を適切に置換されたヒドラジンまたはヒドラジン塩酸塩（図式X、段階a）と反応させて、所望の1, 6-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン類51を得る。さらに、製造番号1に記載のものなどの条件を用い、または当業者に公知の方法（例えば、Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCHまたはGreene, T. W. and Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience）によって、1, 6-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン類51を、スルホンアミド（図式X、段階b）として保護することができる。当業者に公知の方法（例えば、実施例番号42、段階C）により、保護された化合物52をヨウ素化することができる。実施例番号42、段階Dに記載のものなどの条件を用い、ハロゲン化三環化合物53を、スズキクロスカップリング条件下に適切に置換されたボロン酸またはエステルと反応させ、次に脱保護を行って、ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン類54を得る。所望に応じて、当業者に公知の反応を用い（例えば、上記で引用のLarock, R. C.）、ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン類54におけるR' "基のさらなる官能化を行うことができる。例えば、1級もしくは2級アミンを含むR' "基を有する化合物54から、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリールアミン類またはヘテロアリールアミン類の形成を行うことができる（例えば、一般手順L、M、NまたはO）。さらに、上記で引用のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M. または一般手順IもしくはJに記載のものなどの条件を用い、化合物54におけるR' "基の脱保護による保護されていない化合物の生成を行うことができ、次にその脱保護された化合物を上記の方法に従ってさらに反応させることができる。

【0279】

10

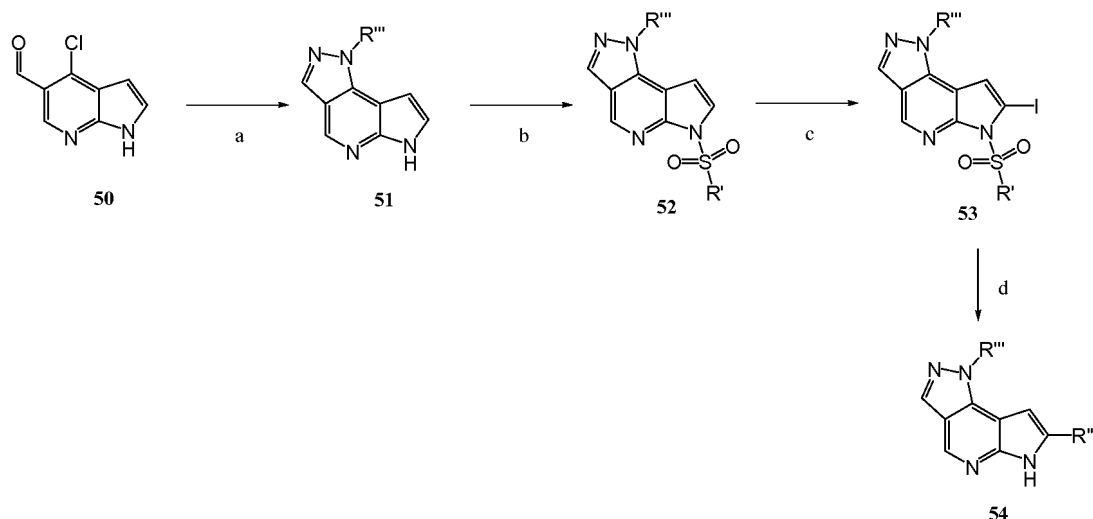
20

30

40

【化 6 7】

図式 X



【0280】

本発明の1, 6-ジヒドロジピロロ[2, 3-b:2', 3'-d]ピリジン化合物の製造方法を図式XIに記載している。段階aで示したように、Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCHに記載のものなどの方法を用いて、ヘテロアリアルクロライド55を適切に置換されたアミンと反応させて、同時に脱保護を伴ったエステル56を得る。当業者に公知の方法（例えば、上記で引用のLarock, R. C.）を用い、エステル56を相当するアルデヒド類57（段階b）に変換し、次に環化させて、所望の1, 6-ジヒドロジピロロ[2, 3-b:2', 3'-d]ピリジン類58を得ることができる。所望に応じて、当業者に公知の反応を用い（例えば、上記で引用のLarock, R. C.）、1, 6-ジヒドロジピロロ[2, 3-b:2', 3'-d]ピリジン類58におけるR' "基のさらなる環化を行うことができる。例えば、1級もしくは2級アミンを含むR' "基を有する化合物58から、アミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリアルアミン類またはヘテロアリアルアミン類の形成を行うことができる（例えば、一般手順L、M、NまたはO）。さらに、上記で引用のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M. または一般手順IもしくはJに記載のものなどの条件を用いて、化合物58におけるR' "基の脱保護による保護されていない化合物の生成を行うことができ、次にその脱保護された化合物を上記の方法に従ってさらに反応させることができる。

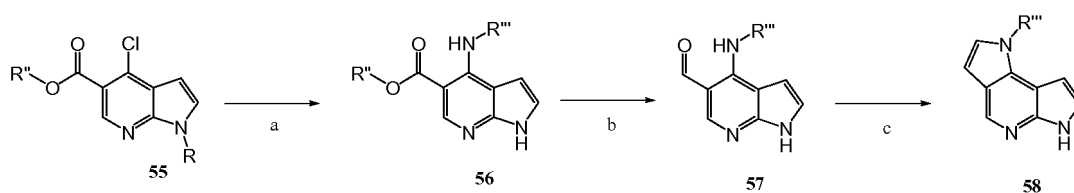
20

30

【0281】

【化 6 8】

図式 XI



【0282】

本発明のイミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン類66の製造方法を図式XIIに示してある。当業者に公知の方法（例えば、実施例番号20、段階B）により

50

、5-ブロモ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン-2-アミン9を適切に官能化されたハライドと反応させて、置換されたアルキン類59を得ることができる(図式XII、段階a)。アルキン類59を塩基性条件下に反応させて、ピロロ[2, 3-b]ピラジン類60を得ることができる(実施例番号20、段階Cと同様に)。当業者に公知の方法(例えば、Greene, T. W. およびWuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscienceまたは実施例番号20、段階D)により、ピロロ[2, 3-b]ピラジン類60を(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチルなどの適切な保護基で官能化することができる。スズキクロスカップリングによるアルケンの導入によって、ピロロ[2, 3-b]ピラジン類61を相当するヒドロキシメチル誘導体62に変換し、次に当業者に公知の方法(例えば、Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCHまたは実施例番号20、段階E)を用いて、中間体アルデヒドの酸化的開裂および還元を行うことができる。当業者に公知の方法(例えば、上記で引用のLarock, R. C. または実施例番号20、段階G)を用いて、アジドへの変換(例えば、実施例番号20、段階F)と次にシュタウディング還元により、メタンアミン類63をヒドロキシルメチル化合物62(段階e)から製造することができる。当業者に公知の方法(例えば、実施例番号20、段階H)を用い、メタンアミン類63を適切に官能化されたアミド類64に変換することができる。当業者に公知の方法(例えば、上記で引用のGreene, T. W. およびWutsまたは実施例番号20、段階I)を用いてアミド類64を脱保護して、官能化ピロロ[2, 3-b]ピラジン類65を得ることができる(段階g)。図式XII段階hにおいて、チオアミドへの変換と次に活性化剤による処理によって、アミド類65の環化を行って、イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン類66(例えば、実施例番号20、段階J)を得ることができる。別法として、上記の条件(図式XII、段階i)(例えば、実施例番号22、段階B)を用いてアミド類64の環化を行い、次に当業者に公知の方法(例えば、上記で引用のGreene, T. W. およびWutsまたは実施例番号22、段階C)を用いてイミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン類67(図式XII、段階j)の脱保護を行うことができる。所望に応じて、当業者に公知の反応を用い(例えば、上記で引用のLarock, R. C.)、イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン類66または67におけるR'基のさらなる官能化を行うことができる。例えば、1級もしくは2級アミンを含むR'基を有する化合物66または67からアミド類、尿素類、スルホンアミド類、アリールアミン類またはヘテロアリールアミン類の形成を行うことができる(例えば、一般手順L、M、NまたはO)。さらに、上記で引用のGreene, T. W. and Wuts, P. G. M. または一般手順IもしくはJに記載のものなどの条件を用いて、化合物66または67におけるR基の脱保護による保護されていない化合物の生成を行うことができ、次にその脱保護された化合物を上記の方法に従ってさらに反応させることができる。

【0283】

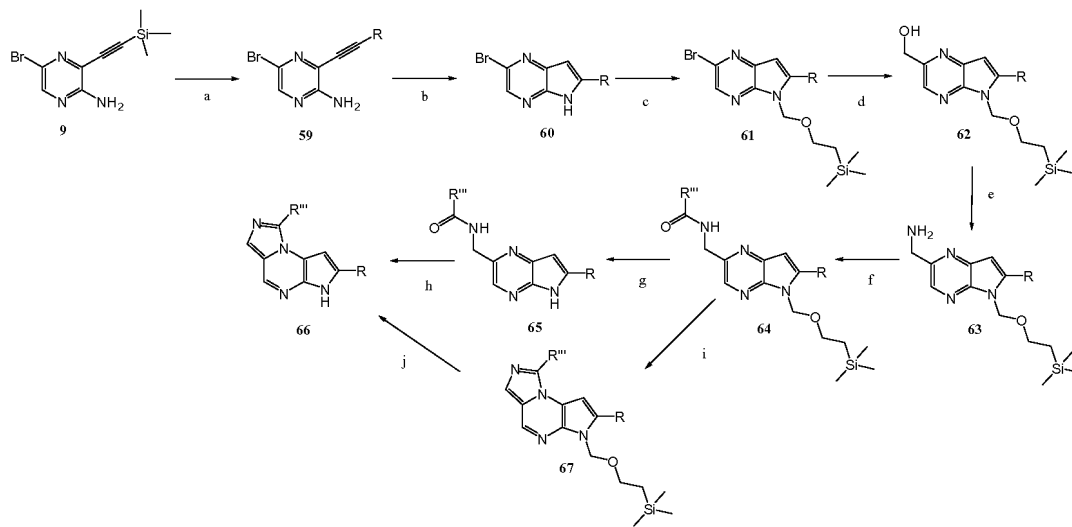
10

20

30

40

【化 6 9】
図式 XII



10

【 0 2 8 4 】

一般手順および実施例

本願に開示の化合物の大半を構築するのに用いた一般合成図式を、下記において図式 1 から 3 9 に記載している。これらの図式は例示のみを目的とするものであり、本発明の範

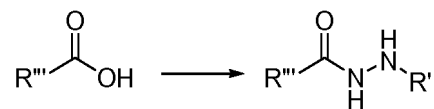
20

【 0 2 8 5 】

図式 1. カルボン酸からのヒドラジドの形成 (一般手順 A)

【 0 2 8 6 】

【化 7 0】



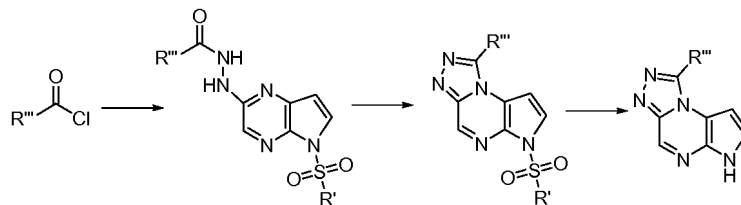
【 0 2 8 7 】

図式 2. 酸塩化物からのヒドラジドの形成と、次に環化およびスルホンアミド加水分解 (一般手順 B)

30

【 0 2 8 8 】

【化 7 1】



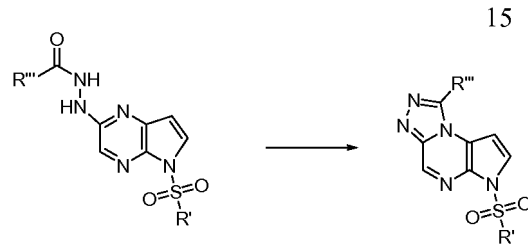
40

【 0 2 8 9 】

図式 3. ヒドラジドの環化 (一般手順 C)

【 0 2 9 0 】

【化 7 2】

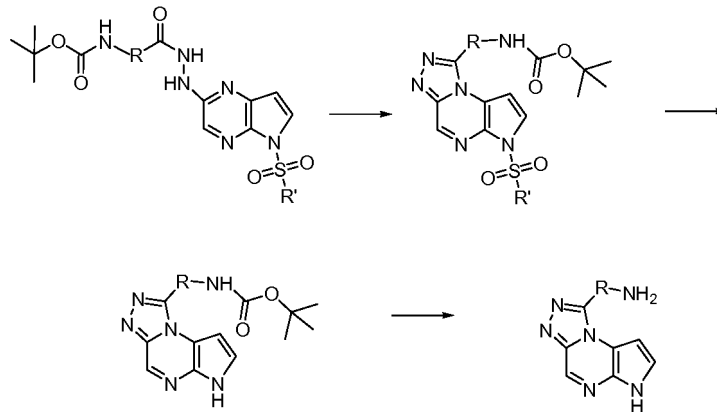


【0 2 9 1】

図式 4. ヒドラジドの環化と、次にスルホンアミド加水分解および B o c - 脱保護 (一般手順 D)

【0 2 9 2】

【化 7 3】



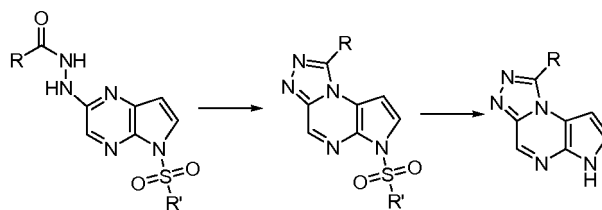
20

【0 2 9 3】

図式 5. ヒドラジドの環化と、次にスルホンアミド加水分解 (一般手順 E)

【0 2 9 4】

【化 7 4】



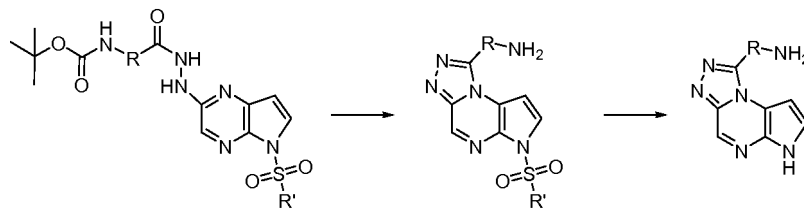
30

【0 2 9 5】

図式 6. B o c 保護基の脱離を伴うヒドラジドの環化と、次にスルホンアミド加水分解 (一般手順 F)

【0 2 9 6】

【化 7 5】



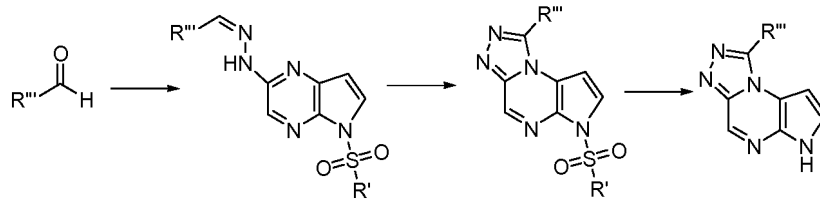
40

【0 2 9 7】

図式 7. ヒドラゾンの形成と、次に環化およびスルホンアミド加水分解 (一般手順 G)

【0 2 9 8】

【化 7 6】



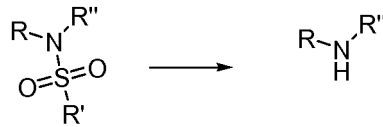
【 0 2 9 9】

図式 8. スルホンアミドの加水分解（一般手順 H）

【 0 3 0 0】

10

【化 7 7】

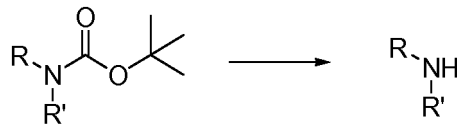


【 0 3 0 1】

図式 9. B o c 保護アミンの酸性開裂（一般手順 I）

【 0 3 0 2】

【化 7 8】



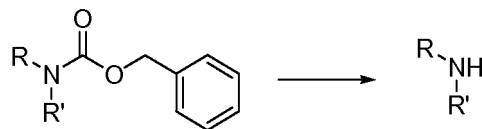
20

【 0 3 0 3】

図式 10. C b z 保護アミンの脱保護（一般手順 J）

【 0 3 0 4】

【化 7 9】



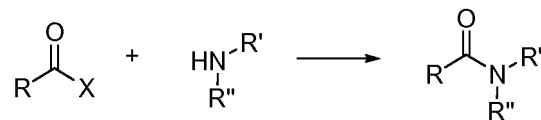
30

【 0 3 0 5】

図式 11. 活性化酸およびアミンからのアミドの形成（一般手順 K）

【 0 3 0 6】

【化 8 0】



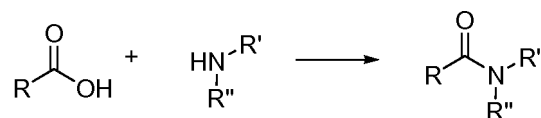
【 0 3 0 7】

40

図式 12. カルボン酸およびアミンからアミドの形成（一般手順 L）

【 0 3 0 8】

【化 8 1】



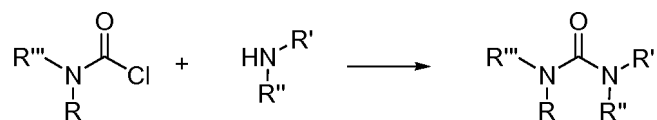
【 0 3 0 9】

図式 13. アミンおよびカルバモイルクロライドからの尿素の形成（一般手順 M）

【 0 3 1 0】

50

【化 8 2】

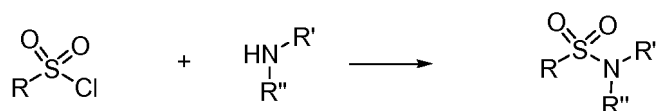


【0 3 1 1】

図式 1 4 . アミンからのスルホンアミドの形成 (一般手順 N)

【0 3 1 2】

【化 8 3】



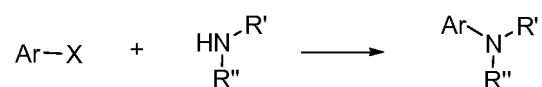
10

【0 3 1 3】

図式 1 5 . アミンによるアリールまたはヘテロアリールハライドの置換 (一般手順 O および O . 1)

【0 3 1 4】

【化 8 4】



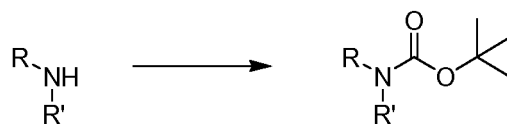
20

【0 3 1 5】

図式 1 6 . アミンの B o c 保護 (一般手順 P)

【0 3 1 6】

【化 8 5】

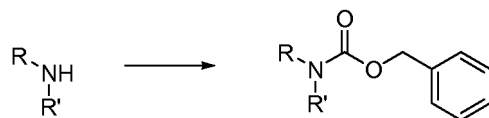


【0 3 1 7】

図式 1 7 . アミンの C b z 保護 (一般手順 Q)

【0 3 1 8】

【化 8 6】



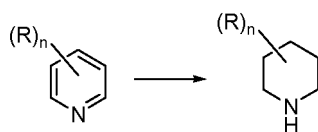
30

【0 3 1 9】

図式 1 8 . ピリジンの還元 (一般手順 R)

【0 3 2 0】

【化 8 7】



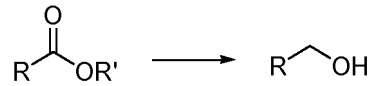
40

【0 3 2 1】

図式 1 9 . エステルの還元によるアルコールの形成 (一般手順 S)

【0 3 2 2】

【化 8 8】

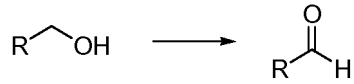


【 0 3 2 3】

図式 20. アルコールの酸化によるアルデヒドの形成 (一般手順 T)

【 0 3 2 4】

【化 8 9】



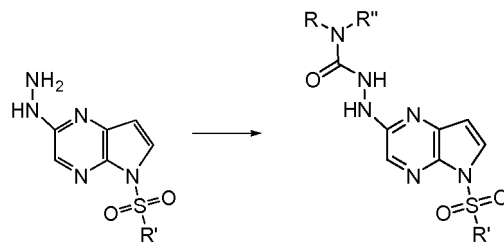
10

【 0 3 2 5】

図式 21. セミカルバジドの形成 (一般手順 U)

【 0 3 2 6】

【化 9 0】



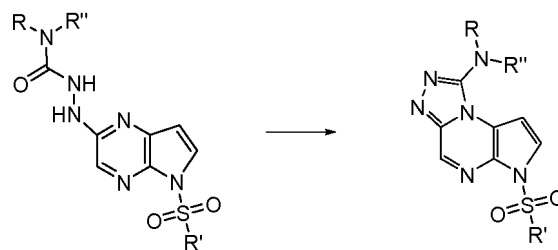
20

【 0 3 2 7】

図式 22. セミカルバジドの環化 (一般手順 V)

【 0 3 2 8】

【化 9 1】



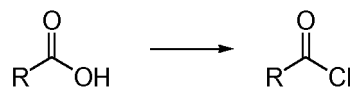
30

【 0 3 2 9】

図式 23. 酸塩化物の形成 (一般手順 W)

【 0 3 3 0】

【化 9 2】



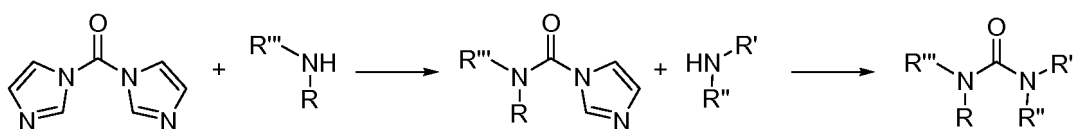
40

【 0 3 3 1】

図式 24. C D I を用いる尿素化合物の形成 (一般手順 X)

【 0 3 3 2】

【化 9 3】



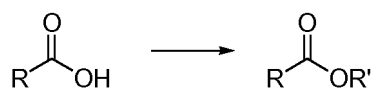
【 0 3 3 3】

図式 25. カルボン酸からのエステル形成 (一般手順 Y)

50

【 0 3 3 4 】

【化 9 4】

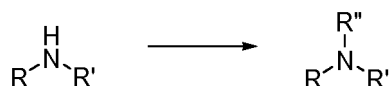


【 0 3 3 5 】

図式 26. アルキルハライドまたは α -ハロケトンを用いる N-アルキル化 (一般手順 Z)

【 0 3 3 6 】

【化 9 5】

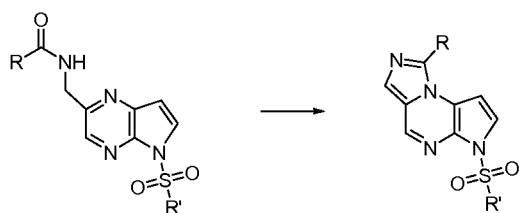


【 0 3 3 7 】

図式 27: ジチアホスフェタン試薬を用いるアミドの環化 (一般手順 A A)

【 0 3 3 8 】

【化 9 6】

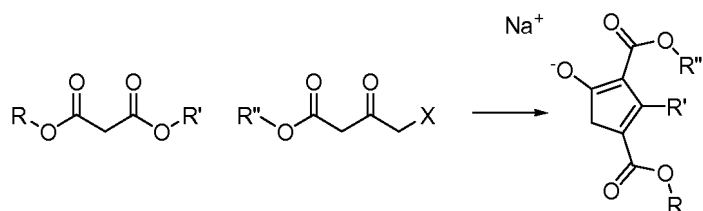


【 0 3 3 9 】

図式 28 : クネーフェナーゲル縮合による置換シクロペンタジエンの形成 (一般手順 B)

【 0 3 4 0 】

【化 9 7】

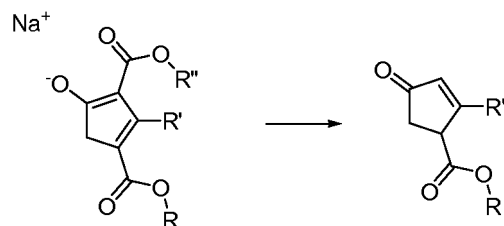


【 0 3 4 1 】

図式 29: β -ケトエステルエノレートの脱炭酸 (一般手順 CC)

【 0 3 4 2 】

【化 9 8】

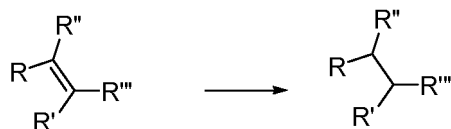


【 0 3 4 3 】

図式 30 : アルケンの水素化 (一般手順 D D)

【 0 3 4 4 】

【化 9 9】

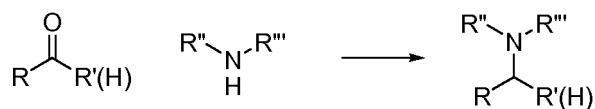


【0 3 4 5】

図式 3 1 : ケトンまたはアルデヒドの還元的アミノ化 (一般手順 E E)

【0 3 4 6】

【化 1 0 0】



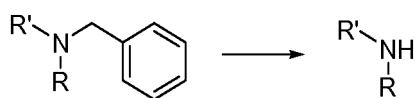
10

【0 3 4 7】

図式 3 2 : アミンの脱ベンジル化 (一般手順 F F)

【0 3 4 8】

【化 1 0 1】



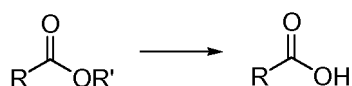
20

【0 3 4 9】

図式 3 3 : エステルの加水分解によるカルボン酸形成 (一般手順 G G)

【0 3 5 0】

【化 1 0 2】

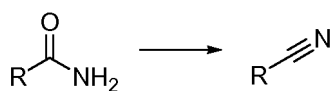


【0 3 5 1】

図式 3 4 : アミドの脱水によるニトリル形成 (一般手順 H H)

【0 3 5 2】

【化 1 0 3】

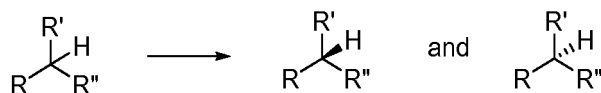


【0 3 5 3】

図式 3 5 : 立体異性体のキラル分取 H P L C 分離 (一般手順 I I)

【0 3 5 4】

【化 1 0 4】



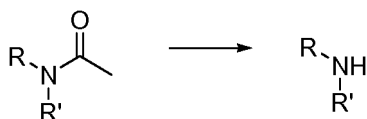
40

【0 3 5 5】

図式 3 6 : アセチル保護アミンの酸性加水分解 (一般手順 J J)

【0 3 5 6】

【化 1 0 5】



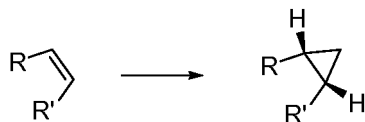
【0 3 5 7】

50

図式 37：クロロヨードメタンを用いるシクロプロパン化（一般手順 K K）

【0358】

【化106】

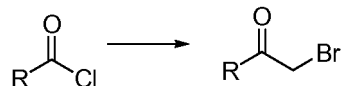


【0359】

図式 38：塩化物からのプロモメチルケトンの形成（一般手順 L L）

【0360】

【化107】

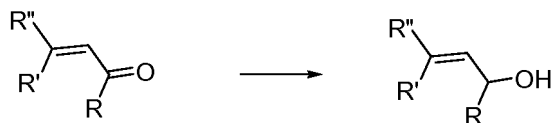


【0361】

図式 39： α , β -不飽和ケトンの還元によるアリルアルコール形成（一般手順 M M）

【0362】

【化108】



【0363】

一般手順のリスト

図式 A：カルボン酸からのヒドラジドの形成

図式 B：酸塩化物からのヒドラジドの形成と、次に環化およびスルホンアミド加水分解

図式 C：ヒドラジドの環化

図式 D：ヒドラジドの環化と、次にスルホンアミド加水分解および Boc-脱保護

図式 E：ヒドラジドの環化と、次にスルホンアミド加水分解

図式 F：Boc 保護基の脱離を伴うヒドラジドの環化と、次にスルホンアミド加水分解

図式 G：ヒドラゾンの形成と、次に環化およびスルホンアミド加水分解

図式 H：スルホンアミドの加水分解

図式 I：Boc 保護アミンの酸性開裂

図式 J：Cbz 保護アミンの脱保護

図式 K：活性化酸およびアミンからのアミドの形成

図式 L：カルボン酸およびアミンからアミドの形成

図式 M：アミンおよびカルバモイルクロライドからの尿素の形成

図式 N：アミンからのスルホンアミドの形成

図式 O：アミンによるアリールまたはヘテロアリールハライドの置換

図式 P：アミンの Boc 保護

図式 Q：アミンの Cbz 保護

図式 R：ピリジンの還元

図式 S：エステル還元によるアルコールの形成

図式 T：アルコールの酸化によるアルデヒドの形成

図式 U：セミカルバジドの形成

図式 V：セミカルバジドの環化

図式 W：酸塩化物の形成

図式 X：CDI を用いる尿素化合物の形成

図式 Y：カルボン酸からのエステルの形成

図式 Z：アルキルハライドまたは α -ハロケトンを用いる N-アルキル化

10

20

30

40

50

図式 A A : ジチアホスフェタン試薬を用いるアミドの環化
 図式 B B : クネーフェナーゲル縮合による置換シクロペンタジエンの形成
 図式 C C : β -ケトエステルエノレートの脱炭酸
 図式 D D : アルケンの水素化
 図式 E E : ケトンまたはアルデヒドの還元的アミノ化
 図式 F F : アミンの脱ベンジル化
 図式 G G : エステルの加水分解によるカルボン酸形成
 図式 H H : アミドの脱水によるニトリル形成
 図式 I I : 立体異性体のキラル分取 H P L C 分離
 図式 J J : アセチル保護アミンの酸性加水分解
 図式 K K : クロロヨードメタンを用いるシクロプロパン化
 図式 L L : 酸塩化物からのプロモメチルケトンの形成
 図式 M M : α , β -不飽和ケトンの還元によるアリルアルコール形成。

10

【0364】

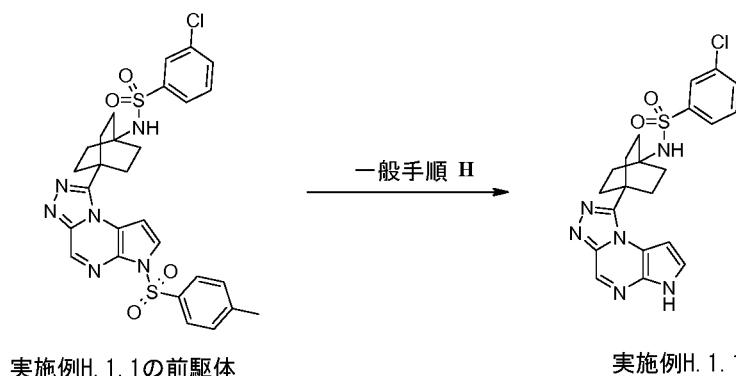
製造において使用される最終一般手順に従って、下記の実施例を並べている。名称の後の括弧に一般手順（文字コード）を順次挙げ、適宜に追加の反応物および試薬を挙げることで、新規中間体に至る合成経路を詳細に説明する。非限定的例示としての実施例番号 H. 1. 1 を用いて、このプロトコールの作業例を下記に示す。実施例番号 H. 1. 1 は、N-(4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)-3-クロロベンゼンスルホンアミドであり、それは図式 A に示した一般手順 H を用いて 3-クロロ-N-(4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)ベンゼンスルホンアミドから製造した。

20

【0365】

【化109】

図式 A



30

【0366】

実施例番号 H. 1. 1 への前駆体である 3-クロロ-N-(4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)ベンゼンスルホンアミドを、図式 B に示した方法に従って製造した。2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン（製造番号 9）および 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸を、一般手順 A に示した条件に従って反応させて、tert-ブチル 4-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジニルカルボニル)ビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-イルカーバメートを得る。このヒドラジドを一般手順 C で示した条件を用いて環化させることで、tert-ブチル 4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ビシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-イルカーバメ

40

50

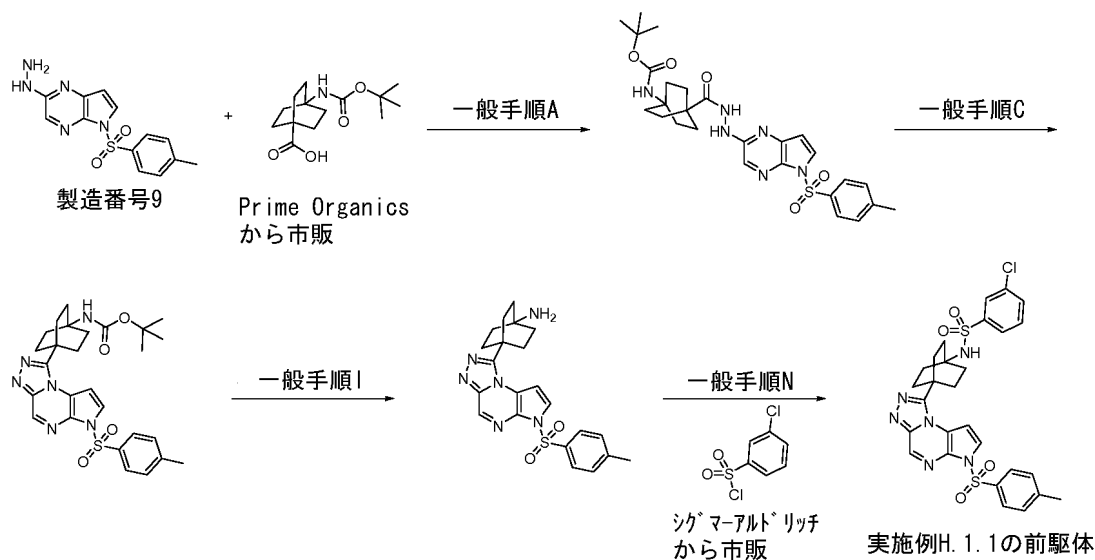
ートを得る。このカーバメートを一般手順Iを用いて脱保護して、4-(6-tert-ブトシルー6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジシン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミンを得る。一般手順Nに記載の条件を用いて、このアミンをスルホニル化して、実施例番号H. 1. 1への前駆体を得る。上記で詳細に説明した反応の順序を、製造および実施例セクションで、「製造番号9および4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸[Prime Organics]からA、TEAを用いるC、I、3-クロロベンゼンスルホニルクロライドからNを用いて」と言い換えている。

【0367】

【化110】

10

図式B



20

【0368】

分析方法

分析データを、下記の手順内、一般手順の説明、または実施例の表に含めてある。別段の断りがない限り、全ての¹H NMRデータはバリアン (Varian) のマーキュリー・プラス (Mercury Plus) 400MHzまたはバリアンのイノバ (Inova) 600MHz装置で収集し、化学シフトは百万分率 (ppm) で引用している。LC/MSおよびHPLCデータでは、表2で示した小文字の方法文字を用いて、LC/MSおよびHPLC条件の表について言及している。

30

【0369】

【表 2】

表 2. LC/MS および HPLC 法

方法	条件
a	LC/MS: 勾配は、1.5分以内で5%から60%B、次に2.5分まで60%から95%B、95%Bで1.2分間保持(1.3mL/分流量)であった。移動相Aは、10mM NH ₄ OAcとした。移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、4.6×50mmMAC-MOD Halo C8カラム(2.7μm粒子)である。検出方法は、ダイオードアレイ(DAD)および蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに正/負イオン化である。
b	HPLC: 勾配は、40分かけて10%から60%B(流量25mL/分)とした。移動相Aは、50mM NH ₄ OAc(pH4.5)とし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、21.2×250mmHypersil C18 HSカラム(8μm粒子)であった。検出方法は、UV、λ=254nmである。
c	HPLC: 勾配は、40分かけて10%から100%B、100%Bで5分保持、2分で10%Bに戻し、10%Bで4分保持(流量21mL/分)であった。移動相Aは、50mM NH ₄ OAc(pH4.5)とし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、21.2×250mmHypersil C18 HSカラム(8μm粒子)であった。検出方法は、UV、λ=344nmである。
d	LC/MS: 勾配は、0.75分以内で5%から60%B、次に1.15分まで60%から95%B、95%Bで0.75分保持(流量1.3mL/分)であった。移動相Aは、10mM NH ₄ OAcとした。移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、4.6×50mmMAC-MOD Halo C8カラム(2.7μm粒子)である。検出方法は、ダイオードアレイ(DAD)および蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに正/負イオン化である。
e	HPLC: 勾配は、20分かけて5%から95%B(流量21mL/分)とした。移動相Aは、50mM NH ₄ OAc(pH4.5)とし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、21.2×250mmHypersil C18 HSカラム(8μm粒子)であった。検出方法は、UV、λ=254nmである。
f	HPLC: 勾配は、20分かけて0%から30%B(流量21mL/分)とした。移動相Aは、50mM NH ₄ OAc(pH4.5)とし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、21.2×250mmHypersil C18 HSカラム(8μm粒子)であった。検出方法はUV、λ=254nmである。
g	HPLC: 勾配は、20分かけて0%から50%B(流量21mL/分)とした。移動相Aは、50mM NH ₄ OAc(pH4.5)とし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、21.2×250mmHypersil C18 HSカラム(8μm粒子)であった。検出方法は、UV、λ=254nmである。
h	HPLC: 勾配は、40分かけて20%から60%B(81mL/分流量)とし、移動相Aは、50mM NH ₄ OAc(pH4.5)とし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、25×250mmHypersil C18 HSカラム(10μm粒子)であった。検出方法は、UV、λ=315nmである。
i	HPLC: 勾配は、9分かけて10%から80%B、次に0.10分かけて80%から100%B、1.50分間100%Bで保持(流量22.5mL/分)とした。移動相Aは、50mM NH ₄ OAc(pH4.5)とし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、19×50mm Waters Atlantis T3 OBD C18カラム(5μm粒子)であった。検出方法は、光ダイオードアレイDADおよびWaters ZQ 2000質量計である。

10

20

30

40

方法	条件
j	HPLC: 勾配は、30分かけて0%から40%B (流量21mL/分) とした。移動相Aは、50mM NH_4OAc (pH4.5) とし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、21.2×250mmHypersil C18 HSカラム(8 μm 粒子)であった。検出方法は、UV、 $\lambda=254\text{nm}$ である。
k	HPLC: 勾配は、25分かけて25%から100%B (流量21mL/分) とした。移動相Aは、50mM NH_4OAc (pH4.5) とし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、21.2×250mmHypersil HS C18カラム(8 μm 粒子)であった。検出方法は、UV、 $\lambda=380\text{nm}$ である。
l	LC/MS: 勾配は、10%Bで0.1分、2.5分かけて10%から100%B、100%Bに0.3分間保持、次に0.1分かけて10%Bとした。移動相Aは、0.1%TFA水溶液とし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、2.1mm×30mmPhenomenex Luna Combi-HTS C8 (2) (5 μm 粒子)であった。検出方法は、Waters 996ダクトアレイ検出器およびSedere Sedex-75ELSDである。ZMD質量計を、正APCIイオン化条件下で操作した。
m	HPLC: 勾配は、50分かけて10%から100%B (流量21mL/分) とした。移動相Aは、50mM NH_4OAc (pH4.5) とし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、21.2×250mmHypersil C18 HSカラム(8 μm 粒子)であった。検出方法は、UV、 $\lambda=341\text{nm}$ である。
n	LC/MS: 勾配は、1.50分以内に30%から60%B、次に2.5分まで60%から95%B、95%Bで1.2分間保持 (流量1.3mL/分) とした。移動相Aは、10mM酢酸アンモニウムとし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、4.6×50mmMAC-MOD Halo C8カラム(2.7 μm 粒子)である。検出方法は、ダクトアレイ (DAD) および蒸発光散乱 (ELSD) 検出ならびに正/負イオン化である。
o	LC/MS: 勾配は、1.5分以内で5%から60%B、次に2.5分まで60%から95%B、95%Bで1.2分保持 (流量1.3mL/分) とした。移動相Aは、10mM酢酸アンモニウムとし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、4.6×30mmVydac Genesis C8カラム(4 μm 粒子)である。検出方法は、ダクトアレイ (DAD) ならびに正/負イオン化および陽イオン走査でのMS ² データ依存走査(45eV衝突エネルギー)である。
p	HPLC: クロマトグラフィーに用いたカラムは、21.2×250mmHypersil C18 HSカラム(8 μm 粒子)であった。勾配は、50分かけて5%から95%B (流量21mL/分) とした。移動相Aは、0.05N酢酸アンモニウム水系緩衝液 (pH4.5) とし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。検出方法はUV、 $\lambda=254\text{nm}$ である。
q	HPLC: 勾配は、40分以内で10%から50%B (流量81mL/分) とした。移動相Aは、50mM酢酸アンモニウム水溶液とし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、Microsorb C18、100Å、5 μm 、46×250mmカラムであった。検出方法はUV、 $\lambda=310\text{nm}$ である。
r	HPLC: 勾配は、40分以内で30%から70%B (流量81mL/分) とした。移動相Aは、50mM酢酸アンモニウム水溶液とし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、Microsorb C18、100Å、5 μm 、46×250mmカラムであった。検出方法はUV、 $\lambda=254\text{nm}$ である。
s	HPLC: 勾配は、50分かけて10%から40%B、3分かけて40%から100%、100%Bで5分保持、2分で10%Bに戻り、10%Bで3分保持 (流量21mL/分) とした。移動相Aは、50mM

10

20

30

40

	NH ₄ OAc (pH4.5) とし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、21.2×250mmHypersil C18 HSカラム(8μm粒子)であった。検出方法は、UV、λ=326nmである。
t	HPLC:クロマトグラフィーに用いたカラムは、19×50mmWaters Atlantis T-3カラム(5μm粒子)である。勾配は、3.0分以内で20%から25%B、次に9.00分まで25%から95%B、0.10分95%Bで保持(流量25mL/分)とした。移動相Aは、50mM酢酸アンモニウムとし、移動相Bは、HPLC用アセトリルとした。検出方法は、Waters 2996 PDAであり、質量計はWaters ZQ 2000である。質量スペクトラム検出は、APCIイオン化下での正/負両方の切り換えを用いるものである。
u	HPLC:勾配は、20分かけて5%から100%B(流量21mL/分)とした。移動相Aは、50mM NH ₄ OAc (pH4.5) とし、移動相Bは、HPLC用MeCNとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、21.2×250mmHypersil C18 HSカラム(8μm粒子)であった。検出方法は、UV、λ=254nmである。

【0370】

【表 3】

表 3. キラル HPLC 方法

方法	条件
1	勾配は、19分以内で5%から60%A、60%Aで2分間保持(流量20mL/分)とした。移動相Aは、エタノール(200 μ ルーフ)とし、移動相Bは、0.1% γ -ピコリンを加えたHPLC用 μ バツとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、Daicel IC、20 $\times$ 250mmカラム(5 μ m粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
2	勾配は、12分以内で30%から58%A(流量20mL/分)とした。移動相Aは、HPLC用 μ バツ μ ノールとし、移動相BはHPLC用 μ バツである。クロマトグラフィーに用いたカラムは、Daicel IA、20 $\times$ 250mmカラム(5 μ m粒子)である。検出方法は、UV、 λ =280nm、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
3	25分間定組成30%A(流量20mL/分)。移動相Aは、エタノール(200 μ ルーフ)とし、移動相Bは0.1% γ -ピコリンを加えたHPLC用 μ バツとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、Daicel IA、20 $\times$ 250mmカラム(5 μ m粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
4	40分間定組成20%A(流量20mL/分)。移動相Aは、エタノール(200 μ ルーフ)とし、移動相Bは、0.1% γ -ピコリンを加えたHPLC用 μ バツとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、Daicel IA、20 $\times$ 250mmカラム(5 μ m粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
5	勾配は、18分以内で30%から65%A(流量20mL/分)とした。移動相Aは、HPLC用 μ バツ μ ノールとした。移動相Bは、0.1% γ -ピコリンを加えたHPLC用 μ バツとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、Daicel IA、20 $\times$ 250mmカラム(5 μ m粒子)であった。検出方法は、UV、 λ =280nm、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
6	勾配は、19分以内で10%から55%A、55%で0.5分停止(流量20mL/分)とした。移動相Aは、HPLC用 μ バツ μ ノールおよびエタノール(200 μ ルーフ)の50:50混合物とし、移動相Bは、0.1% γ -ピコリンを加えたHPLC用 μ バツとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、Daicel IA、20 $\times$ 250mmカラム(5 μ m粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
7	勾配は、18分以内で30%から70%A(流量20mL/分)とした。移動相Aは、エタノール(200 μ ルーフ)とし、移動相Bは0.1% γ -ピコリンを加えたHPLC用 μ バツとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、Daicel IC、20 $\times$ 250mmカラム(5 μ m粒子)であった。検出方法は、UV、 λ =280nm、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
8	30分間定組成20%A(流量20mL/分)。移動相Aは、HPLC用 μ バツ μ ノールとし、移動相Bは、0.1% γ -ピコリンを加えたHPLC用 μ バツとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、Daicel IA、20 $\times$ 250mmカラム(5 μ m粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
9	25分間定組成50%A(流量20mL/分)。移動相Aは、HPLC用 μ バツ μ ノールおよびエタノール(200 μ ルーフ)の50:50混合物とし、移動相Bは、0.1% γ -ピコリンを加えたHPLC用 μ バツとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、Daicel IA、20 $\times$ 250mmカラム(5 μ m粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
10	25分間定組成70%A(流量20mL/分)。移動相Aは、エタノール(200 μ ルーフ)とし、移動相Bは、0.1% γ -ピコリンを加えたHPLC用 μ バツとした。クロマトグラフィーに用いたカラムは、Daicel IA、20 $\times$ 250mmカラム(5 μ m粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。

【0371】

製造および実施例

各一般手順で用いた一般合成方法を下記に示すが、それには指定の一般手順を用いて合成した化合物の説明を含めている。本明細書で記載されている具体的な条件および試薬で

10

20

30

40

50

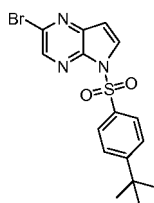
本発明の範囲を限定するものと解釈すべきものではなく、それらは例示のみを目的として提供されるものである。化学名の後に別段の断りがない限り、全ての原料がシグマアルドリッチ (Sigma-Aldrich) (フルカ (Fluka) およびディスカバリー (Discovery) CPRを含む) から市販されたものである。示した試薬／反応物の名称は、市販の瓶上に名称を記載されているか、IUPAC会議、CambridgeSoft (登録商標) ケムドロー・ウルトラ (Chemdraw Ultra) 9.0.7 またはオートノム (AutoNom) 2000によって作成されたものである。塩 (例えば、塩酸塩、酢酸塩) と表される化合物は、その塩の複数当量を含んでいても良い。

【0372】

製造番号1: 2-ブロモ-5-(4-tert-ブチルフェニルスルホニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【0373】

【化111】



【0374】

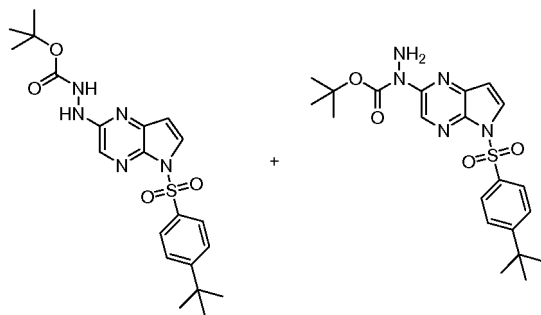
2-ブロモ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (5.00 g、25.2 mmol、Ark Pharm) のDMF (150 mL) 中溶液を氷浴で冷却して約0℃とし、NaH (鉱油中60%分散品、1.21 g、30.3 mmol) を加えた。約15分後、4-tert-ブチルベンゼン-1-スルホニルクロライド (6.46 g、27.8 mmol) を加えた。反応液を約0から10℃に2時間維持した。次に、反応液水 (200 mL) で希釈して、黄色懸濁液を得た。固体を、追加の水 (100 mL) で洗浄しながら真空濾過によって回収し、約70℃の真空乾燥機で乾燥させて、2-ブロモ-5-(4-tert-ブチルフェニルスルホニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンを得た (9.05 g、91%)。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 3.05$ 分; MS m/z: 394/396 (M+H)⁺。

【0375】

製造番号2: 2-(5-(4-tert-ブチルフェニルスルホニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル) ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルおよび1-(5-(4-tert-ブチルフェニルスルホニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル) ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル

【0376】

【化112】



【0377】

フラスコに、Pd₂(dba)₃ (5.06 g、5.53 mmol)、ジ-tert-ブチル-(2',4',6'-トリイソプロピル-ビフェニル-2-イル)-ホスファン (4.70 g、11.06 mmol) および1,4-ジオキサン (350 mL) を加えた

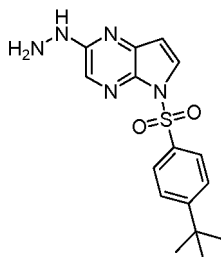
。触媒－配位子混合物を真空／窒素パージ（３回）で脱気し、約８０℃で約１０分間加熱した。反応混合物を油良くから短時間取り出し、２－ブロモ－５－（４－tert－ブチルフェニルスルホニル）－５H－ピロロ〔２，３－b〕ピラジン（２１．８g、５５．３mmol、製造番号１）、ヒドラジンカルボン酸tert－ブチル（３６．５g、２７６mmol）およびNaOt－Bu（７．９７g、８３mmol）を加えた。さらに真空／窒素パージを行った後、反応液を約８０℃で約５．５時間加熱した。反応液を冷却して環境温度とし、EtOAc（５００mL）で洗浄しながらセライト（登録商標）で濾過した。濾液を飽和NH₄Cl水溶液（５００mLで３回）、飽和NaHCO₃水溶液（５００mL）およびブライン（５００mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗褐色油状物約５５gを得た。その褐色油状物をシリカに吸着させ、１０％から５０％EtOAc／ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、２－（５－（４－tert－ブチルフェニルスルホニル）－５H－ピロロ〔２，３－b〕ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボン酸tert－ブチル（４．５１g、収率１８％）および２－（５－（４－tert－ブチルフェニルスルホニル）－５H－ピロロ〔２，３－b〕ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボン酸tert－ブチル〔主要位置異性体〕および１－（５－（４－tert－ブチルフェニルスルホニル）－５H－ピロロ〔２，３－b〕ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボン酸tert－ブチル〔少量位置異性体〕の混合物４．６８gを得た。LC／MS（表２、方法a）R_t＝２．６８分；MSm／z：４４６（M＋H）⁺〔主要位置異性体〕；R_t＝２．７７分；MSm／z：４４６（M＋H）⁺〔少量位置異性体〕。

【０３７８】

製造番号３：５－（４－tert－ブチルフェニルスルホニル）－２－ヒドラジニル－５H－ピロロ〔２，３－b〕ピラジン

【０３７９】

【化１１３】



【０３８０】

２－（５－（４－tert－ブチルフェニルスルホニル）－５H－ピロロ〔２，３－b〕ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボン酸tert－ブチルおよび１－（５－（４－tert－ブチルフェニルスルホニル）－５H－ピロロ〔２，３－b〕ピラジン－２－イル）ヒドラジンカルボン酸tert－ブチル（１１．２４g、２５．２mmol、製造番号２）の１，４－ジオキサン（１２５mL）中混合物に、HCl（４Mの１，４－ジオキサン中溶液、１２５mL、５００mmol）を加えた。反応混合物を約６０℃で約１時間加熱し、反応混合物を冷却して環境温度とした。混合物を、Et₂O（１５０mL）で洗浄しながら濾過し、固体をEtOAc（５００mL）と飽和NaHCO₃水溶液（５００mL）との間で分配した。層を分離し、有機層を飽和NaHCO₃水溶液およびブライン（各２００mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、約７０℃の真空乾燥機で乾燥させて、５－（４－tert－ブチルフェニルスルホニル）－２－ヒドラジニル－５H－ピロロ〔２，３－b〕ピラジンを黄褐色固体として得た（７．５４g、８７％）。LC／MS（表２、方法a）R_t＝２．２０分；MSm／z：３４６（M＋H）⁺。

【０３８１】

製造番号４：２－メチルシクロヘキサンカルボニルクロライド

【0382】

【化114】



【0383】

2-メチルシクロヘキサンカルボン酸（6.00 mL、42.6 mmol、シスおよびトランスの混合物）のDCM（60 mL）中溶液に、オキサリルクロライド（4.80 mL、55.3 mmol）と次にDMF（0.03 mL、0.4 mmol）を加えた。反応混合物を環境温度で4時間攪拌してから、それを減圧下に濃縮して恒量とすることで、2-メチルシクロヘキサンカルボニルクロライド（ジアステレオマーの混合物）を黄色油状物として得た（7.0 g、97%）。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 2.98–2.94（m、1H）、2.39–2.35（m、1H）、1.91–1.82（m、1H）、1.79–1.72（m、1H）、1.69–1.60（m、2H）、1.57–1.47（m、2H）、1.42–1.36（m、1H）、1.34–1.26（m、1H）、1.04–0.96（m、3H）。

10

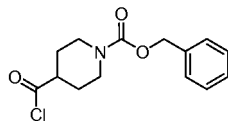
【0384】

製造番号5：4-（クロロカルボニル）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【0385】

【化115】

20

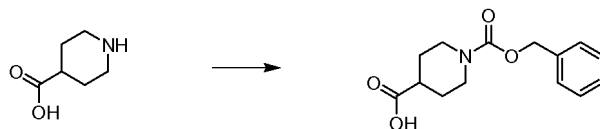


【0386】

段階A：1-（ベンジルオキシカルボニル）ピペリジン-4-カルボン酸

【0387】

【化116】



30

【0388】

ピペリジン-4-カルボン酸（10.0 g、77.4 mmol）およびNa₂CO₃（8.21 g、77.4 mmol）の水（100 mL）中溶液に、炭酸ベンジル2,5-ジオキソピロリジン-1-イル（19.3 g、77.4 mmol）のMeCN（100 mL）中溶液を加えた。反応液を環境温度で約16時間攪拌し、減圧下に濃縮した。得られた水溶液をNH₄Clで反応停止し、EtOAcで抽出した（100 mLで2回）。合わせた有機抽出液を無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、1-（ベンジルオキシカルボニル）ピペリジン-4-カルボン酸を白色固体として得た（4.56 g、22%）。LC/MS（表2、方法a）R_t = 1.93分；MS m/z：262（M-H）⁻。

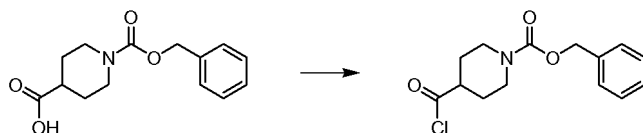
40

【0389】

段階B：4-（クロロカルボニル）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【0390】

【化 1 1 7】



【0 3 9 1】

1-（ベンジルオキシカルボニル）ピペリジン-4-カルボン酸（4.50 g、17.1 mmol、製造番号5、段階A）のDCM（40 mL）中溶液に環境温度で、オキサリルクロライド（3.00 mL、34.2 mmol）と次にDMF（0.10 mL、1.3 mmol）を加えた。約3時間後、反応液を減圧下に濃縮して恒量として、4-（クロロカルボニル）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルを黄色油状物として得た（3.88 g、81%）。¹H NMR（CDCl₃）δ 7.44-7.35（m、5H）、5.16（s、2H）、4.20-4.10（m、2H）、3.03-2.89（m、3H）、2.15-2.05（m、2H）、1.81-1.76（m、2H）。

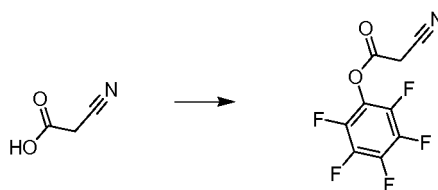
10

【0 3 9 2】

製造番号6：2-シアノ酢酸パーフルオロフェニル

【0 3 9 3】

【化 1 1 8】



20

【0 3 9 4】

2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール（1.08 g、5.88 mmol）および2-シアノ酢酸（0.50 g、5.9 mmol）のDCM（20 mL）中溶液に、DCC（1.21 g、5.88 mmol）を加えた。約4時間環境温度で攪拌後、反応液を減圧下に濃縮し、溶離液としてDCMを用いるシリカゲル（20 g）で精製して、2-シアノ酢酸パーフルオロフェニルを白色固体として得た（1.39 g、94%）。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 3.85（s、2H）。

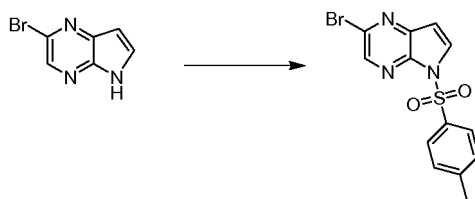
30

【0 3 9 5】

製造番号7：2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン（方法A）

【0 3 9 6】

【化 1 1 9】



40

【0 3 9 7】

2-ブロモ-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン（78.0 g、394 mmol、Ark Pharm）の脱水DMF（272 mL）中溶液を、NaH（12.8 g、532 mmol）の脱水DMF（543 mL）中懸濁液を約0から5℃で攪拌したものに約60分かけて滴下した。褐色反応溶液を約30分間約0から5℃で攪拌し、p-トルエンスルホンクロライド（94.0 g、492 mmol）の脱水DMF（272 mL）中溶液を、約0から5℃で約60分間かけて滴下した。反応混合物を約0から5℃で約1時間攪拌

50

し、昇温させて環境温度とし、環境温度で約18時間にわたり攪拌した。反応混合物を氷水(6リットル)にゆっくり投入し、次に2.5N NaOH水溶液(50.0mL、125mmol)を加えた。沈澱を濾過によって回収し、冷水とともに攪拌した(200mLで3回)。固体を濾過によって回収し、約55℃の真空乾燥機で恒量になるまで乾燥させて、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(134.6g、97%)を淡ベージュ固体として得た。LC/MS(表2、方法d) $R_t = 1.58$ 分; MS m/z : 352/354 ($M+H$)⁺。

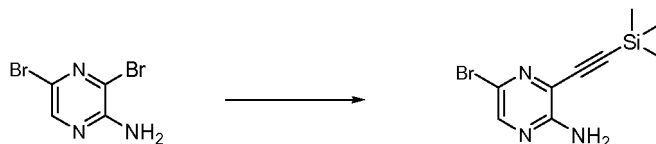
【0398】

製造番号7: 2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(方法B)

段階A: 5-ブロモ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン-2-アミン

【0399】

【化120】



【0400】

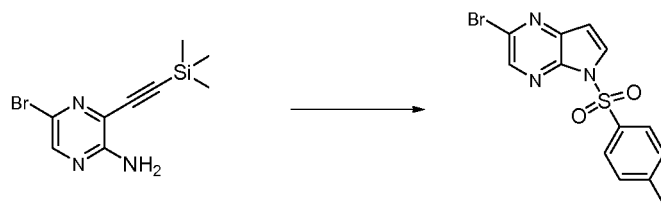
3,5-ジブロモピラジン-2-アミン(40.0g、158mmol)、TEA(66.1mL、475mmol)およびヨウ化銅(I)(0.301g、1.58mmol)のTHF(1172mL)中溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂(1.11g、1.58mmol)を加えた。反応混合物を約0℃で冷却し、(トリメチルシリル)アセチレン(20.8mL、150mmol)のTHF(146mL)中溶液を滴下した。反応混合物を約0から10℃で約7時間攪拌し、減圧下に濃縮した。暗褐色残留物をDCM(600mL)に溶かし、DCM(300mL)で溶離しながらセライト(登録商標)層(高さ3cm×直径9cm)で濾過した。濾液を水(500mLで2回)およびブライン(500mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、DCM/MeOH(9:1、200mL)で洗浄しながらフロリジル(Florisil)(登録商標)層(高さ1cm×直径9cm)で濾過し、減圧下に濃縮して褐色固体を得た。固体を、温石油エーテル(沸点:30から60℃、250mL)で磨砕および超音波処理し、冷却し、回収し、石油エーテルで洗浄し(沸点:30から60℃;100mLで2回)、約70℃の真空乾燥機で乾燥させて、5-ブロモ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン-2-アミンを得た(34.6g、70%)。LC/MS(表2、方法d) $R_t = 1.59$ 分; MS m/z : 272 ($M+H$)⁺。

【0401】

段階B: 2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【0402】

【化121】



【0403】

5-ブロモ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン-2-アミン(3.00g、11.1mmol)のDMF(60mL)中溶液に約0℃で、NaH(鉱油中60%分散品、0.577g、14.4mmol)を3回に分けて加えた。約15分後、p-トルエンスルホンクロライド(2.75g、14.4mmol)を加え、反応液をゆっく

10

20

30

40

50

り昇温させて環境温度とした。約16時間後、反応混合物を氷冷水(120 mL)に投入し、沈澱を真空濾過によって回収した。粗固体をDCM(15 mL)に溶かし、DCMで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含む分画を減圧下に濃縮して、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジンを得た(2.16 g、52%)。LC/MS(表2、方法d) $R_t = 1.58$ 分; MS m/z: 352/354 (M+H)⁺。

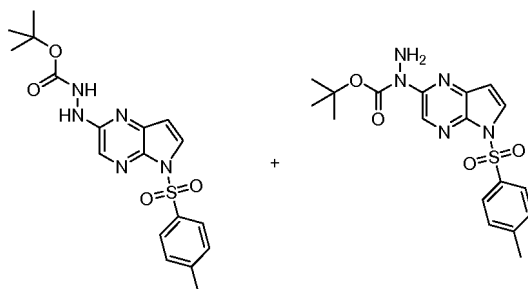
【0404】

製造番号8: 2-(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジニ-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルおよび1-(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジニ-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル

10

【0405】

【化122】



20

【0406】

フラスコに、Pd₂(dba)₃(3.90 g、4.26 mmol)、ジーtert-ブチルー(2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニルー2-イル)ホスファン(3.62 g、8.52 mmol)および脱水1, 4-ジオキサン(453 mL)を加えた。触媒-配位子混合物を真空/窒素パージ(3回)によって脱気し、約80℃で約10分間加熱した。反応混合物を油浴から外し、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン(30.0 g、85 mmol、製造番号7)、ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル(16.9 g、128 mmol)およびNaOt-Bu(12.28 g、128 mmol)を加えた。さらに真空/窒素パージを行った後、反応液を約80℃で加熱した。約50分後、反応混合物を冷却して環境温度とし、EtOAcで洗浄しながら(150 mLで3回)、セライト(登録商標)(高さ1 cm×直径6 cm)を頂部に乗せたシリカゲル層(高さ6 cm×直径6 cm)で濾過した。水(300 mL)を濾液に加え、有機層を分離した。水層を追加のEtOAcで抽出した(200 mLで3回)。合わせた有機抽出液を飽和NH₄Cl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し(それぞれ400 mL)、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗褐色油状物を得た(45 g)。褐色油状物をDCM(250 mL)に溶かし、シリカゲル(200 g)を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、25%から65% EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、2-(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジニ-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル[主要位置異性体]および1-(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジニ-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル[少量位置異性体]の混合物(18.8 g、50%)を得た。LC/MS(表2、方法d) $R_t = 1.47$ 分; MS m/z: 404 (M+H)⁺。

30

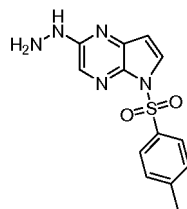
40

【0407】

製造番号9: 2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン

【0408】

【化 1 2 3】



【0 4 0 9】

2-(5-tert-butyl-5H-pyrido[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルおよび1-(5-tert-butyl-5H-pyrido[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル(18.8g、46.6mmol、製造番号8)の1,4-ジオキサン(239mL)中混合物に、HCl(4Mの1,4-ジオキサン中溶液、86mL、345mmol)を加えた。反応液を約60℃で約1時間加熱し、冷却して約15から20℃とした。固体を真空濾過によって回収し、冷1,4-ジオキサンで洗浄し(20mLで2回)、飽和NaHCO₃溶液および水(1:1、150mL)で攪拌した。約1時間後、発泡が停止しており、固体を真空濾過によって回収し、氷冷水で洗浄し(20mLで3回)、真空乾燥機で恒量になるまで乾燥して、2-ヒドラジニル-5-tert-butyl-5H-pyrido[2,3-b]ピラジンを明黄色様褐色固体として得た(8.01g、50%)。LC/MS(表2、方法d)R_t=1.28分;MSm/z:304(M+H)⁺。

10

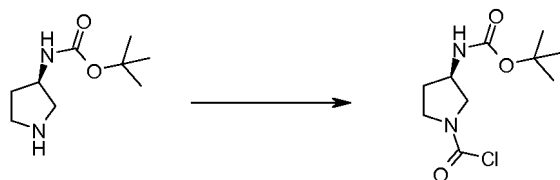
20

【0 4 1 0】

製造番号10:(R)-tert-ブチル1-(クロロカルボニル)ピロリジン-3-イルカーバメート

【0 4 1 1】

【化 1 2 4】



30

【0 4 1 2】

フラスコに、DCM(15mL)中の(R)-tert-ブチルピロリジン-3-イルカーバメート(1.0g、5.4mmol、Lancaster)を入れて無色溶液を得た。ピリジン(0.89mL、10.8mmol)を加え、溶液を冷却して約0℃とし、次にトリホスゲン(0.64g、2.1mmol)を加えた。混合物を約1時間攪拌しながら、ゆっくり昇温させて環境温度とした。反応溶液にDCM(50mL)を加え、溶液を水(20mL)およびHCl(1N、10mL)で洗浄した。有機部分を分離し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させて、(R)-tert-ブチル1-(クロロカルボニル)ピロリジン-3-イルカーバメート(1.3g、98%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(DMSO-d₆)δ7.28(s、1H)、4.03(m、1H)、3.73-3.20(m、4H)、2.05(m、1H)、1.81(m、1H)、1.39(s、9H)。

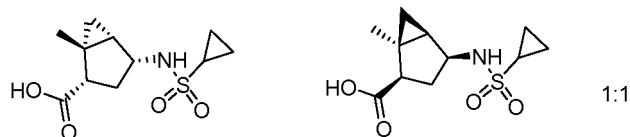
40

【0 4 1 3】

製造番号11:(1R,2S,4R,5S)-4-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸および(1S,2R,4S,5R)-4-(シクロプロパンスルホンアミド)-1-メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸

【0 4 1 4】

【化 1 2 5】



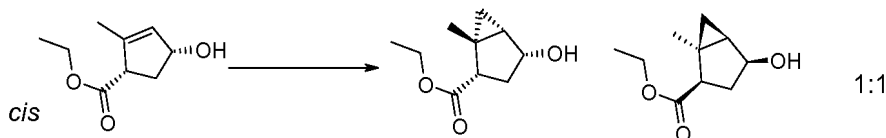
【0 4 1 5】

段階A：(1R, 2S, 4R, 5S)－4－ヒドロキシ－1－メチルビシクロ〔3．1．0〕ヘキサン－2－カルボン酸エチルおよび(1S, 2R, 4S, 5R)－4－ヒドロキシ－1－メチルビシクロ〔3．1．0〕ヘキサン－2－カルボン酸エチル

10

【0 4 1 6】

【化 1 2 6】



【0 4 1 7】

シス－4－ヒドロキシ－2－メチルシクロペンター－2－エンカルボン酸エチル（0．96 g、5．64 mmol、製造番号MM．1）およびクロロヨードメタン（4．97 g、28．2 mmol）を一般手順KKに従って反応させて、30％から60％EtOAc／ヘプタンの勾配で溶離を行うフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによる精製後に、(1R, 2S, 4R, 5S)－4－ヒドロキシ－1－メチルビシクロ〔3．1．0〕ヘキサン－2－カルボン酸エチルおよび(1S, 2R, 4S, 5R)－4－ヒドロキシ－1－メチルビシクロ〔3．1．0〕ヘキサン－2－カルボン酸エチル（0．59 g、57％）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）δ 4．60－4．51（m、1H）、4．23－4．10（m、2H）、2．74（dd、J＝8．0、10．9 Hz、1H）、2．13（m、1H）、1．51（m、1H）、1．46－1．40（m、1H）、1．35－1．29（m、1H）、1．28（m、6H）、1．09－1．04（m、1H）、0．37（dd、J＝5．7、7．9 Hz、1H）。

20

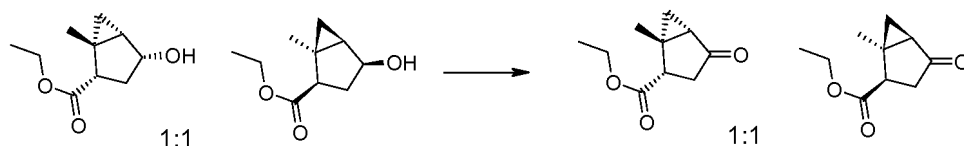
30

【0 4 1 8】

段階B：(1R, 2S, 5S)－1－メチル－4－オキソビシクロ〔3．1．0〕ヘキサン－2－カルボン酸エチルおよび(1S, 2R, 5R)－1－メチル－4－オキソビシクロ〔3．1．0〕ヘキサン－2－カルボン酸エチル

【0 4 1 9】

【化 1 2 7】



40

【0 4 2 0】

(1R, 2S, 4R, 5S)－4－ヒドロキシ－1－メチルビシクロ〔3．1．0〕ヘキサン－2－カルボン酸エチルおよび(1S, 2R, 4S, 5R)－4－ヒドロキシ－1－メチルビシクロ〔3．1．0〕ヘキサン－2－カルボン酸エチル（0．59 g、3．2 mmol）の混合物について一般手順Tを行って、20％から50％EtOAc／ペンタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによる精製後に(1R, 2S, 5S)－1－メチル－4－オキソビシクロ〔3．1．0〕ヘキサン－2－カルボン酸エチルおよび(1S, 2R, 5R)－1－メチル－4－オキソビシクロ〔3．1．0〕ヘキサン－2－カルボン酸エチル（0．38 g、65％）を得た。¹H NMR（400 MHz、C

50

DC1₃) δ 4.35–4.15 (m, 2H)、3.12 (t, J=9.3 Hz, 1H)、2.60 (dd, J=9.2, 18.3 Hz, 1H)、2.37–2.23 (m, 1H)、1.68 (dd, J=3.4, 9.2 Hz, 1H)、1.48 (s, 3H)、1.41 (dd, J=3.4, 5.2 Hz, 1H)、1.34 (t, J=7.1 Hz, 3H)、1.14 (dd, J=5.3, 9.2 Hz, 1H)。

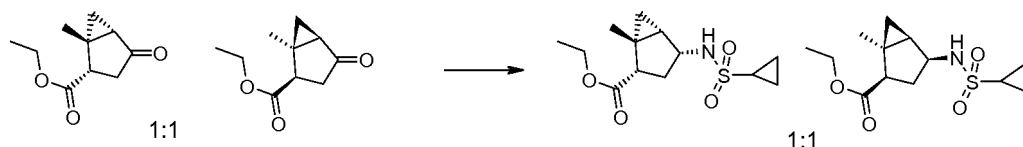
【0421】

段階C：(1R, 2S, 4R, 5S)–4–(シクロプロパンスルホンアミド)–1–メチルビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン–2–カルボン酸エチルおよび (1S, 2R, 4S, 5R)–4–(シクロプロパンスルホンアミド)–1–メチルビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン–2–カルボン酸エチル

10

【0422】

【化128】



【0423】

(1R, 2S, 5S)–1–メチル–4–オキシビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン–2–カルボン酸エチルおよび (1S, 2R, 5R)–1–メチル–4–オキシビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン–2–カルボン酸エチル (0.305 g, 1.67 mmol) の入ったバイアルに、アンモニアの溶液 (2Nの EtOH 中溶液) と次にチタン (IV) イソプロポキシド (0.54 mL, 1.8 mmol) を加えた。バイアルにキャップを施し、反応液を室温で終夜攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (0.095 g, 2.5 mmol) を加え、反応混合物を約5時間攪拌した。濃 NH₄OH (5 mL) を加え、得られた混合物を約5分間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、フィルターケーキを EtOAc (60 mL) で洗浄した。濾液を分配し、水層を EtOAc (30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、(1R, 2S, 4R, 5S)–4–アミノ–1–メチルビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン–2–カルボン酸エチルおよび (1S, 2R, 4S, 5R)–4–アミノ–1–メチルビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン–2–カルボン酸エチル (0.21 g, 69%) を得た。一般手順Nを用いて、このアミン (0.212 g, 1.16 mmol) をシクロプロパンスルホンクロライド (0.244 g, 1.74 mmol) と反応させて、(1R, 2S, 4R, 5S)–4–(シクロプロパンスルホンアミド)–1–メチルビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン–2–カルボン酸エチルおよび (1S, 2R, 4S, 5R)–4–(シクロプロパンスルホンアミド)–1–メチルビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン–2–カルボン酸エチル (0.11 g, 33%) を得た。LC/MS (表2、方法a) R_t = 2.06 分; MS m/z: 286 (M–H)[–]。

20

30

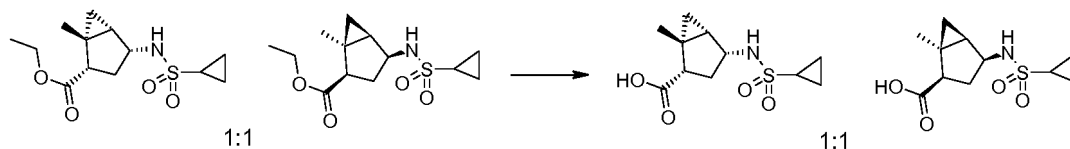
【0424】

段階D：(1R, 2S, 4R, 5S)–4–(シクロプロパンスルホンアミド)–1–メチルビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン–2–カルボン酸および (1S, 2R, 4S, 5R)–4–(シクロプロパンスルホンアミド)–1–メチルビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン–2–カルボン酸

40

【0425】

【化129】



50

【0426】

一般手順GGを用いて(1R, 2S, 4R, 5S) - 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 1 - メチルビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸エチルおよび(1S, 2R, 4S, 5R) - 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 1 - メチル - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸エチル (0. 109 g、0. 379 mmol) の混合物を加水分解して、(1R, 2S, 4R, 5S) - 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 1 - メチル - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸および(1S, 2R, 4S, 5R) - 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 1 - メチルビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (0. 113 g、100%) : LC/MS (表2、方法a) を得た。R_t = 1. 57分; MS m/z : 258 (M-H)⁻。

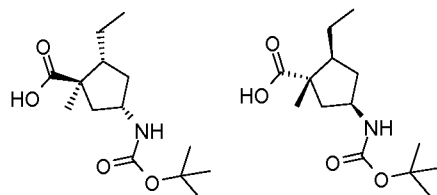
10

【0427】

製造番号12 : (1R, 2R, 4S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - エチル - 1 - メチルシクロペンタンカルボン酸および(1S, 2S, 4R) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - エチル - 1 - メチルシクロペンタンカルボン酸

【0428】

【化130】



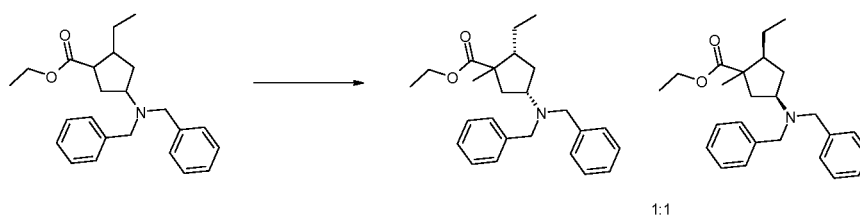
20

【0429】

段階A : (2R, 4S) - 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - エチル - 1 - メチルシクロペンタンカルボン酸エチルおよび(2S, 4R) - 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - エチル - 1 - メチルシクロペンタンカルボン酸エチル

【0430】

【化131】



1:1

30

【0431】

LDAの溶液(1. 8MのTHF中溶液、3. 04 mL、5. 47 mmol)およびTHF (40 mL) に約-78℃で、THF (4 mL) 中の4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - エチルシクロペンタンカルボン酸エチル (1. 0 g、2. 7 mmol、製造番号EE. 1) を加えた。反応混合物を約-78℃で約1時間攪拌した。MeI (2. 57 mL、41. 0 mmol) を加え、反応混合物を約-78℃で約1時間攪拌し、昇温させて約-40℃とした。DCM (150 mL) と、次に飽和NH₄Cl水溶液 (50 mL) を加えた。層を分離し、水層をDCMで抽出した (30 mLで2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させた。残留物を0%から10% EtOAc/DCMの勾配で溶離を行うフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(2R, 4S) - 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - エチル - 1 - メチルシクロペンタンカルボン酸エチルおよび(2S, 4R) - 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - エチル - 1 - メチルシクロペンタンカルボン酸エチル (0. 864 g、84%) を得た。LC/MS (表2、方法a) R_t = 2. 25分; MS m/z : 380 (M+H)⁺。

40

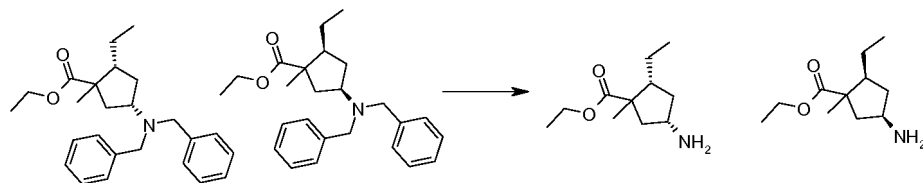
50

【0432】

段階B：(2R, 4S) - 4-アミノ-2-エチル-1-メチルシクロペンタンカルボン酸エチルおよび(2S, 4R) - 4-アミノ-2-エチル-1-メチルシクロペンタンカルボン酸エチル

【0433】

【化132】



10

【0434】

一般手順FFを用いて(2R, 4S) - 4-(ジベンジルアミノ) - 2-エチル-1-メチルシクロペンタンカルボン酸エチルおよび(2S, 4R) - 4-(ジベンジルアミノ) - 2-エチル-1-メチルシクロペンタンカルボン酸エチルの混合物(0.864g、2.28mmol)を脱ベンジル化して、(2R, 4S) - 4-アミノ-2-エチル-1-メチルシクロペンタンカルボン酸エチルおよび(2S, 4R) - 4-アミノ-2-エチル-1-メチルシクロペンタンカルボン酸エチルを得た(0.45g、100%)。LC/MS(表2、方法a) $R_t = 1.55$ 分; MS m/z : 200 ($M+H$)⁺。

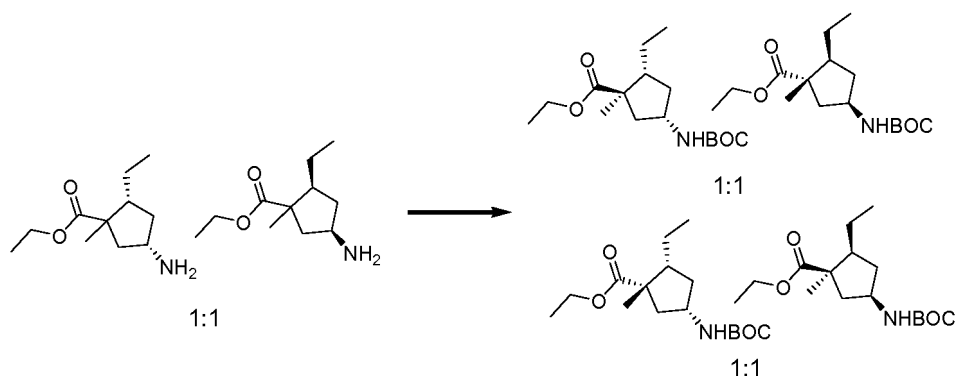
20

【0435】

段階C：(1S, 2R, 4S) および(1R, 2S, 4R) - 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2-エチル-1-メチルシクロペンタンカルボン酸エチル、(1R, 2R, 4S) および(1S, 2S, 4R) - 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2-エチル-1-メチルシクロペンタンカルボン酸エチル

【0436】

【化133】



30

【0437】

(2R, 4S) - 4-アミノ-2-エチル-1-メチルシクロペンタンカルボン酸エチルおよび(2S, 4R) - 4-アミノ-2-エチル-1-メチルシクロペンタンカルボン酸エチルの混合物(0.454g、2.28mmol)を一般手順Pを用いて保護した。粗反応混合物を、0%から25% EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(1S, 2R, 4S) および(1R, 2S, 4R) - 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2-エチル-1-メチルシクロペンタンカルボン酸エチル(0.180g、26%)：¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 4.46(s、1H)、4.12(q、J=7.1Hz、2H)、4.07-3.93(m、1H)、2.65(dd、J=9.2、13.8Hz、1H)、2.36(s、1H)、2.24-2.08(m、1H)、1.57(m、1H)、1.54-1.39(m、10H)、1.34-1.17(m、4H)、1.17-1.05(m、4H)、0.87(t、J=7.4Hz、3H)、(1R, 2R, 4S) および(1S, 2S, 4

40

50

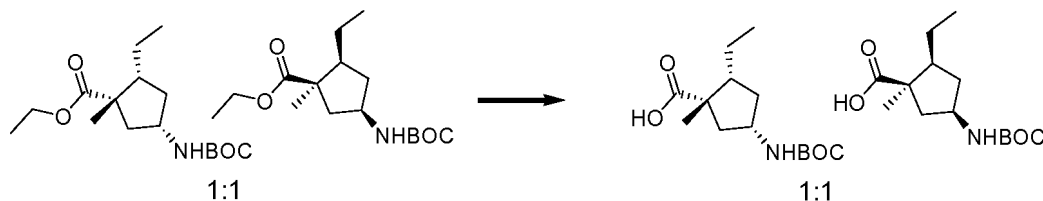
R) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - エチル - 1 - メチルシクロペンタンカルボン酸エチル (0.430 g, 63%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.18 (s, 1H), 4.24-4.04 (m, 3H), 2.46-2.33 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 9H), 1.3-1.17 (m, 7H), 1.04-0.92 (m, 1H), 0.89 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) を得た。

【0438】

段階D : (1R, 2R, 4S) および (1S, 2S, 4R) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - エチル - 1 - メチルシクロペンタンカルボン酸

【0439】

【化134】



【0440】

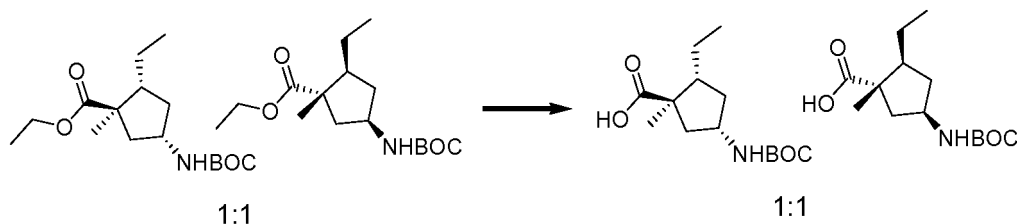
一般手順GGに従って (1R, 2R, 4S) および (1S, 2S, 4R) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - エチル - 1 - メチルシクロペンタンカルボン酸エチルの混合物 (0.430 g, 1.44 mmol) を加水分解して、(1R, 2R, 4S) および (1S, 2S, 4R) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - エチル - 1 - メチルシクロペンタンカルボン酸を得た (0.256 g, 86%)。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 2.22$ 分; MS m/z : 270 ($M-H$)⁻。

【0441】

製造番号13 : (1S, 2R, 4S) および (1R, 2S, 4R) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - エチル - 1 - メチルシクロペンタンカルボン酸

【0442】

【化135】



【0443】

一般手順GGに従って (1S, 2R, 4S) および (1R, 2S, 4R) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - エチル - 1 - メチルシクロペンタンカルボン酸エチルの混合物 (0.180 g, 0.600 mmol) を加水分解して、(1S, 2R, 4S) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - エチル - 1 - メチルシクロペンタンカルボン酸および (1S, 2R, 4S) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - エチル - 1 - メチルシクロペンタンカルボン酸 (0.083 g, 51%) を得た。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 2.23$ 分; MS m/z : 270 ($M-H$)⁻。

【0444】

製造番号14 : (1R, 2S, 4R, 5R) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 6 - (トリメチルシリル) ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸

【0445】

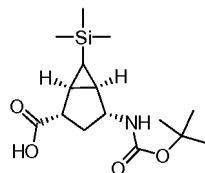
10

20

30

40

【化 1 3 6】



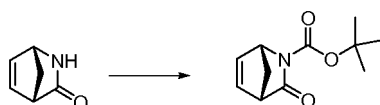
【0 4 4 6】

段階A：(1R, 4S) - 3-オキソ-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター-5-エン-2-カルボン酸 tert-ブチル

10

【0 4 4 7】

【化 1 3 7】



【0 4 4 8】

(1R, 4S) - 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター-5-エン-3-オン (1. 50 g、13. 7 mmol) の THF (100 mL) 中溶液に、TEA (1. 90 mL、13. 7 mmol) および DMAP (0. 27 g、2. 2 mmol) を加えた。混合物を約 0℃ で約 5 分間攪拌し、次に THF (15 mL) 中のジ-tert-ブチルジカーボネート (3. 40 mL、14. 4 mmol) を加えた。反応液を環境温度で約 24 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、粗残留物を DCM (50 mL) に取り、水 (25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄した。有機層を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物を、0% から 30% EtOAc / ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(1R, 4S) - 3-オキソ-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター-5-エン-2-カルボン酸 tert-ブチルを白色固体として得た (2. 7 g、93%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7. 26 - 6. 86 (dd、1H)、6. 86 - 6. 64 (m、1H)、5. 08 - 4. 78 (d、1H)、3. 52 - 3. 21 (dd、1H)、2. 32 - 2. 24 (d、1H)、2. 09 - 2. 02 (d、1H)、1. 05 - 1. 36 (s、9H)。

20

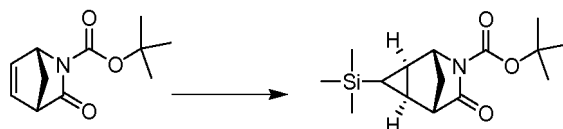
30

【0 4 4 9】

段階B：(1S, 2R, 4R, 5R) - 7-オキソ-3-トリメチルシリニル-6-アザトリシクロ [3. 2. 1. 0 (2, 4)] オクタン-6-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0 4 5 0】

【化 1 3 8】



40

【0 4 5 1】

(1R, 4S) - 3-オキソ-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター-5-エン-2-カルボン酸 tert-ブチル (1. 3 g、6. 2 mmol) および酢酸パラジウム (II) (0. 070 g、0. 31 mmol) の Et₂O (62 mL) 中溶液に、トリメチルシリルジアゾメタン (2M のヘキサン中溶液、3. 00 mL、11. 5 mmol) を環境温度で 1 時間かけて滴下した。混合物を環境温度で約 18 時間攪拌し、セライト (登録商標) で濾過した。セライト (登録商標) 層を Et₂O (50 mL) で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮した。粗取得物を、0% から 30% EtOAc / ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して (1S, 2R, 4R, 5R) - 7-オキシ

50

－3－トリメチルシリニル－6－アザートリシクロ[3.2.1.0(2,4)]オクタン－6－カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.7 g、92%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ 4.37 (s、1H)、2.70 (s、1H)、1.45 (m、10H)、1.23 (t、1H)、0.76 (t、1H)、0.10 (s、2H)、－0.03 (s、9H)。

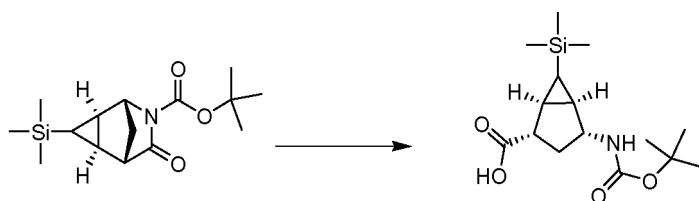
【0452】

段階C：(1R, 2S, 4R, 5R)－4－(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)－6－(トリメチルシリル)ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン－2－カルボン酸

【0453】

【化139】

10



【0454】

(1S, 2R, 4R, 5R)－7－オキソ－3－トリメチルシリニル－6－アザートリシクロ[3.2.1.0(2,4)]オクタン－6－カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.7 g、5.7 mmol) およびフッ化カリウム／アルミナ (2.10 g、14.1 mmol) のTHF (38 mL) 中混合物を加熱して約60℃として約18時間経過させた。混合物を冷却して環境温度とし、セライト (登録商標) で濾過した。セライト (登録商標) 層をEtOAc (50 mL) で洗い、濾液を減圧下に濃縮して、(1R, 2S, 4R, 5R)－4－(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)－6－(トリメチルシリル)ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン－2－カルボン酸を得た (1.82 g、100%)。LC/MS (表2、方法a) *R*_t = 2.62分; MS *m/z*: 312 (M-H)[−]。

20

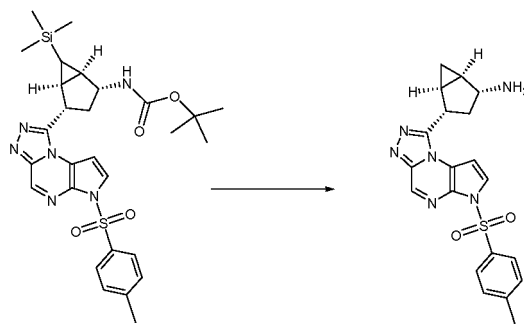
【0455】

製造番号15：(1R, 2R, 4S, 5S)－4－(6－トシル－6H-ピロロ[2,3-*e*][1,2,4]トリアゾロ[4,3-*a*]ピラジニン－1-イル)ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン－2－アミン

30

【0456】

【化140】



40

【0457】

tert-ブチル (1R, 2R, 4S, 5S)－4－(6－トシル－6H-ピロロ[2,3-*e*][1,2,4]トリアゾロ[4,3-*a*]ピラジニン－1-イル)－6－(トリメチルシリル)ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン－2-イルカーバメート (0.780 g、1.34 mmol、HATUを用いる製造番号9および製造番号14からA、TEAを用いるCを用いて製造) のDCM (20 mL) 中溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.48 mL、5.4 mmol) を加えた。環境温度で約18時間攪拌後、追加のトリフルオロメタンスルホン酸 (0.48 mL、5.4 mmol) を加え、混合物をさらに約18時間攪拌した。反応混合物をDCM (40 mL) で希釈し、氷水のスラリー (30 mL

50

L)を高撹拌したものにゆっくり注いだ。約5分後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で中和した。層を分離し、水層をDCM(40mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、(1R, 2R, 4S, 5S)-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミンを明褐色固体として得た(0.55g、87%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=1.75分;MSm/z:409(M+H)⁺。

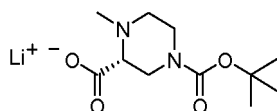
【0458】

製造番号16:(R)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチルピペラジン-2-カルボン酸リチウム

10

【0459】

【化141】



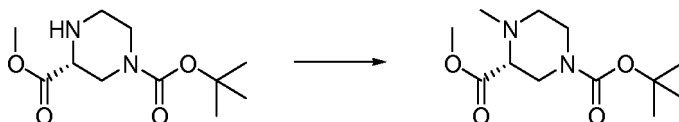
【0460】

段階A:(R)-4-メチルピペラジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチル3-メチル

【0461】

【化142】

20



【0462】

MeCNおよびMeOH(1:1、100mL)中の(R)-3-メチルピペラジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチル(1.2g、4.9mmol、ASW Med Chem Inc)に、ホルムアルデヒド(37%水溶液、13.2mL、177mmol)を加え、次に水素化ホウ素ナトリウムトリアセトキシ(5.20g、24.5mmol)を加えた。混合物を環境温度で約15分間撹拌した。AcOH(5.6mL、98mmol)を滴下し、混合物を約1時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をDCM(100mL)に溶かし、2N NaOH水溶液を用いて中和した。飽和NaHCO₃水溶液(50mL)を加え、層を分離した。有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物を、20%から80%EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(R)-4-メチルピペラジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチル3-メチルを得た(1.1g、85%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=1.91分;MSm/z:259(M+H)⁺。

30

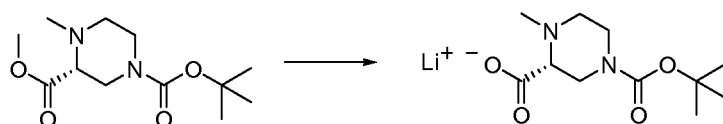
【0463】

段階B:(R)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチルピペラジン-2-カルボン酸リチウム

40

【0464】

【化143】



【0465】

(R)-4-メチルピペラジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチル3-メチ

50

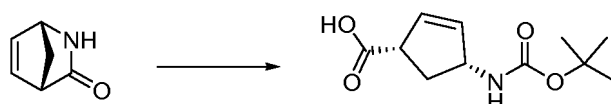
ル (1.2 g、4.6 mmol) の 1, 4-ジオキサン (18 mL) および水 (18 mL) 中溶液に、LiOH-H₂O (0.290 g、6.91 mmol) を加えた。約 80 °C で約 1 時間加熱した後、反応混合物を冷却して室温とし、溶媒を減圧下に除去した。固体を約 65 °C の真空乾燥機で約 18 時間乾燥させて、(R)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチルピペラジン-2-カルボン酸リチウムを得た (1.46 g、定量的)。LC/MS (表 2、方法 a) R_t = 1.17 分; MS m/z: 245 (M+H)⁺。

【0466】

製造番号 17: (1S, 4R)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロペンター-2-エンカルボン酸

【0467】

【化144】



【0468】

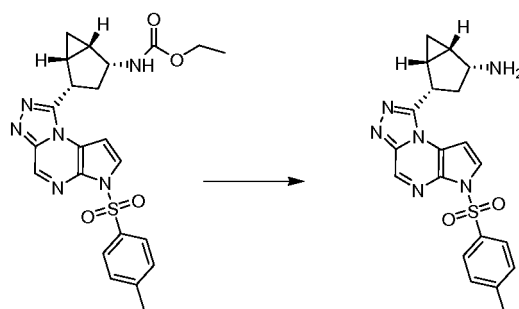
(1R, 4S)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプター-5-エン-3-オン (5.0 g、46 mmol) の水 (30.5 mL) 中溶液に、HCl 水溶液 (2 M、23.0 mL、46.0 mmol) を加えた。約 80 °C で約 2 時間後、反応混合物を冷却して環境温度とし、溶媒を減圧下に除去した。固体を約 70 °C の真空乾燥機で乾燥させ、精製せずに用いた。(1S, 4R)-4-アミノシクロペンター-2-エンカルボン酸塩酸塩 (9.20 g、45.8 mmol) の 1, 4-ジオキサン (15 mL) および水 (18.3 mL) 中溶液に約 0 °C で、DIEA (32.0 mL、183 mmol) を加えた。約 5 分間攪拌後、ジ-tert-ブチルジカーボネート (11.7 mL、50.4 mmol) の 1, 4-ジオキサン (5 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を昇温させて環境温度とし、約 18 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、粗油状物を約 65 °C の真空乾燥機で約 3 時間乾燥させた。粗生成物を、80 % から 100 % EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(1S, 4R)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロペンター-2-エンカルボン酸を得た (5.2 g、2 段階で 50 %)。LC/MS (表 2、方法 a) R_t = 1.81 分; MS m/z: 226 (M-H)⁻。

【0469】

製造番号 18: (1S, 2R, 4S, 5R)-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-アミン

【0470】

【化145】



【0471】

エチル (1S, 2R, 4S, 5R)-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスシクロ[3.1.0]

10

20

30

40

50

ヘキサン-2-イルカーバメート (0.16 g、0.34 mmol、製造番号 KK. 1 から GG、HATU および TEA を用いる製造番号 9 から A、TEA を用いる C を用いて製造) の DCM (2.3 mL) 中溶液に、トリメチルシリルヨージド (0.11 mL、0.75 mmol) を加えた。環境温度で約 24 時間攪拌後、追加のトリメチルシリルヨージド (0.11 mL、0.75 mmol) を加え、反応混合物を加熱して約 40℃ として約 4 日間経過させた。反応混合物を冷却して環境温度とし、次に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を加えた。混合物を約 5 分間攪拌し、層を分離した。水層をさらに DCM (20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、1 モル当量の DCM を含む (1 S, 2 R, 4 S, 5 R) - 4 - (6-トシル-6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1-イル) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2-アミンを得た (0.17 g、100%)。LC/MS (表 2、方法 a) R_t = 1.76 分; MS m/z: 409 (M+H)⁺。

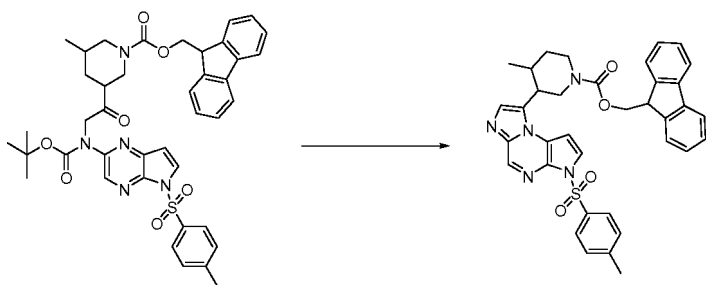
10

【0472】

製造番号 19: 4-メチル-3-(3-トシル-3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル) メチル

【0473】

【化146】



20

【0474】

3-(2-(tert-ブトキシカルボニル (5-トシル-5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-2-イル) アミノ) アセチル) - 4-メチルピペリジン-1-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル) メチル (0.627 g、0.836 mmol、製造番号 20 から W、LL、実施例番号 8 段階 A から Z を用いて製造) の DCM (10 mL) 中溶液に、TFA (1.50 mL、19.5 mmol) を加え、得られた混合物を環境温度で窒素下に約 1 時間攪拌した。その溶液を濃縮し、残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (25 mL) と EtOAc (25 mL) との間で分配した。有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、粗 4-メチル-3-(2-(5-トシル-5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-2-イル) アミノ) アセチル) - ピペリジン-1-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル) メチルを非晶質褐色固体として得た。粗取得物を 1, 4-ジオキサン (5 mL) に加え、ローソン試薬 (0.203 g、0.502 mmol) を加え、得られた懸濁液を約 80℃ で約 20 分間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を 0% から 1.5% MeOH/DCM の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、4-メチル-3-(3-トシル-3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル) メチルをオフホワイト固体として得た (0.21 g、40%)。LC/MS (表 2、方法 a) R_t = 2.68 分; MS m/z: 632 (M+H)⁺。

30

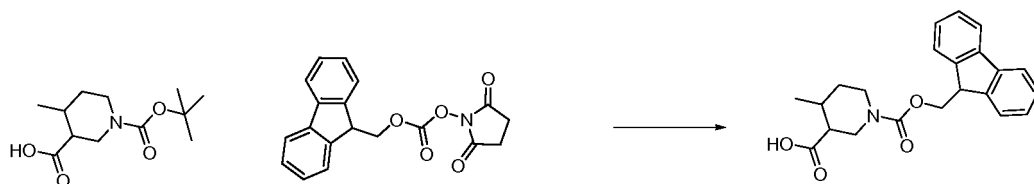
40

【0475】

製造番号 20: 1-(((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) - 4-メチルピペリジン-3-カルボン酸

【0476】

【化 1 4 7】



【0 4 7 7】

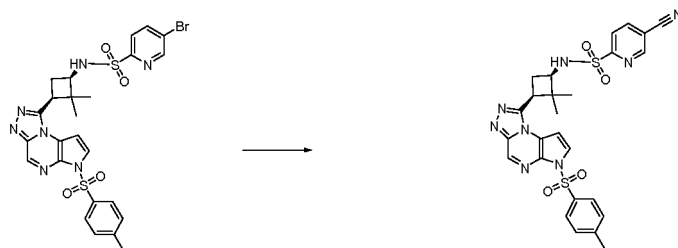
1-(tert-butoxycarbonyl)-4-methylpiperidine-3-carboxylic acid (1.50 g, 6.17 mmol, 実施例番号 13、段階 G) の 1, 4-ジオキサン (10 mL) 中溶液に、HCl 水溶液 (4 N の 1, 4-ジオキサン中溶液; 4.62 mL, 18.5 mmol) を加えた。反応混合物を約 60℃ で約 16 時間加熱してから、放冷して環境温度とした。その混合物に、NaHCO₃ (2.07 g, 24.7 mmol) および水 (10.0 mL) を加え、次に炭酸 (9H-フルオレン-9-イル) メチル 2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル (4.16 g, 12.3 mmol) を加えた。反応液を約 25℃ で約 16 時間攪拌した。反応液を 1 N HCl 水溶液で pH 約 1 の酸性とし、EtOAc (75 mL) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。生成物を、1% から 5% MeOH/DCM の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム) によって精製して、1-((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル)-4-メチルピペリジン-3-カルボン酸 (0.72 g, 31%) を透明油状物として得た。LC/MS (表 2、方法 a) R_t = 2.44 分; MS m/z: 366 (M+H)⁺。

【0 4 7 8】

製造番号 21: 5-シアノ-N-((1R, 3S)-2, 2-ジメチル-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロブチル)ピリジン-2-スルホンアミド

【0 4 7 9】

【化 1 4 8】



【0 4 8 0】

5-ブロモ-N-((1R, 3S)-2, 2-ジメチル-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロブチル)ピリジン-2-スルホンアミド (0.69 g, 1.1 mmol, (1S, 3R)-3-アセトアミド-2, 2-ジメチルシクロブタンカルボン酸 [Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 302-308] から A および EDC を用いる製造番号 9、DIEA を用いる C、J J、5-ブロモピリジン-2-スルホニルクロライド [Chem Impex] から N を用いて製造) の脱気 DMF (1.5 mL) 中溶液に、ジシアノ亜鉛 (0.321 g, 2.74 mmol) と次に Pd(Ph₃P)₄ (0.063 g, 0.055 mmol, Strem) を加えた。反応液を窒素雰囲気下に約 80℃ で約 16 時間加熱した。反応混合物を放冷して環境温度としてから、それを NaOH 水溶液 (1 N, 10 mL) で希釈し、EtOAc (25 mL) で抽出した。有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。生成物を 1% から 10% MeOH/DCM の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー

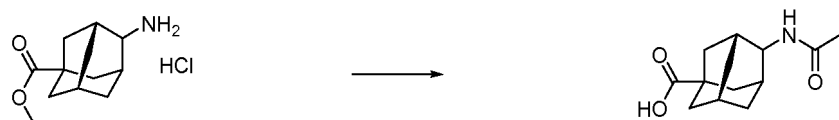
(12 g) によって精製して、5-シアノ-N-((1R, 3S)-2, 2-ジメチル-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロブチル)ピリジン-2-スルホンアミド(0.09 g、14%)を黄褐色固体として得た。LC/MS(表2、方法a) $R_t = 2.14$ 分; MS m/z: 577 (M+H)⁺。

【0481】

製造番号22: 2-アセチルアミノ-5-カルボキシアダマンタン

【0482】

【化149】



10

【0483】

1, 4-ジオキサン(15 mL)中のE-2-アミノ-5-カルボキシアダマンタンメチルエステル塩酸塩(1.0 g、4.1 mmol、Org. Process Res. Dev., 2008, 12(6), 1114-1118で製造)およびDIEA(2.13 mL、12.2 mmol)に、Ac₂O(0.576 mL、6.10 mmol)を加えた。反応液を約25℃で約3時間攪拌してから、NaOH水溶液(2N、8.14 mL、16.3 mmol)を加えた。反応液を約25℃で約16時間攪拌してから、それをEtOAc(100 mL)と1N HCl水溶液(50 mL)との間で分配した。有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、2-アセチルアミノ-5-カルボキシアダマンタン(0.47 g、49%)を白色固体として得た。LC/MS(表2、方法a) $R_t = 1.43$ 分; MS m/z: 236 (M-H)⁻。

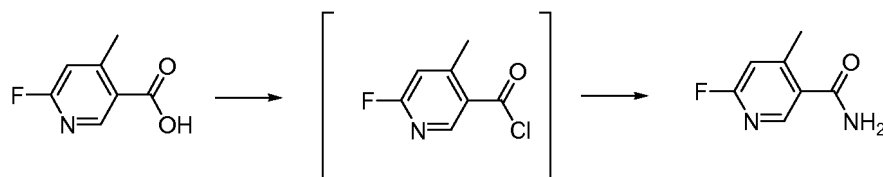
20

【0484】

製造番号23: 6-フルオロ-4-メチルニコチンアミド

【0485】

【化150】



30

【0486】

丸底フラスコに6-フルオロ-4-メチルニコチン酸(1.13 g、7.28 mmol、Frontier)およびDCM(73 mL)を入れて透明溶液を得た。塩化チオニル(5.32 mL、72.8 mmol)を滴下し、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して乾固させ、残留物をEtOAc(10 mL)に溶かし、EtOAc(40 mL)、濃NH₄OH水溶液(36.9 mL、947 mmol)の混合物を高攪拌したもの滴下した。混合物を約1時間攪拌し、層を分離した。水層をさらにEtOAc(50 mL)で抽出し、合わせた抽出液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させて、6-フルオロ-4-メチルニコチンアミド(0.69 g、61%)を白色固体として得た。LC/MS(表2、方法d) $R_t = 1.03$ 分; MS m/z 153 (M-H)⁻。

40

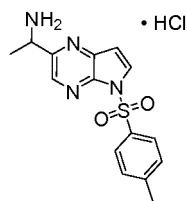
【0487】

製造番号24: 1-(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩

【0488】

50

【化 1 5 1】



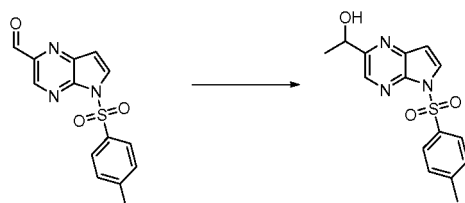
【0 4 8 9】

段階 A：1-(5-(4-(4-methylphenyl)sulfonyl)pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)ethan-1-amine

10

【0 4 9 0】

【化 1 5 2】



【0 4 9 1】

メチルマグネシウムクロライド (0.232 mL、0.697 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に約 -78 °C で、5-(4-(4-methylphenyl)sulfonyl)pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl-carbaldehyde (0.210 g、0.697 mmol、実施例番号 10、段階 B) の DCM (10.0 mL) 中溶液を加えた。約 10 分後、飽和 NH₄Cl 水溶液を反応混合物に加えた。昇温させて室温とした後、EtOAc (30 mL) を反応混合物に加え、有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物を、20% から 80% EtOAc / ヘプタンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-(5-(4-(4-methylphenyl)sulfonyl)pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)ethan-1-ol (0.050 g、23%) を黄色油状物として得た。LC/MS (表 2、方法 a) R_t = 2.04 分; MS m/z : 318 (M+H)⁺。

20

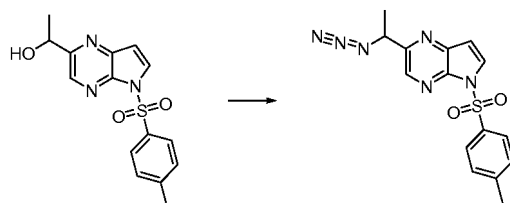
【0 4 9 2】

段階 B：2-(1-azidoethyl)-5-(4-(4-methylphenyl)sulfonyl)pyrrolo[2,3-b]pyridine

30

【0 4 9 3】

【化 1 5 3】



40

【0 4 9 4】

1-(5-(4-(4-methylphenyl)sulfonyl)pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-yl)ethan-1-ol (0.600 g、1.89 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、環境温度で SOCl₂ (0.690 mL、9.45 mmol) を加えた。約 4 時間後、反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、反応混合物に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) を加えた。ガス発生が停止した後、有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を DMF (10 mL) に溶かし、アジ化ナトリウム (0.615 g、9.45 mmol) を反応混合物に加えた。約 15 時間後、EtOAc (50 mL) および水 (50 mL) を反応混合物に加えた。有機層を分離し、減圧下に濃縮し、20% から 80% EtOAc / ヘプタンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、

50

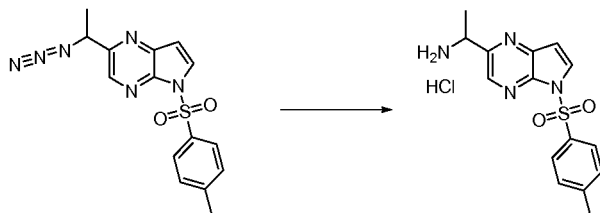
2-(1-アジドエチル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(0.65 g、100%)を無色固体として得た。LC/MS(表2、方法a) $R_t = 2.67$ 分; MS m/z : 343 ($M+H$)⁺。

【0495】

段階C: 1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩

【0496】

【化154】



10

【0497】

2-(1-アジドエチル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(0.65 g、1.9 mmol)のTHF(10 mL)および水(5 mL)中溶液に、トリフェニルホスフィン(0.598 g、2.28 mmol)を加えた。反応混合物を加熱して約45℃とし、約12時間後、反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮した。残留物をEtOAc(40 mL)に溶かし、pHが1となるまでHClガスを溶液に吹き込んだ。Et₂O(40 mL)をゆっくり加え、得られた固体から溶媒を傾斜法によって除去した。固体を真空乾燥して、1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)エタンアミン塩酸塩(0.65 g、97%)を黄褐色固体として得た。LC/MS(表2、方法a) $R_t = 1.56$ 分; MS m/z : 317 ($M+H$)⁺。

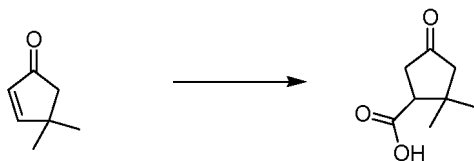
20

【0498】

製造番号25: 2, 2-ジメチル-4-オキソシクロペンタンカルボン酸

【0499】

【化155】



30

【0500】

4, 4-ジメチルシクロペンタ-2-エンオン(2.0 g、18 mmol)のEtOH(50 mL)、水(7.5 mL)およびAcOH(1.5 mL)中溶液に、シアン化カリウム(2.36 g、36.3 mmol)を加えた。反応混合物を加熱して約40℃とし、約15時間後、反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物をEtOAc(50 mL)で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をHCl水溶液(6 N、50 mL)に溶かし、加熱還流させた。約3日後、反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮して、2, 2-ジメチル-4-オキソシクロペンタンカルボン酸(3.7 g、90%、¹H NMRにより純度約70%)を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。LC/MS(表2、方法a) $R_t = 1.30$ 分; MS m/z : 155 ($M-H$)⁻。

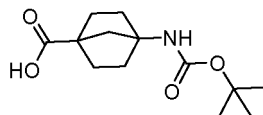
40

【0501】

製造番号26: 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸

【0502】

【化 1 5 6】



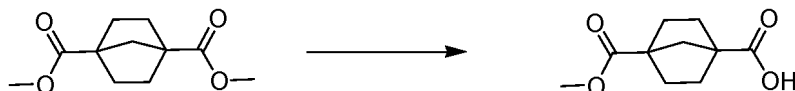
【0 5 0 3】

段階 A：4-(メトキシカルボニル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸

【0 5 0 4】

【化 1 5 7】

10



【0 5 0 5】

ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1,4-ジカルボン酸ジメチル(2.00g、9.44mmol、Aust. J. Chem., 1985, 38, 1705-18の方法で製造)のMeOH(47mL)中溶液に、KOH(0.475g、8.46mmol)および水(2.5mL)を加えた。反応液を約16時間還流攪拌し、冷却して室温とし、減圧下に濃縮して乾固させた。残留物に水(25mL)を加え、混合物をEt₂Oで抽出した(25mLで2回)。水層を6N HCl水溶液を用いてpH約4の酸性とし、DCMで抽出した(20mLで3回)。合わせたDCM抽出液を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、4-(メトキシカルボニル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸をオフホワイト固体として得た(1.19g、71%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 12.19(s、1H)、3.61(s、3H)、1.92(d、J=6.6Hz、4H)、1.76(s、2H)、1.65-1.54(m、4H)。

20

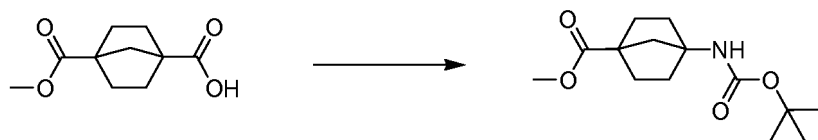
【0 5 0 6】

段階 B：4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸メチル

【0 5 0 7】

【化 1 5 8】

30



【0 5 0 8】

4-(メトキシカルボニル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸(2.01g、10.1mmol)のトルエン(30mL)中溶液に、ジフェニルホスホリルアジド(2.20mL、10.2mmol)およびTEA(1.60mL、11.5mmol)を加えた。混合物を室温で約1時間攪拌し、次に約50℃で約3時間加熱し、約70℃でさらに約2時間加熱した。反応液を冷却して室温とし、減圧下に濃縮して乾固させた。残留物をtert-ブタノール(10.0mL、105mmol)で希釈し、混合物を約80℃で約16時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、Et₂O(50mL)に溶かした。有機層を水、1M NaOH水溶液、水およびブラインで洗浄した(各25mL)。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸メチルをオフホワイト固体として得た(2.22g、81%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 7.03(s、1H)、3.59(s、3H)、1.95-1.74(m、6H)、1.60(s、4H)、1.37(s、9H)。

40

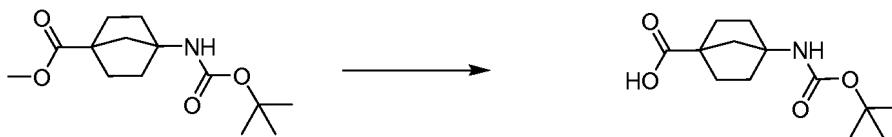
50

【0509】

段階C：4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸

【0510】

【化159】



10

【0511】

4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸メチル（2.21g、8.20mmol）のTHF（27mL）およびMeOH（14mL）中溶液に、NaOH水溶液（1N、20.0mL、20.0mmol）を加えた。混合物を室温で約16時間攪拌し、減圧下に濃縮して乾固させた。残留物に水（25mL）を加え、混合物をEt₂Oで抽出し（25mLで2回）、Et₂O抽出液を廃棄した。6N HCl水溶液を用いて水層をpH約4の酸性とし、Et₂Oで抽出した（10mLで3回）。合わせた有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させて、4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸をオフホワイト固体として得た（1.69g、81%）。¹H

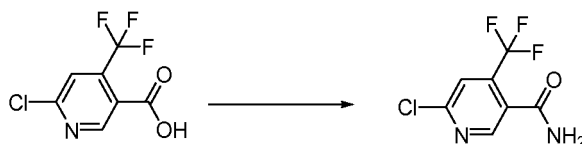
20

【0512】

製造番号27：6-クロロ-4-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド

【0513】

【化160】



30

【0514】

6-クロロ-4-（トリフルオロメチル）ニコチン酸（1.0g、4.4mmol、Oakwood）をDCM（44mL）に溶かして透明溶液を得た。SOCl₂（3.2mL、44mmol）を滴下し、反応混合物を室温で終夜攪拌し、約16時間還流させた。混合物を減圧下に濃縮して黄色油状物を得て、それをEtOAc（10mL）に溶かした。EtOAc（20mL）、濃NH₄OH水溶液（22mL、580mmol）の混合物を高攪拌したものに、その溶液を滴下した。得られた濁った混合物を約2時間攪拌し、分離した。水層をさらにEtOAc（30mL）で抽出した。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、6-クロロ-4-（トリフルオロメチル）ニコチンアミド（0.85g、85%）をオフホワイト固体として得た。LC/MS（表2、方法a）R_t = 1.62分；MSm/z：223（M+H）⁺。

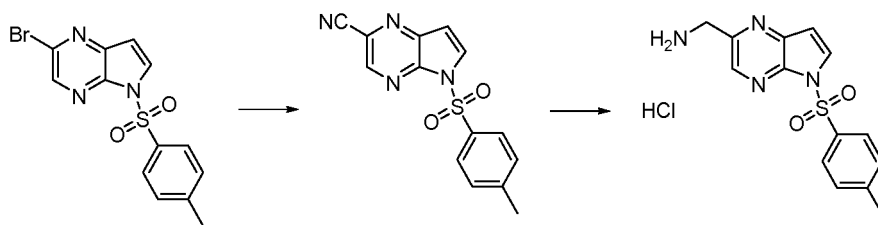
40

【0515】

製造番号28：（5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）メタンアミン塩酸塩

【0516】

【化 1 6 1】



【0 5 1 7】

5 リットルリアクターに、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(98.8g、281mmol、製造番号7)、亜鉛末(3.50g、53.3mmol)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)(4.0g、12mmol)およびラセミ体の2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(9.8g、24.7mmol)を入れた。フラスコに粉末添加装置を取り付け、その中に後段階で加えるシアン化亜鉛(10.0g、157mmol)を入れた。容器を約30分以内にわたりアルゴンでパージし、リアクターにアルゴンを吹き込んだDMA(2リットル)を加えた。混合物を攪拌し、アルゴン吹き込みを維持しながら加熱して約50℃とした。得られた暗褐色溶液をさらに加熱して約95℃とし、その間に粉末添加装置からシアン化亜鉛を約15分間かけて少量ずつ加えた。約95℃に達した時点で、褐色混合物をさらに16時間攪拌する。反応混合物を冷却して室温としたところ、塩の沈澱が生じた。混合物を、フィルター助剤の入ったブフナー漏斗で濾過し、フィルターケーキをDMA(20mL)で洗浄した。粗生成物のDMA中溶液を冷(<10℃)水(16リットル)に加え、約30分間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、フィルターケーキを再度水(1リットル)で洗った。得られた湿ケーキを約50℃の真空乾燥機で乾燥させた。粗固体をDCM(1.5リットル)に溶かし、無水MgSO₄でさらに脱水した。濾過後、溶液をシリカ層(140g)に通し、主に不純物のみが層から溶出しているのが検出されるまで追加の溶媒で洗浄した。溶媒を除去し、粗固体を環境温度にて約5時間にわたりMeOH/DCM(4:1、粗固体1g当たり10体積の溶媒)で磨砕した。固体を濾過し、MeOH(300mL)で洗浄した。生成物を真空乾燥機で乾燥して、5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボニトリル(58.8g、70%)を無色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.67(s、1H)、8.21(d、J=4.2Hz、1H)、8.07(d、J=8.4Hz、2H)、7.34(d、J=8.1Hz、2H)、6.89(d、J=4.2Hz、1H)、2.42(s、3H)。2リットルの316ステンレス圧力リアクターに5%Pd/C(63.6重量%含水物15.4g、乾燥基準で5.6g、Johnson Matthey A503032-5)、5-トシル-5H-ピロロ[2,3-e]ピラジン-2-カルボニトリル(55g、184mmol)、THF(1.1リットル)、脱イオン水(165mL)、HCl水溶液、(37重量%、30mL、369mmol)およびキノリン(1.1mL、9.0mmol)を入れた。高圧貯留部から供給された水素で、容器をパージし、加圧し、約0.28MPa(40psi)に維持した。混合物を約25℃で高攪拌した。約5時間後、リアクターを排気し、窒素でパージして、ほとんどの溶存水素を除去し、反応混合物を濾過して触媒を除去した。リアクターおよび触媒ケーキをTHF:H₂Oで洗った(1:1、40mLで2回)。合わせた濾液および洗浄液を濃縮し、EtOH(500mL)を加えた。EtOHによる溶媒切り換えを2回行った後(500mLで2回)、粗残留物を濃縮して残留物(76g)を得て、それをEtOH(550mL)に懸濁させ、環境温度で約4時間攪拌した。固体を濾過によって回収し、冷EtOH(50mL)で洗浄した。湿ったケーキを真空乾燥機で乾燥して、(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(51.2g、82%)を無色固体として得た。LC/MS(表2、方法a) R_t=1.44分; MS m/z: 303(M+H)⁺。

【0 5 1 8】

一般手順A: カルボン酸からのヒドラジドの形成

2-ヒドラジニルピロロ[2, 3-b]ピラジン(好ましくは1当量)およびカルボン酸(1から2当量、好ましくは1.1から1.3当量)のDCMまたはTHF、好ましくはDCMなどの溶媒中の混合物に、TEAまたはDIEAなどの有機塩基(2から5当量、好ましくは3から4当量)の存在下または非存在下に、EDC・HClまたはHATUなどのカップリング剤(1.0から2.0当量、好ましくは1.2から1.6当量)を加える。約20から60℃(好ましくはほぼ室温)で約1から72時間(好ましくは2から6時間)後、下記の方法のうちのいずれかを用いて反応の後処理を行う。方法1:水を加え、層を分離する。適宜に、混合物をセライト(登録商標)で濾過してから、層の分離を行うことができる。次に、水層をEtOAcまたはDCMなどの有機溶媒で抽出する。合わせた有機層をブラインで洗浄しても良く、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過または傾斜法で分離し、減圧下に濃縮する。方法2:反応液をEtOAcまたはDCMなどの有機溶媒で希釈し、水もしくはブラインまたは両方で洗浄する。水層をさらに、EtOAcまたはDCMなどの有機溶媒でさらに抽出しても良い。次に、有機層または合わせた有機層をブラインで洗浄しても良く、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過または傾斜法で分離し、減圧下に濃縮する。方法3:反応液をEtOAcまたはDCMなどの有機溶媒で希釈し、水を加える。層を分離し、有機層をクロマトグラフィーによって直接精製する。いずれの場合も、粗取得物を沈澱、結晶化、および/または適切な溶媒または複数溶媒からの磨砕および/またはクロマトグラフィーによって精製して標的化合物を得ても良い。

10

【0519】

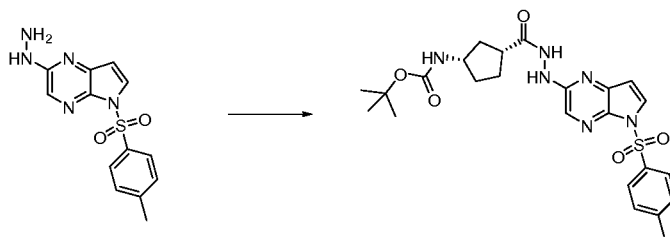
20

一般手順Aの例示

製造番号A. 1:tert-ブチル(1S, 3R)-3-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジニルカルボニル)シクロペンチルカーバメート

【0520】

【化162】



30

【0521】

2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン(2.50g、8.24mmol、製造番号9)および(1R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロペンタンカルボン酸(2.08g、9.07mmol、Peptech)のDCM(30mL)中混合物に、EDC・HCl(1.90g、9.89mmol)を加えた。環境温度で約4.5時間後、水(30mL)を加え、層を分離した。水層をEtOAc(15mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物をDCM(15mL)に溶かし、40%から100%EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(1S, 3R)-3-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジニルカルボニル)シクロペンチルカーバメートを得た(4.20g、97%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=2.27分;MSm/z:515(M+H)⁺。

40

【0522】

一般手順B:酸塩化物からのヒドラジドの形成とそれに続く環化およびスルホンアミド加水分解

5-スルホニル-2-ヒドラジニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン(好ましく

50

は1当量)およびTEAまたはDIEA(1から10当量、好ましくは4当量)の1, 4-ジオキサン中溶液に約0から25℃(好ましくは環境温度)で、酸塩化物(1から1.5当量、好ましくは1当量)を加える。添加完了後、最初に冷却している場合は、反応液を昇温させて環境温度とする。約0.5から2時間(好ましくは約1時間)後、SOCl₂(1から10当量、好ましくは3当量)を加え、反応液を約60から100℃(好ましくは約80から90℃)で約0.25から8時間(好ましくは約1時間)加熱する。反応液を放冷して環境温度としてから、塩基水溶液(Na₂CO₃水溶液またはNaOH水溶液など、好ましくはNaOH水溶液)を加え、次に適宜ではあるが好ましくはMeOH(反応体積の5から50%、好ましくは50%)を加える。反応液を約50から90℃で約1から96時間(好ましくは、NaOH水溶液を用いる場合は約60℃で約3時間、またはNa₂CO₃水溶液を用いる場合は約90℃で約3日間)加熱する。反応液を減圧下に濃縮し、次に有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど、好ましくはEtOAc)と水、飽和NaHCO₃水溶液および/またはブライン、好ましくは飽和NaHCO₃水溶液との間で分配する。有機層を分離し、適宜に水および/またはブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、傾斜法で分離し、減圧下に濃縮する。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および/または適切な溶媒または複数溶媒からの磨砕および/またはクロマトグラフィーによって精製して標的化合物を得る。

10

【0523】

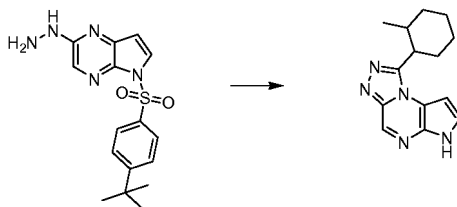
一般手順Bの例示

実施例番号B. 1. 1:1-(2-メチルシクロヘキシル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン

20

【0524】

【化163】



【0525】

5-(4-tert-ブチルフェニルスルホニル)-2-ヒドラジニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン(0.40g、1.2mmol、製造番号3)およびDIEA(0.20mL、1.2mmol)の1, 4-ジオキサン(12mL)中溶液に約0℃で、2-メチルシクロヘキサニルカルボニルクロライド(0.19g、1.2mmol、製造番号4)を加えた。添加完了後、氷浴を外し、反応液を昇温させて環境温度とした。約1時間後、SOCl₂(0.42mL、5.8mmol)を加え、反応液を約90℃で約1時間加熱した。反応液を放冷して環境温度とし、2M Na₂CO₃水溶液(2N、11.6mL、23.2mmol)およびMeOH(12mL)を加えた。反応液を約90℃で約3日間加熱した。反応液を減圧下に濃縮し、EtOAc(50mL)と飽和NaHCO₃水溶液(40mL)との間で分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に濃縮した。残留物を、溶離液としてEtOAcを用いるシリカゲル(12g)で精製し、次にRP-HPLC(表2、方法b)によってさらに精製した。合わせた生成物含有分画を減圧下に濃縮してMeCNを除去し、得られた沈澱を真空濾過によって回収して、1-(2-メチルシクロヘキシル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジンを白色固体として得た(0.10g、35%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=1.84分;MSm/z:256(M+H)⁺。

30

40

【0526】

一般手順C:ヒドラジドの環化

2-ヒドラジニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン(好ましくは1当量)の有機

50

溶媒（例えば1, 4-ジオキサン）中溶液に、TEAまたはDIEA（1から5当量、好ましくは2から4当量）などの塩基およびSOCl₂（1から5当量、好ましくは1から2当量）を加える。混合物を約60から100℃（好ましくは約80℃）で約1から16時間（好ましくは約1から2時間）加熱する。反応混合物を冷却して環境温度とし、下記の方法のいずれかを用いて後処理する。方法1：有機溶媒（EtOAcまたはDCMなど）および水を加える。層を分離し、適宜に水層を追加の有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を塩基水溶液（NaHCO₃など）および／またはブラインで洗浄しても良く、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、傾斜法で分離するか濾過してから、減圧下に濃縮する。方法2：有機溶媒（EtOAcまたはDCMなど）を加え、適宜に有機層をブラインまたは水で洗浄し、無水MgSO₄またはNa₂SO₄で脱水し、濾過または傾斜法による分離を行い、減圧下に濃縮する。方法3：反応混合物を有機溶媒（EtOAcまたはDCMなど）と飽和NaHCO₃水溶液またはブラインとの間で分配し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、傾斜法で分離するか濾過してから、減圧下に濃縮する。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによって精製して標的化合物を得る。

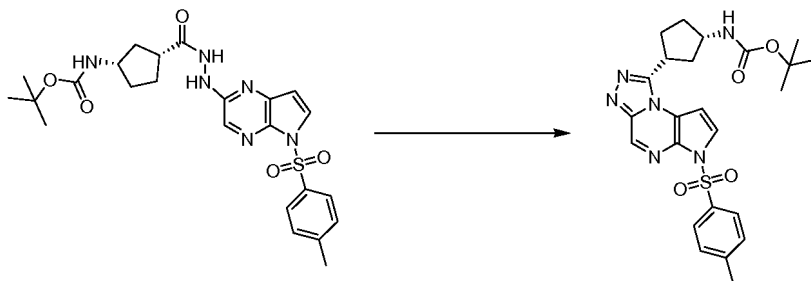
【0527】

一般手順Cの例示

製造番号C. 1：tert-ブチル-（1S, 3R）-3-（6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジシン-1-イル）シクロペンチルカーバメート

【0528】

【化164】



【0529】

tert-ブチル-（1S, 3R）-3-（2-（5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジシン-2-イル）ヒドラジニルカルボニル）シクロペンチルカーバメート（9.30g、18.1mmol、製造番号A. 1）の1, 4-ジオキサン（100mL）中溶液にTEA（10.0mL、72.3mmol）およびSOCl₂（2.11mL、28.9mmol）を加えた。混合物を約80℃で約1.5時間加熱した。反応混合物を冷却して環境温度とし、EtOAcおよび水（それぞれ200mL）を加え、層を分離した。水溶液をEtOAcで抽出し（100mLで2回）、合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した（各100mL）。有機抽出液を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物を、25%から100%EtOAc/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル-（1S, 3R）-3-（6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジシン-1-イル）シクロペンチルカーバメート（7.65g、85%）を得た。LC/MS（表2、方法a）R_t=2.37分；MSm/z：497（M+H）⁺。

【0530】

一般手順D：ヒドラジドの環化とそれに続くスルホンアミド加水分解およびBoc-脱保護

丸底フラスコに5-スルホニル-2-ヒドラジニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジシン（好ましくは1当量）、有機溶媒（1, 4-ジオキサンまたはTHFなど、好ましく

10

20

30

40

50

は1, 4-ジオキサン)、 SOCl_2 (2から5当量、好ましくは2当量) およびDIEAまたはTEAなどの有機塩基 (0から5当量、好ましくは3当量) を入れる。得られた混合物を約25から120℃ (好ましくは約90℃) で約0.25から5時間 (好ましくは約1時間) 攪拌し、放冷して環境温度とする。その反応混合物に、塩基水溶液 (Na_2CO_3 水溶液または NaOH 水溶液など、1から30当量、好ましくは NaOH 水溶液の場合は1から2当量、好ましくは Na_2CO_3 水溶液の場合は15から20当量) を加え、得られた混合物を約60から120℃ (好ましくは約90℃) で約1から10時間 (好ましくは約5時間) 加熱し、放冷して環境温度とする。MeOH (反応体積の5から50%、好ましくは20から30%) を反応混合物に加え、得られた溶液を約60から120℃ (好ましくは約90℃) で約5から24時間 (好ましくは約16時間) 加熱し、放冷して環境温度とする。層を分離し、有機溶媒を減圧下に濃縮する。残留物に有機溶媒 (1, 4-ジオキサンまたはTHFなど、好ましくは1, 4-ジオキサン) と次になどの4M $\text{HCl}/1, 4\text{-ジオキサンHCl}$ の溶液 (20から40当量、好ましくは25当量) を加える。得られた懸濁液を約20から80℃ (好ましくは約60℃) で約1から16時間 (好ましくは約1時間) 攪拌し、放冷して環境温度とする。固体を真空濾過によって回収し、有機溶媒 (1, 4-ジオキサン、EtOAcおよび/または Et_2O など、好ましくは1, 4-ジオキサンと次に Et_2O) で洗浄して、粗生成物をHCl塩として得る。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕またはクロマトグラフィーによって精製して標的化合物を得る。

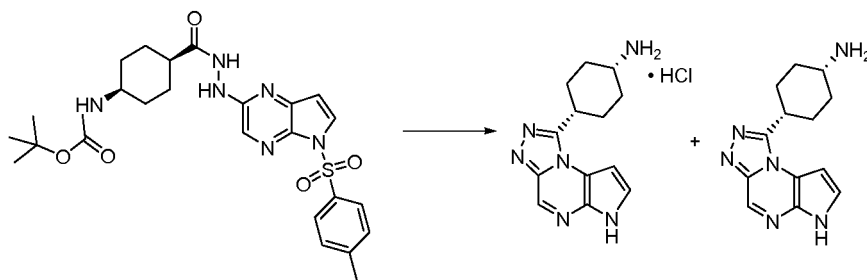
【0531】

一般手順Dの例示

実施例番号D. 1. 1: シス-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジーン-1-イル)シクロヘキサンアミン塩酸塩およびシス-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジーン-1-イル)シクロヘキサンアミン

【0532】

【化165】



【0533】

丸底フラスコにシス-tert-ブチル-4-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジーン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)シクロヘキシルカーバメート (0.415 g, 0.785 mmol、シス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 [AMRI] および製造番号9からAを用いて製造)、1, 4-ジオキサン (9 mL) および SOCl_2 (0.115 mL, 1.57 mmol) を入れた。得られた混合物を約90℃で約1時間加熱し、放冷して環境温度とした。反応混合物に、 Na_2CO_3 水溶液 (5N、7.85 mL, 15.7 mmol) を加え、反応混合物を約90℃で約5時間加熱した。MeOH (5 mL) を反応混合物に加え、得られた混合物を約90℃で約16時間加熱し、放冷して環境温度とした。層を分離し、有機層を減圧下に濃縮した。残留物に、1, 4-ジオキサン (10 mL) 次にHCl (4Mの1, 4-ジオキサン中溶液、5 mL, 20.0 mmol) を加えた。得られた懸濁液を約60℃で約1時間加熱し、放冷して環境温度とした。固体を真空濾過によって回収し、最初に1, 4-ジオキサン (1 mL) で、次に Et_2O (50 mL) で洗浄して、粗生成物シス-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジーン-

1-イル)シクロヘキサミン塩酸塩(0.42g、98%、純度84%)を得た。粗HCl塩の一部(0.075g)を、RP-HPLC(表2、方法g)によってさらに精製して、賦形剤としての3当量のNH₄OAcとともにシス-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキサミン(0.044g)を得た。LC/MS(表2、方法a)R_t=0.92分;MSm/z:257(M+H)⁺。

【0534】

【表4】

表D.1:一般手順Dを用いて製造した実施例

ヒドラジド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
tert-ブチル(1R,3S)-3-(2-(5-トリル-5H-ピロロ[2,3-b]ヒラジン-2-イル)ヒラジナール)シクロペンチルカーバメート((1S,3R)-1-(tert-ブチルカルボニルアミノ)シクロペンタナール)酸[Peptech]および製造番号9からAを用いて製造	(1R,3S)-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ヒラジン-1-イル)シクロペンタナール塩酸塩	D.1.2	0.47(d)	243
tert-ブチルトランス-4-(2-(5-トリル-5H-ピロロ[2,3-b]ヒラジン-2-イル)ヒラジナール)シクロヘキシルカーバメート(トランス-4-(tert-ブチルカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボニル)酸[AMRI]および製造番号9からAを用いて製造	トランス-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ヒラジン-1-イル)シクロヘキサン塩酸塩	D.1.3	0.44(d)	2.57
tert-ブチル(1R,3R)-3-(2-(5-(4-tert-ブチルフェニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ヒラジン-2-イル)ヒラジナール)シクロペンチルカーバメート((1S,3S)-3-(tert-ブチルカルボニルアミノ)シクロペンタナール)酸[Acros]および製造番号3からAを用いて製造	(1R,3R)-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ヒラジン-1-イル)シクロペンタナール塩酸塩	D.1.4	0.46(d)	2.43

【0535】

一般手順E:ヒドラジドの環化とそれに続くスルホンアミド加水分解

5-スルホニル-2-ヒドラジニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(好ましくは1当量)の1,4-ジオキサンなどの溶媒中溶液に、SOCl₂(1から5当量、好ましくは1から2当量)を加える。適宜に、特にBoc保護基質の場合にはSOCl₂を加える前に、TEAまたはDIEAなどの有機塩基(1から5当量、好ましくは2から4当量)を加える。反応液を約60から100℃(好ましくは約80℃)で加熱する。約0.5から6時間(好ましくは約1から2時間)後、塩基水溶液(Na₂CO₃水溶液またはNaOH水溶液など、1から90当量、好ましくはNa₂CO₃水溶液の場合には15から20当量またはNaOH水溶液の場合には1から2当量)を加え、加熱を約60から90℃(好ましくは約80℃)で再開して約1から72時間(好ましくは約1から16時間)経過させる。好ましくはではなく適宜に、反応液を、一定期間(5分から72時間)にわたり冷却して環境温度とし、その間にMeOHおよび/または追加の塩基水溶液(飽和Na₂CO₃または1N NaOHなど)を加えることができ、適宜に加熱を約60から90℃(好ましくは約80℃)で再開して約1から72時間(好ましくは約1から16時間)経過させる。適宜に冷却して環境温度とし塩基を加えるこのサイクルを4回まで行うことができる。下記の方法のいずれかを用いて反応の後処理を行う。方法1:EtOAcまたはDCMなどの有機溶媒を加え、適宜に水、ブラインまたは飽和NH₄Cl水溶液(好ましくは水)を加えて、層を分離する。適宜に、水層をEtOAcまたはDCMなどの追加の有機溶媒で抽出する。適宜に、合わせた有機層をブラインまたは水で洗浄し、無水MgSO₄またはNa₂SO₄で脱水し、濾過または傾斜法で分離し、減圧下に濃縮する。方法2:反応混合物を傾斜法で分離し、不溶物をEtOAcなどの有機溶媒で洗浄する。

合わせた有機層を減圧下に濃縮する。方法3：反応混合物を減圧下に濃縮して溶媒を除去する。水を加え、水層をEtOAcまたはDCMなどの有機溶媒で抽出する。適宜に、合わせた有機層をブラインまたは水で洗浄し、無水MgSO₄またはNa₂SO₄で脱水し、濾過または傾斜法で分離し、減圧下に濃縮する。方法4：沈澱を含む反応混合物を濾過して標的化合物を回収することができ、その際に適宜に水で洗浄を行う。適宜に、濾液を濃縮し、精製することで、追加の標的化合物を得ることができる。方法5：好適な酸水溶液（HCl水溶液など）を加えることで反応混合物を中性のpHに調節してから、EtOAcまたはDCMなどの有機溶媒で抽出する。適宜に、合わせた有機層をブラインまたは水で洗浄し、無水MgSO₄またはNa₂SO₄で脱水し、濾過または傾斜法で分離し、減圧下に濃縮する。いずれの場合も、適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによって精製して標的化合物を得る。

10

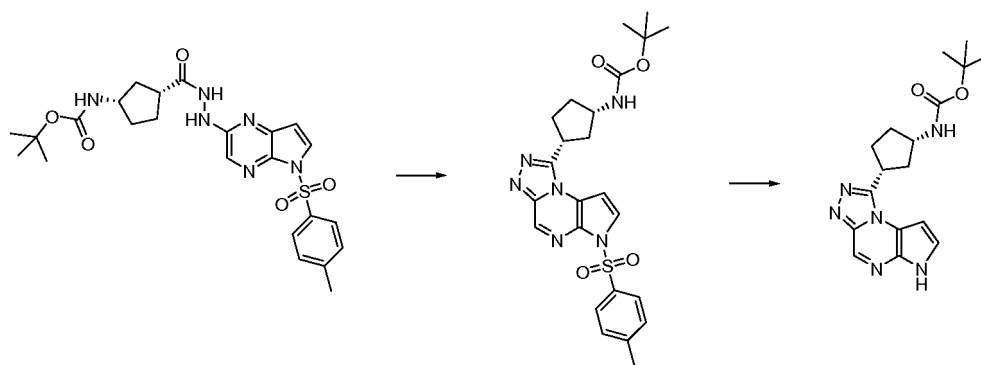
【0536】

一般手順Eの例示

実施例番号E. 1：tert-ブチル(1S, 3R)-3-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルカーバメート

【0537】

【化166】



20

【0538】

tert-ブチル(1S, 3R)-3-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)シクロペンチルカーバメート(4.73g、9.19mmol、製造番号A. 1)の1,4-ジオキサン(50mL)中溶液に、TEA(5.10mL、36.8mmol)およびSOCl₂(1.34mL、18.4mmol)を加えた。反応混合物を約80℃で加熱した。約1.5時間後、飽和Na₂CO₃水溶液(100mL)を加え、加熱を約80℃で再開して約6時間経過させた。反応液を冷却して環境温度として約3日間経過させ、約80℃で約16時間加熱した。水およびEtOAc(それぞれ100mL)を加え、層を分離した。次に、水層を追加のEtOAcで抽出した(100mLで2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗固体を石油エーテル(沸点：30から60℃；30mL)で磨砕し、真空濾過によって回収し、その際に追加の石油エーテル(沸点：30-60℃；20mL)で洗浄して、tert-ブチル(1S, 3R)-3-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルカーバメートを明褐色固体として得た(2.86g、86%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=1.75分；MSm/z：343(M+H)⁺。

30

40

【0539】

【表 5】

表 E. 1: 一般手順 E を用いて製造した実施例

ヒドラジド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、方 法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
7-アザマンタン-2-カルボン酸N'-[5-(4-tert-ブチルベンゼンスルホニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-ヒドラジド (製造番号3および7-アザマンタン-2-カルボン酸[エミン]からAを用いて製造)	1-7-アザマンタン-2-イル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン	E. 1. 1	2. 09 (a)	294
7-アザマンタン-1-カルボン酸N'-[5-(4-tert-ブチルベンゼンスルホニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル]-ヒドラジド (製造番号3および7-アザマンタン-1-カルボン酸、EDC・HCl およびTEAからAを用いて製造)	1-7-アザマンタン-1-イル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン	E. 1. 2	2. 01 (a)	294
ベンジル(1S, 3S)-3-(2-(5-トリル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジニル)シクロペンチル-ハメート(3-アミノシクロペンチルカルボン酸塩酸塩(エミン)からCおよび製造番号9からAを用いて製造)	ベンジル(1S, 3S)-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル-ハメート	E. 1. 3	1. 85 (a)	363
4-メキシロ-N'-[5-(5-トリル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)シクロペンチル]-ヒドラジド、(4-メキシロペンチルカルボン酸および製造番号9からAを用いて製造)	1-(4-メキシロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン	E. 1. 4	1. 56 (a)	272

【0540】

一般手順 F: Boc 保護基の喪失を伴うヒドラジドの環化とそれに続くスルホンアミド加水分解

5-スルホニル-2-ヒドラジニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(好ましくは1当量)およびTEAまたはDIEA(0から6当量、好ましくは1当量)の1,4-ジオキサン中溶液にSOCl₂(2.0から6.0当量、好ましくは3当量)を加える。反応液を約60から120℃(好ましくは約80から90℃)で約1から8時間(好ましくは約1から4時間)加熱する。反応液を放冷して環境温度とし、好ましくは適宜に、反応体積の5%から50%(好ましくは50%)の量の共溶媒(MeOHまたはEtOHなど、好ましくはMeOH)で希釈する。塩基水溶液(Na₂CO₃水溶液またはNaOH水溶液など、1から30当量、好ましくはNaOH水溶液の場合は1から2当量、好ましくはNa₂CO₃水溶液の場合は15から20当量)を加え、反応液を約40から90℃(好ましくは約60℃)で約1から24時間(好ましくは約2時間)加熱してから、それを減圧下に濃縮する。適宜に、粗取得物を沈澱、塩形成による沈澱、結晶化、および/または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および/またはクロマトグラフィーによって精製して標的化合物を得る。

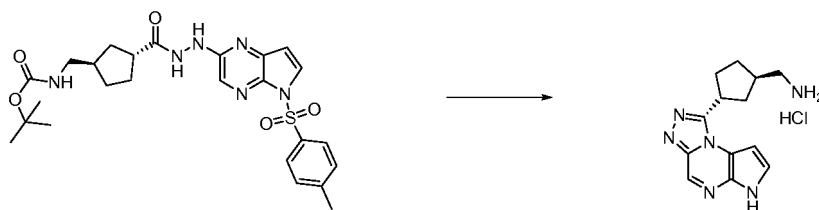
【0541】

一般手順 F の例示

実施例番号 F. 1. 1: ((1R, 3R)-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メタンアミン塩酸塩

【0542】

【化 1 6 7】



【0 5 4 3】

tert-ブチル ((1R, 3R)-3-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)シクロペンチル)メチルカーバメート (0.60 g, 1.1 mmol, (1R, 3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)シクロペンタンカルボン酸 [AFID] および製造番号9からAを用いて製造) およびDIEA (0.79 mL, 4.5 mmol) の1, 4-ジオキサン (5 mL) 中溶液に、SOCl₂ (0.166 mL, 2.27 mmol) を加えた。反応混合物を約80℃で約1時間加熱してから、それを放冷して環境温度とした。NaOH水溶液 (2N、4 mL, 8 mmol) を反応混合物に加え、約60℃で約2時間加熱した。反応混合物を放冷して環境温度としてから、それを減圧下に濃縮した。残留物に、HCl (4Nの1, 4-ジオキサン中溶液; 20 mL) を加えた。得られた沈澱から有機溶液を傾斜法によって除去して、((1R, 3R)-3-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メタンアミン塩酸塩を黄色固体として得た (0.11 g, 33%)。LC/MS (表2、方法a) R_t = 1.01分; MS m/z: 257 (M+H)⁺。

【0 5 4 4】

【表 6】

表F.1:一般手順Fを用いて製造した実施例

ヒドラジド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
tert-ブチル-トランス-3-[2-(5-(4-tert-ブチルフェニル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)シクロペンチル]メチルカーバメート (製造番号3およびトランス-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロペンタンカルボン酸 [AMRI]、EDC・HClおよびTEAからAを用いて製造)	トランス-3-(6H-ピロロ[2, 3-b][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メタンアミン酢酸塩	F.1.2	1.07(a)	2.57
tert-ブチル-シス-3-[2-(5-(4-tert-ブチルフェニル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)シクロペンチル]メチルカーバメート (製造番号3およびシス-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロペンタンカルボン酸 [AMRI]、EDC・HClおよびTEAからAを用いて製造)	シス-3-(6H-ピロロ[2, 3-b][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メタンアミン塩酸塩	F.1.3	1.18(a)	2.57

【0 5 4 5】

一般手順G: ヒドラゾンの形成とそれに続く環化およびスルホンアミド加水分解

2-ヒドラジニル-5-スルホニル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン (好ましくは1当量) のMeOHまたはMeOH/DCM (好ましくはMeOH) などの有機溶媒または複数溶媒中溶液に、アルデヒド (1.0から1.3当量、好ましくは1.0当量) のDCMなどの有機溶媒中溶液を加える。反応混合物を約15から30℃ (好ましくは環境温度) で約1から8時間 (好ましくは約2時間) 攪拌してから、ヨードベンゼンジアセテート (1から3当量、好ましくは1当量) を加える。反応液を約15から30℃ (好ましくは環境温度) で約15から60分 (好ましくは約30分) 攪拌してから、それを濃縮して恒量とする。残留物に、1, 4-ジオキサン、THF、MeOHまたはEtOH (好ましくは1, 4-ジオキサン) などの有機溶媒を加え、次にNa₂CO₃水溶液またはNa

OH（2から50当量）、好ましくはNaOH（2当量）などの塩基水溶液を加える。反応液を約40から80℃（好ましくは約60℃）で約1から24時間（好ましくは約2時間）加熱する。適宜に、粗生成物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによって精製して標的化合物を得る。

【0546】

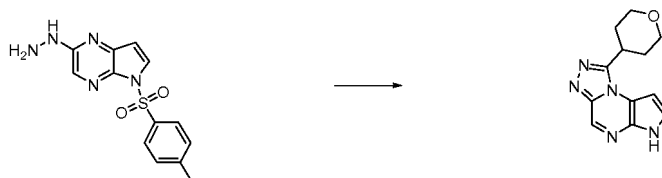
一般手順Gの例示

実施例番号G. 1. 1:1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン

【0547】

10

【化168】



【0548】

2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン（0.100g、0.330mmol、製造番号9）のMeOH（2mL）中溶液に、DCM（1mL）中のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボアルデヒド（0.038g、0.330mmol、J&W Pharm Lab）を加えた。反応混合物を環境温度で約2時間攪拌してから、ヨードベンゼンジアセテート（0.106g、0.330mmol）を加えた。反応混合物を環境温度で約15分間攪拌してから、それを濃縮して恒量とした。残留物に、MeOH（2mL）と次にNaOH水溶液（2N、0.330mL、0.659mmol）を加えた。反応混合物を約60℃で約1時間加熱した。粗反応混合物を、RP-HPLC（表2、方法f）によって精製した。合わせた生成物含有分画を減圧下に濃縮してMeCNを除去し、凍結乾燥して、1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンを白色固体として得た（0.028g、35%）。LC/MS（表2、方法a） $R_t = 1.25$ 分；MS m/z : 244 ($M+H$)⁺。

20

30

【0549】

【表 7】

表 G. 1: 一般手順 G を用いて 2-ヒド ラジ ニル-5-トリル-5H-ヒ° 00[2, 3-b]ヒ° ラジ ン(製造番号 9) から製造した
実施例

アルデ° ヒト°	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2, 6-ジ° メチルシクロヘキス-2-エンカルホ° アルデ° ヒト°	1-(2, 6-ジ° メチルシクロヘキス-2-エンイル)-6H- ヒ° 00[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ° ラジ ン	G. 1. 2	1. 97 (a)	268
4-(4-ヒト° ロキシ-4-メチルヘ° ンチル)シクロヘキス-3- エンカルホ° アルデ° ヒト°	5-(4-(6H-ヒ° 00[2, 3-e] [1, 2, 4]ト リアゾ° [4, 3-a]ヒ° ラジ ン-1-イル)シクロヘキ ス-1-エンイル)-2-メチルヘ° ンタン-2-オール	G. 1. 3	1. 82 (a)	340
ヒ° シクロ[2. 2. 1]ヘプ° ト-5-エン-2-カルホ° アルデ° ヒト°	1-(ヒ° シクロ[2. 2. 1]ヘプ° ト-5-エン-2- イル)-6H-ヒ° 00[2, 3-e] [1, 2, 4]トリア ゾ° [4, 3-a]ヒ° ラジ ン	G. 1. 4	1. 72 (a)	252
シクロオクタカルホ° アルデ° ヒト° (Oakwood)	1-シクロオクチル-6H-ヒ° 00[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ° ラジ ン	G. 1. 5	2. 02 (a)	270
4-オ-トリルテトラヒト° ロ-2H-ヒ° ラン-4-カルホ° アルデ° ヒト° (ASDI)	1-(3-オ-トリルテトラヒト° ロ-2H-ヒ° ラン-4- イル)-6H-ヒ° 00[2, 3-e] [1, 2, 4]トリア ゾ° [4, 3-a]ヒ° ラジ ン	G. 1. 6	1. 84 (a)	334
ヘ° ンス° アルデ° ヒト°	1-フェニル-6H-ヒ° 00[2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° [4, 3-a]ヒ° ラジ ン	G. 1. 7	1. 83 (a)	236
6-メチルシクロヘキス-3-エンカルホ° アルデ° ヒト° (ASDI)	1-(6-メチルシクロヘキス-3-エンイル)-6H-ヒ° ロ 00[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a] ヒ° ラジ ン	G. 1. 8	1. 83 (a)	254
4-(チオフェン-2-イル)テトラヒト° ロ-2H-ヒ° ラン-4- カルホ° アルデ° ヒト° (ASDI)	1-(4-(チオフェン-2-イル)テトラヒト° ロ-2H- ヒ° ラン-4-イル)-6H-ヒ° 00[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ° ラジ ン	G. 1. 9	1. 31 (a)	326
2-(ヒ° リジ ン-4-イル)シクロフ° ロパ° ンカルホ° アルデ° ヒ ト° (ASDI)	1-(2-(ヒ° リジ ン-4-イル)シクロフ° ロビ° ル)- 6H-ヒ° 00[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ° ラジ ン	G. 1. 10	1. 04 (d)	277
p-トルアルデ° ヒト°	1-p-トリル-6H-ヒ° 00[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ° ラジ ン・ トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 11	1. 28 (d)	250
シクロヘフ° タンカルホ° アルデ° ヒト°	1-シクロヘフ° チル-6H-ヒ° 00[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ° ラジ ン・ト リフルオロ酢酸塩	G. 1. 12	1. 32 (d)	256
2-シクロフ° ロビ° ルアセトアルデ° ヒト°	1-(シクロフ° ロビ° ルメチル)-6H-ヒ° 00 [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a] ヒ° ラジ ン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 13	1. 19 (d)	214
2-シクロヘ° ンチルアセトアルデ° ヒト°	1-(シクロヘ° ンチルメチル)-6H-ヒ° 00 [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a] ヒ° ラジ ン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 14	1. 29 (d)	242

10

20

30

40

アルデヒド	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
シクロヘキサンカルボキシアリド	1-シクロヘキシル-6H-ピロ[2,3-e] [1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン・ トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 15	1. 24 (d)	228
3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド	1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6H-ピロ [2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a] ピリジン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 16	1. 34 (d)	320
3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド	1-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)- 6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピリジン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 17	1. 73 (I)	372
オートラルデヒド	1-オトリル-6H-ピロ[2,3-e] [1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン・ トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 18	1. 26 (d)	250
2-キノリンカルボキシアリド	1-(キノリン-2-イル)-6H-ピロ[2,3-e] [1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン・ 2トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 19	1. 41 (I)	287
5-メチル-2-チオフェンカルボキシアリド	1-(5-メチルチオフェン-2-イル)-6H-ピロ [2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a] ピリジン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 20	1. 27 (d)	256
4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド	1-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)- 6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピリジン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 21	1. 31 (d)	322
3,4-ジメチルベンズアルデヒド	1-(3,4-ジメチルフェニル)-6H-ピロ [2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a] ピリジン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 22	1. 31 (d)	264
4-N-ブトキシベンズアルデヒド	1-(4-ブトキシフェニル)-6H-ピロ [2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a] ピリジン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 23	1. 40 (d)	308
3-メトキシベンズアルデヒド	1-(3-メトキシフェニル)-6H-ピロ [2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a] ピリジン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 24	1. 25 (d)	266
トリメチルアセトアルデヒド	1-tert-ブチル-6H-ピロ[2,3-e] [1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン・ト リフルオロ酢酸塩	G. 1. 25	1. 22 (d)	216
4-メトキシベンズアルデヒド	1-(4-メトキシフェニル)-6H-ピロ [2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a] ピリジン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 26	1. 24 (d)	266
4-ベンゾイルオキシベンズアルデヒド	1-(4-(ベンゾイルオキシ)フェニル)-6H-ピロ [2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a] ピリジン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 27	1. 38 (d)	342

10

20

30

40

アルデヒド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド	1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピラジン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 28	1. 34 (d)	304
4-フェノキシベンズアルデヒド	1-(4-フェノキシフェニル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピラジン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 29	1. 38 (d)	328
m-トルアルデヒド	1-m-トリル-6H-ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン・ トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 30	1. 28 (d)	250
4-エトキシベンズアルデヒド	1-(4-エトキシフェニル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピラジン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 31	1. 29 (d)	280
4-N-プロピルキシンベンズアルデヒド	1-(4-N-プロピルキシフェニル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピ ラジン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 32	1. 35 (d)	294
4-イソプロピルベンズアルデヒド	1-(4-イソプロピルフェニル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピラジン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 33	1. 56 (d)	278
4-アセトアミドベンズアルデヒド	N-(4-(6H-ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)フェニ ル)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 34	1. 16 (d)	293
3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド	1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピラジン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 35	1. 33 (d)	304
3-メチルチオフェン-2-カルボキシアリド	1-(3-メチルチオフェン-2-イル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピラジン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 36	1. 24 (d)	256
シクロプロピルカルボキシアリド	1-シクロプロピル-6H-ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン・ トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 37	1. 17 (d)	200
3, 3-ジメチルチアルデヒド	1-ネオペンチル-6H-ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン・ トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 38	1. 26 (I)	230
2, 3-ジメチルベンズアルデヒド	1-(2, 3-ジメチルフェニル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピラジン・トリフルオロ酢酸塩	G. 1. 39	1. 29 (d)	264

【0550】

一般手順H：スルホンアミドの加水分解

有機溶媒（1，4-ジオキサン、MeOHまたはTHF/MeOH、好ましくは1，4-ジオキサンなど）中のスルホンアミド、例えばスルホンニル保護ピロール、（好ましくは1当量）が入ったフラスコに、塩基水溶液（Na₂CO₃水溶液またはNaOH水溶液など、1から30当量、好ましくはNaOH水溶液の場合は1から2当量、好ましくはNa₂CO₃水溶液の場合は15から20当量）を加える。混合物を約25から100℃（好ましくは約60℃）で約1から72時間（好ましくは約1から16時間）攪拌する。T L

10

20

30

40

50

C、LC/MSまたはHPLCによるモニタリングで反応の進行が完全でない場合、追加の塩基水溶液（ Na_2CO_3 水溶液など、10から20当量、好ましくは10当量、または NaOH 水溶液など、1から5当量、好ましくは1から2当量）を加え、反応を約25から100℃（好ましくは約60℃）で約0.25から3時間（好ましくは約1から2時間）継続する。下記の方法のうちのいずれかを用いて反応の後処理を行う。方法1：適宜に有機溶媒を減圧下に除去し、好適な酸水溶液（ HCl 水溶液など）を加えることで水溶液を中和する。好適な有機溶媒（ EtOAc または DCM など）および水を加え、層を分離し、有機溶液を無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させて標的化合物を得る。方法2：適宜に有機溶媒を減圧下に除去し、好適な有機溶媒（ EtOAc または DCM など）および水を加え、層を分離し、有機溶液を無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させて標的化合物を得る。方法3：反応混合物を濃縮し、直接、次の方法のいずれかによって精製する。適宜に、前記いずれかの方法から得られた粗取得物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによって精製して標的化合物を得る。

10

【0551】

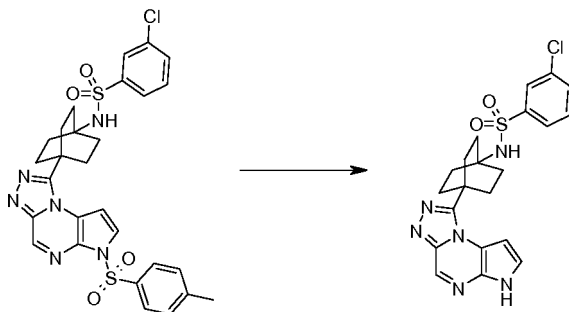
一般手順Hの例示

実施例番号H. 1. 1: N-(4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-3-クロロベンゼンスルホンアミド

20

【0552】

【化169】



30

【0553】

100 mL丸底フラスコに、3-クロロ-N-(4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド（0.14 g、0.22 mmol、製造番号9および4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸[Prime Organics]からA、TEAを用いるC、Iおよび3-クロロベンゼンスルホニルクロライドからNを用いて製造）および1,4-ジオキサン（5 mL）を入れて黄褐色懸濁液を得て、 NaOH 水溶液（1 N、0.45 mL、0.45 mmol、J. T. Baker）を加えた。懸濁液を約60℃で約3時間加熱した。反応混合物を冷却して環境温度とし、溶媒を減圧下に除去した。 NH_4OAc （50 mM緩衝水溶液）を加えると固体が沈澱し、それを真空濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させて、N-(4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-3-クロロベンゼンスルホンアミドを白色固体として得た（0.088 g、86%）。LC/MS（表2、方法a） $R_t = 1.88$ 分； MSm/z ：457（ $\text{M} + \text{H}$ ）⁺。

40

【0554】

【表 8】

表 H. 1: 一般手順 H を用いて製造した実施例

スルホンアミド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-(ピペリジン-1-イル)-6-トリル-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジ ン (製造番号 V. 1)	1-(ピペリジン-1-イル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン	H. 1. 2	1. 64 (a)	243
N-(4-(6-トリル-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジ ン-1-イル) ピシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル) ベン ゼンスルホンアミド (製造番号 9、4-(tert-ブ トキシカルボニルアミノ) ピシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カ ルボニル酸 (Prime Organics)、HATU および TEA から A; TEA を用いる C; I; およびベ ンゼンスルクロライド および TEA を用いる N を用いて製造)	N-(4-(6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1-イル) ピシ クロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル) ベン ゼンスル アミド	H. 1. 3	1. 73 (a)	423
2-シアノ-N-(4-(6-トリル-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジ ン-1-イル) ピシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル) アセト アミド (製造番号 9、4-(tert-ブトキシカルボ ニルアミノ) ピシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボ ニル酸 (Prime Organics)、HATU および TEA か ら A; TEA を用いる C; I; および 2-シアノ酢 酸、HATU および TEA を用いる L を用い て製造)	N-(4-(6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1-イル) ピシ クロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル)-2-シアノアセト アミド	H. 1. 4	1. 40 (a)	350
1-シアノ-N-(4-(6-トリル-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジ ン-1-イル) ピシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル) シクロ プロパノカルボキシル (製造番号 9、 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボニル酸 (Prime Organics)、HATU および TEA から A; TEA を用いる C; I; および 1-シアノクロプロパノ カルボニル酸、HATU および TEA を用いる L を 用いて製造)	N-(4-(6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1-イル) ピシ クロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル)-1-シアノクロ プロパノカルボキシル	H. 1. 5	1. 60 (a)	376

10

20

30

スルホンアミド	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-(4-(6-トリル-6H-ピロ [2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパン加味キミド (製造番号9、 4-(tert-ブトキシカルボニル)ピリジン[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(Prime Organics)、HATUおよびTEAからA:TEAを用いるC:I;およびシクロプロパン加味ニルロライト およびTEAを用いるKを用いて製造)	N-(4-(6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパン加味キミド	H. 1. 6	1. 52 (a)	351
N-(4-(6-トリル-6H-ピロ [2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メタンスルホンアミド (製造番号9、4-(tert-ブトキシカルボニル)ピリジン[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(Prime Organics)、HATUおよびTEAからA:TEAを用いるC:I;およびメタンスルホニルロライト およびTEAを用いるNを用いて製造)	N-(4-(6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メタンスルホンアミド	H. 1. 7	1. 44 (a)	361
3-シアノ-N-(4-(6-トリル-6H-ピロ [2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド (製造番号9、4-(tert-ブトキシカルボニル)ピリジン[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸(Prime Organics)、HATUおよびTEAからA:TEAを用いるC:I;および3-シアノベンゼン-1-スルホニルロライト およびTEAを用いるNを用いて製造)	N-(4-(6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)シクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド	H. 1. 8	1. 71 (a)	448
N-(((1S, 3R)-3-(6-トリル-6H-ピロ [2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)メチル)シクロプロパンスルホンアミド (製造番号9、製造番号P. 1およびEDC・HClからA:TEAを用いるC:I;およびシクロプロパンスルホニルロライト [Matrix]を用いるNを用いて製造)	N-(((1S, 3R)-3-(6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)メチル)シクロプロパンスルホンアミド	H. 1. 9	1. 56 (a)	361

10

20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-(((1S, 3R)-3-(6-トリル-6H-ピロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)メチルアミノ)ニコチニトリル(製造番号9、製造番号P.1およびEDC・HClからA; TEAを用いるC; I; および6-クロニコチニトリルを用いるOを用いて製造)	6-(((1S, 3R)-3-(6H-ピロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-1-イル)シクロペンチル)メチルアミノ) ニコチニトリル	H. 1. 10	1. 72 (a)	359
6-(((1R, 3S)-3-(6-トリル-6H-ピロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)-ニコチニトリル(製造番号9、(1S, 3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロペンタンカルボン酸[Peptech]およびEDC・HClからA; TEAを用いるC; I; および6-クロニコチニトリルを用いるOを用いて製造)	6-(((1R, 3S)-3-(6H-ピロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ニコチ ニトリル	H1. 11	1. 67 (a)	345
6-(((1S, 3A)-3-(6-トリル-6H-ピロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)メチルアミノ)ニコチニトリル(製造番号9、(1S, 3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロペンタンカルボン酸[Peptech]およびEDC・HClからA; TEAを用いるC; I; およびピロリジン-1-カルボニルクロライドを用いるMを用いて製造)	N-(((1R, 3S)-3-(6H-ピロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-1-イル)シクロペンチル)ピロリジン -1-カルボキシル	H. 1. 12	1. 51 (a)	340
4-クロ-N-4-(6-トリル-6H-ピロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)ピシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)ペンゼンスルホンアミド(製造番号9、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピシクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボン酸[Prime Organics]、HATUおよびTEAからA; TEAを用いるC; 4N HCl/1, 4-ジオキソを用いるI; 4-クロペンゼン-1-スルホニルクロライド およびTEAを用いるNを用いて製造)	N-(4-(6H-ピロ[2, 3-e][1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)ピシ クロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)-4-クロペン ゼンスルホンアミド	H. 1. 13	1. 87 (a)	457

10

20

30

スルホンアミド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-シアノ-N-(4-(6-トリル-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)ピシロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)ベンゼ ンスルホンアミド (製造番号9、4-(tert-ブトキシ カルボニルアミノ)ピシロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボ ン酸[Prime Organics]、HATUおよびTEA からA; TEAを用いるC; 4N HCl/1, 4-ジ キサンを用いるI; 4-シアノベンゼン-1-スルホニルクロ ライド [Maybridge] およびTEAを用いるN を用いて製造)	N-(4-(6H-ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4]ト リアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ピシ ロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)-4-シアノベン ゼンスルホンアミド	H. 1. 14	1. 73 (a)	448
3-クロロ-4-フルオロ-N-(4-(6-トリル-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)ピシロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)ベンゼ ンスルホンアミド (製造番号9、4-(tert-ブトキシ カルボニルアミノ)ピシロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボ ン酸[Prime Organics]、HATUおよびTEA からA; TEAを用いるC; 4N HCl/1, 4-ジ キサンを用いるI; 3-クロロ-4-フルオロベンゼン-1- スルホニルクロライド [Lancaster] およびTEAを 用いるNを用いて製造)	N-(4-(6H-ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4]ト リアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ピシ クロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)-3-クロロ-4- フルオロベンゼンスルホンアミド	H. 1. 15	1. 90 (a)	475
3, 4-ジフルオロ-N-(4-(6-トリル-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)ピシロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)ベンゼ ンスルホンアミド (製造番号9、4-(tert-ブトキシ カルボニルアミノ)ピシロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボ ン酸[Prime Organics]、HATUおよびTEA からA; TEAを用いるC; 4N HCl/1, 4-ジ キサンを用いるI; 3, 4-ジフルオロベンゼン-1-スル ホニルクロライド [Maybridge] およびTEAを用 いるNを用いて製造)	N-(4-(6H-ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4]ト リアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ピシ クロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)-3, 4-ジフル オロベンゼンスルホンアミド	H. 1. 16	1. 83 (a)	459

10

20

30

スルホアミド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-(4-(6-トリル-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)ピシロ[2, 2, 2]オクタン-1-イル)ベンゾ [c] [1, 2, 5]オキサゾール-4-スルホアミド (製 造番号9、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピシロ[2, 2, 2]オクタン-1-カルボキシル酸[Prime Organics]、HATUおよびTEAからA; TEA を用いるC; 4N HCl/1, 4-ジメチルピペリジンを用い るI; ベンゾ[c] [1, 2, 5]オキサゾール-4-ス ルホニルクロライド [Maybridge] およびTEAを 用いるNを用いて製造)	N-(4-(6H-ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ピシ クロ[2, 2, 2]オクタン-1-イル)ベンゾ [c] [1, 2, 5]オキサゾール-4-スルホア ミド	H. 1. 17	1. 78 (a)	465
N-メチル-N-(4-(6-トリル-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)ピシロ[2, 2, 2]オクタン-1-イル)シクロ ロパンスルホアミド (製造番号9、4-(tert-ブ トキシカルボニルアミノ)ピシロ[2, 2, 2]オクタン-1-カ ルボキシル酸[Prime Organics]、HATUおよび TEAからA; TEAを用いるC; 4N HCl/1, 4- ジメチルピペリジンを用いるI; シクロロパンスルホニルクロ ライド [Matrix] およびTEAを用いるN; 3 化メチルを用いるZを用いて製造)	N-(4-(6H-ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ピシ クロ[2, 2, 2]オクタン-1-イル)-N-メチルシ クロロパンスルホアミド	H. 1. 18	1. 70 (a)	401
N-(3-エチル-4-(6-トリル-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)シクロペンチル)シクロパンスルホアミド (製 造番号FF. 1およびシクロパンスルホニルクロ ライド [Hande] からN; NaOHを用いるGG; 製 造例9、HATUおよびTEAを用いるA; TEA を用いるCを用いて製造)	N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H- ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル) シクロパンスルホアミド および N-((1R, 3S, 4R)-3-エチル-4-(6H- ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル) シクロパンスルホアミド (1:1)	H. 1. 19	1. 75 (a)	389
N-(3-エチル-4-(6-トリル-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)シクロペンチル)シクロパンスルホアミド (製造番号FF. 1およびシクロペンチルスルホニル クロライド からN; NaOHを用いるGG; 製造例 9、HATUおよびTEAを用いるA; TEAを用 いるCを用いて製造)	N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H- ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル) シクロパンスルホアミド および N-((1R, 3S, 4R)-3-エチル-4-(6H- ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル) シクロパンスルホアミド (1:1)	H. 1. 20	1. 82 (a)	403

10

20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-(3-エチル-4-(6-トシル-6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ニコチノニトリル(製造番 号FF. 1およびジ°tert-ブ°チルジ°カーボ°ネート からP; NaOHを用いるGG; 製造例9、 HATUおよびTEAを用いるA; TEAを用い るC; 4N HCl/1, 4-ジ°材料を用いるI; 6-フ ルオロニコチノニトリル[Matrix]を用いるOを用 いて製造)	6-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H- ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチルア ミノ)ニコチノニトリルおよび 6-((1R, 3S, 4R)-3-エチル-4-(6H- ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチルア ミノ)ニコチノニトリル(1:1)	H. 1. 21	1. 85 (a)	373
N-(3-エチル-4-(6-トシル-6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチル)シクロブ° タンスルホンアミド° (製 造番号FF. 1およびシクロブ° タンスルホンアミド° [Hande]からN; NaOHを用いるGG; 製 造例9、HATUおよびTEAを用いるA; TEA を用いるCを用いて製造)	N-((1S, 3R, 4R)-3-エチル-4-(6H- ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチル) シクロブ° タンスルホンアミド° および N-((1R, 3S, 4S)-3-エチル-4-(6H- ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチル) シクロブ° タンスルホンアミド° (1:1)	H. 1. 22	1. 75 (a)	389
6-(3-エチル-4-(6-トシル-6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ニコチノニトリル(製造番 号FF. 1およびジ°tert-ブ°チルジ°カーボ°ネート からP; NaOHを用いるGG; 製造例9、 HATUおよびTEAを用いるA; TEAを用い るC; 4N HCl/1, 4-ジ°材料を用いるI; 6-フ ルオロニコチノニトリル[Matrix]を用いるOを用 いて製造)	6-((1S, 3R, 4R)-3-エチル-4-(6H- ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチルア ミノ)ニコチノニトリルおよび 6-((1R, 3S, 4S)-3-エチル-4-(6H- ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチルア ミノ)ニコチノニトリル(1:1)	H. 1. 23	1. 79 (a)	373
5-クロロ-6-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ニコチノニトリル (TEAを 用いる製造番号A. 1からC; 4N HCl/1, 4- ジ°材料を用いるI; 5, 6-ジ°クロロニコチノニトリル を用いるOを用いて製造)	6-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチルアミノ)-5-ク ロロニコチノニトリル	H. 1. 24	1. 96 (a)	379
6-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチルアミノ)-4-(トリフルオロメチル)ニ コチノニトリル(製造番号A. 1からC; 4N HCl/1, 4-ジ°材料を用いるI; 製造番号 HH. 1を用いるOを用いて製造)	6-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチルアミノ)-4- (トリフルオロメチル)ニコチノニトリル	H. 1. 25	2. 05 (a)	413

10

20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1S, 2R, 4S, 5R)-5-メチル-4-(6H-ヒロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)ピクロ[3. 1. 0]ヘキサ-2-イル)シクロ ロハンスルホンアミドベンゼンスルホンアミド および N-((1R, 2S, 4R, 5S)-5-メチル-4-(6H-ヒロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)ピクロ[3. 1. 0]ヘキサ-2-イル)シクロ ロハンスルホンアミドベンゼンスルホンアミド (製造番 号9および製造番号11、HATUおよびTEA からA; TEAを用いるCを用いて製造)	N-((1S, 2R, 4S, 5R)-5-メチル -4-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリア ゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ピクロ [3. 1. 0]ヘキサ-2-イル)シクロロハンスル ホンアミド および N-((1R, 2S, 4R, 5S)-5-メチル -4-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリア ゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ピクロ [3. 1. 0]ヘキサ-2-イル)シクロロハンスル ホンアミド	H. 1. 26	1. 51 (a)	373
N-((1S, 3S, 4R)-4-エチル-3-メチル-3-(6-トシ ル-6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロ ロハンスルホンアミド および N-((1R, 3R, 4S)-4-エチル-3-メチル-3-(6-トシ ル-6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロ ロハンスルホンアミドベンゼンスルホンアミド (製造番 号9および製造番号13、HATUおよびTEA からA; TEAを用いるCを用いて製造)	N-((1S, 3S, 4R)-4-エチル-3-メチル -3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリア ゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペン チル)シクロロハンスルホンアミド および N-((1R, 3R, 4S)-4-エチル-3-メチル -3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリア ゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペン チル)シクロロハンスルホンアミド	H. 1. 27	1. 74 (a)	387
4-メキシ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジ ン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホンアミド (製 造番号9、(1R, 3S)-3-(tert-ブトキシカル ニルアミノ)シクロペンタンカルボン酸[Chem- Impex]、EDC・HClからA; TEAを用いる C; 4N HCl/1, 4-ジメチルを用いるI; 4-メキ シベンゼン-1-スルホニルクロライド およびDIEAを 用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-4-メキシ ベンゼンスルホンアミド	H. 1. 28	1. 75 (a)	413
4-メチル-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジ ン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホンアミド (製 造番号9、(1R, 3S)-3-(tert-ブトキシカル ニルアミノ)シクロペンタンカルボン酸[Chem- Impex]、EDC・HClからA; TEAを用いる C; 4N HCl/1, 4-ジメチルを用いるI; 4-メチ ルベンゼン-1-スルホニルクロライド およびDIEAを 用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-4-メチル ベンゼンスルホンアミド	H. 1. 29	1. 82 (a)	397

10

20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-クロロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トリル-6H-ピロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホンアミド (製 造番号9、(1R, 3S)-3-(tert-ブトキシカル ニルアミノ)シクロペンタンカルボン酸[Chem- Impex]、EDC-HClからA; TEAを用いる C; 4N HCl/1, 4-ジオキサンを用いるI; 2-クロ ロベンゼン-1-スルホニルクロライド [Lancaster] およびDIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)シクロペンチル)-2-クロロベン ゼンスルホンアミド	H. 1. 30	1. 82 (a)	417
2, 3-ジクロロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トリル-6H- ピロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピ ラジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホンアミド (製造番号9、(1R, 3S)-3-(tert-ブトキシ カルニルアミノ)シクロペンタンカルボン酸 [Chem-Impex]およびEDC-HClから A; TEAを用いるC; 4N HCl/1, 4-ジオ キサンを用いるI; 2, 3-ジクロロベン ゼン-1-スルホニルクロライド [Lancaster]およびDIEAを用い るNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)シクロペンチル)-2, 3-ジクロ ロベンゼンスルホンアミド	H. 1. 31	1. 93 (a)	450
1-シアノ-N-((1S, 3R)-3-(6-トリル-6H-ピロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジ ン-1-イル)シクロペンチル)メチル)シクロ ペンタンカルボンアミド (製造番号9、製造番号P. 1および EDC-HClからA; TEAを用いるC; 4N HCl/1, 4-ジオキサンを用いるI; 1-シアノシ クロペンタンカルボン酸およびDIEAを用いるL を用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メチル)-1- シアノシクロペンタンカルボンアミド	H. 1. 32	1. 57 (a)	350
3-シアノ-4-フルオロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トリル -6H-ピロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ベン ゼンスルホンアミド (製造番号9、 (1R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルニルアミノ)シ クロペンタンカルボン酸[Chem-Impex]、EDC-HCl からA; TEAを用いるC; 4N HCl/1, 4-ジオ キサンを用いるI; 3-シアノ-4-フルオロベン ゼン-1-スルホニルクロライド およびDIEAを用いるN を用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)シクロペンチル)-3-シアノ-4-フル オロベンゼンスルホンアミド	H. 1. 33	1. 84 (a)	426

10

20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3, 4-ジフルオロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル -6H-ヒ° □□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □ [4, 3-a]ヒ° ラジ° ソー1-イル)シクロペンチル)ベンゼ ンスルホンアミド (製造番号9、(1R, 3S)-tert- ブトキシカルボニルアミノ)シクロペンタンカルボニル酸 [Chem-Impex]、EDC-HClからA; TEAを用 いるC; 4N HCl/1, 4-ジオキサンを用いる I; 3, 4-ジフルオロベンゼン-1-スルホニルクロライド [Maybridge]およびDIEAを用いるNを用 いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° □□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □[4, 3-a]ヒ° ラジ° ソ ー1-イル)シクロペンチル)-3, 4-ジフルオロベ ンゼンスルホンアミド	H. 1. 34	1. 86 (a)	419
5-(3-エチル-4-(6-トシル-6H-ヒ° □□ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □[4, 3-a]ヒ° ラジ° ソ ー1-イル)シクロペンチルアミノ)ヒ° ラジ° ソー2-カルボニ トリル(実施例番号18段階Mおよび5-クロロヒ° ラジ° ソー2-カルボニトリル[Ark Pharm]からOを 用いて製造)	5-((1S, 3R, 4R)-3-エチル-4-(6H- ヒ° □□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □ [4, 3-a]ヒ° ラジ° ソー1-イル)シクロペンチルア ミノ)ヒ° ラジ° ソー2-カルボニトリルおよび 5-((1R, 3S, 4S)-3-エチル-4-(6H- ヒ° □□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □ [4, 3-a]ヒ° ラジ° ソー1-イル)シクロペンチルア ミノ)ヒ° ラジ° ソー2-カルボニトリル	H. 1. 35	1. 76 (a)	374
N-メチル-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒ° □□ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □[4, 3-a]ヒ° ラジ° ソ ー1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (製造番号9、4-(tert-ブトキシカルボニルアミ ノ)ヒ° シクロ[2. 2. 2]オクタン-1-カルボニル酸 [Prime Organics]、HATUおよびTEAから A; TEAを用いるC; 4N HCl/1, 4-ジオキサン を用いるI; およびシクロプロパンスルホニルクロラ イド [Matrix]およびTEAを用いるN; 3- ヒメチルを用いるZを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° □□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □[4, 3-a]ヒ° ラジ° ソ ー1-イル)シクロペンチル)-N-メチルシクロプロ パンスルホンアミド	H. 1. 36	1. 64 (a)	361
N-(4-(6-トシル-6H-ヒ° □□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □[4, 3-a]ヒ° ラジ° ソー1-イル)ヒ° シ クロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル)シクロプロパンスル ホンアミド (製造番号9、製造番号26および HATUからA; TEAを用いるC; 4N HCl/1, 4-ジオキサンを用いるI; シクロプロパ ンスルホニルクロライド [Matrix]およびTEAを用 いるNを用いて製造)	N-(4-(6H-ヒ° □□[2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° □[4, 3-a]ヒ° ラジ° ソー1-イル)ヒ° シ クロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル)シクロプロパ ンスルホンアミド	H. 1. 37	1. 56 (a)	373

10

20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-(4-(6-トリル-6H-ヒ°)ロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ°ロ[4, 3-a] ヒ°ラジ°ン -1-イル) ヒ°シクロ[2. 2. 1] ヘ°ク°ン-1-イルアミノ) ニコチノ ニトリル(製造番号9、製造番号26およ びHATUからA; TEAを用いるC; 4N HCl/1, 4-ジ°オキサを用いるI; 6-フルオロニコチ ノニトリル[Matrix] およびDIEAを用いるO を用いて製造)	6-(4-(6H-ヒ°)ロ[2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ°ロ[4, 3-a] ヒ°ラジ°ン-1-イル) ヒ°シ クロ[2. 2. 1] ヘ°ク°ン-1-イルアミノ) ニコチノ ニトリル	H. 1. 38	1. 86 (a)	371
N-(4-(6-トリル-6H-ヒ°)ロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ°ロ[4, 3-a] ヒ°ラジ°ン -1-イル) ヒ°シクロ[2. 2. 2] オクタン-1-イル) ベ°ンゾ° [d] オキサ°ル-2-アミン(実施例番号7段階B および2-クロ°ベ°ンゾ° [d] オキサ°ル[TCI] からO, Iを用いて製造)	N-(4-(6H-ヒ°)ロ[2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ°ロ[4, 3-a] ヒ°ラジ°ン-1-イル) ヒ°シ クロ[2. 2. 2] オクタン-1-イル) ベ°ンゾ° [d] オ キサ°ル-2-アミン	H. 1. 39	1. 82 (a)	400
N-((1R, 2R, 4S, 5S)-4-(6-トリル-6H-ヒ°)ロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ°ロ[4, 3-a] ヒ°ラジ°ン -1-イル) ヒ°シクロ[3. 1. 0] ヘキサ°ン-2-イル) シクロ° ロ°ンスルホンアミド° (シクロ°ロ°ヒ°ルスルホニルクロライド° およびTEAを用いる製造番号15からN を用いて製造)	N-((1R, 2R, 4S, 5S)-4-(6H-ヒ°)ロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ°ロ[4, 3-a] ヒ°ラジ°ン-1-イル) ヒ°シクロ[3. 1. 0] ヘキサ° ン-2-イル) シクロ°ロ°ンスルホンアミド°	H. 1. 40	1. 72 (a)	359
N-((1S, 2R, 4S, 5R)-4-(6-トリル-6H-ヒ°)ロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ°ロ[4, 3-a] ヒ°ラジ°ン -1-イル) ヒ°シクロ[3. 1. 0] ヘキサ°ン-2-イル) シクロ° ロ°ンスルホンアミド° (シクロ°ロ°ヒ°ルスルホニルクロライド° およびTEAを用いる製造番号18からN を用いて製造)	N-((1S, 2R, 4S, 5R)-4-(6H-ヒ°)ロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ°ロ[4, 3-a] ヒ° ラジ°ン-1-イル) ヒ°シクロ[3. 1. 0] ヘキサ° ン-2-イル) シクロ°ロ°ンスルホンアミド°	H. 1. 41	1. 58 (a)	359
3, 4-ジ°クロ°N-((1S, 3R)-3-(6-トリル-6H- ヒ°)ロ[2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ°ロ[4, 3-a] ヒ° ラジ°ン-1-イル) シクロ°ベ°ンチル) ベ°ンゼ°ンスルホンアミド° (TEAを用いる実施例番号6段階Aから C; 4N HCl/1, 4-ジ°オキサを用いるI; 3, 4- ジ°クロ°ベ°ンゼ°ン-1-スルホニルクロライド° からNを 用いて製造)	N-((1S, 3R)-1-((6H-ヒ°)ロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ°ロ[4, 3-a] ヒ°ラジ°ン-1-イル) シクロ°ベ°ンチル)-3, 4-ジ° クロ°ベ°ンゼ°ンスルホンアミド°	H. 1. 42	2. 00 (a)	4512
3, 5-ジ°クロ°N-((1S, 3R)-3-(6-トリル-6H- ヒ°)ロ[2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ°ロ[4, 3-a] ヒ° ラジ°ン-1-イル) シクロ°ベ°ンチル) ベ°ンゼ°ンスルホンアミド° (TEAを用いる実施例番号6段階Aから C; 4N HCl/1, 4-ジ°オキサを用いるI; 3, 5-ジ° クロ°ベ°ンゼ°ン-1-スルホニルクロライド° からNを用 いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ°)ロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ°ロ[4, 3-a] ヒ°ラジ°ン-1-イル) シクロ°ベ°ンチル)-3, 5-ジ° クロ°ベ°ンゼ°ンスルホンアミド°	H. 1. 43	2. 03 (a)	451

10

20

30

40

スルホアミド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチル)ヒ° ペリジ°ン-1-スルホアミド° (TEAを用いる実施例番号6段階Aから C; 4N HCl/1, 4-ジ° オキサを用いるI; ヒ° ペリジ°ン-1-スルホクロライド° からNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチル)ヒ° ペリジ°ン-1-スル ホアミド°	H. 1. 44	1. 75 (a)	390
N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチル)モル ホリン-4-スルホアミド° (TEAを用いる実施例番号6段階Aから C; 4N HCl/1, 4-ジ° オキサを用いるI; モル ホリン-4-スルホクロライド° からNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチル)モル ホリン-4-スルホ アミド°	H. 1. 45	1. 53 (a)	392
6-((1R, 3S)-3-(6-トシル-6H-イミダ° ゾ° [1, 5-a]ヒ° [2, 3-e]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロ ペンチルアミノ)ニコチニトリル (TEAを用いる実施 例番号6段階AからC; 4N HCl/1, 4-ジ° オキサを用いるI; 5-シアノ-2-フル オロピリジン [Matrix]から0を用いて製造)	6-((1R, 3S)-3-(6H-イミダ° ゾ° [1, 5-a]ヒ° [2, 3-e]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロ ペンチルアミノ)ニコチニトリル	H. 1. 46	1. 82 (a)	344
N-(シス-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチル)シクロ ペンタンスルホアミド° (実 施例番号14段階EからGG; P; 製造番 号9およびHATUからA; TEAを用いるC; シ クロペンタンスルホクロライド° [Matrix]および DIEAを用いるNを用いて製造)	N-(シス-3-メチル-4-(6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチル)シクロ ペンタン スルホアミド°	H. 1. 47	1. 75 (a)	389
5-(シス-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ヒ° コリニトリル(実施 例番号14段階EからGG; P; 製造番号9お よびHATUからA; TEAを用いるC; 5-フル オロピリジンおよびDIEAを用いる0を用 いて製造)	5-(シス-3-メチル-4-(6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ヒ° コリ ニトリル	H. 1. 48	1. 73 (a)	359
N-(シス-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチル)シクロ プロパンスルホアミド° (実 施例番号14段階EからGG; P; 製造番号9 およびHATUからA; TEAを用いるC; シ クロプロパンスルホクロライド° [Hande]およびDIEA を用いるNを用いて製造)	N-(シス-3-メチル-4-(6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° [4, 3-a]ヒ°ラジ° ン-1-イル)シクロペンチル)シクロ プロ パン スルホアミド°	H. 1. 49	1. 67 (a)	375

10

20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
5-(シス-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° -1-イル) シクロ° ニトリル(実施例番号14段階EからGG;P;製造 番号9およびHATUからA;TEAを用いる C;5-クロ° DIEAを用いる0を用いて製造)	5-(シス-3-メチル-4-(6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° -1-イル) シクロ° ニトリル	H. 1. 50	1. 74 (a)	360
N-(3a-(6-トシル-6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° -1-イル) オクタヒ° ンスルホンアミド (2-オキソオクタヒ° ン酸エチル(Tetrahedron Letters (1995), 56 (41), 7375-8) から EE;FF;無水酢酸を用いるK;GG;製造番 号9およびHATUからA;TEAを用いる C;6N HClを用いるJJ;シクロ° ロライト° [Matrix] およびDIEAを用いるN を用いて製造)	N-(3a-(6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° -1-イル) オクタ ヒ° ンスル アミド	H. 1. 51	1. 60 (a)	387
N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° -1-イル) シクロ° ト° およびN-((1R, 3S, 4R)-3-メチル -4-(6-トシル-6H-ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4] ト アゾ° [4, 3-a] ヒ° シクロ° ンスルホンアミド (1:1) (LiOHを用い る実施例番号14段階FからGG;製造番 号9、HATUおよびTEAを用いるA;TEAを 用いるCを用いて製造)	N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6H- ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° [4, 3-a] ヒ° シクロ° ンスルホンアミド° および N-((1R, 3S, 4R)-3-メチル-4-(6H- ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° [4, 3-a] ヒ° シクロ° ンスルホンアミド° (1:1)	H. 1. 52	1. 65 (a)	361
N-3, 3-ジ° [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° -1-イル) シクロ° ンスルホンアミド° (N, N-ジ° 25からEE;EtOHを用いるY;FF;シクロ° ヒ° を用いるN;LiOHを用 いるGG;製造例9、HATUおよびTEAを用 いるA;TEAを用いるCを用いて製造)	N-((1R, 4S)-3, 3-ジ° ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° [4, 3-a] ヒ° シクロ° ンスルホンアミド° および N-((1S, 4R)-3, 3-ジ° ヒ° [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° [4, 3-a] ヒ° シクロ° ンスルホンアミド° (1:1)	H. 1. 53	1. 76 (a)	375

10

20

30

40

スルホアミド	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-3,3-ジメチル-4-(6-トシル-6H-ヒロ [2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン -1-イル)シクロヘンチル)シクロプロパンスルホアミド (N,N-ジベンジルアミンを用いる製造番号 25からEE;EtOHを用いるY;FF;シクロプロ ピルホルムクロライド)を用いるN;LiOHを用 いるGG;製造例9、HATUおよびTEAを用 いるA;TEAを用いるCを用いて製造)	N-((1R,4R)-3,3-ジメチル-4-(6H- ヒロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘンチル) シクロプロパンスルホアミド および N-((1S,4S)-3,3-ジメチル-4-(6H- ヒロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘンチル) シクロプロパンスルホアミド (1:1)	H. 1. 54	1. 65 (a)	375
N-((1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H- ヒロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピ リジン-1-イル)シクロヘンチル)シクロプロ パンスルホアミド およびN-((1R,3S,4R)-3-エチル -4-(6-トシル-6H-ヒロ[2,3-e][1,2,4]ト リアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘンチル)シ クロプロパンスルホアミド (1:1) (LiOHを用い る実施例番号15段階FからGG;製造例 9、HATUおよびTEAを用いるA;TEAを用 いるCを用いて製造)	N-((1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H- ヒロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘンチル) シクロプロパンスルホアミド および N-((1R,3S,4R)-3-エチル-4-(6H- ヒロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘンチル) シクロプロパンスルホアミド (1:1)	H. 1. 55	1. 75 (a)	375
N-((1S,3R,4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-イ ミダゾ[1,5-a]ピロ[2,3-e]ピリジン-1-イ ル)シクロヘンチル)シクロプロパンスルホアミド およ びN-((1R,3S,4R)-3-メチル-4-(6-トシル -6H-イミダゾ[1,5-a]ピロ[2,3-e]ピリ ジン-1-イル)シクロヘンチル)シクロプロ パンスルホアミド (1:1) (LiOHを用いる実施例番号14段 階FからGG;実施例番号13段階F、HATU およびTEAを用いるL;TEAを用いるC を用いて製造)	N-((1S,3S,4R)-1-(6H-イミダゾ [1,5-a]ピロ[2,3-e]ピリジン-1-イ ル)-4-メチルシクロヘンチル)シクロプロ パンスルホアミド およびN-((1R,3R,4S) -3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロ [2,3-e]ピリジン-1-イル)-4-メチルシ クロヘンチル)シクロプロパンスルホアミド (1:1)	H. 1. 56	1. 83 (a)	360
N-((1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-イ ミダゾ[1,5-a]ピロ[2,3-e]ピリジン-1-イ ル)シクロヘンチル)シクロプロパンスルホアミド およ びN-((1R,3S,4R)-3-エチル-4-(6-トシル -6H-イミダゾ[1,5-a]ピロ[2,3-e]ピリ ジン-1-イル)シクロヘンチル)シクロプロ パンスルホアミド (1:1) (LiOHを用いる実施例番号15段 階FからGG;実施例番号13段階F、HATU およびTEAを用いるL;ペリュ-試薬を用 いるAAを用いて製造)	N-((1S,3S,4R)-3-(6H-イミダゾ [1,5-a]ピロ[2,3-e]ピリジン-1-イ ル)-4-エチルシクロヘンチル)シクロプロ パンスルホアミド およびN-((1R,3R,4S) -3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロ [2,3-e]ピリジン-1-イル)-4-エチルシ クロヘンチル)シクロプロパンスルホアミド (1:1)	H. 1. 57	1. 93 (a)	374

10

20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-3-イソプロピル-4-(6-トシル-6H-ピリジン-2,3-e)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)シクロペンタンスルホンアミド (4-クロロ-3-オキソペンタン酸メチルを用いる4-メチル-3-オキソペンタン酸エチルからBB、ヨウ化ナトリウムを用いるCC、DD、N,N-ジベンジルアミンを用いるEE、FF;シクロペンタンスルホンクロライドを用いるN;LiOHを用いるGG、製造例9、HATUおよびTEAを用いるA;TEAを用いるCを用いて製造)	N-((1S, 3S, 4R)-3-イソプロピル-4-(6H-ピリジン-2,3-e)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)シクロペンタンスルホンアミド および N-((1R, 3R, 4S)-3-イソプロピル-4-(6H-ピリジン-2,3-e)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)シクロペンタンスルホンアミド (1:1)	H. 1. 58	1. 79 (a)	389
N-3-イソプロピル-4-(6-トシル-6H-ピリジン-2,3-e)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)シクロペンタンスルホンアミド (4-クロロ-3-オキソペンタン酸メチルを用いる4-メチル-3-オキソペンタン酸エチルからBB、ヨウ化ナトリウムを用いるCC、DD、N,N-ジベンジルアミンを用いるEE、FF;シクロペンタンスルホンクロライドを用いるN;LiOHを用いるGG、製造例9、HATUおよびTEAを用いるA;TEAを用いるCを用いて製造)	N-((1S, 3R, 4S)-3-イソプロピル-4-(6H-ピリジン-2,3-e)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)シクロペンタンスルホンアミド および N-((1R, 3S, 4R)-3-イソプロピル-4-(6H-ピリジン-2,3-e)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)シクロペンタンスルホンアミド (1:1)	H. 1. 59	1. 87 (a)	389
N-3-イソプロピル-4-(6-トシル-6H-ピリジン-2,3-e)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)シクロペンタンスルホンアミド (4-クロロ-3-オキソペンタン酸メチルを用いる4-メチル-3-オキソペンタン酸エチルからBB、ヨウ化ナトリウムを用いるCC、DD;N,N-ジベンジルアミンを用いるEE、FF;シクロペンタンスルホンクロライドを用いるN;LiOHを用いるGG、製造例9、HATUおよびTEAを用いるA;TEAを用いるCを用いて製造)	N-((1S, 3S, 4S)-3-イソプロピル-4-(6H-ピリジン-2,3-e)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)シクロペンタンスルホンアミド および N-((1R, 3R, 4R)-3-イソプロピル-4-(6H-ピリジン-2,3-e)[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)シクロペンタンスルホンアミド	H. 1. 60	1. 90 (a)	389

10

20

30

スルホアミド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(3-メチル-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)シクロペンチルスルホアミド および N-((1R, 3S, 4R)-3-エチル-4-(3-メチル-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)シクロペンチルスルホアミド (1:1) (TEAを用いる製造番号FF. 1およびシクロペンチルスルホアミドからN;LiOHを用いるGG;製造番号24、HATUおよびTEAを用いるL;ローソク試薬を用いるAAを用いて製造)	N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(3-メチル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)シクロペンチルスルホアミド および N-((1R, 3S, 4R)-3-エチル-4-(3-メチル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)シクロペンチルスルホアミド (1:1)	H. 1. 61	1. 93 (a)	388
シクロペンチルスルホン酸[(3R, 7S)-5-[6-(トシル)-6H-ピリミジン-2-イル]トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-1-イル]-7-アザマンタン-2-イル]-アミド (製造番号9および製造番号22からA;DIEAを用いるC、JJ;シクロペンチルスルホアミド [Matrix] およびDIEAを用いるNを用いて製造)	シクロペンチルスルホン酸[(3R, 7S)-5-(6H-ピリミジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-1-イル]-7-アザマンタン-2-イル]-アミド	H. 1. 62	1. 70 (a)	413
4-シアノ-N-((1R, 3S)-2,2-ジメチル-3-(6-トシル-6H-ピリミジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-1-イル)シクロペンチルスルホアミド (EDCを用いる(1S, 3R)-3-アセトアミド-2,2-ジメチルシクロペンチルスルホン酸 [Tetrahedron:Asymmetry 2008, 19, 302-308に記載の方法に従って製造] および製造番号9からA;DIEA、JJを用いるC;4-シアノベンゼン-1-スルホアミド [Maybridge] およびDIEAを用いるNを用いて製造)	4-(N-((1R, 3S)-2,2-ジメチル-3-(6H-ピリミジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-1-イル)シクロペンチルスルホアミド)ベンゼンアミド	H. 1. 63	1. 57 (a)	440
5-シアノ-N-((1R, 3S)-2,2-ジメチル-3-(6-トシル-6H-ピリミジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-1-イル)シクロペンチルスルホアミド (製造番号21)	6-(N-((1R, 3S)-2,2-ジメチル-3-(6H-ピリミジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-1-イル)シクロペンチルスルホアミド)ニコチンアミド	H. 1. 64	1. 45 (a)	441
5-シアノ-N-((1R, 3S)-2,2-ジメチル-3-(6-トシル-6H-ピリミジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-1-イル)シクロペンチルスルホアミド (製造番号21)	5-シアノ-N-((1R, 3S)-2,2-ジメチル-3-(6H-ピリミジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリミジン-1-イル)シクロペンチルスルホアミド	H. 1. 65	1. 81 (a)	423

10

20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-シアノ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホンアミド (製造番号C. 1から1; 2-シアノベンゼンスルホンクロライド およびDIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)-2-シアノベンゼンスルホンアミド	H. 1. 66	1. 24 (d)	408
3-(ジフルオロメチル)-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホンアミド (製造番号C. 1から1; 3-(ジフルオロメチル)ベンゼンスルホンクロライド およびDIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)-3-(ジフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド	H. 1. 67	1. 32 (d)	449
3, 4, 5-トリフルオロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホンアミド (製造番号C. 1から1; 3, 4, 5-トリフルオロベンゼンスルホンクロライド およびDIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)-3, 4, 5-トリフルオロベンゼンスルホンアミド	H. 1. 68	1. 34 (d)	437
5-クロロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)チオフェン-2-スルホンアミド (製造番号C. 1から1; 5-クロロチオフェン-2-スルホンクロライド およびDIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)-5-クロロチオフェン-2-スルホンアミド	H. 1. 69	1. 33 (d)	423
5-(ジメチルアミノ)-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)ナフタレン-1-スルホンアミド (製造番号C. 1から1; ダンシルクロライド およびDIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)-5-(ジメチルアミノ)ナフタレン-1-スルホンアミド	H. 1. 70	1. 36 (d)	476
2, 2, 4, 6, 7-ペクタメチル-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド (製造番号C. 1から1; 2, 2, 4, 6, 7-ペクタメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンクロライド およびDIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)-2, 2, 4, 6, 7-ペクタメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド	H. 1. 71	1. 41 (d)	495

10

20

30

40

スルホアミド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-(ジフルオロメチル)-N-((1S, 3R)-3-(6-トリル-6H-ヒロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホアミド (製造番号C. 1から1; 4-(ジフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロライド および DIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-4-(ジフルオロメチル)ベンゼンスルホアミド	H. 1. 72	1. 32 (d)	449
4-ブトモ-3-フルオロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トリル-6H-ヒロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホアミド (製造番号C. 1から1; 4-ブトモ-3-フルオロベンゼンスルホニルクロライド および DIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-4-ブトモ-3-フルオロベンゼンスルホアミド	H. 1. 73	1. 33 (d)	479
3-クロロ-2-フルオロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トリル-6H-ヒロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホアミド (製造番号C. 1から1; 3-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホニルクロライド および DIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-3-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホアミド	H. 1. 74	1. 31 (d)	435
3-メキシ-N-((1S, 3R)-3-(6-トリル-6H-ヒロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホアミド (製造番号C. 1から1; 3-メキシベンゼンスルホニルクロライド およびDIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-3-メキシベンゼンスルホアミド	H. 1. 75	1. 29 (d)	413
4-アセチル-N-((1S, 3R)-3-(6-トリル-6H-ヒロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホアミド (製造番号C. 1から1; 4-アセチルベンゼンスルホニルクロライド およびDIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-4-アセチルベンゼンスルホアミド	H. 1. 76	1. 26 (d)	425
3-メチル-N-((1S, 3R)-3-(6-トリル-6H-ヒロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホアミド (製造番号C. 1から1; m-トルエンスルホニルクロライド およびDIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-3-メチルベンゼンスルホアミド	H. 1. 77	1. 30 (d)	397

10

20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3, 5-ジフルオロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル -6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼ ンスルホンアミド (製造番号C. 1から1:3, 5-ジ フルオロベンゼンスルホンクロライド およびDIEAを 用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピロロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)シクロペンチル)-3, 5-ジフルオロベ ンゼンスルホンアミド	H. 1. 78	1. 31 (d)	419
3-クロロ-2-メチル-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル -6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼ ンスルホンアミド (製造番号C. 1から1:3-クロロ -2-メチルベンゼンスルホンクロライド およびDIEA を用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピロロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)シクロペンチル)-3-クロロ-2-メチル ベンゼンスルホンアミド	H. 1. 79	1. 35 (d)	431
3, 5-ジメチル-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H- ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピ ラジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホンアミド (製造番号C. 1から1:3, 5-ジメチルベンゼン スルホンクロライド およびDIEAを用いるN)を 用いて製造	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピロロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)シクロペンチル)-3, 5-ジメチルベン ゼンスルホンアミド	H. 1. 80	1. 31 (d)	411
3-フルオロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロ ロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジ ン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホンアミド (製 造番号C. 1から1:3-フルオロベンゼンスルホン クロライド およびDIEAを用いるNを用いて 製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピロロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-3-フルオロ ベンゼンスルホンアミド	H. 1. 81	1. 29 (d)	401
3-クロロ-4-メチル-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル -6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼ ンスルホンアミド (製造番号C. 1から1:3-クロロ -4-メチルベンゼンスルホンクロライド およびDIEA を用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピロロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-3-クロロ -4-メチルベンゼンスルホンアミド	H. 1. 82	1. 34 (d)	431
2, 4-ジクロロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H- ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピ ラジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホンアミド (製造番号C. 1から1:2, 4-ジクロロベンゼン スルホンクロライド およびDIEAを用いるNを 用いて製造)	N-((1S, 3R)-2-(6H-ピロロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-2, 4-ジ クロロベンゼンスルホンアミド	H. 1. 83	1. 35 (d)	451

10

20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2, 5-ジフルオロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル -6H-ヒ°□□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ°□ [4, 3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼ ンスルホンアミド (製造番号C. 1から1; 2, 5-ジ フルオロベンゼンスルホンクロライド およびDIEAを 用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ°□□ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ°□[4, 3-a] ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロペンチル)-2, 5-ジ フルオロベンゼンスルホンアミド	H. 1. 84	1. 29 (d)	419
4-ブ°ロモ-3-メチル-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル -6H-ヒ°□□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ°□ [4, 3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼ ンスルホンアミド (製造番号C. 1から1; 4-ブ°ロモ -3-メチルベンゼンスルホンクロライド およびDIEA を用いるNを用いて製造)	ヒ°□□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ°□ [4, 3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロペンチル) -4-ブ°ロモ-3-メチルベンゼンスルホンアミド	H. 1. 85	1. 36 (d)	475
2, 3, 4-トリフルオロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル -6H-ヒ°□□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ°□ [4, 3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼ ンスルホンアミド (製造番号C. 1から1; 2, 3, 4- トリフルオロベンゼンスルホンクロライド およびDIEA を用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ°□□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ°□[4, 3-a]ヒ°ラジ°ン -1-イル)シクロペンチル)-2, 3, 4-トリフルオ ロベンゼンスルホンアミド	H. 1. 86	1. 31 (d)	437
2, 6-ジフルオロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル -6H-ヒ°□□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ°□ [4, 3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼ ンスルホンアミド (製造番号C. 1から1; 2, 6-ジ フルオロベンゼンスルホンクロライド およびDIEAを 用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ°□□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ°□[4, 3-a]ヒ°ラジ°ン -1-イル)シクロペンチル)-2, 6-ジフルオロベ ンゼンスルホンアミド	H. 1. 87	1. 28 (d)	419
4-(メチルスルホニル)-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル -6H-ヒ°□□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ°□ [4, 3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼ ンスルホンアミド (製造番号C. 1から1; 4-(メチ ルスルホニル)ベンゼンスルホンクロライド およびDIEA を用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ°□□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ°□[4, 3-a]ヒ°ラジ°ン -1-イル)シクロペンチル)-4-(メチルスルホニ ル)ベンゼンスルホンアミド	H. 1. 88	1. 23 (d)	461
N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒ°□□ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ°□[4, 3-a]ヒ°ラジ°ン -1-イル)シクロペンチル)エタンスルホンアミド (製造番 号C. 1から1; エタンスルホンクロライド および DIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ°□□ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ°□[4, 3-a]ヒ° ラジ°ン-1-イル)シクロペンチル)エタンスルホ ンアミド	H. 1. 89	1. 20 (d)	335

10

20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2, 4-ジフルオロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル -6H-ピリミジン-2-イル)ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼン スルホンアミド (製造番号C. 1から1; 2, 4-ジ フルオロベンゼンスルホンクロライド およびDIEAを 用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピリミジン-2-イル)ピリミジン -1-イル)シクロペンチル)-2, 4-ジフルオロベ ンゼンスルホンアミド	H. 1. 90	1. 30 (d)	419
N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピリミジン [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリミジン -1-イル)シクロペンチル)プロパノン-1-スルホンアミド (製 造番号C. 1から1; 1-プロパノンスルホンクロラ イド およびDIEAを用いるNを用いて製 造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピリミジン[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリミジン -1-イル)シクロペンチル)プロパノン-1-スルホ ンアミド	H. 1. 91	1. 23 (d)	349
2, 5-ジクロロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H- ピリミジン[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピ リミジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼン スルホンアミド (製造番号C. 1から1; 2, 5-ジクロロベ ンゼンスルホンクロライド およびDIEAを用いるNを 用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピリミジン[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリミジン -1-イル)シクロペンチル)-2, 5-ジクロロベ ンゼンスルホンアミド	H. 1. 92	1. 35 (d)	451
1-フェニル-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピ リミジン[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピ リミジン-1-イル)シクロペンチル)メタンスル ホンアミド (製造番号C. 1から1; α-トルエンスルホンクロラ イド およびDIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピリミジン[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリミジン -1-イル)シクロペンチル)-1-フェニルメタンス ルホンアミド	H. 1. 93	1. 28 (d)	397
4-クロロ-3-ニトロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル -6H-ピリミジン[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリミジン-1-イル)シクロペンチル)ベン ゼン スルホンアミド (製造番号C. 1から1; 4-クロ ロ-3-ニトロベンゼンスルホンクロライド およびDIEA を用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピリミジン[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリミジン -1-イル)シクロペンチル)-4-クロロ-3-ニ トロベンゼン スルホンアミド	H. 1. 94	1. 33 (d)	462
4-ニトロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピ リミジン[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピ リミジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼン スルホンアミド (製 造番号C. 1から1; 4-ニトロベンゼン スルホンクロライド およびDIEAを用いるNを用いて製 造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピリミジン[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリミジン -1-イル)シクロペンチル)-4-ニトロベン ゼン スルホンアミド	H. 1. 95	1. 32 (d)	428

10

20

30

40

スルホニアミド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)シクロペンチル)チオフェン-2-スルホニアミド (製造番号C. 1から1;チオフェン-2-スルホニルクロ ライド およびDIEAを用いるNを用いて製 造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)シクロペンチル)チオフェン-2-スルホニア ミド	H. 1. 96	1. 26 (d)	389
5-フルオロ-2-メチル-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル -6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼ ンスルホニアミド (製造番号C. 1から1;5-フルオ ロ-2-メチルベンゼンスルホニルクロライド およびDIEA を用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)シクロペンチル)-5-フルオロ-2-メチル ベンゼンスルホニアミド	H. 1. 97	1. 32 (d)	415
3-ニトロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホニアミド (製 造番号C. 1から1;3-ニトロベンゼンスルホニルクロ ライド およびDIEAを用いるNを用いて製 造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)シクロペンチル)-3-ニトロベンゼン スルホニアミド	H. 1. 98	1. 29 (d)	428
N-(4-(N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)シクロペンチル)スルファモイル)フェニル)アセタミ ド (製造番号C. 1から1;N-アセチルスルファニル クロライド およびDIEAを用いるNを用いて 製造)	N-(4-(N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピ ラジン-1-イル)シクロペンチル)スルファモイル) フェニル)アセタミド	H. 1. 99	1. 19 (d)	440
2-フルオロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジ ン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホニアミド (製 造番号C. 1から1;2-フルオロベンゼンスルホニルクロ ライド およびDIEAを用いるNを用いて 製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)シクロペンチル)-2-フルオロベンゼン スルホニアミド	H. 1. 100	1. 25 (d)	401
5-クロロ-2-フルオロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル -6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼ ンスルホニアミド (製造番号C. 1から1;5-クロ ロ-2-フルオロベンゼンスルホニルクロライド および DIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン -1-イル)シクロペンチル)-5-クロロ-2-フルオ ロベンゼンスルホニアミド	H. 1. 101	1. 31 (d)	435

10

20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3-フルオロ-4-メチル-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒ° □□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □ [4, 3-a]ヒ° ラジ° ン-1-イル)シクロヘ° ンチル)ヘ° ンゼ° ンスルホンアミド (製造番号C. 1から1; 3-フルオ ロ-4-メチルヘ° ンゼ° ンスルホニルロライド° およびDIEA を用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° □□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □ [4, 3-a]ヒ° ラジ° ン -1-イル)シクロヘ° ンチル)-3-フルオロ-4-メチル ヘ° ンゼ° ンスルホンアミド	H. 1. 102	1. 30 (d)	415
4-フルオロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒ° □ □ □[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □[4, 3-a]ヒ° ラジ° ン-1-イル)シクロヘ° ンチル)ヘ° ンゼ° ンスルホンアミド (製 造番号C. 1から1; 4-フルオロヘ° ンゼ° ンスルホニル ロライド° およびDIEAを用いるNを用いて 製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° □□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □ [4, 3-a]ヒ° ラジ° ン -1-イル)シクロヘ° ンチル)-4-フルオロヘ° ンゼ° ンスルホンアミド	H. 1. 103	1. 27 (d)	401
N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒ° □□ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □[4, 3-a]ヒ° ラジ° ン -1-イル)シクロヘ° ンチル)ナフタレン-1-スルホンアミド° (製造番号C. 1から1; 1-ナフタレンスルホニルロ ライド° およびDIEAを用いるNを用いて製 造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° □□ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □[4, 3-a]ヒ° ラジ° ン-1-イル)シクロヘ° ンチル)ナフタレン-1- スルホンアミド°	H. 1. 104	1. 30 (d)	433
N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ヒ° □□ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □[4, 3-a]ヒ° ラジ° ン -1-イル)シクロヘ° ンチル)ナフタレン-2-スルホンアミド° (製造番号C. 1から1; 2-ナフタレンスルホニルロ ライド° およびDIEAを用いるNを用いて製 造)	N-((1S, 3R)-2-(6H-ヒ° □□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □ [4, 3-a]ヒ° ラジ° ン -1-イル)シクロヘ° ンチル)ナフタレン-2-スルホ ニアミド°	H. 1. 105	1. 31 (d)	433
4-クロロ-2-フルオロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル -6H-ヒ° □□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □ [4, 3-a]ヒ° ラジ° ン-1-イル)シクロヘ° ンチル)ヘ° ンゼ° ンスルホンアミド (製造番号C. 1から1; 4-クロ ロ-2-フルオロヘ° ンゼ° ンスルホニルロライド° および DIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° □□ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □[4, 3-a] ヒ° ラジ° ン-1-イル)シクロヘ° ンチル)-4-クロ ロ-2-フルオロヘ° ンゼ° ンスルホンアミド°	H. 1. 106	1. 31 (d)	435
4-フルオロ-2-メチル-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル -6H-ヒ° □□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □ [4, 3-a]ヒ° ラジ° ン-1-イル)シクロヘ° ンチル)ヘ° ンゼ° ンスルホンアミド (製造番号C. 1から1; 4-フル ロ-2-メチルヘ° ンゼ° ンスルホニルロライド° およびDIEA を用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° □□[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾ° □ [4, 3-a]ヒ° ラジ° ン -1-イル)シクロヘ° ンチル)-4-フルオロ-2-メチル ヘ° ンゼ° ンスルホンアミド°	H. 1. 107	1. 29 (d)	415

10

20

30

40

スルホアミド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ES1+ (M+H) ⁺
2-フルオロ-5-メチル-N-((1S, 3R)-3-(6-ヒドロキシ-2, 3-エポキシ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ベンゼンスルホアミド (製造番号C. 1から1; 2-フルオロ-5-メチルベンゼンスルホニルクロライド およびDIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6-ヒドロキシ-2, 3-エポキシ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-2-フルオロ-5-メチルベンゼンスルホアミド	H. 1. 108	1. 28 (d)	415
2, 5-ジクロロ-N-((1S, 3R)-3-(6-ヒドロキシ-2, 3-エポキシ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)チオフェン-3-スルホアミド (製造番号C. 1から1; 2, 5-ジクロロチオフェン-3-スルホニルクロライド およびDIEAを用いるNを用いて製造)	N-((1S, 3R)-3-(6-ヒドロキシ-2, 3-エポキシ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-2, 5-ジクロロチオフェン-3-スルホアミド	H. 1. 109	1. 34 (d)	457

10

【0555】

一般手順 I : Boc 保護アミンの酸性開裂

Boc 保護アミン (好ましくは1当量) の有機溶媒 (DCM、1, 4-ジオキサンまたはMeOHなど) 中溶液に、TFAまたはHCl (好ましくは4N HClの1, 4-ジオキサン中溶液、2から35当量、好ましくは2から15当量) を加える。反応液を約20から100℃ (好ましくは環境温度から約60℃) で約1から24時間 (好ましくは約1から6時間) 攪拌する。適宜に、TLC、LC/MSまたはHPLCによるモニタリングで反応の進行が完結していない場合、追加のTFAまたはHCl (好ましくは4N HClの1, 4-ジオキサン中溶液、2から35当量、好ましくは2から15当量) を反応混合物に加えることができる。次に、反応を環境温度で続けるか、適宜に加熱して約100℃ (好ましくは約60℃で加熱) として約1から24時間 (好ましくは約1から6時間) 経過させる。反応混合物中に固体が存在する場合、反応混合物を濾過し、その固体を1, 4-ジオキサンまたはEt₂Oなどの有機溶媒で洗浄することができる。適宜に、得られた固体を真空乾燥する。別法として、濾過した取得物を、有機溶媒 (EtOAc、DCMまたは1, 4-ジオキサンなど) と塩基水溶液 (飽和NaHCO₃水溶液または飽和Na₂CO₃水溶液など、好ましくは飽和NaHCO₃水溶液) との間で分配することができる。混合物を約1から5時間 (好ましくは約1時間) 攪拌する。不溶物を濾過によって回収し、好適な溶媒 (冷水および/またはEt₂Oなど) で洗浄することができ、次に適宜に真空乾燥することができる。適宜に、有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、傾斜法で分離するか濾過してから減圧下に濃縮して、標的化合物を得ることができる。あるいは、反応液を塩基性水溶液 (Na₂CO₃、NaHCO₃またはNaOH、好ましくはNaOHなど) と有機溶媒 (EtOAcまたはDCMなど) との間で分配する。次に、適宜に、水層をEtOAcまたはDCMなどの追加の有機溶媒で抽出する。適宜に、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、傾斜法で分離するか濾過してから、減圧下に濃縮して標的化合物を得ることができる。適宜に、粗取得物をクロマトグラフィー、適切な溶媒による磨砕または1以上の溶媒からの結晶化によって精製して、標的化合物を得る。

20

30

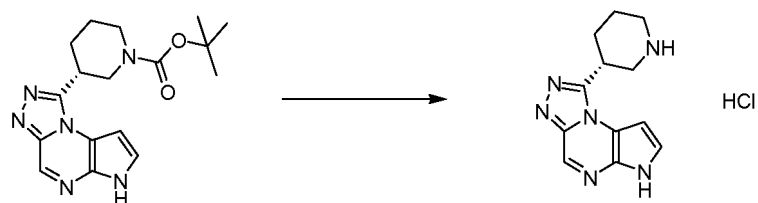
40

【0556】

実施例番号 I. 1. 1 : (R)-1-(ピペリジン-3-イル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン塩酸塩

【0557】

【化 1 7 0】



【0 5 5 8】

丸底フラスコに、(R)-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.92 g、2.68 mmol；製造番号 9、(R)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-3-カルボン酸 [CNH Technologies]、EDC および TEA から A、SOCl₂、TEA および 飽和 Na₂CO₃ 水溶液を用いる E を用いて製造)、HCl (4 N 1,4-ジオキサン中溶液、2.9 mL、11.5 mmol) および 1,4-ジオキサン (20 mL) を入れた。反応混合物を約 60 °C で約 3 時間加熱した。反応混合物を冷却して環境温度とし、減圧下に濾過し、Et₂O (35 mL) で洗浄した。固体を加熱した真空乾燥機 (約 70 °C) で約 16 時間乾燥させて、(R)-1-(ピペリジン-3-イル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン塩酸塩を褐色固体として得た (0.69 g、82%)。LC/MS (表 2、方法 a) R_t = 0.45 分；MS m/z 243 (M+H)⁺。

【0 5 5 9】

10

20

【表 9】

表 1.1: 一般手順 I を用いて製造した実施例

Boc保護アミン	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
tert-ブチル(1S, 3S)-3-(6H-ヒロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-1-イル)シクロペンタミン (1S, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シ クロペンタカルボン酸[Acros]および製造番号 9からA;Eを用いて製造)	(1S, 3S)-3-(6H-ヒロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-1-イル)シクロペンタミン塩酸 塩	1.1.2	0.50(d)	243
(S)-3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボ ン酸tert-ブチル(製造番号3および (S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン -3-カルボン酸, EDC·HCl およびTEAから A;DIEAを用いるC; およびHを用いて製 造)	(S)-1-(ピペリジン-3-イル)-6H-ヒ ロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン	1.1.3	0.86(a)	243
tert-ブチルtrans-3-(6H-ヒロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン -1-イル)シクロペンタミン(3-(tert-ブトキシ カルボニルアミノ)シクロペンタカルボン酸[AMRI] およ び製造番号9からA;Eを用いて製造)	trans-3-(6H-ヒロ [2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a] ピリジン-1-イル)シクロペンタミン塩酸 塩	1.1.4	0.70(a)	229
(R)-3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボ ン酸tert-ブチル((R)-1-(tert-ブトキシカルボ ニル)ピペリジン-3-カルボン酸[Astatech] およ び製造番号9からA;Eを用いて製造)	(R)-1-(ピペリジン-3-イル)-6H-ヒ ロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン塩酸塩	1.1.5	0.67(a)	229
4-メチル-3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]ト リアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1- カルボン酸tert-ブチル(4-メチルニコチン酸から Y;R;P;S;Tおよび製造番号9からGを用 いて製造)	1-(4-メチルピペリジン-3-イル)-6H- ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン塩酸塩	1.1.6	1.01(a)	257
(S)-3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボ ン酸tert-ブチル(製造番号9、(S)-1-(tert- ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸 [CHEM-IMPEX]およびEDC·HClからA;TEA およびNaOHを用いるEを用いて製造)	(S)-1-(ピペリジン-3-イル)-6H-ヒ ロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン塩酸塩	1.1.7	0.85(a)	227

10

20

30

40

Boc保護アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
tert-ブチル2-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ [2,3-e]ピラジン-1-イル)エチルカーバメート(HATU およびTEAを用いる実施例番号13段階F および3-(tert-ブトキシカルボニル)プロパ ン酸からL:ペリュ-試薬を用いる AA:H:HCl(g)を用いるIを用いて製造)	2-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ [2,3-e]ピラジン-1-イル)エチルアミン塩 酸塩	1.1.8	0.84(d)	202
2-メチル-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリア ゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カ ルボン酸tert-ブチル(2-メチルニコチン酸エチルから R:P:S:T;製造番号9からGを用いて製 造)	1-(2-メチルピペリジン-3-イル)-6H- ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピラジン塩酸塩	1.1.9	0.81(a)	257
3-メチル-5-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリア ゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カ ルボン酸tert-ブチル(5-メチルニコチン酸メチル [Alfa]からR:P:S:T;製造番号9からGを 用いて製造)	1-(5-メチルピペリジン-3-イル)-6H- ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピラジン塩酸塩	1.1.10	1.05(a)	257

【0560】

一般手順J: Cbz保護アミンの脱保護

オーベンジルカーバメート(好ましくは1当量)および10%Pd/炭素(0.05から0.30当量、好ましくは0.10当量)のプロトン性溶媒(MeOH、EtOH、AcOH、好ましくはEtOHなど)中混合物を、環境温度で約0.10から0.69MPa(約15から100psi)(好ましくは約0.41MPa(約60psi))の水素下に約4から48時間(好ましくは約4から16時間)振盪または攪拌する。反応液をセライト(登録商標)で濾過し、減圧下に濃縮して乾固させる。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および/または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および/またはクロマトグラフィーによって精製して標的化合物を得る。

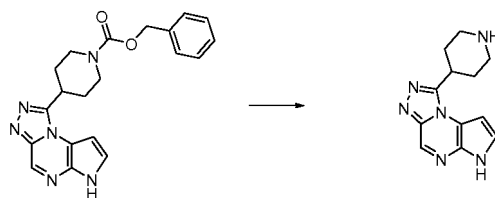
【0561】

一般手順Jの例示

実施例番号J. 1.1: 1-(ピペリジン-4-イル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン

【0562】

【化171】



【0563】

MeOH(30mL)中の4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(0.34g、0.90mmol、実施例番号2、段階A)および10%Pd/炭素(0.10g、0.09mmol)を、環境温度で約0.41MPa(約60psi)の水素下に約5時間振盪した。反応液をセライト(登録商標)で濾過し、減圧下に濃縮して恒量として、1-(ピペリジン-4-イル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[

10

20

30

40

50

4, 3-a] ピラジンを黄色固体として得た (0.18 g, 77%)。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 0.70$ 分; MS m/z : 243 ($M+H$)⁺。

【0564】

【表10】

表J.1: 一般手順Jを用いて製造した実施例

Cbz保護アミン	生成物	実施例 番号	R_t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ ($M+H$) ⁺
4-メチル-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシル酸ベンジル(4-メチルニコチン酸からR;Q;W;および製造番号3からBを用いて製造)	1-(4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン[主要生成物]	J.1.2	1.03(a)	257
4-メチル-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシル酸ベンジル(4-メチルニコチン酸からR;Q;W;および製造番号3からBを用いて製造)	1-(1,3-ジメチルピペリジン-4-イル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン酢酸塩[少量生成物]	J.1.3	0.71(a)	271
ベンジル シス-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキサメト(3-アミノシクロヘキサカルボキシル酸塩[ナミン]からC;製造番号9からA;Eを用いて製造)	シス-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロタンアミン	J.1.4	0.56(a)	229

【0565】

一般手順K: 活性化酸およびアミンからのアミドの形成

有機溶媒 (DCM、DMFまたは1,4-ジオキサン、好ましくはDCMまたはDMFなど) 中のアミンまたはアミン塩 (好ましくは1当量) の入った丸底フラスコに、DIEAまたはTEAなどの有機塩基 (0から5当量、好ましくは3当量) を加える。適宜に、加熱または超音波処理 (好ましくは超音波処理) により、反応混合物を均一とする。反応混合物に、活性化酸 (パーフルオロフェニルエステル誘導体または酸塩化物など) を加える。得られた混合物を環境温度で約1から24時間 (好ましくは約16時間) 攪拌する。反応混合物を、クロマトグラフィーによって直接精製することができる。別法として、溶媒を減圧下に濃縮するか、好適な有機溶媒 (EtOAcまたはDCMなど) を加え、溶液を水またはブラインで洗浄する。層を分離し、適宜に有機溶液を無水Na₂SO₄もしくはMgSO₄で脱水し、濾過または傾斜法で分離し、減圧下に濃縮して乾固させる。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および/または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および/またはクロマトグラフィーによって精製して標的化合物を得る。

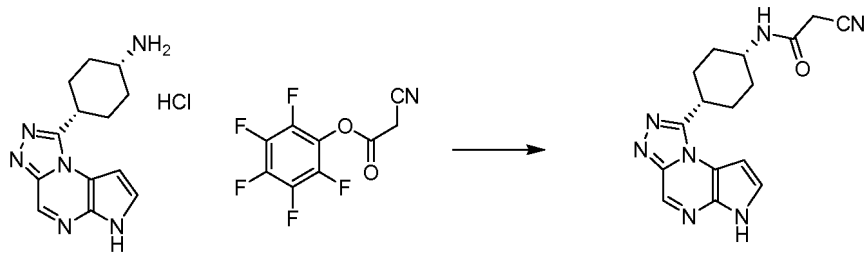
【0566】

一般手順Kの例示

実施例番号K. 1. 1: N-(シス-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキシル)-2-シアノアセトアミド

【0567】

【化 1 7 2】



【0 5 6 8】

シス-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキサンアミン塩酸塩(0.106g、0.206mmol、実施例番号D.1.1)のDCM(4mL)中懸濁液に、TEA(0.086mL、0.62mmol)を加えた。反応液が均質になるまで、反応混合物を超音波処理した。その反応溶液に、2-シアノ酢酸パーフルオロフェニル(0.078g、0.31mmol、製造番号6)を加えた。得られた溶液を環境温度で約16時間攪拌した。粗反応混合物を、0%から20%EtOAc/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー(40g)によって精製し、RP-HPLC(表2、方法e)によってさらに精製して、賦形剤としての3当量のNH₄OAcを含むN-(シス-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキシル)-2-シアノアセトアミドを得た(0.025g、22%)。LC/MS(表2、方法a) R_t=1.33分; MS m/z: 324 (M+H)⁺。

【0 5 6 9】

【表 1 1】

表K.1:一般手順Kを用いて2-シアノ酢酸パーフルオロフェニル(製造番号6)から製造した実施例

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(1R,3S)-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキサンアミン塩酸塩(実施例番号D.1.2)	N-((1R,3S)-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキシル)-2-シアノアセトアミド	K.1.2	1.27(a)	310
トランス-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキサンアミン塩酸塩(実施例番号D.1.3)	N-(トランス-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキシル)-2-シアノアセトアミド	K.1.3	1.35(a)	324
(1R,3R)-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキサンアミン塩酸塩(実施例番号D.1.4)	N-((1R,3R)-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキシル)-2-シアノアセトアミド	K.1.4	1.39(a)	310
((1S,3R)-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキサンアミン塩酸塩(実施例番号6段階C))	N-((1S,3R)-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキシル)-2-シアノアセトアミド	K.1.5	1.38(a)	310
(1S,3S)-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキサンアミン塩酸塩(実施例番号1.1.2)	N-((1S,3S)-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキシル)-2-シアノアセトアミド	K.1.6	1.05(a)	310

【0570】

一般手順L：カルボン酸およびアミンからのアミドの形成

カルボン酸（1から5当量、好ましくは1.5当量）およびアミン（1から5当量、好ましくは1当量）の有機溶媒（DCM、DCE、THFまたは1,4-ジオキサン、好ましくはDCMなど）中溶液または懸濁液に、ペプチドカップリング試薬（BOP-Cl、IBCF、HATUまたはEDC・HClなど、好ましくはEDC・HCl、1から10当量、好ましくは1から10当量）、塩基（TEA、DIEAまたはピリジンなど、好ましくはTEA、0から20当量、好ましくは2当量）およびHOBT（0から5当量、好ましくはEDC・HClを用いる場合、0から1当量）を加える。反応混合物を環境温度で約15分から24時間（好ましくは約16時間）攪拌する。下記の方法のいずれかを用いて、反応混合物の後処理を行う。方法1：反応混合物を水または飽和NaHCO₃水溶液で希釈する。層を分離する。適宜に、水層を追加のEtOAcまたはDCMなどの有機溶媒で抽出する。適宜に、有機層（または合わせた層）を水、飽和NaHCO₃水溶液および／またはブラインで洗浄し、無水MgSO₄またはNa₂SO₄で脱水し、濾過または傾斜法で分離し、減圧下に濃縮する。方法2：粗反応混合物をシリカゲル層で濾過し、好適な溶媒（EtOAc、MeOHまたはDCM、好ましくはMeOHなど）で洗浄し、減圧下に濃縮する。方法3：粗反応混合物を、後処理せずにクロマトグラフィーによって直接精製する。いずれの場合も、適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによってさらに精製して標的化合物を得る。

10

20

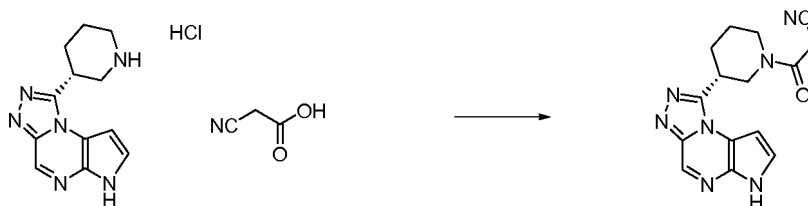
【0571】

一般手順Lの例示

実施例番号L. 1. 1：(R)-3-(3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

【0572】

【化173】



30

【0573】

(R)-1-(ピペリジン-3-イル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン塩酸塩(0.074g, 0.265mmol; 実施例番号1.1.1)および2-シアノ酢酸(0.034g, 0.398mmol)のDMF(3mL)中懸濁液に、HOBT(0.041g, 0.265mmol)、EDC・HCl(0.051g, 0.265mmol)およびDIEA(0.093mL, 0.531mmol)を加えた。反応混合物を環境温度で約16時間攪拌した。粗反応混合物をRP-40 HPLCによって精製した(表2、方法f)。適切な分画を減圧下に濃縮し、凍結乾燥して、(R)-3-(3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルを白色固体として得た(0.052g, 63%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=1.30分; MS m/z: 310 (M+H)⁺。

40

【0574】

【表 1 2】

表 L. 1: 一般手順 L を用いて (R)-1-(ヒペリジン-3-イル)-6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ヒラジン
(実施例番号 1. 1. 1) から製造した実施例

加ホニ酸	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
3, 3, 3-トリフルオロメタン酸	(R)-1-(3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ヒラジン-1-イル)ヒペリジン-1-イル)-3, 3, 3-トリフルオロメタン-1-オン	L. 1. 2	1. 53 (a)	353
1-シアノメチルメチル加ホニ酸	(R)-1-(3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ヒラジン-1-イル)ヒペリジン-1-カルボニル)シロメチル	L. 1. 3	1. 48 (a)	336
(R)-2-オキソチアジン-4-カルボニル酸	(R)-4-(R)-3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ヒラジン-1-イル)ヒペリジン-1-カルボニル)チアジン-2-オン	L. 1. 4	1. 33 (a)	372
4-シアノ安息香酸	(R)-4-(3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ヒラジン-1-イル)ヒペリジン-1-カルボニル)ベンゾニトリル	L. 1. 5	1. 53 (a)	372

10

20

【0 5 7 5】

【表 1 3】

表 L. 2: 一般手順 L を用いて シス-3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ヒラジン-1-イル)シロヘキサミン酢
酸塩 (製造番号 3 および シス-3-(tert-ブトキシカルボニル)シロヘキサミン酢 [AMRI] から A:F を用いて製
造) から製造した実施例

加ホニ酸	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-シアノ酢酸	N-(シス-3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ヒラジン-1-イル)シロヘキシル)-2-シアノアセトアミド	L. 2. 1	1. 40 (a)	324
酢酸	N-(シス-3-(6H-ヒロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ヒラジン-1-イル)シロヘキシル)アセトアミド	L. 2. 2	1. 32 (a)	299

30

40

【0 5 7 6】

【表 1 4】

表 L. 3: 一般手順 L を用いて 2-シア/酢酸から製造した追加の実施例

アミン	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(S)-1-(L-ペリジンを3-イル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン (実 施例番号 I. 1. 3)	(S)-3-(3-(6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-1-イル) L-ペリ ジンを1-イル)-3-オキソプロパノニトリル	L. 3. 1	1. 34 (a)	310
1-(4-メチル-L-ペリジンを3-イル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン (実 施例番号 J. 1. 2)	3-(4-メチル-3-(6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-1-イル) L-ペリ ジンを1-イル)-3-オキソプロパノニトリル	L. 3. 2	1. 42 (a)	342
シス-3-(6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-1-イル) シクロブタンアミン (実施例 番号 J. 1. 4)	N-(シス-3-(6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-1-イル) シクロブチ ル)-2-シアノアセトアミド	L. 3. 3	1. 23 (a)	296
トランス-3-(6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-1-イル) シクロブタンアミン塩酸塩 (実 施例番号 I. 1. 4)	N-(トランス-3-(6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-1-イル) シクロブチ ル)-2-シアノアセトアミド	L. 3. 4	1. 05 (a)	296
(R)-1-(L-ロジンを3-イル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン塩 酸塩 (実施例番号 I. 1. 5)	(R)-3-(3-(6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-1-イル) L-ロジ ンを1-イル)-3-オキソプロパノニトリル	L. 3. 5	1. 00 (a)	296
(S)-1-(L-ロジンを3-イル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン塩 酸塩 (実施例番号 I. 1. 7)	(S)-3-(3-(6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-1-イル) L-ロジ ンを1-イル)-3-オキソプロパノニトリル	L. 3. 6	1. 19 (a)	296
(R)-1-(L-ペリジンを3-イル)-6H-イミダゾ [1, 5-a] ピロ [2, 3-e] ピリジン (実施例番号 13段階 F および (R)-1-(tert-ブトキカルボニ ル) L-ペリジン-3-カルボン酸、HATU および TEA か ら L-ペリル-試薬を用いる AA; H; 4N HCl / 1, 4- ジオキサンを用いる I を用いて製造)	(R)-1-(3-(6H-イミダゾ [1, 5-a] ピロ [2, 3-e] ピリジン -1-イル) L-ペリジン-1-カルボニル) シ クロブタンカルボニトリル	L. 3. 7	1. 61 (a)	335
2-(6H-イミダゾ [1, 5-a] ピロ [2, 3-e] ピリジン -1-イル) エタンアミン塩酸塩 (実施例番号 I. 1. 8)	N-(2-(6H-イミダゾ [1, 5-a] ピロ [2, 3-e] ピリジン-1-イル) エチル)-1-シアノクロプロパンカルボキ シド	L. 3. 8	1. 39 (a)	295
1-(5-メチル-L-ペリジンを3-イル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン塩 酸塩 (実施例番号 I. 1. 10)	3-(3-メチル-5-(6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-1-イル) L-ペリ ジンを1-イル)-3-オキソプロパノニトリル	L. 3. 9	1. 52 (a)	324

10

20

30

40

アミン	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
1-(4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ [1,5-a]ピロ[2,3-e]ピリジン塩酸塩(実施 例番号13段階K)	3-(3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロ [2,3-e]ピリジン-1-イル)-4-メ チルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロ パノニトリル	L. 3. 10	1. 42 (a)	323

【 0 5 7 7 】

【表 15】

表 L. 4: 一般手順 L を用いて 1-シアシクロプロパンカルボキシル酸から製造した実施例

アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
((1R, 3R)-3-(6H-ピロリジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロプロパンカルボキシル酸塩 (実施例番号 F. 1. 1)	N-((1R, 3R)-3-(6H-ピロリジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロプロパンカルボキシル酸塩	L. 4. 1	1. 56 (a)	350
1-(4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-ピロリジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロプロパンカルボキシル酸塩 (実施例番号 I. 1. 6)	1-((3S, 4S)-4-メチル-3-(6H-ピロリジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキシル酸塩	L. 4. 2	1. 61 (a)	350
1-(4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-ピロリジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロプロパンカルボキシル酸塩 (実施例番号 I. 1. 6)	1-((3R, 4R)-4-メチル-3-(6H-ピロリジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキシル酸塩	L. 4. 3	1. 61 (a)	350
1-(4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-ピロリジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロプロパンカルボキシル酸塩 (実施例番号 I. 1. 6)	1-((3S, 4R)-4-メチル-3-(6H-ピロリジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキシル酸塩	L. 4. 4	1. 61 (a)	350
1-(4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-ピロリジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロプロパンカルボキシル酸塩 (実施例番号 I. 1. 6)	1-((3R, 4S)-4-メチル-3-(6H-ピロリジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキシル酸塩	L. 4. 5	1. 61 (a)	350
8-((3S, 4S)-4-メチルピペリジン-3-イル)-3H-イミダゾール[1,2-a]ピリジン-2-イル)および 8-((3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル)-3H-イミダゾール[1,2-a]ピリジン-2-イル) (製造番号 19 から H を用いて製造)	3-((3S, 4S)-3-(3H-イミダゾール[1,2-a]ピリジン-8-イル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパン-2-イル)および 3-((3R, 4R)-3-(3H-イミダゾール[1,2-a]ピリジン-8-イル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパン-2-イル)	L. 4. 6	1. 35 (a)	323
1-(2-メチルピペリジン-3-イル)-6H-ピロリジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロプロパンカルボキシル酸塩 (実施例番号 I. 1. 9)	1-(2-メチル-3-(6H-ピロリジン-2-イル)トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)ピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキシル酸塩	L. 4. 7	1. 57 (a)	350

【 0 5 7 8 】

【表 16】

表 L. 5: 一般手順 L を用いてトランス-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキサンアミン酢酸塩(実施例番号 F. 1. 2) から製造した実施例

加ポン酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-シア/酢酸	N-(トランス-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキシル)-2-シア/アセトアミド	L. 5. 1	1. 42 (a)	324
酢酸	N-(トランス-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキシル)アセトアミド	L. 5. 2	1. 33 (a)	299

10

【0579】

【表 17】

表 L. 6: 一般手順 L を用いて (R)-1-(1-メチル-ピラジン-2-イル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン塩酸塩(製造番号 9 および製造番号 16 から A; TEA を用いる C; H₂N Cl/1,4-ジオキサンを用いる I を用いて製造) から製造した実施例

加ポン酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
2-シア/酢酸	(R)-3-(4-メチル-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピラジン-1-イル)-3-オキソプロパノニトリル	L. 6. 1	1. 30 (a)	325

20

【0580】

一般手順 M: アミンおよびカルバモイルクロライドからの尿素化合物の形成

有機溶媒 (THF または 1, 4-ジオキサン、好ましくは THF など) 中のアミンまたはアミン塩 (1 当量) の入ったフラスコに、塩基 (DIEA または TEA、好ましくは TEA (3 から 5 当量、好ましくは 3 当量) など) を加え、環境温度で約 0 から 30 分 (好ましくは約 5 分) 攪拌し、カルバモイルクロライド (0.5 から 2 当量、好ましくは 0.75 当量) を加える。混合物を約 0 から 90 °C (好ましくは約 60 から 65 °C) で約 2 から 24 時間 (好ましくは約 16 時間) 攪拌する。反応混合物を環境温度に到達させる。適宜に、有機溶媒を減圧下に除去する。粗取得物を、有機溶媒 (EtOAc または DCM など) と水、塩基水溶液 (飽和 NaHCO₃ 水溶液など) またはブラインとの間で分配することができる。層を分離し、適宜に有機層を水、塩基水溶液 (飽和 NaHCO₃ 水溶液など) および/またはブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して標的化合物を得る。適宜に、粗取得物を沈澱結晶化または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕またはクロマトグラフィーによって精製して標的化合物を得る。

30

40

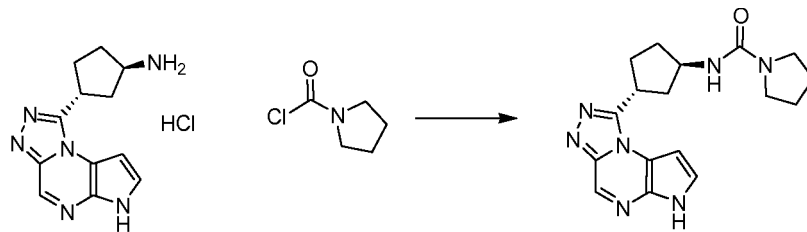
【0581】

一般手順 M の例示

実施例番号 M. 1. 1: N-((1R, 3R)-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ピロリジン-1-カルボキサミド

【0582】

【化 1 7 4】



【0 5 8 3】

丸底フラスコに、THF（5.7 mL）中の（1R, 3R）-3-（6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジニン-1-イル）シクロペンタンアミン塩酸塩（0.150 g、0.62 mmol、実施例番号D. 1. 4）およびTEA（0.26 mL、1.9 mmol）を入れた。反応混合物を環境温度で約5分間攪拌してから、ピロリジン-1-カルボニルクロライド（0.052 mL、0.46 mmol）を加えた。反応液を約60℃で約16時間加熱し、冷却して環境温度とし、減圧下に濃縮した。粗生成物をDCM（40 mL）に溶かし、飽和NaHCO₃水溶液（20 mL）、ブライン（20 mL）で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。取得物をRP-HPLC（表2、方法i）によって精製した。適切な分画を合わせ、減圧下に溶媒をほぼ除去し、固体を濾過し、凍結乾燥させて、N-（（1R, 3R）-3-（6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジニン-1-イル）シクロペンチル）ピロリジン-1-カルボキサミド（0.018 g、8%）を得た。LC/MS（表2、方法a）R_t=1.40分；MS m/z 340（M+H）⁺。

【0 5 8 4】

【表 1 8】

表M.1：一般手順Mを用いてピロリジン-1-カルボニルクロライドから製造した実施例

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2、方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(R)-1-((1R,3R)-3-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-1-yl)cyclopentyl)pyrrolidine hydrochloride (実施例番号I.1.1)	(R)-3-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-1-yl)cyclopentyl (1R,3R)-pyrrolidine methanone	M.1.2	1.44(a)	340
(1S,3R)-3-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-1-yl)cyclopentylamine hydrochloride (実施例番号6段階C)	N-((1S,3R)-3-(6H-pyrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-1-yl)cyclopentyl)pyrrolidine-1-carboxamide	M.1.3	1.47(a)	340

【0 5 8 5】

一般手順N：アミンからのスルホンアミドの形成

アミンまたはアミン塩（好ましくは1当量）のTHF、DCMまたはDMFなどの溶媒（好ましくはDMF）中の混合物または溶液（好ましくは溶液）に、TEAまたはDIEAなどの有機塩基（1から10当量、好ましくは2から4当量）または飽和NaHCO₃水溶液（5から20当量、好ましくは5から10当量）などの塩基水溶液（好ましくは有機塩基）およびスルホニルクロライド（0.85から3当量、好ましくは1から1.5当量）を加える。反応液を-10から80℃（好ましくは環境温度）で約0.5から72時間（好ましくは約1から2時間）攪拌する。適宜に、追加の塩基（1から10当量）および/またはスルホニルクロライド（0.4から2当量）を、反応時間のいずれかの時点で加えることができる。下記の方法のいずれかを用いて、反応の後処理を行う。方法1：反応液を水で希釈し、DCMまたはEtOAcなどの有機溶媒で抽出する。適宜に、合わせ

た有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、濾過または傾斜法で分離し、減圧下に濃縮する。方法2：粗反応混合物を、直接または最初に減圧下での混合物の濃縮を行ったりまたは行わずに MeOH または DMF などの有機溶媒または 50mM NH_4OAc などの緩衝水溶液を加えた後に分取 HPLC によって精製する。方法3：反応液を DCM または EtOAc などの有機溶媒で希釈し、水および／またはブラインで洗浄する。適宜に、有機層を無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、濾過または傾斜法で分離し、減圧下に濃縮する。方法4：反応液を水で希釈し、得られた固体を真空濾過によって回収する。いずれの場合も、適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによって精製して標的化合物を得る。

10

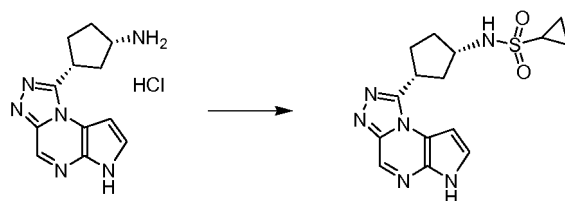
【0586】

一般手順Nの例示

実施例番号N. 1. 1：N-((1S, 3R)-3-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジーン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド

【0587】

【化175】



20

【0588】

((1S, 3R)-3-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジーン-1-イル)シクロペンタンアミン塩酸塩(0.300g、0.952mmol、実施例番号6、段階C)の DMF (9mL)中混合物に、 TEA (0.462mL、3.33mmol)およびシクロプロパンスルホニクロライド(0.097mL、0.95mmol)を加えた。環境温度で約1.5時間後、反応液を水(10mL)で希釈し、 DCM で抽出した(15mLで3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物に、 MeOH (約50mL)を加え、少量の不溶物(<0.01g)を濾過によって除去した。シリカゲル(2g)を濾液に加え、混合物を減圧下に濃縮した。混合物を、 $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 990:9:1から980:18:2の段階的勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製してオフホワイト固体を得て、それを真空乾燥機で約70℃にて乾燥させた。固体を熱 MeOH に溶かし、熱濾過して粒子を除去し、冷却下に濾液を超音波処理して微細懸濁液を得て、それを減圧下に濃縮し、真空乾燥機で約100℃にて乾燥させて、N-((1S, 3R)-3-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジーン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(0.21g、64%)を得た。 LC/MS (表2、方法a) $R_t = 1.51$ 分; $\text{MS } m/z : 347$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

30

40

【0589】

【表 19】

表 N. 1: 一般手順 N を用いてシクロピロリジンから製造した実施例

アミン	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
(R)-1-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピラジン-3-アミン (製造番号9および製造番号10から U;V;Hを用いて製造)	(R)-N-(1-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピラジン -3-イル)シクロピロリジン-2-アミン	N. 1. 2	1. 42 (a)	348
トランス-4-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキサミン塩 酸塩(実施例番号D. 1. 3)	N-(トランス-4-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキシル) シクロピロリジン-2-アミン	N. 1. 3	1. 24 (a)	361
シス-4-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキサミン塩 酸塩(実施例番号D. 1. 3)	N-(シス-4-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキシル) シクロピロリジン-2-アミン	N. 1. 4	1. 54 (a)	361
(1R,3S)-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタミン 塩酸塩(実施例番号D. 1. 2)	N-(((1R,3S)-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル) シクロピロリジン-2-アミン	N. 1. 5	1. 20 (a)	347
(1R,3R)-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタミン 塩酸塩(実施例番号D. 1. 4)	N-(((1R,3R)-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル) シクロピロリジン-2-アミン	N. 1. 6	1. 48 (a)	347
(1S,3S)-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタミン 塩酸塩(実施例番号I. 1. 2)	N-(((1S,3S)-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル) シクロピロリジン-2-アミン	N. 1. 7	1. 11 (d)	347
トランス-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキサミン酢 酸塩(実施例番号F. 1. 2)	N-(トランス-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロヘキシル) シクロピロリジン-2-アミン	N. 1. 8	1. 34 (a)	361
(R)-1-(ピラジン-3-イル)-6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン塩酸塩(実施例番号I. 1. 1)	(R)-1-(1-(シクロピロリジン-4-メチルピラジン-3-イル)-6H-ピロリジン [2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン	N. 1. 9	1. 51 (a)	347
1-(4-メチルピラジン-3-イル)-6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン(実施例番号J. 1. 2)	1-(1-(シクロピロリジン-4-メチルピラジン-3-イル)-6H-ピロリジン [2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン	N. 1. 10	1. 62 (a)	361
シス-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタミン(実施 例番号J. 1. 4)	N-(シス-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル	N. 1. 11	1. 43 (a)	333

10

20

30

40

	) シクロフﾟロハﾟﾝスルホニアミド			
トランス-3-(6H-ヒﾟロロジﾝ-3-イル)-6H-ヒﾟロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾﾟロ [4, 3-a] ヒﾟラジﾝ-1-イル) シクロフﾟロ タナミン塩酸塩 (実施例番号 I. 1. 4)	N-((トランス-3-(6H-ヒﾟロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾﾟロ [4, 3-a] ヒﾟラジﾝ-1-イル) シクロフﾟロ) シクロフﾟロハﾟﾝスルホニアミド	N. 1. 12	1. 25 (a)	333
(R)-1-(ヒﾟロロジﾝ-3-イル)-6H-ヒﾟロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾﾟロ [4, 3-a] ヒﾟラジﾝ 塩酸塩 (実施例番号 I. 1. 5)	(R)-1-(1-(シクロフﾟロヒﾟル スルホニル) ヒﾟロロジ ン-3-イル)-6H-ヒﾟロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾﾟロ [4, 3-a] ヒﾟラジﾝ	N. 1. 13	1. 37 (a)	333
((1R, 3R)-3-(6H-ヒﾟロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾﾟロ [4, 3-a] ヒﾟラジﾝ-1-イル) シクロヘンチ ル) マナミン塩酸塩 (実施例番号 F. 1. 1)	N-(((1R, 3R)-3-(6H-ヒﾟロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾﾟロ [4, 3-a] ヒﾟラジﾝ-1-イル) シクロヘンチ ル) メチル) シクロフﾟロハﾟﾝスルホニアミド	N. 1. 14	1. 59 (a)	361
(S)-1-(ヒﾟロロジﾝ-3-イル)-6H-ヒﾟロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾﾟロ [4, 3-a] ヒﾟラジ ン塩酸塩 (実施例番号 I. 1. 7)	(S)-1-(1-(シクロフﾟロヒﾟル スルホニル) ヒﾟロロジ ン-3-イル)-6H-ヒﾟロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾﾟロ [4, 3-a] ヒﾟラジﾝ	N. 1. 15	1. 49 (a)	333
(1S, 3R, 4R)-4-エチル-3-メチル-3-(6H-ヒﾟロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾﾟロ [4, 3-a] ヒﾟラジ ン-1-イル) シクロヘンタナミンおよび (1R, 3S, 4S)-4-エチル-3-メチル-3-(6H-ヒﾟロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾﾟロ [4, 3-a] ヒﾟラジ ン-1-イル) シクロヘンタナミン (製造番号9および 製造番号12, HATU および TEA から A; TEA を用いる F を用いて製造)	N-(((1S, 3R, 4R)-4-エチル-3-メチ ル-3-(6H-ヒﾟロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾﾟロ [4, 3-a] ヒﾟラジ ン-1-イル) シクロヘンチ ル) シクロフﾟロハﾟﾝスルホニアミド および N-(((1R, 3S, 4S)-4-エチ ル-3-メチル-3-(6H-ヒﾟロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾﾟロ [4, 3-a] ヒﾟラジﾝ-1-イル) シクロヘンチ ル) シクロフﾟロハﾟﾝスルホニアミド	N. 1. 16	1. 68 (a)	389
(R)-1-(1-メチルヒﾟラジﾝ-2-イル)-6H-ヒﾟロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾﾟロ [4, 3-a] ヒﾟラジ ン塩酸塩 (製造番号9および製造番号16 、HATU、TEA から A; TEA を用いる C; H; 4N HCl/1, 4-ジメチルを用いる I を用いて製 造)	(R)-1-(4-(シクロフﾟロヒﾟル スルホニル) -1-メチルヒﾟラジ ン-2-イル)-6H-ヒﾟロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾﾟロ [4, 3-a] ヒﾟラジﾝ	N. 1. 17	1. 55 (a)	362
(S)-1-(ヒﾟラジﾝ-3-イル)-6H-ヒﾟロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾﾟロ [4, 3-a] ヒﾟラジ ン (実施例番号 I. 1. 3)	(S)-1-(1-(シクロフﾟロヒﾟル スルホニル) ヒﾟラジ ン-3-イル)-6H-ヒﾟロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾﾟロ [4, 3-a] ヒﾟラジﾝ	N. 1. 18	1. 57 (a)	347

【表 20】

表 N. 2: 一般手順 N を用いて (1S, 3R)-3-(6H-ヒ° □□ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° □ [4, 3-a] ヒ° ラジ° ン-1-イル) シクロヘ° ンアミン塩酸塩 (実施例番号 6 段階 C) から製造した実施例

スルホニクロライド°	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、方 法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
シクロ° タンズルホニクロライド° [Hande]	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° □□ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° □ [4, 3-a] ヒ° ラジ° ン-1-イル) シクロヘ° ンチル) シクロ° タンズルホニアミト°	N. 2. 1	1. 68 (a)	361
シクロヘ° ンタンズルホニクロライド°	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° □□ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° □ [4, 3-a] ヒ° ラジ° ン-1-イル) シクロヘ° ンチル) シクロヘ° ンタンズルホニアミト°	N. 2. 2	1. 65 (a)	375
4-(トリフルオロメチル) ベ° ンゼ° ン-1-スルホニクロライド° [Lancaster]	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° □□ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° □ [4, 3-a] ヒ° ラジ° ン-1-イル) シクロヘ° ンチル)-4-(トリフルオロメチル) ベ° ンゼ° ンスルホニアミト°	N. 2. 3	1. 95 (a)	451
3-トリフルオロメチル) ベ° ンゼ° ン-1-スルホニクロライド°	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° □□ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° □ [4, 3-a] ヒ° ラジ° ン-1-イル) シクロヘ° ンチル)-3-(トリフルオロメチル) ベ° ンゼ° ンスルホニアミト°	N. 2. 4	1. 93 (a)	451
4-クロロベ° ンゼ° ンスルホニクロライド°	N-((1S, 3R)-1-(6H-ヒ° □□ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° □ [4, 3-a] ヒ° ラジ° ン-1-イル) シクロヘ° ンチル)-4-クロロベ° ンゼ° ンスルホニアミト°	N. 2. 5	1. 88 (a)	417
3-クロロベ° ンゼ° ンスルホニクロライド°	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° □□ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° □ [4, 3-a] ヒ° ラジ° ン-1-イル) シクロヘ° ンチル)-3-クロロベ° ンゼ° ンスルホニアミト°	N. 2. 6	1. 85 (a)	417
ベ° ンゼ° ンスルホニクロライド°	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° □□ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° □ [4, 3-a] ヒ° ラジ° ン-1-イル) シクロヘ° ンチル) ベ° ンゼ° ンスルホニアミト°	N. 2. 7	1. 71 (a)	383
シクロヘキサンスルホニクロライド°	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° □□ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° □ [4, 3-a] ヒ° ラジ° ン-1-イル) シクロヘ° ンチル) シクロヘキサンスルホニアミト°	N. 2. 8	1. 28 (d)	389
4-シアノベ° ンゼ° ン-1-スルホニクロライド° [Maybridge]	N-((1S, 3R)-3-(6H-ヒ° □□ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾ° □ [4, 3-a] ヒ° ラジ° ン-1-イル) シクロヘ° ンチル)-4-シアノベ° ンゼ° ンスルホニアミト°	N. 2. 9	1. 78 (a)	408

10

20

30

40

3-シアノベンゼン-1-スルホニクロライド [Maybridge]	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチ ル)-3-シアノベンゼン)スルホンアミド	N. 2. 10	1. 74 (a)	408
3-クロロ-4-フルオロベンゼン-1-スルホニクロライド [Lancaster]	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチ ル)-3-クロロ-4-フルオロベンゼン)スルホンア ミド	N. 2. 11	1. 91 (a)	435

10

【0591】

【表21】

表N. 3: 一般手順Nを用いて(S)-1-(ピペリジン-3-イル)-6H-ピロ[2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン塩
酸塩(製造番号3 および(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸、EDC・HCl および TEA
からA;C;H およびIを用いて製造)から製造した実施例

スルホニクロライド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
プロパニ-1-スルホニクロライド	(S)-1-(1-(プロピルカルボニル)ピペリ ジン-3-イル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン	N. 3. 1	1. 61 (a)	349
ベンゼンスルホニクロライド	(S)-1-(1-(フェニルカルボニル)ピペリ ジン-3-イル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン	N. 3. 2	1. 76 (a)	383
4-シアノベンゼン-1-スルホニクロライド	(S)-4-(3-(6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン-1-イル)ピペリ ジン-1-イル)カルボニルベンゾニトリル	N. 3. 3	1. 78 (a)	408
エタンスルホニクロライド	(S)-1-(1-(エチルカルボニル)ピペリ ジン-3-イル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン	N. 3. 4	1. 49 (a)	335
メタンスルホニクロライド	(S)-1-(1-(メチルカルボニル)ピペリ ジン-3-イル)-6H-ピロ [2, 3-e] [1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン	N. 3. 5	1. 43 (a)	321

20

30

40

【0592】

【表 2 2】

表 N. 4: 一般手順 N を用いてシス-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘキサンミン塩酸塩 (実施例番号 F. 1. 3) から製造した実施例

スルホンクロライド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
シクロヘキサンスルホンクロライド	N-(シス-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)シクロヘキサンスルホンアミド	N. 4. 1	1. 45 (a)	361
ベンゼンスルホンクロライド	N-(シス-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)ベンゼンスルホンアミド	N. 4. 2	1. 68 (a)	397
4-シアベンゼン-1-スルホンクロライド	N-(シス-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)-4-シアベンゼンスルホンアミド	N. 4. 3	1. 70 (a)	422
エタンスルホンクロライド	N-(シス-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)エタンスルホンアミド	N. 4. 4	1. 47 (a)	349
プロパン-1-スルホンクロライド	N-(シス-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)プロパン-1-スルホンアミド	N. 4. 5	1. 51 (a)	363
メタンスルホンクロライド	N-(シス-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘキシル)メタンスルホンアミド	N. 4. 6	1. 41 (a)	335

【0 5 9 3】

【表 2 3】

表 N. 5: 一般手順 N を用いてシス-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロブタンミン (実施例番号 J. 1. 4) から製造した実施例

スルホンクロライド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-シアベンゼン-1-スルホンクロライド [Maybridge]	N-((1S, 3S)-3-(6H-ピロリジン[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロブチル)-4-シアベンゼンスルホンアミド	N. 5. 1	1. 76 (a)	394

【0 5 9 4】

一般手順 O: アミンによるアリールまたはヘテロアリールハライドの置換

マイクロ波容器に、アミンまたはアミン塩 (好ましくは 1 当量)、アリールまたはヘテロアリールハライド (1 から 10 当量、好ましくは 1.5 当量)、MeCN、n-PrOH、n-BuOH、トルエン、DMSO または EtOH (好ましくは EtOH) などの溶媒および K₂CO₃、Na₂CO₃、TEA または DIEA、好ましくは TEA または DIEA などの塩基 (1 から 5 当量、好ましくは 2 から 4 当量) を加える。反応混合物につ

いて、約100から200℃（好ましくは約130から150℃）でのマイクロ波加熱を約0.5から8時間（好ましくは約1から2時間）行う。TLC、LC/MSまたはHPLCによるモニタリングで反応の進行が完結していなかった場合、反応液について、適宜に追加のアリールまたはヘテロアリールハライド（1から10当量、好ましくは1.5当量）および／または K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、TEAまたはDIEA、好ましくはTEAまたはDIEAなどの塩基（1から5当量、好ましくは2から4当量）を加えて、マイクロ波約120から200℃（好ましくは約130から150℃）でのマイクロ波処理を再度、さらに約1から8時間（好ましくは約1から2時間）行うことができる。反応がそれ以上進行しなくなるまで、このプロセスを繰り返す。冷却して環境温度とした後、下記の方法のいずれかを用いて、反応の後処理を行う。方法1：反応液を減圧下に濃縮する。方法2：沈澱を含む反応混合物を濾過して標的化合物を回収し、 Et_2O 、DCMおよび／または石油エーテルなどの有機溶媒または複数溶媒で洗浄することができる。方法3：反応混合物をMeOHなどの有機溶媒で希釈し、シリカゲルを加え、混合物を減圧下に濃縮して、クロマトグラフィーによる分離の準備を行う。方法4：反応混合物を減圧下に濃縮してから、 $EtOAc$ またはDCMなどの有機溶媒を加え、適宜に水および／またはブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 または $MgSO_4$ で脱水し、濾過または傾斜法で分離し、減圧下に濃縮する。方法5： $EtOAc$ またはDCMなどの有機溶媒を加え、水またはブラインを適宜に添加し、層を分離する。適宜に、追加の $EtOAc$ またはDCMなどの有機溶媒で水層を抽出する。適宜に、合わせた有機層をブラインまたは水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ または Na_2SO_4 で脱水し、濾過または傾斜法で分離し、減圧下に濃縮する。いずれの場合も、適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによって精製して標的化合物を得る。

10

20

【0595】

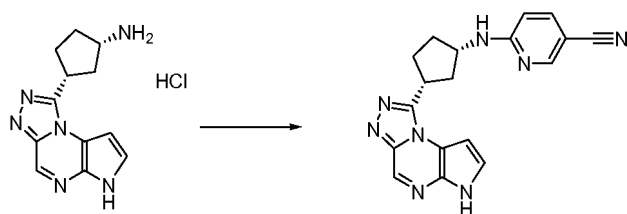
一般手順Oの例示

実施例番号O. 1. 1-(6-((1S, 3R)-3-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ニコチノニトリル

【0596】

【化176】

30



【0597】

マイクロ波容器に、(1S, 3R)-3-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタンアミン塩酸塩(0.0979g、0.311mmol、実施例番号6、段階C)、 $EtOH$ (2mL)、6-クロロニコチノニトリル(0.057g、0.41mmol)およびTEA(0.130mL、0.932mmol)を加えた。反応混合物をCEM(商標名)マイクロ波装置中に約130℃で約1時間(最大圧力250psi、最大傾斜5分、最大電力300ワット)加熱した。冷却して環境温度とした後、反応液を減圧下に濃縮し、DCM/MeOH/ Et_2NH (970:27:3)で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、6-((1S, 3R)-3-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ニコチノニトリル(0.027g、25%)を得た。LC/MS(表2、方法a) R_t = 1.24分; MS m/z: 345 (M+H)⁺。

40

【0598】

50

【表 2 4】

表 0.1: 一般手順 0 を用いて (1S, 3R)-3-(6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘキサミン塩酸塩 (実施例番号 6 段階 C) から製造した実施例

アリールまたはヘテロアリールハライド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、方 法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-クロロピリジン-3-カルボニトリル (Ark Pharm)	6-((1S, 3R)-3-(6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘキサミノ)-ピリジン-3-カルボニトリル	0.1.2	1.56 (a)	346
4-フルオロベンゾニトリル	4-((1S, 3R)-3-(6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘキサミノ)-ベンゾニトリル	0.1.3	1.79 (a)	344
2-クロロキナザリン	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘキサミノ)キナザリン-2-アミン	0.1.4	1.72 (a)	371
2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン	N-((1S, 3R)-3-(6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘキサミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン	0.1.5	1.98 (a)	388
6-クロロ-5-フルオロニコチニトリル	6-((1S, 3R)-3-(6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘキサミノ)-5-フルオロニコチニトリル	0.1.6	1.88 (a)	363
6-クロロ-5-メチルニコチニトリル	6-((1S, 3R)-3-(6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロヘキサミノ)-5-メチルニコチニトリル	0.1.7	1.78 (a)	359

【0599】

【表 2 5】

表 0.2: 一般手順 0 を用いて (S)-1-(ピペリジン-3-イル)-6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン塩酸塩(実施例番号 1.1.1) およびヘテロアリールハライド から製造した実施例

アリールまたはヘテロアリールハライド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2.方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-クロロニコチノトリル	(R)-6-(3-(6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノトリル	0.2.1	1.76 (a)	345
6-クロロピリダジン-3-カルボニトリル[Ark Pharm]	(R)-6-(3-(6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル	0.2.2	1.57 (a)	346
2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン	(R)-1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)-6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン	0.2.3	2.04 (a)	388

【0600】

【表 2 6】

表 0.3 一般手順 0 を用いて (1R,3R)-3-(6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンタミン塩酸塩(実施例番号 D.1.4) から製造した実施例

アリールまたはヘテロアリールハライド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2.方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-クロロニコチノトリル	6-((1R,3R)-3-(6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンタミルアミノ)ニコチノトリル	0.3.1	1.65 (a)	345
6-クロロピリダジン-3-カルボニトリル	6-((1R,3R)-3-(6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンタミルアミノ)ピリダジン-3-カルボニトリル	0.3.2	1.53 (a)	346
4-フルオロベンゾニトリル	4-((1R,3R)-3-(6H-ピロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンタミルアミノ)ベンゾニトリル	0.3.3	1.81 (a)	344

【0601】

【表 2 7】

表0.4一般手順0を用いてス-3-(6H-ヒ°□□[2,3-e][1,2,4]トリアゾ°□[4,3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロヘキサンアミン塩酸塩(実施例番号F.1.3)から製造した実施例

ヘテロアリールハライド°	生成物	実施例番号	R _t 分(表2、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺
2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ヒ°ラジ°ン	N-(ス-1-(6H-ヒ°□□[2,3-e][1,2,4]トリアゾ°□[4,3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロヘキシル)-5-(トリフルオロメチル)ヒ°ラジ°ン-2-アミン	0.4.1	1.66(a)	402

10

【0602】

【表 2 8】

表 0.5:一般手順 0 を用いて 4-(6-トシル-6H-ヒ°□□[2,3-e][1,2,4]トリアゾ°□[4,3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)ヒ°シクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(製造番号 9、4-(tert-ブ°トキシカルボ°ニルアミノ)ヒ°シクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボ°ン酸[Prime Organics]、HATUおよびTEAからA;TEAを用いるC;および4NHCl/1、4-ジ°オキサンを用いるIを用いて製造)およびヘテロアリールハライド°から製造した実施例

ヘテロアリールハライド°	生成物	実施例番号	R _t 分(表2、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺
6-フルオロニコチノニトリル[Matrix]	6-(4-(6H-ヒ°□□[2,3-e][1,2,4]トリアゾ°□[4,3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)ヒ°シクロ[2.2.2]オクタン-1-イルアミノ)ニコチノニトリル	0.5.1	1.48(a)	385

20

【0603】

【表 2 9】

表0.6:一般手順0を用いて(1S,3R)-3-(6-トシル-6H-ヒ°□□[2,3-e][1,2,4]トリアゾ°□[4,3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロヘキサンアミン塩酸塩(TEAを用いる製造番号A.1からC;4NHCl/1、4-ジ°オキサンを用いるIを用いて製造)から製造した実施例

アリールまたはヘテロアリールハライド°	生成物	実施例番号	R _t 分(表2、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺
6-フルオロ-4-メチルニコチノニトリル(製造番号23からHHを用いて製造)	6-((1S,3R)-3-(6H-ヒ°□□[2,3-e][1,2,4]トリアゾ°□[4,3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロヘキシルアミノ)-4-メチルニコチノニトリル	0.6.1	1.81(a)	359

30

40

【0604】

【表 3 0】

表 0.7: 一般手順 0 を用いて (1R, 4S)-3, 3-ジメチル-4-(6H-ピロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シロペンタミン塩酸塩および (1S, 4R)-3, 3-ジメチル-4-(6H-ピロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シロペンタミン塩酸塩 (製造番号 25 および N, N-ジベンジルアミンから EE:MeOH を用いる Y, FF, P; LiOH を用いる GG; HATU および TEA を用いる製造番号 9 から A; TEA を用いる C; 4NHCl/1, 4-ジメチルを用いる H, I を用いて製造) から製造した実施例

アリールまたはヘテロアリールハライド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
5-クロロピラジン-2-カルボニトリル	(1R, 4S)-3, 3-ジメチル-4-(6H-ピロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シロペンタミンおよび (1S, 4R)-3, 3-ジメチル-4-(6H-ピロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シロペンタミン	0.7.1	0.92 (d)	271

10

【0605】

【表 3 1】

表 0.8: 一般手順 0 を用いて (R)-1-(1-メチル-2-ピラジン-6H-ピロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン塩酸塩 (製造番号 9 および製造番号 16 から A; C, H, I を用いて製造) から製造した実施例

ヘテロアリールハライド	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
6-クロロニコチノニトリル	(R)-6-(4-メチル-3-(6H-ピロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ニコチノニトリル	0.8.1	1.70 (a)	360

20

30

【0606】

一般手順 O. 1: アミンによるアリールまたはヘテロアリールハライドの置換 (加熱条件下)

丸底フラスコに、アミンまたはアミン塩 (好ましくは 1 当量)、アリールまたはヘテロアリールハライド (1 から 10 当量、好ましくは 1.5 当量)、MeCN、トルエン、DMSO、EtOH または DMF (好ましくは DMF) などの溶媒および K₂CO₃、Na₂CO₃、TEA または DIEA、好ましくは TEA または K₂CO₃ などの塩基 (1 から 5 当量、好ましくは 2 から 4 当量) の混合物を入れる。反応混合物を約 40 から 220 °C (好ましくは約 65 °C) で約 0.5 から 16 時間 (好ましくは約 8.5 時間) 加熱する。TLC、LC/MS または HPLC によるモニタリングで反応の進行が完結していなかった場合、反応液について約 40 から 220 °C (好ましくは約 65 °C) での再加熱をさらに約 1 から 12 時間 (好ましくは約 1 から 2 時間) 行うことができ、適宜に追加のアリールまたはヘテロアリールハライド (1 から 10 当量、好ましくは 1.5 当量) および/または K₂CO₃、Na₂CO₃、TEA または DIEA、好ましくは TEA または K₂CO₃ などの塩基 (1 から 5 当量、好ましくは 2 から 4 当量) を加える。反応がそれ以上進行しなくなるまで、このプロセスを繰り返す。冷却して環境温度とした後、反応混合物について下記の方法のいずれかを行う。方法 1: 反応液を減圧下に濃縮して乾固させる。方法 2: 沈澱を含む反応混合物を濾過して標的化合物を回収することができ、その際に適宜

40

50

に Et_2O 、 DCM および／または石油エーテルなどの有機溶媒または複数溶媒による洗浄を行う。方法 3：反応混合物を有機溶媒 (MeOH など) で希釈し、シリカゲルを加え、混合物を減圧下に濃縮して、クロマトグラフィーによる分離の準備を行う。方法 4：反応混合物を減圧下に濃縮してから、 EtOAc または DCM などの有機溶媒を加え、次に適宜に水および／またはブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、濾過または傾斜法で分離し、減圧下に濃縮する。方法 5：適宜に水またはブラインを加えて、 EtOAc または DCM などの有機溶媒を加え、層を分離する。次に、適宜に水層を追加の EtOAc または DCM などの有機溶媒で抽出する。適宜に、合わせた有機層をブラインまたは水で洗浄し、無水 MgSO_4 または Na_2SO_4 で脱水し、濾過または傾斜法で分離し、減圧下に濃縮する。いずれの場合も、適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、

10

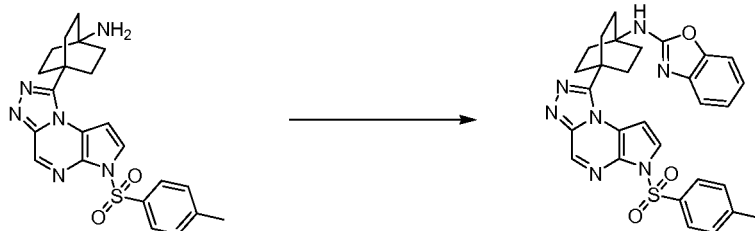
【0607】

一般手順 O. 1 の例示

製造番号 O. 1. 1: N-(4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン

【0608】

【化177】



20

【0609】

ナシ型フラスコに、 DMF (5.0 mL) 中の 4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン (0.20 g、0.46 mmol、実施例番号 7、段階 B) および 2-クロロベンゾ[d]オキサゾール (0.18 g、1.1 mmol、TCI) を入れた。その懸濁液に、 K_2CO_3 (0.16 g、1.1 mmol) を加え、混合物を加熱して約 65°C として約 8.5 時間経過させた。混合物を冷却して室温とし、溶媒を減圧下に除去した。残留物を EtOAc (25 mL) に溶かし、水およびブラインで洗浄した (各 25 mL)。有機溶液を無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させて、N-(4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン (0.26 g、95%、 ELSD により純度 95%) を得た。LC/MS (表 2、方法 d) $R_t = 1.48$ 分; MSm/z : 554 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

30

40

【0610】

一般手順 P: アミンの Boc 保護

アミン (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (例えば MeCN 、1,4-ジオキサンまたは THF 、好ましくは THF) 中溶液に、適宜に、 Na_2CO_3 、 NaOH 、 K_2CO_3 または NaHCO_3 などの塩基水溶液 (2 から 20 当量、好ましくは 10 当量の Na_2CO_3) または TEA または DIEA などの有機塩基 (1 から 5 当量、好ましくは 1 から 2 当量) を加え、次にジ-tert-ブチルジカーボネート (1 から 1.5 当量、好ましくは 1.2 当量) を加える。反応液を約 10 から 40°C (好ましくは環境温度) で約 2 から 24 時間 (好ましくは約 2 から 6 時間) 攪拌し、下記の方法のうちのいずれかを用いて後処理を行う。方法 1: 有機溶媒 (Et_2O 、 EtOAc または DCM など) および水を加え

50

、層を分離する。水層を追加の有機溶媒で抽出し、合わせた有機層を適宜にブラインで洗浄することができ、無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、次に傾斜法で分離するか濾過してから、減圧下に濃縮する。方法2：反応混合物を有機溶媒（ Et_2O 、 EtOAc または DCM など）と酸水溶液（ HCl など）との間で分配する。酸性層を追加の有機溶媒で抽出し、合わせた有機層を適宜にブラインで洗浄することができる。適宜に、有機層を無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、次に傾斜法で分離するか濾過してから、減圧下に濃縮する。方法3：有機溶媒（ Et_2O 、 EtOAc または DCM など）および水を加え、層を分離する。酸（ AcOH など）を用いて水層を酸性として沈澱を生成し、それを次に傾斜法で分離または濾過し、適宜に過剰の水で洗浄することができる。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

10

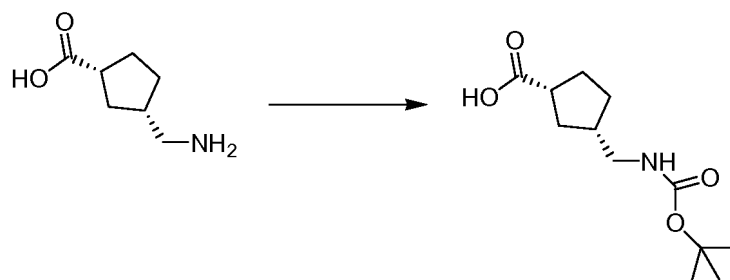
【0611】

一般手順Pの例示

製造番号P. 1：（1R, 3S）-3-（（tert-ブトキシカルボニルアミノ）メチル）シクロペンタンカルボン酸

【0612】

【化178】



20

【0613】

（1R, 3S）-3-（アミノメチル）シクロペンタンカルボン酸（0.500 g、3.49 mmol、AFID）のTHF（4 mL）および水（4 mL）中溶液に Na_2CO_3 （1.11 g、10.5 mmol）およびジ-tert-ブチルジカーボネート（0.915 g、4.19 mmol）を加えた。反応液を環境温度で約4時間攪拌した。 EtOAc （15 mL）および HCl 水溶液（1 N、15 mL）を加え、層を分離した。水層を EtOAc で抽出し（10 mLで2回）、合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、（1R, 3S）-3-（（tert-ブトキシカルボニルアミノ）メチル）シクロペンタンカルボン酸を得た（0.300 g、収率35%）。 ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 11.97（s、1H）、6.83（s、1H）、2.87（t、J=6.4、2H）、2.73-2.58（m、1H）、2.04-1.87（m、2H）、1.82-1.68（m、2H）、1.68-1.58（m、1H）、1.37（s、9H）、1.34-1.19（m、2H）。

30

【0614】

一般手順Q：アミンのCbz保護

アミン（好ましくは1当量）および塩基（例えば、 Na_2CO_3 、1から3当量、好ましくは3当量）の水または水系有機溶媒（例えば、水/ MeCN ）中溶液に、ベンジル2,5-ジオキソピロリジン-1-イルカーボネート（1から2当量、好ましくは1.3当量）の MeCN などの有機溶媒中溶液を加える。反応液を環境温度で約8から24時間（好ましくは約16時間）攪拌し、減圧下に濃縮する。 NH_4Cl 水溶液または HCl などの酸を加えることで、得られた水溶液を酸性とし、有機溶媒（ EtOAc または DCM など）で抽出する。適宜に、合わせた有機抽出液を水および／またはブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、濾過または傾斜法で分離し、減圧下に濃縮する。適宜に、粗取得物を、沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒か

40

50

らの磨砕および／またはクロマトグラフィーによってさらに精製して、標的化合物を得る。

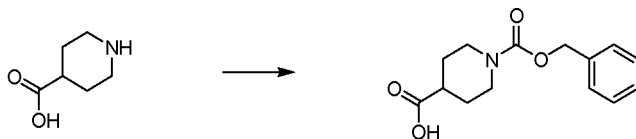
【0615】

一般手順Qの例示

製造番号Q. 1：1－（ベンジルオキシカルボニル）ピペリジン－4－カルボン酸

【0616】

【化179】



10

【0617】

ピペリジン－4－カルボン酸（10.0 g、77.4 mmol）および Na_2CO_3 （8.21 g、77.4 mmol）の水（100 mL）中溶液に、炭酸ベンジル2,5－ジオキソピロリジン－1－イル（19.3 g、77.4 mmol）のMeCN（100 mL）中溶液を加えた。反応液を環境温度で約16時間攪拌し、減圧下に濃縮した。得られた水溶液を NH_4Cl 水溶液で反応停止し、EtOAcで抽出した（100 mLで2回）。合わせた有機抽出液を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、1－（ベンジルオキシカルボニル）ピペリジン－4－カルボン酸を白色固体として得た（4.56 g、22%）。LC/MS（表2、方法a） $R_t = 1.93$ 分；MSm/z：262（M－H）[－]。

20

【0618】

一般手順R：ピリジン化合物の還元

AcOH中の置換ピリジン（好ましくは1当量）および酸化白金（IV）（0.05から0.20当量、好ましくは0.09当量）を、約0.10から約0.62 MPa（約15から90 psi）（好ましくは約0.41 MPa（約60 psi））の水素下に約1から10日間（好ましくは約3から5日間）振盪する。反応液をセライト（登録商標）で濾過し、減圧下に濃縮し、適宜に沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによってさらに精製して標的化合物を得る。

30

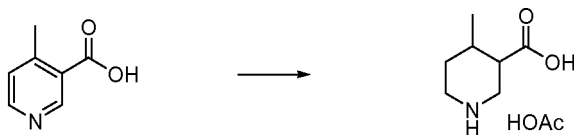
【0619】

一般手順Rの例示

製造番号R. 1：4－メチルピペリジン－3－カルボン酸・酢酸塩

【0620】

【化180】



40

【0621】

AcOH（70 mL）中の4－メチルニコチン酸（2.00 g、14.6 mmol）および酸化白金（IV）（0.30 g、1.3 mmol）を、約0.41 MPa（約60 psi）の水素下に約3日間振盪した。反応液をセライト（登録商標）で濾過し、減圧下に濃縮して、4－メチルピペリジン－3－カルボン酸・酢酸塩を油状物として得た（2.9 g、98%）；LC/MS（表2、方法a） $R_t = 0.55$ 分；MSm/z：144（M＋H）[＋]。

【0622】

一般手順S：エステル還元によるアルコールの形成

DIBAL-Hの溶液などの還元剤（2.0から2.5当量、好ましくは2.1当量）

50

を、約0から25℃（好ましくは約0℃）でエステル（好ましくは1当量）の有機溶媒（THFまたはEt₂Oなど、好ましくはTHF）中溶液に滴下する。反応液を約1から3時間（好ましくは約1時間）攪拌してから、10%酒石酸カリウムナトリウム水溶液で反応停止する。反応液を約1時間攪拌してから、それを減圧下に濃縮する。残留物を有機溶媒（EtOAcまたはDCMなど、好ましくはEtOAc）で分配し、ブラインで洗浄する。有機層を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して恒量とする。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによってさらに精製して、標的化合物を得る。

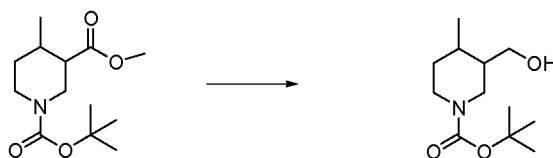
【0623】

一般手順Sの例示

製造番号S. 1：3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0624】

【化181】



【0625】

DIBAL-H（1Mトルエン中溶液、27.3mL、27.3mmol）を、4-メチルピペリジン-1，3-ジカルボン酸1-tert-ブチル3-メチル（3.35g、13.02mmol、製造番号Y. 1からRおよびPを用いて製造）のTHF（40mL）中溶液に約0℃で滴下した。反応混合物を約1時間攪拌してから、10%酒石酸カリウムナトリウム水溶液（50mL）によって反応停止した。反応混合物を約1時間攪拌してから、それを減圧下に濃縮した。残留物をEtOAc（200mL）とブライン（100mLで3回）で分配した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して恒量として、3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを透明油状物として得た（2.58g、86%）。LC/MS（表2、方法a）R_t = 2.10分；MSm/z：230（M+H）⁺。

【0626】

一般手順T：アルコールの酸化によるアルデヒドの形成

アルコール（好ましくは1当量）のDCM中溶液に、デスーマーチンペルヨージナン（1.0から1.5当量、好ましくは1.2当量）を加える。反応液を環境温度で約4から24時間（好ましくは約8から16時間）攪拌する。反応液をEtOAcまたはDCM（好ましくはEtOAc）などの有機溶媒と飽和NaHCO₃水溶液またはNa₂CO₃（好ましくはNa₂CO₃）などの塩基水溶液との間で分配する。有機層を分離し、セライト（登録商標）で濾過し、飽和NaHCO₃水溶液またはNa₂CO₃（好ましくはNa₂CO₃）などの塩基水溶液で洗浄する。有機層を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、恒量になるまで減圧下に濃縮する。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

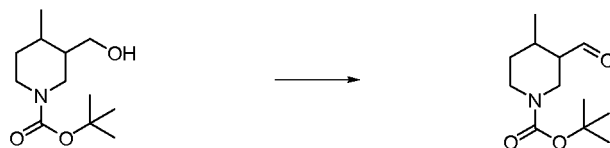
【0627】

一般手順Tの例示

製造番号T. 1：3-ホルミル-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0628】

【化 1 8 2】



【0 6 2 9】

3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.58 g、11.2 mmol、製造番号S. 1) のDCM (50 mL) 中溶液に、デスマーチンペルヨージナン (5.73 g、13.5 mmol) を加えた。反応液を環境 10
温度で約16時間攪拌してから、それをEtOAc (150 mL) と飽和NaHCO₃ 水溶液 (150 mL) との間で分配した。有機層をセライト (登録商標) で濾過し、飽和Na₂CO₃ 水溶液で洗浄した (150 mL で2回)。有機層を分離し、無水Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、恒量になるまで減圧下に濃縮して、3-ホルミル-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを透明油状物として得た (1.49 g、58%)。LC/MS (表2、方法a) R_t = 2.39分; MS m/z: 228 (M+H)⁺。

【0 6 3 0】

一般手順U: セミカルバジドの形成

有機溶媒 (CHCl₃、THFまたはDCMなど、好ましくはCHCl₃) 中のヒドラ 20
ジン (好ましくは1当量) の入ったフラスコに、TEA、DIEA、NMMまたはピリジン (好ましくはTEA) などの有機塩基 (1から3当量、好ましくは1当量) を加える。適宜に、反応混合物を冷却して約-10から10℃ (好ましくは約0℃) とし、カルバモイルクロライド (無希釈または上記で挙げた好適な有機溶媒中の溶液として、好ましくは好適な有機溶媒中の溶液として) (1から2当量、好ましくは1.2当量) を加える。反応混合物を約0から60℃ (好ましくは約45℃) で約1から24時間 (好ましくは約16時間) 攪拌する。好適な有機溶媒 (EtOAcまたはDCMなど) を加え、溶液を水およびブラインで洗浄する。層を分配し、有機溶液を無水Na₂SO₄ またはMgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させて、標的化合物を得る。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕またはクロマトグラフィーによってさらに精製して、標的化合物を得る。 30

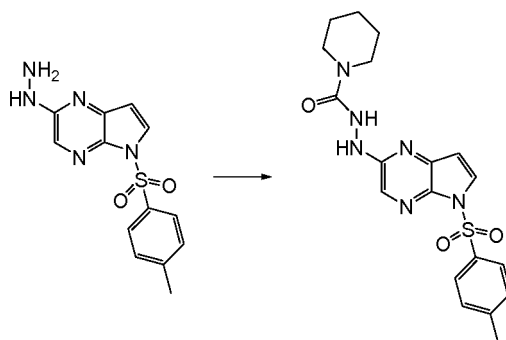
【0 6 3 1】

一般手順Uの例示

製造番号U. 1: N-(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボヒドラジド

【0 6 3 2】

【化 1 8 3】



【0 6 3 3】

25 mL 丸底フラスコにCHCl₃ (1.2 mL) 中の2-ヒドラジニル-5-トシル 50
-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン (0.075 g、0.25 mmol、製造番号9) およびTEA (0.041 mL、0.29 mmol) を入れて、褐色懸濁液を得た。ピペリジン-1-カルボニルクロライド (0.040 g、0.27 mmol) を加え、反応

液を環境温度で約3時間攪拌した。反応混合物を加熱して約45℃として約16時間経過させた。混合物を冷却して環境温度とし、DCM(25mL)を加え、溶液を水およびブラインで洗浄した(それぞれ約5mL)。層を分離し、有機溶液を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させて、N'-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボヒドラジド(0.11g、100%)を得た。LC/MS(表2、方法a)R_t=2.09分;MSm/z:415(M+H)⁺。

【0634】

一般手順V:セミカルバジドの環化

セミカルバジド(好ましくは1当量)の入ったフラスコに、POCl₃(10から100当量、好ましくは50当量)を加える。反応混合物を約25から120℃(好ましくは約70から100℃)で約1から10時間(好ましくは約2から4時間)攪拌する。適宜に、反応混合物を環境温度で約1から48時間(好ましくは約24から36時間)攪拌する。混合物を高温で加熱していた場合は、それを冷却して環境温度としてから、氷または氷水に投入する。好適な有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど)および塩基水溶液(Na₂CO₃、NaHCO₃またはNaOHなど)を混合物に加え、有機層を分離する。適宜に、その水溶液を好適な有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど)でさらに抽出する。合わせた有機抽出液を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させて、標的化合物を得る。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕またはクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物

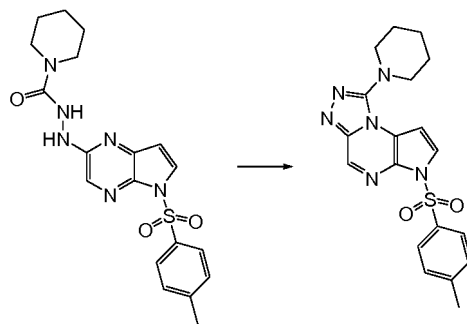
【0635】

一般手順Vの例示

製造番号V.1:1-(ピペリジン-1-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン

【0636】

【化184】



【0637】

フラスコにN-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボヒドラジド(0.18g、0.43mmol、製造番号U.1)を入れ、次にPOCl₃(2.0mL、21.5mmol)を加えた。混合物を加熱して約100℃として約2時間経過させた。反応混合物を冷却して環境温度とし、環境温度で約36時間攪拌した。混合物を水(約15g)にゆっくり注ぎ、次に得られた懸濁液にDCM(50mL)および飽和Na₂CO₃水溶液(25mL)を加えた。層を分離し、有機溶液を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させて、1-(ピペリジン-1-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(0.11g、63%)を褐色固体として得た。LC/MS(表2、方法a)R_t=2.36分;MSm/z:397(M+H)⁺。

【0638】

一般手順W:酸塩化物の形成

カルボン酸(好ましくは1当量)の有機溶媒(好ましくはDCM)中溶液に、オキサリ

ルクロライド（１．２から２．０当量、好ましくは２当量）と次にDMF（０．０１から０．１０当量、好ましくは約０．０５当量）を加える。反応液を約０から４０℃（好ましくは環境温度）で約３から６時間（好ましくは約４時間）攪拌してから、それを恒量になるまで減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

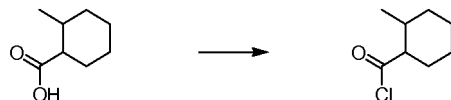
【０６３９】

一般手順Wの例示

製造番号W．１：２－メチルシクロヘキサンカルボニルクロライド

【０６４０】

【化１８５】



10

【０６４１】

２－メチルシクロヘキサンカルボン酸（６．００mL、４２．６mmol、シスおよびトランスの混合物）のDCM（６０mL）中溶液に、オキサリルクロライド（４．８０mL、５５．３mmol）と次にDMF（０．０３mL、０．４mmol）を加えた。反応液を環境温度で約４時間攪拌してから、それを恒量になるまで減圧下に濃縮して、２－メチルシクロヘキサンカルボニルクロライド（ジアステレオマーの混合物）を黄色油状物として得た（７．０g、９７％）。¹H NMR（４００MHz、CDCl₃）δ ２．９８－２．９４（m、１H）、２．３９－２．３５（m、１H）、１．９１－１．８２（m、１H）、１．７９－１．７２（m、１H）、１．６９－１．６０（m、２H）、１．５７－１．４７（m、２H）、１．４２－１．３６（m、１H）、１．３４－１．２６（m、１H）、１．０４－０．９６（m、３H）。

20

【０６４２】

一般手順X：CDIを用いる尿素の形成

アミンまたはアミン塩（好ましくは１当量）の入ったフラスコに、CDI（１から２当量、好ましくは１．１０当量）および有機溶媒（１，４－ジオキサン、THF、DCM、DMFまたはピリジンなど、好ましくはピリジン）を加える。アミン塩を用いる場合、ピリジンを溶媒として用いる。反応混合物を環境温度で約２から２４時間（好ましくは約１６時間）攪拌する。第２のアミン（１から３当量、好ましくは１．１０当量）を混合物に加え、それを環境温度で約２から２４時間（好ましくは約１６時間）攪拌する。適宜に、有機溶媒を減圧下に除去する。粗取得物を、有機溶媒（EtOAcまたはDCMなど）と水、塩基水溶液（飽和NaHCO₃水溶液など）またはブラインとの間で分配することができる。層を分離し、有機溶液を適宜に水、塩基水溶液（飽和NaHCO₃水溶液など）および／またはブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕またはクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

30

【０６４３】

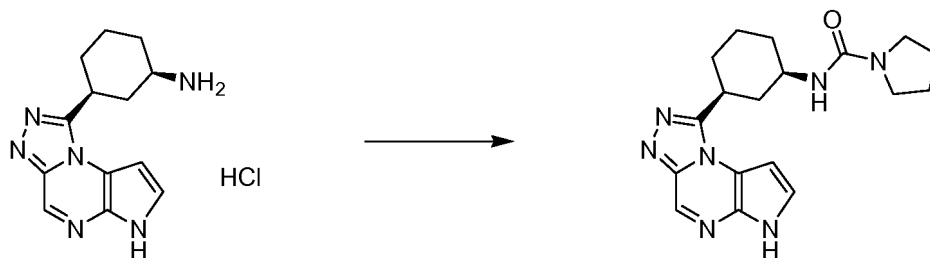
一般手順Xの例示

実施例番号X．１．１：N－（シス－３－（６H－ピロロ〔２，３－e〕〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－a〕ピラジン－１－イル）シクロヘキシル）ピロリジン－１－カルボキサミド

【０６４４】

40

【化 1 8 6】



【0 6 4 5】

シス-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジニン-1-イル)シクロヘキサンアミン塩酸塩(0.050g、0.171mmol、実施例番号F. 1. 3)の入ったフラスコに、CDI(0.030g、0.188mmol)およびピリジン(2mL)を加えた。反応混合物を環境温度で約16時間攪拌した。反応混合物にピロリジン(0.016mL、0.188mmol)を加え、約16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、粗取得物をRP-HPLC(表2、方法j)によって精製した。適切な分画を合わせ、溶媒を減圧下にほぼ除去し、固体を濾過し、凍結乾燥して、N-(シス-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジニン-1-イル)シクロヘキシル)ピロリジン-1-カルボキサミド(0.010g、16%)を得た。LC/MS(表2、方法a) $R_t = 1.45$ 分; MS m/z 354 ($M+H$)⁺。

【0 6 4 6】

一般手順Y: カルボン酸からのエステルの形成

カルボン酸(好ましくは1当量)および鉱酸(H_2SO_4 またはHClなど、好ましくは0.2から3当量の H_2SO_4 、好ましくは飽和HClのアルコール中溶液(MeOHまたはEtOHなど、好ましくはMeOH)の溶液を約0から80℃(好ましくは H_2SO_4 を用いる場合は約60℃、または好ましくはHClを用いる場合は環境温度)で約8から24時間(好ましくは約16時間)攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、EtOAcまたはDCM(好ましくはEtOAc)と飽和NaHCO₃水溶液で分配する。有機層を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、恒量になるまで減圧下に濃縮する。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および/または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および/またはクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

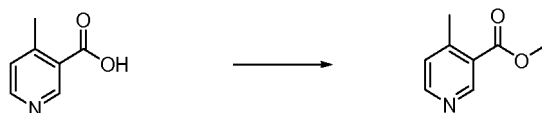
【0 6 4 7】

一般手順Yの例示

製造番号Y. 1: 4-メチルニコチン酸メチル

【0 6 4 8】

【化 1 8 7】



【0 6 4 9】

4-メチルニコチン酸(2.00g、14.6mmol)、濃 H_2SO_4 (4.66mL、87.6mmol)のMeOH(50mL)中溶液を約60℃で約16時間加熱した。反応液を減圧下に濃縮し、EtOAc(150mL)と飽和NaHCO₃水溶液(200mL)で分配した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、恒量になるまで減圧下に濃縮して、4-メチルニコチン酸メチルを透明液体として得た(2.30g、94%)。LC/MS(表2、方法a) $R_t = 1.67$ 分; MS m/z : 152 ($M+H$)⁺。

【0 6 5 0】

一般手順Z: アルキルハライドまたはα-ハロケトンを用いるN-アルキル化

丸底フラスコに、塩基（ NaH 、鉱油中60%分散品、 K_2CO_3 または Cs_2CO_3 など、好ましくは NaH （鉱油中60%分散品）、1から1.5当量、好ましくは1.2当量）および有機溶媒（DMFまたはNMPなど、好ましくはDMF）を入れる。混合物を冷却して約 -10 から 10°C （好ましくは約 0°C ）とし、適切に置換されたアミン（好ましくは1当量）の有機溶媒（DMFなど）中溶液を加える。反応混合物を約 -10°C から環境温度（好ましくは約 0°C ）で約5から90分（好ましくは約15分間）攪拌し、次にアルキルハライドまたは α -ハロケトン（1から2当量、好ましくは1.5当量）を加える。反応混合物を約 -10°C から環境温度（好ましくは約 0°C ）で約0.5から2時間（好ましくは約0.5時間）攪拌し、昇温させて室温とする（反応期間を通じて混合物を冷却していた場合）。反応混合物を室温で約1から20時間（好ましくは約2時間）攪拌する。有機溶媒を減圧下に除去し、混合物を下記の方法のいずれかによって精製することができる。方法1）混合物を水および有機溶媒（例えば、EtOAcまたはDCM）で希釈することができる。層を分離し、水溶液を有機溶媒（EtOAcおよび／またはDCMなど）で抽出する。適宜に、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させる。方法2）適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

10

【0651】

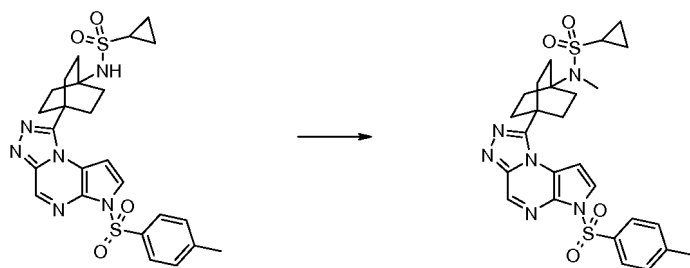
一般手順Zの例示

製造番号Z. 1：N-メチル-N-（4-（6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジーン-1-イル）ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル）シクロプロパンスルホンアミド

20

【0652】

【化188】



30

【0653】

丸底フラスコに水素化ナトリウム（鉱油中60%分散品、0.013g、0.33mmol）およびDMF（1mL）を入れて、白色懸濁液を得た。懸濁液を冷却して約 0°C とし、次にN-（4-（6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジーン-1-イル）ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル）シクロプロパンスルホンアミド（0.15g、0.27mmol、実施例番号7、段階C）のDMF（2mL）中溶液を加えた。反応混合物を約15分間攪拌し、ヨードメタン（0.06g、0.41mmol）を加えた。反応混合物を約 0°C で約30分攪拌し、昇温させて室温とし、攪拌を約2時間続けた。溶媒を減圧下に除去した。残留物をDCM（5mL）に溶かし、溶離液としてEtOAcを用いるフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、N-メチル-N-（4-（6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジーン-1-イル）ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル）シクロプロパンスルホンアミド（0.068g、45%）を黄色固体として得た。LC/MS（表1、方法a） $R_t = 2.35$ 分；LC/MSm/z 555 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

40

【0654】

一般手順AA：ジチアジホスフェタン試薬を用いるアミドの環化

アミド（好ましくは1当量）の有機溶媒（好ましくは1,4-ジオキサン）中溶液に、

50

ローソン試薬またはペロー試薬（２，４－ビス（４－フェノキシフェニル）－１，３－ジチア－２，４－ジオホスフェタン－２，４－ジスルフィド）（好ましくはローソン試薬）などのチオール化試薬（０．５から２．０当量、好ましくは０．６当量）を加える。反応液を約２５から１２０℃（好ましくは約８０℃）で約０．５から１０時間（好ましくは約１時間）加熱する。反応混合物を放冷して環境温度とし、ジアセトキシ水銀、二塩化水銀、硝酸銀、臭化銅（好ましくはジアセトキシ水銀）などのルイス酸（１から３当量、好ましくは１当量）を加える。反応混合物を約２０から６０℃（好ましくは環境温度）で約０．５から４時間（好ましくは約１時間）攪拌する。適宜に、追加のルイス酸（好ましくはジアセトキシ水銀）（０．２から１．０当量、好ましくは０．５当量）を加え、反応を約１０分から３時間（好ましくは約１５分）続ける。反応混合物を有機溶媒（好ましくはEtOAc）に加え、好ましくはセライト（登録商標）の層で濾過する。濾液を減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。適宜に、生成物を、結晶化または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕またはクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得ることができる。

10

【０６５５】

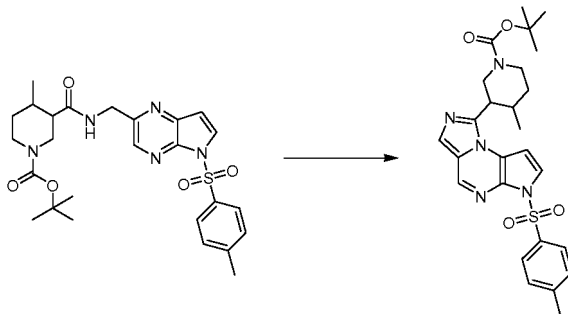
一般手順ＡＡの例示

製造番号ＡＡ．１：４－メチル－３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ〔１，５－ａ〕ピロロ〔２，３－ｅ〕ピラジニン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸tert-ブチル

【０６５６】

【化１８９】

20



【０６５７】

30

４－メチル－３－（（５－トシル－５Ｈ－ピロロ〔２，３－ｂ〕ピラジニン－２－イル）メチルカルバモイル）ピペリジン－１－カルボン酸tert-ブチル（４４ｇ、８３mmol、実施例番号１３、段階Ｈ）の１，４－ジオキサン（５００mL）中溶液にローソン試薬（２０．２ｇ、５０．０mmol）を加えた。反応液を約８０℃で約１時間加熱した。反応液を放冷して環境温度とし、次にジアセトキシ水銀（２６．６ｇ、８３．０mmol）を加えた。約１時間後、追加のジアセトキシ水銀（１３．３ｇ、４２．０mmol）を加えた。約１５分後、反応液を攪拌したEtOAc（２リットル）に投入した。約１５分後、反応液をセライト（登録商標）で濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物をEtOAc（５００mL）で磨砕し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、１０％から５０％EtOAc／ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー（３３０gカラム）によって精製して、４－メチル－３－（６－トシル－６Ｈ－イミダゾ〔１，５－ａ〕ピロロ〔２，３－ｅ〕ピラジニン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸tert-ブチル（１９ｇ、４４％）を白色固体として得た。LC/MS（表２、方法a） $R_t = 2.57$ 分；MSm/z：５１０（M+H）⁺。

40

【０６５８】

一般手順ＢＢ：クネーフェナーゲル縮合による置換シクロペンタジエンの形成

丸底フラスコに、有機溶媒（例えばTHFまたはジエチレングリコールジメチルエーテル；好ましくはTHF）を入れ、次に水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散品）（好ましくは１当量）を少量ずつ加える。適宜に、有機溶媒を加えることができる。反応混合物を冷却して約－１０℃から０℃（好ましくは約０℃）とする。内部温度を約１０℃以下に維

50

持する速度でβ-ケトエステル（好ましくは1当量）を滴下する。得られた混合物を約0から25℃（好ましくは約25℃）で約0.5から2時間（好ましくは約0.5時間）攪拌し、次にα-ハロケトン（好ましくは0.45から0.55当量）を滴下する。得られた混合物を加熱して約40から80℃（好ましくは約50℃）として約3から24時間（好ましくは約19時間）経過させる。有機溶媒を減圧下に除去し、得られた粗取得物を水で処理し、氷浴に入れる。得られた懸濁液を約1から3時間（好ましくは約2時間）後に濾過し、フィルターケーキを水で洗浄し、約1から3時間（好ましくは約1時間）真空乾燥する。得られた固体を有機溶媒（好ましくはEt₂O）に懸濁させ、真空濾過によって回収し、有機溶媒（好ましくはEt₂O）で洗浄しおよび真空乾燥して、所望の生成物をエノレートのナトリウム塩として得る。

10

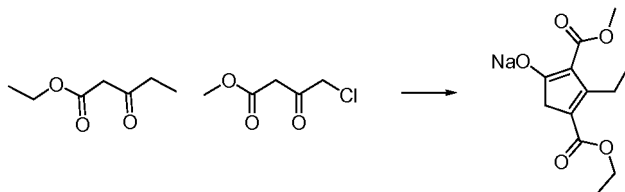
【0659】

一般手順BBの例示

製造番号BB. 1: ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンター-1, 3-ジエノレート

【0660】

【化190】



20

【0661】

丸底フラスコにTHF（1.5リットル）を入れ、次に水素化ナトリウム（鉱油中60%分散品、70.0g、1.75mol）を少量ずつ加えた。追加のTHF（500mL）を加え、得られた混合物を冷却して約-10°とし、プロピオニル酢酸エチル（250mL、1.80mol）を内部温度を約10℃以下に維持するように約1時間かけて滴下した。得られた混合物を環境温度で約0.5時間攪拌して、透明黄色溶液を得て、4-クロロアセト酢酸メチル（100mL、0.88mol）を約5分かけて滴下した。得られた混合物を約50℃で約19時間加熱して、赤色様橙赤色懸濁液を得た。反応混合物を冷却して環境温度とし、減圧下に濃縮し、得られた液体をビーカーに移し、水（350mL）で希釈した。混合物を攪拌し、氷浴に約2時間入れた。固体を真空濾過によって回収し、フィルターケーキを水（150mL）で洗い、約1時間真空乾燥した。固体をEt₂O（1.5リットル）に懸濁させ、濾過し、Et₂O（1.5リットル）で洗浄し、真空乾燥した。得られた固体をトルエン（1リットル）と共沸させて固体を得て、それをEt₂O（1リットル）に再懸濁させ、真空濾過によって回収した。フィルターケーキをEt₂O（500mL）で洗浄し、真空乾燥して、ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンター-1, 3-ジエノレート（204.2g、89%）をベージュ固体として得た。¹H NMR（DMSO-d₆）δ 3.94（q、J=7.1Hz、2H）、3.46（s、3H）、3.04（q、J=7.2Hz、2H）、2.66（s、2H）、1.13（t、J=7.1Hz、3H）、0.99（t、J=7.3Hz、3H）。

30

40

【0662】

一般手順CC: β-ケトエステルエノレートの脱炭酸

丸底フラスコに、適切なβ-ケトエステルまたはそのナトリウムエノレート（好ましくは1当量）、有機溶媒（例えばジエチレングリコールジメチルエーテル）およびAcOH（2から5当量、好ましくは2.5当量）を入れる。得られた混合物に、ヨウ化ナトリウム（2から5当量、好ましくは3.5当量）を少量ずつ加える。反応液を約1から5時間（好ましくは約3時間）加熱還流させる。反応液を冷却して環境温度とし、水および飽和重炭酸ナトリウム溶液の混合物に投入する。得られた混合物を有機溶媒（好ましくはE

50

t₂O)で抽出する。合わせた有機層を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させる。適宜に、粗取得物を真空蒸留、沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

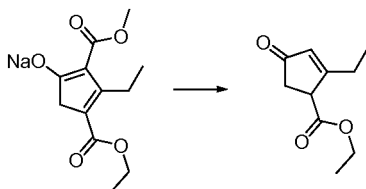
【0663】

一般手順CCの例示

製造番号CC1：2-エチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボン酸エチル

【0664】

【化191】



10

【0665】

丸底フラスコに、ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1,3-ジエノレート(250g、0.94mol、製造番号BB.1)およびジグライム(1.1リットル)を入れて緑色懸濁液を得て、次にAcOH(140mL、2.4mol)を加えた。得られた混合物に、ヨウ化ナトリウム(490g、3.3mol)を約5から10分かけて少量ずつ加えた。添加すると、温度が約16℃から約36℃まで上昇した。次に、反応混合物を約3時間加熱還流させ、冷却して室温とし、水(2リットル)および飽和NaHCO₃水溶液(4リットル)の混合物に注いだ。取得物をEt₂O(1.2リットルで4回)で抽出し、合わせた有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過した。溶媒を減圧下に除去して褐色液体(250mL)を得て、それを真空蒸留(80から92℃、0.3Torr)によって精製して、2-エチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボン酸エチル(95.7g、56%)を黄色シロップとして得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.04(m, 1H)、4.26-4.15(m, 2H)、3.76-3.69(m, 1H)、2.75-2.57(m, 2H)、2.56-2.44(m, 2H)、1.32-1.26(m, 3H)、1.23-1.18(m, 3H)。

20

30

【0666】

一般手順DD：アルケンの水素化

丸底フラスコに、10%パラジウム／炭素(約0.02から0.05当量、好ましくは0.02当量)を入れる。フラスコを排気し、次に窒素で2から5回(好ましくは3回)流し、適宜に冷却して約-10から10℃(好ましくは約0℃)としてから、窒素雰囲気下に有機溶媒(好ましくはEtOAc)を加える。冷却浴を外し、その混合物に、アルケン(好ましくは1当量)を無希釈または適宜に有機溶媒(好ましくはEtOAc)中の溶液として加える。反応混合物に水素ガスを約5から20分(好ましくは約5分)吹き込み、混合物を水素雰囲気下に約12から60時間(好ましくは約48時間)攪拌する。TLC、LC/MSまたはHPLCによるモニタリングで反応の進行が完結してない場合、水素源を外し、反応混合物に窒素を約5から20分間(好ましくは約5分間)吹き込み、セライト(登録商標)の層で濾過し、濾液を減圧下に濃縮する。粗取得物について、前記の反応条件を再度約2から20時間(好ましくは約5時間)にわたって行う。水素源を外し、混合物に窒素を約5から20分間(好ましくは約5分間)吹き込み、セライト(登録商標)の層で濾過する。フィルターケーキを有機溶媒(好ましくはEtOAc)で洗い、濾液を減圧下に濃縮して粗生成物を得る。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

40

【0667】

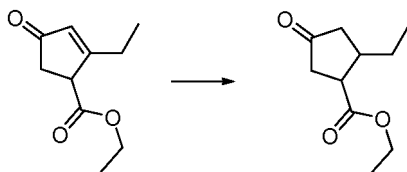
50

一般手順 D D の例示

製造番号 D D. 1 : 2-エチル-4-オキシシクロペンタンカルボン酸エチル

【0668】

【化192】



【0669】

丸底フラスコに10%パラジウム／炭素(10g、9.4mmol)を入れた。フラスコを冷却して約0℃とし、窒素雰囲気下にEtOAc(400mL)を加えた。冷却浴を外し、2-エチル-4-オキシシクロペンタン-2-エンカルボン酸エチル(47.8g、263mmol、製造番号CC.1)を加えた。水素ガスを混合物に約5分間吹き込み、混合物を水素雰囲気下に約48時間攪拌した。水素源を外し、混合物に窒素を約5分間吹き込み、セライト(登録商標)の層で濾過した。フィルターケーキをEtOAc(400mL)で洗った。濾液を減圧下に濃縮して、2-エチル-4-オキシシクロペンタンカルボン酸エチル(シス：トランスの約9：1混合物)(48.0g、99%)を黄色液体として得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 4.23-4.10(m、2H)、3.22(m、1H)、2.59-2.50(m、1H)、2.44-2.28(m、3H)、2.26-2.16(m、1H)、1.58-1.46(m、1H)、1.41-1.30(m、1H)、1.30-1.23(m、3H)、1.02-0.91(m、3H)。

【0670】

一般手順 E E : ケトンまたはアルデヒドの還元的アミノ化

丸底フラスコに、ケトンまたはアルデヒド(1から40当量；好ましくは1当量)の有機溶媒(DCE、MeCN、MeOHまたはMeCN／MeOHなど；好ましくはDCE)を入れる。適宜に混合物を冷却して約-10から10℃(好ましくは約0℃)とし、AcOH(1から3当量；好ましくは1.5当量)およびアミン(1から3当量、好ましくは1当量)を滴下し、次に水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、好ましくは水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムなどの好適な還元剤(1から6当量、好ましくは1.5当量)を少量ずつ加える。別法として、アミン(1から3当量、好ましくは1当量)の有機溶媒(DCE、MeCNまたはMeOHなど；好ましくはDCE)中溶液にケトンまたはアルデヒド(1から40当量；好ましくは1当量)を加え、次に水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化ホウ素シアノナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、好ましくは水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムなどの適切な還元剤(1から6当量、好ましくは1.5当量)を少量ずつ加える。混合物を約5から20分間(好ましくは約15分間)攪拌し、次にAcOHを滴下する(1から3当量；好ましくは1.5当量)。反応混合物が粘度が高くなりすぎて自由に攪拌されない場合、適宜に、追加の有機溶媒(DCE、MeCN、MeOHまたはMeCN／MeOH混合物など；好ましくはDCE)を加えて攪拌を助ける。反応混合物を室温で約1から48時間(好ましくは約20時間)攪拌する。反応混合物をゆっくり塩基水溶液(飽和NaHCO₃水溶液など)に投入し、次に、適宜に固体NaHCO₃を加え、約0.5から3時間(好ましくは約2時間)攪拌する。層を分離し、有機溶液を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させる。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

【0671】

一般手順 E E の例示

製造番号 E E. 1 : 4-(ジベンジルアミノ)-2-エチルシクロペンタンカルボン酸エチル

10

20

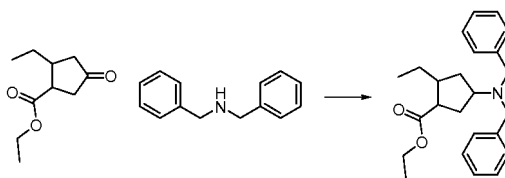
30

40

50

【0672】

【化193】



【0673】

丸底フラスコに、2-エチル-4-オキシシクロペンタンカルボン酸エチル（95.9 g、521 mmol、製造番号DD. 1）およびDCE（1.8リットル）を入れた。その溶液を冷却して約0℃とし、AcOH（45 mL、780 mmol）およびジベンジルアミン（120 mL、625 mmol）を滴下したところ、粘稠懸濁液が生成した。反応混合物を昇温させて約10℃とし、追加のDCE（500 mL）を加えた。水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム（166 g、781 mmol）を少量ずつ加え、反応混合物を室温で約20時間攪拌した。反応混合物を攪拌した飽和NaHCO₃水溶液（1.5リットル）にゆっくり投入し、次に固体重炭酸ナトリウム（175 g）を少量ずつ加えた。混合物を約2時間攪拌し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して乾固させた。粗黄色油状物を、溶離液としてEtOAc／ヘプタン（0%から20% EtOAc／ヘプタン）を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を減圧下に除去して、4-（ジベンジルアミノ）-2-エチルシクロペンタンカルボン酸エチル（136.6 g、72%）を白色固体として得た。LC/MS（表2、方法a）R_t = 3.26分；MS m/z：366（M+H）⁺。

【0674】

一般手順FF：アミンの脱ベンジル化

パラジウム触媒（例えばPd（OH）₂-CまたはPd/C；好ましくはPd（OH）₂-C）（0.01から0.1当量、好ましくは0.02当量）の有機溶媒（好ましくはEtOH）中スラリーに、ジベンジルアミン化合物（好ましくは1当量）を加える。混合物を、約25から60℃（好ましくは約50℃）で約0.21から約0.41 MPa（約30から60 psi）H₂（好ましくは約0.21 MPa（約30 psi）H₂）にて約1から96時間（好ましくは約1.5時間）振盪または攪拌する。H₂源を外した後、混合物をセライト（登録商標）の層で濾過し、濾液を減圧下に濃縮して所望の生成物を得る。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

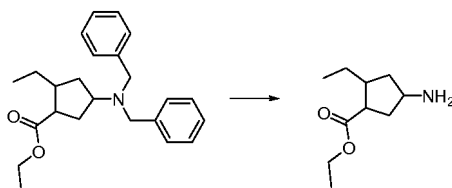
【0675】

一般手順FFの例示

製造番号FF. 1：4-アミノ-2-エチルシクロペンタンカルボン酸エチル

【0676】

【化194】



【0677】

20% Pd（OH）₂-C（12.9 g、92.0 mmol）のEtOH（1.0 L）中スラリーの入った容器に、4-（ジベンジルアミノ）-2-エチルシクロペンタンカルボン酸エチル（129 g、352 mmol、製造番号EE. 1）を加えた。反応液を約0.21 MPa（約30 psi）のH₂下に約50℃で約90分間振盪した。H₂源を外し

10

20

30

40

50

た後、得られた混合物をセライト（登録商標）の層で濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、4-アミノ-2-エチルシクロペンタンカルボン酸エチル（64.5 g、99%）を黄色シロップとして得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 4.03–3.88 (m, 2H)、3.17 (m, 1H)、2.68 (m, 1H)、2.09–2.02 (m, 2H)、2.02–1.94 (m, 2H)、1.84 (m, 1H)、1.58–1.48 (m, 1H)、1.32–1.18 (m, 1H)、1.09 (m, 3H)、1.03 (m, 2H)、0.78–0.69 (m, 3H)。

【0678】

一般手順GG：エステルのカルボン酸への加水分解

無希釈または有機溶媒（1, 4-ジオキサン、MeOHまたはTHF/MeOHなど、好ましくは1, 4-ジオキサン）中のエステル（好ましくは1当量）の入ったフラスコに、塩基水溶液（NaOHまたはLiOH水溶液など、1から10当量、好ましくは2から6当量）を加える。混合物を約0から100℃（好ましくは環境温度）で約1から12時間（好ましくは約4から8時間）攪拌する。好適な酸水溶液（HCl水溶液など）を加えることで反応混合物を酸性とする。層を分離し、適宜に水層を追加の有機溶媒（EtOAcまたはDCMなど、好ましくはDCM）で抽出する。適宜に、有機層または複数の層を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させて粗標的化合物を得る。別法として、反応混合物を減圧下に濃縮して、粗標的化合物をカルボン酸塩として得る。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

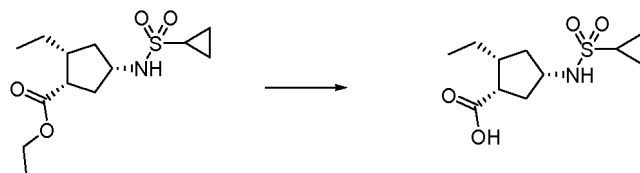
【0679】

一般手順GGの例示

製造番号GG. 1：(1S, 2R, 4S)-4-(シクロプロパンスルホンアミド)-2-エチルシクロペンタンカルボン酸

【0680】

【化195】



【0681】

(1S, 2R, 4S)-4-(シクロプロパンスルホンアミド)-2-エチルシクロペンタン-カルボン酸エチル（11.1 g、38.4 mmol、実施例番号15、段階F）の入ったフラスコに、NaOH水溶液（1N、210 mL、210 mmol）を加えた。環境温度で約8時間攪拌後、6N HCl水溶液を用いて反応液を約pH1の酸性とし、DCMで抽出した（150 mLで3回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、25モル% DCMを賦形剤として含む（1S, 2R, 4S)-4-(シクロプロパンスルホンアミド)-2-エチルシクロペンタンカルボン酸を得た（10.7 g、99%）。LC/MS（表2、方法a）R_t = 1.71分；MSm/z：260 (M-H)⁻。

【0682】

一般手順HH：アミドの脱水によるニトリル形成

ベンズアミド（好ましくは1当量）および脱水剤（好ましくはPOCl₃）（10から30当量；好ましくは20当量）の混合物を、攪拌しながら約30から80℃（好ましくは約60℃）で約1から3時間（好ましくは約1時間）加熱する。反応混合物を減圧下に濃縮して乾固させる。得られた粗生成物を有機溶媒（EtOAcなど）と飽和NaHCO₃水溶液との間で分配する。層を分離し、有機溶液をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄

4 または MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させる。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

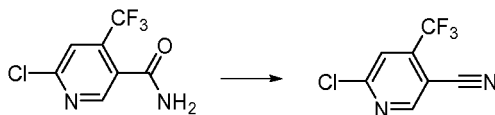
【0683】

一般手順HHの例示

製造番号HH. 1 : 6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル

【0684】

【化196】



10

【0685】

6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド (0.847 g、3.77 mmol、製造番号27) および POCl_3 (7.03 mL、75.0 mmol) の混合物を約 60°C で攪拌下に約1時間加熱した。反応混合物を冷却して環境温度とし、減圧下に濃縮して乾固させ、取得物を冷却した飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL) と EtOAc (30 mL) との間で分配した。層を分離し、有機溶液を飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させて、6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ニコチノニトリル (0.67 g、86%) を褐色液体として得た。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 2.31$ 分: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.87 (s、1H)、7.75 (s、1H)。

20

【0686】

一般手順II: キラル分取HPLC精製

バリアン (Varian) 218 LC ポンプ、自動溶媒、カラムおよび温度制御のための切り換えバルブおよびヒーターを有するバリアン CVM500 およびバリアン701 フラクションコレクターを用いて、キラル精製を行う。検出方法では、バリアン210 可変波長検出器、定量的旋光度 (+/-) を測定するのに用いられるインライン旋光計 (PDR-キラル高度レーザー旋光計、ALP2002型) および100:1 分流を用いる蒸発光散乱検出器 (ELSD) (PS-ELS2100 (Polymer Laboratories)) を用いる。ELSD 設定は、蒸発器: 46°C 、噴霧器: 24°C およびガス流量: 1.1 SLM である。

30

【0687】

【表 3 2】

表 11.1: 発光体から一般手順 11 を用いて製造した実施例

発光体	生成物	実施例 番号	R _f 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
実施例番号 H. 1. 55	N-((1R, 3S, 4R)-3-エチル-4-(6H-ヒ°ロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾ°ロ[4, 3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロ°ンチル)シクロ°ロハ°ンシルホニアミド [表3、方法4、R _f 22分、旋光度=正]	11. 1. 1	1. 77 (a)	375
実施例番号 H. 1. 56	N-((1S, 3S, 4R)-3-(6H-イミダ°ヰ [1, 5-a]ヒ°ロ[2, 3-e]ヒ°ラジ°ン-1-イル)-4-メチルシクロ°ンチル)シクロ°ロハ°ンシルホニアミド [表3、方法4、R _f 31分、旋光度=負]	11. 1. 2	1. 81 (a)	360
実施例番号 H. 1. 56	N-((1R, 3R, 4S)-3-(6H-イミダ°ヰ [1, 5-a]ヒ°ロ[2, 3-e]ヒ°ラジ°ン-1-イル)-4-メチルシクロ°ンチル)シクロ°ロハ°ンシルホニアミド [表3、方法4、R _f 34分、旋光度=正]	11. 1. 3	1. 82 (a)	360
実施例番号 H. 1. 53	N-((1R, 4S)-3, 3-ジ°メチル-4-(6H-ヒ°ロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾ°ロ[4, 3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロ°ンチル)シクロ°ロハ°ンシルホニアミド [表3、方法7、R _f 13. 5分、旋光度=負]	11. 1. 4	1. 77 (a)	375
実施例番号 H. 1. 53	N-((1S, 4R)-3, 3-ジ°メチル-4-(6H-ヒ°ロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾ°ロ[4, 3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロ°ンチル)シクロ°ロハ°ンシルホニアミド [表3、方法7、R _f 15. 5分、旋光度=負]	11. 1. 5	1. 77 (a)	375
実施例番号 H. 1. 57	N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-イミダ°ヰ [1, 5-a]ヒ°ロ[2, 3-e]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロ°ンチル)シクロ°ロハ°ンシルホニアミド [表3、方法8、R _f 16. 5分、旋光度=負]	11. 1. 6	1. 94 (a)	374
実施例番号 H. 1. 57	N-((1R, 3S, 4R)-3-エチル-4-(6H-イミダ°ヰ [1, 5-a]ヒ°ロ[2, 3-e]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロ°ンチル)シクロ°ロハ°ンシルホニアミド [表3、方法8、R _f 23. 5分、旋光度=正]	11. 1. 7	1. 95 (a)	374
実施例番号 H. 1. 19	N-((1R, 3S, 4R)-3-エチル-4-(6H-ヒ°ロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾ°ロ[4, 3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロ°ンチル)シクロ°ロタンシルホニアミド [表3、方法6、R _f 14. 0分、旋光度=正]	11. 1. 8	1. 75 (a)	389
実施例番号 H. 1. 19	N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ヒ°ロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾ°ロ[4, 3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロ°ンチル)シクロ°ロタンシルホニアミド [表3、方法6、R _f 17. 0分、旋光度=負]	11. 1. 9	1. 75 (a)	389
実施例番号 H. 1. 20	N-((1R, 3S, 4R)-3-エチル-4-(6H-ヒ°ロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾ°ロ[4, 3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロ°ンチル)シクロ°ロタンシルホニアミド [表3、方法6、R _f 14. 0分、旋光度=正]	11. 1. 10	1. 83 (a)	403
実施例番号 H. 1. 20	N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ヒ°ロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾ°ロ[4, 3-a]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロ°ンチル)シクロ°ロタンシルホニアミド [表3、方法6、R _f 17. 0分、旋光度=負]	11. 1. 11	1. 83 (a)	403
実施例番号 H. 1. 61	N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(3-メチル-6H-イミダ°ヰ [1, 5-a]ヒ°ロ[2, 3-e]ヒ°ラジ°ン-1-イル)シクロ°ンチル)シクロ°ロハ°ンシルホニアミド [表3、方法1、R _f 20. 0分、旋光度=負]	11. 1. 12	1. 93 (a)	388

10

20

30

40

試料	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、 方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
実施例番号 H. 1. 61	N-((1R, 3S, 4R)-3-エチル-4-(3-メチル-6H-イミダゾ [1, 5-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)シクロ ロホンスルホアミド [表3、方法1、R _t 19. 0分、旋光度=正]	11. 1. 13	1. 93 (a)	388
実施例番号 H. 1. 52	N-((1R, 3S, 4R)-3-メチル-4-(6H-ピリジン[2, 3-e][1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)シクロロ ホンスルホアミド [表3、方法3、R _t =12. 0分、旋光度=正]	11. 1. 14	1. 62 (a)	361
実施例番号 L. 3. 10	3-((3S, 4S)-3-(6H-イミダゾ [1, 5-a]ピリジン[2, 3-e]ピラ ジン-1-イル)-4-メチルピリジン-1-イル)-3-オキソロホ ンニトリル [表3、方法9、R _t =7. 8分、旋光度=負]	11. 1. 15	1. 05 (a)	256

【 0 6 8 8 】

【表 3 3】

表 11. 2: 非対称混合物を分離するために一般手順 11 を用いて製造した実施例

非対称混合物	生成物	実施例 番号	R _t 分 (表2、方 法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
4-シアノ-N-((1R, 3S)-2, 2-ジメチル-3-(6-ト シル-6H-ピロリジン[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾ [4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロブチル)ベンゼン スルホンアミド ((1S, 3R)-3-アセチル-2, 2-ジメ チルシクロブチル)タンカハチン酸 [Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 302-308に記載の方法に従っ て製造] および製造番号9、EDCから A; DIEAを用いるC, JJ; 4-シアノベンゼン-1- スルホニルクロライド [Maybridge]、DIEAを用い るN、Hを用いて製造)	4-シアノ-N-((1R, 3S)-2, 2-ジメチル -3-(6H-ピロリジン[2, 3-e][1, 2, 4] トリアゾ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シ クロブチル)ベンゼンスルホンアミド (表3、 方法5、R _t =16.0分、旋光度=負)	11. 2. 1	1. 88 (a)	422
4-シアノ-N-((1R, 3S)-2, 2-ジメチル-3-(6-ト シル-6H-ピロリジン[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾ [4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロブチル)ベンゼン スルホンアミド ((1S, 3R)-3-アセチル-2, 2-ジ メチルシクロブチル)タンカハチン酸 [Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 302-308に記載の方法を用い て製造] および製造番号9、EDCから A; DIEAを用いるC, JJ; 4-シアノベンゼン-1- スルホニルクロライド [Maybridge]、DIEAを用い るN、Hを用いて製造)	4-シアノ-N-((1S, 3R)-2, 2-ジメチル -3-(6H-ピロリジン[2, 3-c][1, 2, 4] トリアゾ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シ クロブチル)ベンゼンスルホンアミド (表3、 方法5、R _t =11.0分、旋光度=正)	11. 2. 2	1. 88 (a)	422
6-((1R, 3S)-2, 2-ジメチル-3-(6-トシル-6H- ピロリジン[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾ[4, 3-a]ピ ラジン-1-イル)シクロブチル)ニチロニトリル ((1S, 3R)-3-アセチル-2, 2-ジメチルシクロブ チル)タンカハチン酸 [Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 302-308に記載の方法に従っ て製造] および製造番号9、EDCから A; DIEAを用いるC, JJ; 6-フルオロニチロニトリル [Matrix]を用いるO、Hを用いて製造)	6-((1S, 3R)-2, 2-ジメチル -3-(6H-ピロリジン[2, 3-e][1, 2, 4] トリアゾ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シ クロブチル)ニチロニトリル (表3、方 法2、R _t =6.4分、旋光度=正)	11. 2. 3	1. 87 (a)	359
6-((1R, 3S)-2, 2-ジメチル-3-(6-トシル-6H- ピロリジン[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾ[4, 3-a]ピ ラジン-1-イル)シクロブチル)ニチロニトリル ((1R, 3S)-3-アセチル-2, 2-ジメチルシクロブ チル)タンカハチン酸 [Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 302に記載の方法に従って製 造] からAを用いて製造)	6-((1R, 3S)-2, 2-ジメチル -3-(6H-ピロリジン[2, 3-e][1, 2, 4] トリアゾ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シ クロブチル)ニチロニトリル (表3、方 法2、R _t =8.8分、旋光度=負)	11. 2. 4	1. 87 (a)	359

【0689】

一般手順 J J : アセチル保護アミンの酸性加水分解

N-アセトアミド (好ましくは1当量) の有機溶媒 (1, 4-ジオキサンなど) 中溶液
に、6N HCl 水溶液などの酸 (3から100当量、好ましくは40当量) を加える。
反応混合物を約60から100℃ (好ましくは約100℃) で約1から24時間 (好まし

10

20

30

40

50

くは約16時間)加熱する。反応混合物を放冷して環境温度としてから、それを有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど)と塩基水溶液(NaHCO_3 、 Na_2CO_3 または NaOH など、好ましくは NaHCO_3)との間で分配し、適宜に水層を追加の有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど)で抽出する。有機層を無水 MgSO_4 または Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および/または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および/またはクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

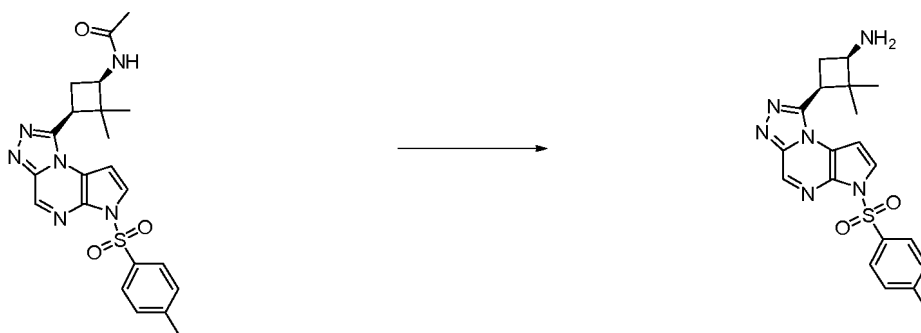
【0690】

一般手順JJの例示

製造番号JJ. 1: (1R, 3S)-2, 2-ジメチル-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロブタンアミン

【0691】

【化197】



【0692】

N-((1R, 3S)-2, 2-ジメチル-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロブチル)アセトアミド(2.20g、4.86mmol、EDCとともに製造番号9および(1S, 3R)-3-アセトアミド-2, 2-ジメチルシクロブタンカルボン酸[Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 302-308に記載の方法に従って製造]からA、DIEAを用いるCを用いて製造)の1, 4-ジオキサン(30mL)中溶液に、6N HCl水溶液(32.4mL、194mmol)を加えた。反応液を約100℃で約16時間加熱した。反応液を放冷して環境温度とし、EtOAc(500mL)と NaHCO_3 水溶液(500mL)との間で分配した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、(1R, 3S)-2, 2-ジメチル-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロブタンアミン(1.56g、78%)を黄褐色固体として得た。LC/MS(表2、方法a) $R_t = 1.60$ 分; MS m/z: 411 (M+H)⁺。

【0693】

一般手順KK: クロロヨードメタンを用いるシクロプロパン化

有機溶媒(例えば、 Et_2O 、トルエンまたはDCM、好ましくはDCM)中のアルケン、シクロアルケンまたは α , β -不飽和ケトン(好ましくは1当量)に、ジエチル亜鉛(好ましくは1.1Mのトルエン中溶液、1から10当量、好ましくは5当量)を滴下する。反応混合物を環境温度で約10から40分間(好ましくは約10分間)攪拌する。反応混合物を冷却して約0℃とし、次にクロロヨードメタン(1から10当量、好ましくは5当量)の有機溶媒(例えば、 Et_2O 、トルエンまたはDCM、好ましくはDCM)中溶液を滴下する。反応混合物を昇温させて環境温度とし、約1から20時間(好ましくは約18時間)攪拌する。次に、反応混合物に飽和 NH_4Cl 水溶液を加え、約10から60分間(好ましくは約20分間)攪拌する。得られた混合物を有機溶媒(好ましくはDCM)で抽出する。適宜に、有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液および/またはブラインで洗浄する。いずれの場合も、溶液を無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、次に傾斜

法で分離するか濾過してから、減圧下に濃縮する。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

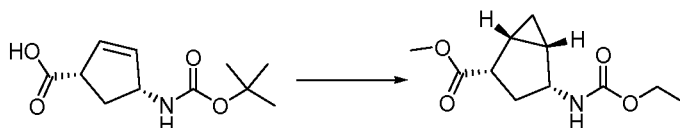
【0694】

一般手順KKの例示

製造番号KK. 1: (1R, 2S, 4R, 5S) - 4 - (エトキシカルボニルアミノ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-カルボン酸メチル

【0695】

【化198】



【0696】

DCM (170 mL) 中の (1S, 4R) - 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロペンタ-2-エンカルボン酸 (2.70 g, 11.8 mmol、製造番号17) に、ジエチル亜鉛 (1.1 M のトルエン中溶液、54.0 mL、59.4 mmol) をゆっくり加えた。混合物を環境温度で約10分間攪拌し、冷却して約0℃とし、クロロヨードメタン (4.30 mL、59.4 mmol) の DCM (24 mL) 中溶液を滴下した。反応混合物を昇温させて室温とし、約18時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液 (10 mL) を加え、混合物を約20分間攪拌した。層を分離し、水層をDCM (20 mL) でさらに抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物を、0%から100% EtOAc / ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(1R, 2S, 4R, 5S) - 4 - (エトキシカルボニルアミノ) ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-カルボン酸メチル (0.95 g, 35%) を得た。LC/MS (表2、方法a) R_t = 1.88分; MS m/z: 228 (M+H)⁺。

【0697】

一般手順LL. 1: 1-メチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジンを用いる酸塩化物からのプロモメチルケトンの形成

塩基水溶液 (45% KOH など) (100 から 200 当量、好ましくは 125 当量) および有機溶媒 (Et₂O など) の混合物に約-20から20℃ (好ましくは約0℃) で、1-メチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン [TCI] (5 から 20 当量、好ましくは 12 当量) を少量ずつ加えて、CH₂N₂ をイン・サイツで発生させる。約0.5から2.0時間 (好ましくは約0.5時間) 後、層を分離し、有機層を、適切に置換された酸塩化物 (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (THF、1, 4-ジオキサンまたは Et₂O など、好ましくは THF) 中溶液に約-20から20℃ (好ましくは約0℃) でゆっくり加える。反応混合物を約0.5から2.0時間 (好ましくは約0.5時間) にわたり約-20から20℃ (好ましくは約0℃) で攪拌してから、48% HBr 水溶液 (10 から 40 当量、好ましくは 14 当量) を滴下する。約15から30分 (好ましくは約15分) 後、適宜に有機溶媒 (EtOAc など) を加えてから、反応混合物をブラインで洗浄する。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および／または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および／またはクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

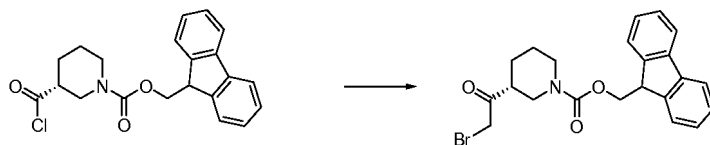
【0698】

一般手順LL. 1の例示

製造番号LL. 1. 1: (R) - 3 - (2-ブロモアセチル) ピペリジン-1-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル) メチル

【0699】

【化 1 9 9】



【0 7 0 0】

45% KOH 水溶液 (30 mL、2.70 mmol) および Et₂O (100 mL) の混合物に約 0℃で、1-メチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン (5.0 g、34 mmol、TCI) を少量ずつ加えた。約 30 分後、層を分離し、有機層を、ゆっくり (R)-1-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸 (Fluka) から W を用いて製造した (R)-3-(クロロカルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル (1.0 g、2.7 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に加えた。反応混合物を約 0℃で約 30 分間ゆっくり攪拌してから、48% HBr 水溶液 (2.0 mL、37 mmol) を滴下した。約 15 分後、反応混合物をブラインで洗浄した (100 mL で 2 回)。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、(R)-3-(2-ブロモアセチル)ピペリジン-1-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル (1.10 g、95%) を透明油状物として得た。LC/MS (表 2、方法 a) R_t = 2.59 分; MS m/z : 428/430 (M+H)⁺。

【0 7 0 1】

一般手順 LL. 2 : トリメチルシリルジアゾメタンを用いる酸塩化物からのブロモメチルケトン形成

適切に置換された酸塩化物 (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (THF、MeCN、Et₂O または THF/MeCN など、好ましくは THF/MeCN) 中溶液を、約 -20 から 20℃ (好ましくは約 0℃) の 2.0 M トリメチルシリルジアゾメタン (2 M の Et₂O 中溶液) (2 から 10 当量、好ましくは 4 当量) の THF、MeCN、Et₂O または THF/MeCN などの好適な有機溶媒、好ましくは THF/MeCN 中溶液に加える。反応混合物を約 -20 から 20℃ (好ましくは約 0℃) で約 0.5 から 5 時間 (好ましくは約 4 時間) 攪拌してから、48% HBr 水溶液 (5 から 40 当量、好ましくは 10 当量) を滴下する。約 0 から 30 分 (好ましくは約 0 分) 後、反応混合物を濃縮して乾固させることで所望の生成物を得ることができ、適宜に有機溶媒 (EtOAc など) を加えてから、適宜にブラインで洗浄する。反応混合物について水系の後処理を行う場合は、有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。適宜に、粗取得物を沈澱、結晶化、および/または適切な溶媒もしくは複数溶媒からの磨砕および/またはクロマトグラフィーによって精製して、標的化合物を得る。

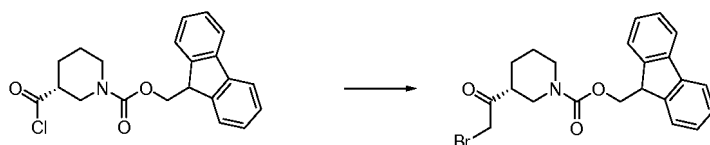
【0 7 0 2】

一般手順 LL. 2 の例示

製造番号 LL. 2. 1 : (R)-3-(2-ブロモアセチル)ピペリジン-1-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル

【0 7 0 3】

【化 2 0 0】



【0 7 0 4】

(R)-3-(クロロカルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル (4.21 g、11.4 mmol、(R)-1-((9H-フルオレ

ン-9-イル)メトキシ)カルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸 [Fluka] から Wを用いて製造)を THF および MeCN の混合液 (1 : 1、16 mL) に溶かし、トリメチルシリルジアゾメタン溶液 (2 M の Et₂O 中溶液、22.8 mL、45.5 mmol) および THF / MeCN (1 : 1、16 mL) に約 0℃ で加えた。得られた混合物を約 0℃ で約 4 時間攪拌してから、HBr (48% 水溶液、6.2 mL、114 mmol) を滴下した。有機溶媒を除去し、沈澱を濾過によって回収し、風乾して、(R)-3-(2-ブロモアセチル)ピペリジン-1-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル (4.46 g、92%) を得た。LC/MS (表 2、方法 a) R_t = 2.59 分; MS m/z : 428 / 430 (M+H)⁺。

【0705】

一般手順 MM : α, β-不飽和ケトンの還元によるアリルアルコールの形成

丸底フラスコに、α, β-不飽和ケトン (好ましくは 1 当量)、有機溶媒 (MeOH または EtOH など、好ましくは MeOH) および塩化セリウム (III)・7 水和物 (1 から 2 当量、好ましくは 1.25 当量) を入れ、次に水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤 (1 から 2 当量、好ましくは 1.25 当量) を少量ずつ加える。得られた混合物を室温で約 5 から 24 時間 (好ましくは約 16 時間) 攪拌する。反応混合物を酸水溶液 (飽和 NH₄Cl 水溶液など) で反応停止する。混合物を約 5 から 30 分間 (好ましくは約 10 分間) 攪拌し、次に有機溶媒 (Et₂O など) を加える。層を分離し、水層を有機溶媒 (Et₂O など) で抽出する。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させる。適宜に、粗

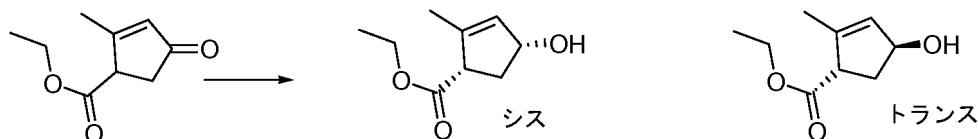
【0706】

一般手順 MM の例示

製造番号 MM. 1 : シスおよびトランス-4-ヒドロキシ-2-メチルシクロペンタ-2-エンカルボン酸エチル

【0707】

【化201】



【0708】

丸底フラスコに、2-メチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボン酸エチル (2.04 g、12.1 mmol、製造番号 CC. 1)、MeOH (30 mL) および塩化セリウム (III)・7 水和物 (5.65 g、15.2 mmol) を入れ、次に水素化ホウ素ナトリウム (0.574 g、15.2 mmol) を少量ずつ加えた。懸濁液を室温で約 16 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) を加えた。混合物を約 10 分間攪拌し、Et₂O (60 mL) を加えた。層を分離し、水層を Et₂O で抽出した (30 mL で 3 回)。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して乾固させた。残留物を、20% から 60% EtOAc / ペンタンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、シス-4-ヒドロキシ-2-メチルシクロペンタ-2-エンカルボン酸エチル (0.96 g、46%) : ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 5.77-5.71 (m、1H)、4.63 (m、1H)、4.28-4.11 (m、2H)、3.27-3.20 (m、1H)、2.59 (bs、1H)、2.41-2.30 (m、1H)、2.00 (d、J = 14.2 Hz、1H)、1.79 (d、= 1.2 Hz、3H)、1.30 (t、J = 7.1 Hz、3H) およびトランス-4-ヒドロキシ-2-メチルシクロペンタ-2-エンカルボン酸エチル (0.69 g、33%) : ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 5.6

3 (dd、 $J=1.8$ 、 3.4 Hz、1H)、4.98 (m、1H)、4.20–4.11 (m、2H)、3.60–3.53 (m、1H)、2.57 (ddd、 $J=4.4$ 、 7.1 、 13.9 Hz、1H)、1.98 (ddd、 $J=3.5$ 、 8.4 、 13.9 Hz、1H)、1.80 (d、 $J=1.4$ 、3H)、1.46 (bs、1H)、1.27 (t、 $J=7.1$ Hz、3H)を得た。

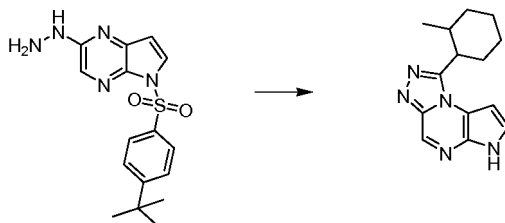
【0709】

実施例番号1：1-(2-メチルシクロヘキシル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン

【0710】

【化202】

10



【0711】

5-(4-tert-ブチルフェニルスルホニル)-2-ヒドラジニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(0.40g、1.2mmol、製造番号3)およびDIEA(0.20mL、1.2mmol)の1,4-ジオキサン(12mL)中溶液に約0℃で、2-メチルシクロヘキサノールカルボニルクロライド(0.19g、1.2mmol、製造番号4)を加えた。添加完了後、氷浴を外し、反応液を昇温させて環境温度とした。約1時間後、SOCl₂(0.42mL、5.8mmol)を加え、反応液を約90℃で約1時間加熱した。反応液を放冷して環境温度とし、Na₂CO₃水溶液(2M、11.6mL、23.2mmol)およびMeOH(12mL)を加えた。反応液を約90℃で約3日間加熱した。反応液を減圧下に濃縮してMeOHを除去し、EtOAc(50mL)と飽和NaHCO₃水溶液(40mL)との間で分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、溶媒を減圧下に濃縮した。残留物を溶離液としてEtOAcを用いるシリカゲル(12g)で精製し、さらにRP-HPLC(表2、方法b)によって精製した。合わせた生成物含有分画を減圧下に濃縮してMeCNを除去し、得られた沈澱を真空濾過によって回収して、1-(2-メチルシクロヘキシル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンを白色固体として得た(0.10g、35%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=1.84分;MSm/z:256(M+H)⁺。

20

30

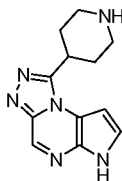
【0712】

実施例番号2：1-(ピペリジン-4-イル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン

【0713】

【化203】

40



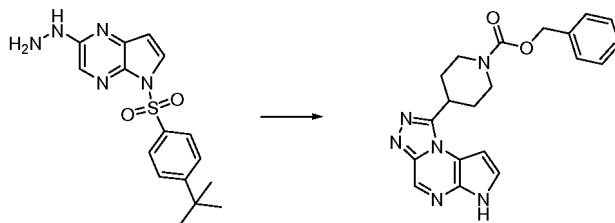
【0714】

段階A：4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【0715】

50

【化 204】



【0716】

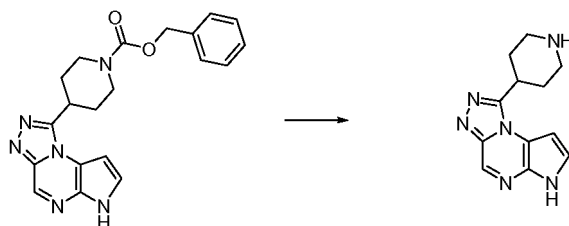
5-((4-tert-butylphenyl)sulfonyl)-2-hydrazinyl-5H-pyrido[2,3-b]pyrazine (0.50 g, 1.4 mmol, 製造番号3) および DIEA (0.25 mL, 1.4 mmol) の 1,4-ジオキサン (15 mL) 中溶液に約 0℃で、4-(クロロカルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (0.41 g, 1.4 mmol, 製造番号5) を加えた。添加完了後、氷浴を外し、反応液を昇温させて環境温度とした。約 1 時間後、 SOCl_2 (0.53 mL, 7.2 mmol) を加え、反応液を約 90℃で約 1 時間加熱した。反応液を放冷して環境温度とし、 Na_2CO_3 水溶液 (2 M, 14.5 mL, 29.0 mmol) を加え、反応液を約 90℃で約 3 日間加熱した。反応を EtOAc (50 mL) と飽和 NaHCO_3 水溶液 (40 mL) で分配した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を 50% から 100% EtOAc/ヘプタンで溶離を行うシリカゲル (12 g) で精製して、4-(6H-pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl)-3-phenylpropanoate を黄色固体として得た (0.34 g, 61%)。LC/MS (表 2、方法 a) $R_t = 1.89$ 分; MS m/z: 311 ($M+H$)⁺。

【0717】

段階 B: 1-(piperidin-4-yl)-6H-pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazine

【0718】

【化 205】



【0719】

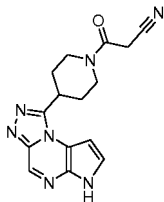
MeOH (30 mL) 中の 4-(6H-pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl)-3-phenylpropanoate (0.34 g, 0.90 mmol) および 10% Pd/炭素 (0.10 g, 0.09 mmol) を水素下に約 0.41 Pa (約 60 psi) で約 5 時間振盪した。H₂ 源を外し、反応液をセライト (登録商標) で濾過し、減圧下に濃縮して、1-(piperidin-4-yl)-6H-pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazine を黄色固体として得た (0.18 g, 77%)。LC/MS (表 2、方法 a) $R_t = 0.70$ 分; MS m/z: 243 ($M+H$)⁺。

【0720】

実施例番号 3: 3-(4-(6H-pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-1-yl)piperidin-1-yl)-3-oxopropylamine

【0721】

【化 2 0 6】



【0 7 2 2】

1-(ピペリジン-4-イル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(0.090g、0.37mmol、実施例番号2)およびピリジン(0.12mL、1.5mmol)のDMF(5mL)中懸濁液に、2-シアノ酢酸パーフルオロフェニル(0.14g、0.56mmol、製造番号6)を加えた。環境温度で約3時間後、反応混合物をMeOH(0.5mL)で反応停止し、RP-HPLC(表2、方法b)によって精製した。適切な分画を濃縮し、凍結乾燥して、3-(4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリルを白色固体として得た(0.005g、4%)。LC/MS(表2、方法a) $R_t = 1.24$ 分; $MSm/z: 310$ ($M+H$)⁺。

10

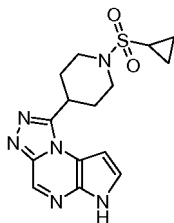
【0 7 2 3】

実施例番号4: 1-(1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン

20

【0 7 2 4】

【化 2 0 7】



30

【0 7 2 5】

1-(ピペリジン-4-イル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(0.090g、0.37mmol、実施例番号2)およびピリジン(0.12mL、1.5mmol)のDMF(5mL)中懸濁液に、シクロプロパンスルホニルクロライド(0.060g、0.41mmol)を加えた。環境温度で約3時間後、反応混合物をMeOH(0.5mL)で反応停止し、RP-HPLC(表2、方法b)によって精製した。適切な分画を濃縮し、凍結乾燥して、1-(1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンを白色固体として得た(0.008g、6%): LC/MS(表2、方法a) $R_t = 1.52$ 分; $MSm/z: 347$ ($M+H$)⁺。

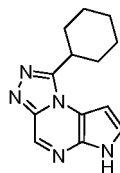
40

【0 7 2 6】

実施例番号5: 1-シクロヘキシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン

【0 7 2 7】

【化 208】



【0728】

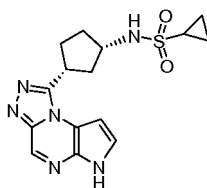
5-(4-tert-ブチルフェニルスルホニル)-2-ヒドラジニル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(0.39g、1.1mmol;製造番号3)およびDIEA(0.20mL、1.1mmol)の1,4-ジオキサン(12mL)中溶液に約0℃で、シクロヘキサンカルボニルクロライド(0.17g、1.1mmol)を加えた。反応液を昇温させて環境温度として約1時間経過させた。SOCl₂(0.41mL、5.6mmol)を加え、反応液を加熱して約90℃として約1時間経過させた。反応液を冷却して環境温度とし、Na₂CO₃水溶液(2M、12mL、24mmol)をゆっくり加え、次に1,4-ジオキサン(5mL)を加えた。反応液を約60℃で約72時間加熱した。反応液を冷却して環境温度とし、減圧下に濃縮した。粗生成物EtOAc(40mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(40mL)およびブライン(40mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0%から100%ヘプタン/EtOAc(12gカラム)の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、約55℃の真空乾燥機で約18時間乾燥することで、1-シクロヘキシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンを得た(0.109g、40%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=1.66分;MSm/z:242(M+H)⁺。

【0729】

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

【0730】

【化 209】

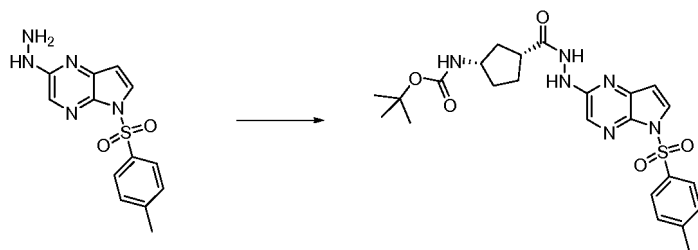


【0731】

段階A:tert-ブチル(1S,3R)-3-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジニルカルボニル)シクロペンチルカーバメート

【0732】

【化 210】



【0733】

2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(2.50g、

10

20

30

40

50

8. 24 mmol、製造番号9) および (1R, 3S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) シクロペンタンカルボン酸 (2.08 g、9.07 mmol、Peptech) のDCM (30 mL) 中混合物に、EDC・HCl (1.90 g、9.89 mmol) を加えた。約4.5時間後、水 (30 mL) を加え、層を分離した。水層をEtOAc (15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物をDCM (15 mL) に溶かし、40%から100% EtOAc / ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1S, 3R) - 3 - (2 - (5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボニル) シクロペンチルカーバメートを得た (4.20 g、97%)。LC/MS (表2、方法a) R_t = 2.27分; MS m/z: 515 (M+H)⁺。

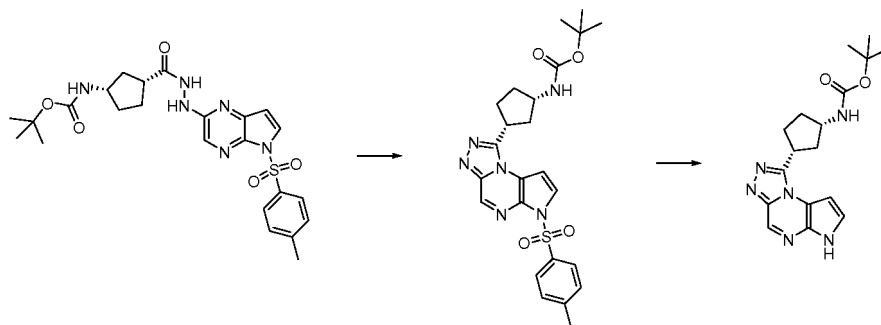
10

【0734】

段階B: tert-ブチル (1S, 3R) - 3 - (6H-ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルカーバメート

【0735】

【化211】



20

【0736】

tert-ブチル (1S, 3R) - 3 - (2 - (5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボニル) シクロペンチルカーバメート (4.73 g、9.19 mmol) の1, 4 - ジオキサン (50 mL) 中溶液に、TEA (5.10 mL、36.8 mmol) およびSOCl₂ (1.34 mL、18.4 mmol) を加えた。反応混合物を約80℃で加熱した。約1.5時間後、飽和Na₂CO₃水溶液 (100 mL) を加え、加熱を約80℃で約6時間再開した。反応混合物を冷却して環境温度として約3日間経過させ、約80℃で約16時間加熱した。水およびEtOAc (それぞれ100 mL) を加え、層を分離した。水層を追加のEtOAcで抽出した (100 mLで2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗固体を石油エーテル (沸点: 30から60℃; 30 mL) で磨砕し、真空濾過によって回収し、追加の石油エーテル (沸点: 30から60℃; 20 mL) で洗浄して、tert-ブチル (1S, 3R) - 3 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルカーバメートを明褐色固体として得た (2.86 g、86%)。LC/MS (表2、方法a) R_t = 1.75分; MS m/z: 343 (M+H)⁺。

30

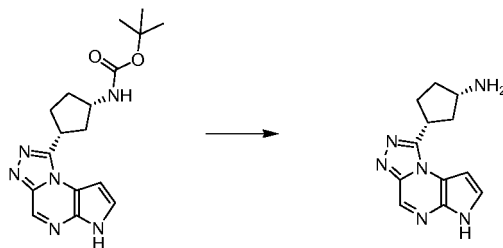
40

【0737】

段階C: (1S, 3R) - 3 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタンアミン塩酸塩

【0738】

【化 2 1 2】



【0 7 3 9】

tert-ブチル (1S, 3R) - 3 - (6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジーン-1-イル) シクロペンチルカーバメート (1.57 g、4.59 mmol) の 1, 4-ジオキサン (45 mL) 中混合物に、HCl (4M の 1, 4-ジオキサン中溶液、8.0 mL、32.0 mmol) を加えた。反応混合物を約 60℃で加熱した。約 2 時間後、反応混合物を冷却して環境温度とし、濾過し、Et₂O (50 mL) で洗浄し、固体を真空乾燥機で終夜にわたり約 60℃で乾燥させて、(1S, 3R) - 3 - (6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジーン-1-イル) シクロペンタンアミン塩酸塩を得た (1.38 g、95%)。LC/MS (表 2、方法 a) R_t = 0.74 分; MS m/z: 243 (M+H)⁺。

10

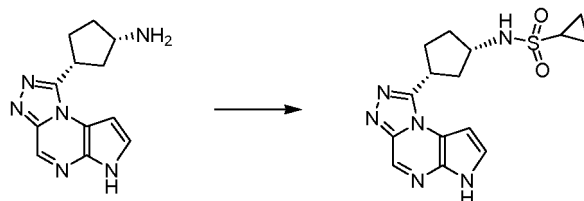
【0 7 4 0】

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

20

【0 7 4 1】

【化 2 1 3】



30

【0 7 4 2】

(1S, 3R) - 3 - (6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジーン-1-イル) シクロペンタンアミン塩酸塩 (0.300 g、0.952 mmol) の DMF (9 mL) 中混合物に、TEA (0.462 mL、3.33 mmol) およびシクロプロパンスルホニルクロライド (0.097 mL、0.95 mmol) を加えた。環境温度で約 1.5 時間後、反応液を水 (10 mL) で希釈し、DCM で抽出した (15 mL で 3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物に、MeOH (約 50 mL) を加え、少量の不溶物 (<0.01 g) を濾過した。シリカゲル (2 g) を濾液に加え、混合物を減圧下に濃縮した。シリカ混合物を、DCM/MeOH/NH₄OH 990:9:1 から 980:1 8:2 の段階的勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製してオフホワイト固体を得て、それを約 70℃の真空乾燥機で乾燥させた。固体を熱 MeOH に溶かした。取得物を熱濾過して粒子を除去した。濾液を超音波処理しながら冷却して微細懸濁液を得て、それを減圧下に濃縮し、約 100℃の真空乾燥機で乾燥させて、N - ((1S, 3R) - 3 - (6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジーン-1-イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミドを得た (0.21 g、64%)。LC/MS (表 2、方法 a) R_t = 1.51 分; MS m/z: 347 (M+H)⁺。

40

【0 7 4 3】

実施例番号 7: N - (4 - (6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [

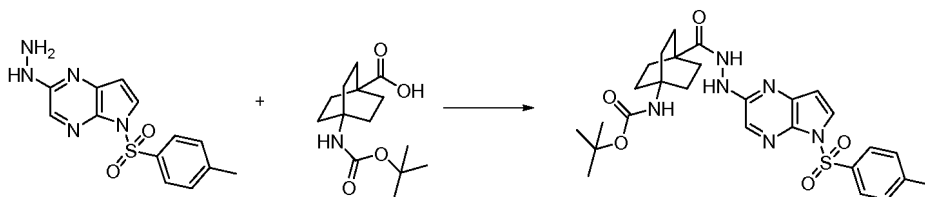
50

4, 3-a] ピラジン-1-イル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イル) シクロ
プロパンスルホンアミド

段階A: tert-ブチル 4-(2-(5-トシル-5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-2-イル) ヒドラジンカルボニル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イルカーバメート

【0744】

【化214】



10

【0745】

丸底フラスコに、2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン (3.75 g、11.1 mmol、製造番号9)、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-カルボン酸 (3.0 g、11 mmol、Prime Organics)、HATU (4.23 g、11.1 mmol)、TEA (6.2 mL、44 mmol) および DCM (65 mL) を入れた。反応混合物を環境温度で約16時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、層を分離した。反応混合物をセライト (登録商標) で濾過し、DCM (60 mL) で洗浄した。有機層を水で洗浄し (50 mL で3回)、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物を、0%から100% EtOAc / DCM の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-(2-(5-トシル-5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-2-イル) ヒドラジンカルボニル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イルカーバメートを褐色非晶質固体として得た (5.38 g、87%)。LC/MS (表2、方法a) R_t = 2.40分; MS m/z 555 (M+H)⁺。

20

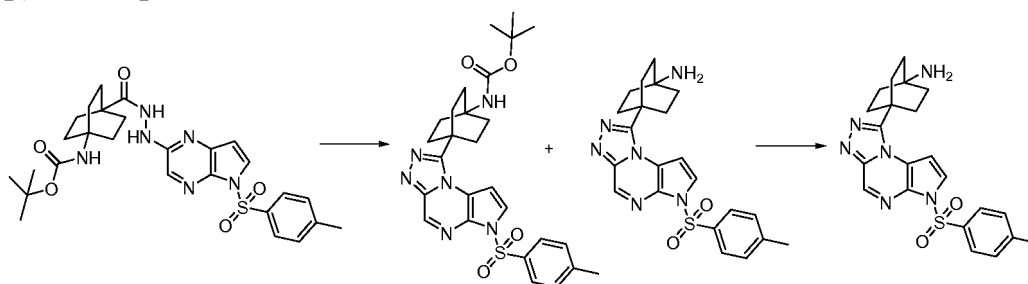
【0746】

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

30

【0747】

【化215】



40

【0748】

丸底フラスコに、tert-ブチル 4-(2-(5-トシル-5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-2-イル) ヒドラジンカルボニル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イルカーバメート (5.38 g、9.40 mmol)、SOCl₂ (0.69 mL、9.40 mmol)、TEA (1.57 mL、11.3 mmol) および1,4-ジオキサン (72 mL) を入れた。反応混合物を約80℃で約2時間加熱した。反応混合物を冷却して環境温度とし、EtOAc (100 mL) を加え、層を分離した。有機層を水で洗浄し (30 mL で3回)、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、tert-ブチル 4-(6-トシル-6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1-イル) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-1-イルカーバメート

50

トと4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミンの粗混合物を褐色固体として得た(8.5g)。この粗混合物に、HCl(4Nの1,4-ジオキサン中溶液、12mL、48.0mmol)および1,4-ジオキサン(56mL)を加えた。反応混合物を約60℃で約4時間撹拌した。追加のHCl(4Mの1,4-ジオキサン中溶液、12mL、48.0mmol)を加え、撹拌を約60℃で約3時間続けた。反応混合物を冷却して環境温度とした。沈澱を濾過し、Et₂O(約50mL)で洗浄した。固体をNaHCO₃(5%水溶液、15mL)とともに約2時間撹拌した。固体を濾過し、水で洗浄し、約60℃の真空乾燥機で約15時間乾燥させて、4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミンを黄褐色固体として得た(2.95g、2段階で72%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=1.57分;MSm/z437(M+H)⁺。

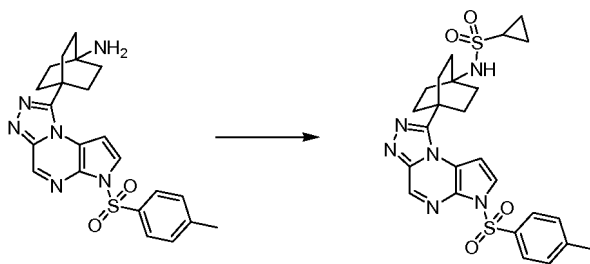
10

【0749】

段階C: N-(4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンスルホンアミド

【0750】

【化216】



20

【0751】

丸底フラスコに、DCM(3mL)およびDMF(6mL)中の4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(0.40g、0.92mmol)、TEA(0.51mL、3.7mmol)を入れた。シクロプロパンスルホンクロライド(0.16g、1.1mmol)を滴下し、得られた懸濁液を環境温度で約18時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、DCM(10mL)を加えた。粗取得物を、0%から10%MeOH/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、N-(4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンスルホンアミドを得た(0.27g、55%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=2.14分;MSm/z541(M+H)⁺。

30

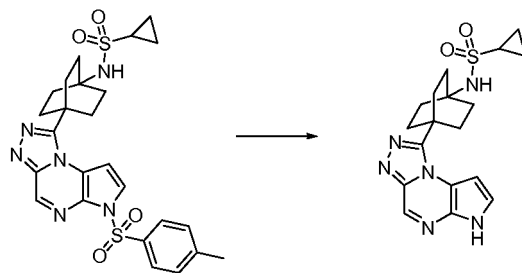
【0752】

段階D: N-(4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンスルホンアミド

40

【0753】

【化 2 1 7】



【0 7 5 4】

10

丸底フラスコに、N-（4-（6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジシン-1-イル）ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル）シクロプロパンスルホンアミド（0.27g、0.50mmol）、NaOH水溶液（1N、1.0mL、1.0mmol）および1,4-ジオキサン（8mL）を入れた。反応混合物を約60℃で約2時間攪拌した。NH₄OAc（50mM緩衝水溶液、2mL）およびDMF（7mL）を加え、不溶物を濾過によって除去した。濾液をRP-HPLC（表2、方法c）によって精製した。適切な分画を合わせ、有機溶媒を減圧下に濃縮し、得られた固体を濾過によって回収し、水（20mL）で洗浄し、凍結乾燥して、N-（4-（6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジシン-1-イル）ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル）シクロプロパンスルホンアミドを固体として得た（0.11g、56%）。LC/MS（表2、方法a）R_t=1.53分；MSm/z 387（M+H）⁺。

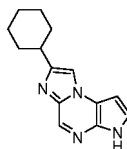
20

【0 7 5 5】

実施例番号8：7-シクロヘキシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジシン

【0 7 5 6】

【化 2 1 8】



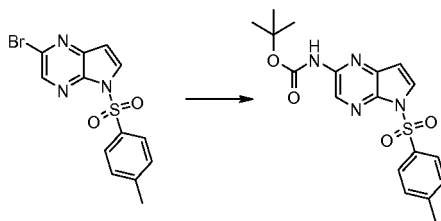
30

【0 7 5 7】

段階A：tert-ブチル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジシン-2-イルカーバメート

【0 7 5 8】

【化 2 1 9】



40

【0 7 5 9】

フラスコに、Pd₂(dba)₃（1.3g、1.42mmol）、ジ-tert-ブチル-（2',4',6'-トリイソプロピル-ピフェニル-2-イル）-ホスファン（1.21g、2.84mmol）および1,4-ジオキサン（75mL）を加えた。触媒-配位子混合物を真空/窒素パージ（3回）によって脱気し、約80℃で約10分間加熱した。次に、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジシン（5.0g

50

、14.2 mmol、製造番号7)、tert-ブチルカーバメート(2.5 g、21.29 mmol)およびNaOt-Bu(2.05 g、21.29 mmol)を加えた。さらなる真空/窒素パージ後、反応液を約80℃で約16時間加熱した。反応液を冷却して環境温度とし、EtOAc(70 mL)で希釈した。反応混合物を濾過し、濾液を水で洗浄した(20 mLで3回)。有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、赤色様褐色固体を得た。粗取得物を、10%から50% EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-2-イルカーバメートを黄色非晶質固体として得た(1.0 g、18%)。LC/MS(表2、方法a) R_t = 2.63分; MS m/z: 389 (M+H)⁺。

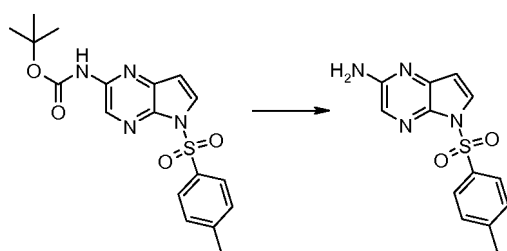
10

【0760】

段階B: 5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-2-アミン塩酸塩

【0761】

【化220】



20

【0762】

tert-ブチル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-2-イルカーバメート(1.00 g、2.57 mmol)について一般手順Iを行って、5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-2-アミン塩酸塩を得た(0.40 g、54%)。LC/MS(表2、方法a) R_t = 1.94分; MS m/z: 289 (M+H)⁺。

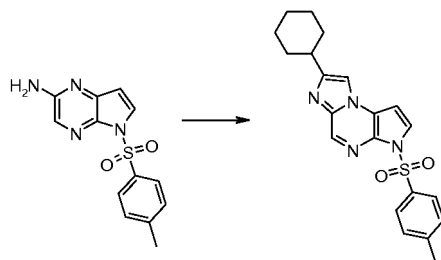
【0763】

段階C: 7-シクロヘキシル-3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

30

【0764】

【化221】



40

【0765】

5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-2-アミン塩酸塩(0.10 g、0.35 mmol)および2-ブロモ-1-シクロヘキシルエタノン(0.078 g、0.38 mmol、3B Pharmachem)のn-BuOH(1.5 mL)中懸濁液に、DIEA(0.067 g、0.52 mmol)を加え、得られた溶液をCEM(商標名)マイクロ波装置で約30分間にわたり、約170℃で加熱した。溶媒を減圧下に除去し、7-シクロヘキシル-3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジンを粗固体として得て、それをそれ以上精製せずに段階Dで用いた。LC/MS(表2、方法a) R_t = 2.71分; MS m/z: 395 (M+H)⁺。

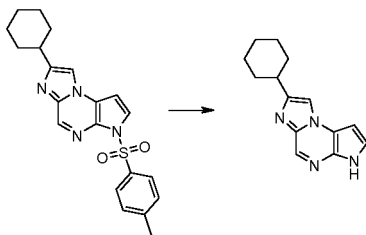
【0766】

50

段階D：7-シクロヘキシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

【0767】

【化222】



10

【0768】

7-シクロヘキシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン (0.13 g, 0.33 mmol) をに溶かし 1,4-ジオキサン (5 mL) および NaOH 水溶液 (2 N, 0.5 mL) を加えた。混合物を約 30 分間加熱還流した。有機溶媒を減圧下に除去した。水相を 1 N HCl 水溶液で中和し、EtOAc で抽出した (25 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液をブライン (15 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を、RP-HPLC (表 2、方法 h) によって精製して、7-シクロヘキシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジンをオフホワイト固体として得た (0.011 g, 14%)。LC/MS (表 2、方法 a) R_t = 2.06 分; MS m/z: 241 (M+H)⁺。

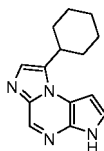
20

【0769】

実施例番号 9：8-シクロヘキシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

【0770】

【化223】



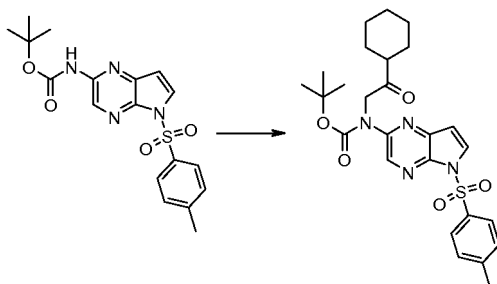
30

【0771】

段階A：tert-ブチル 2-シクロヘキシル-2-オキソエチル- (5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル) カルバメート

【0772】

【化224】



40

【0773】

NaH (鋁油中 60% 品, 0.020 g, 0.49 mmol) を脱水 DMF (3 mL) に加えた。懸濁液を冷却して約 0 °C とし、tert-ブチル 5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルカルバメート (0.19 g, 0.489 mmol、実施例番号 8、段階 A) の脱水 DMF (2 mL) 中溶液を滴下した。反応混合物を昇温させて環境温度とし、2-ブロモ-1-シクロヘキシルエタノン (0.10 g, 0.49 mmol)

50

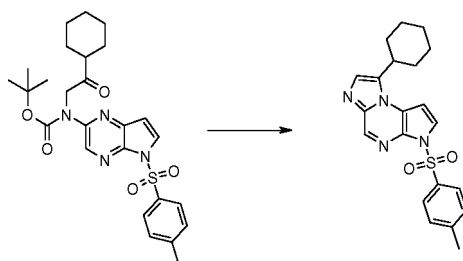
1、3 B PharmaChem) を加えた。反応混合物を約 2 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。100%ヘプタンで10分間および20分かけての10%から20% EtOAc /ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、tert-ブチル 2-シクロヘキシル-2-オキソエチル (5-トシル-5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-2-イル) カーバメートを黄色非晶質固体として得た (0.080 g、32%)。LC/MS (表2、方法a) R_t 3.13分; MS m/z: 513 (M+H)⁺。

【0774】

段階B: 8-シクロヘキシル-3-トシル-3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン

【0775】

【化225】



【0776】

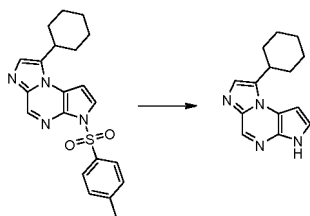
濃H₂SO₄ (4 mL) を2-シクロヘキシル-2-オキソエチル (5-トシル-5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-2-イル) カーバメート (0.07 g、0.14 mmol) に加え、反応混合物を環境温度で約30分間攪拌した。反応混合物を氷冷水 (75 mL) に投入し、EtOAcで抽出した (50 mLで2回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濃縮して、8-シクロヘキシル-3-トシル-3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジンを黄色油状物として得て、それをそれ以上精製せずに実施例番号9段階Cで用いた (0.051 g、95%)。LC/MS (表2、方法a) R_t = 2.79分; MS m/z: 395 (M+H)⁺。

【0777】

段階C: 8-シクロヘキシル-3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン

【0778】

【化226】



【0779】

NaOH水溶液 (2 N、0.3 mL) を、1,4-ジオキサン (3 mL) 中の8-シクロヘキシル-3-トシル-3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン (0.051 g、0.13 mmol) に加え、混合物を約1時間加熱還流した。有機溶媒を減圧下に除去し、水相を1 N HCl水溶液で中和し、EtOAcで抽出した (15 mLで2回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し (10 mLで1回)、無水MgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮した。残留物をMeCN (2 mL) に懸濁させ、沈澱を濾過によって回収し、乾燥させて、8-シクロヘキシル-3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジンを黄褐色固体として得た (0.006 g、19%)。LC/MS

10

20

30

40

50

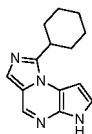
(表2、方法a) $R_t = 2.12$ 分; $MSm/z: 241$ ($M+H$)⁺。

【0780】

実施例番号10: 1-シクロヘキシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

【0781】

【化227】



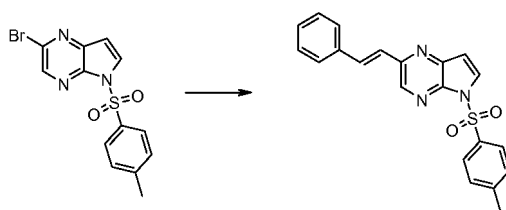
10

【0782】

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

【0783】

【化228】



20

【0784】

2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (3.1 g、8.8 mmol、製造番号7)、 $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (0.719 g、0.880 mmol) および (E)-スチリルボロン酸 (2.60 g、17.6 mmol) の THF (3 mL) および水 (2 mL) 中溶液に、 Na_2CO_3 (2.33 g、22.0 mmol) を加えた。反応混合物をアルゴンで約5分間脱気した。反応混合物を加熱して約50℃とした。約24時間後、追加の $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (0.719 g、0.880 mmol)、(E)-スチリルボロン酸 (2.60 g、17.6 mmol) および Na_2CO_3 (2.33 g、22.0 mmol) を反応混合物に加えた。約50℃で約48時間加熱後、反応混合物を冷却して環境温度とし、DCM (200 mL) および水 (200 mL) で希釈した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。5% DCMを含む20%から60% EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製によって、(E)-2-スチリル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンを黄色固体として得た (1.2 g、36%)。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 2.99$ 分; $MSm/z: 376$ ($M+H$)⁺。

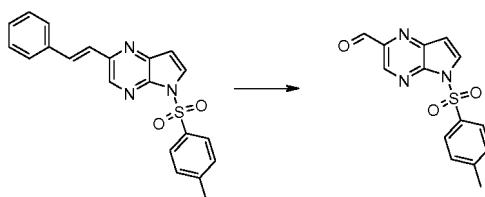
30

【0785】

段階B: 5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボアルデヒド

【0786】

【化229】



40

【0787】

(E)-2-スチリル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (1.2 g、3.2 mmol) の 1,4-ジオキサン (20 mL) および水 (2.0 mL) 中溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (2.73 g、12.8 mmol) 次に四酸化オスミウム (2.5% の *t*-BuOH 中溶液、4.01 mL、0.320 mmol) を加えた。環境温度で

50

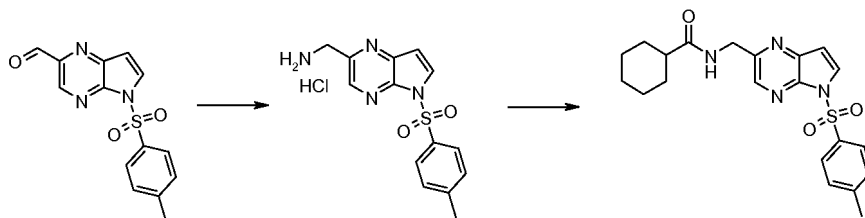
約1日後、追加の過ヨウ素酸ナトリウム（2.73g、12.78mmol）および四酸化オスミウム（2.5%のt-BuOH中溶液、4.01mL、0.320mmol）を加えた。約2日後、Na₂S₂O₃水溶液（100mL）およびEtOAc（100mL）を加えた。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた固体をヘプタンで磨砕してベンズアルデヒドを除去した。得られた固体を真空乾燥して、5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボアルデヒドを褐色固体として得た（0.77g、80%）。LC/MS（表2、方法a）R_t=2.01分；MSm/z：334（M+H）⁺。

【0788】

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

【0789】

【化230】



【0790】

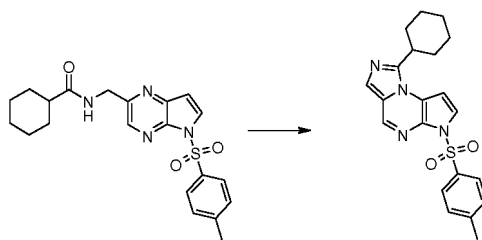
5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボアルデヒド（0.150g、0.498mmol）のMeOH（10mL）中溶液に、ヒドロキシルアミン（50%水溶液、0.061mL、1.0mmol）を加えた。反応混合物を加熱して約45℃とした。約2時間後、反応混合物を冷却して環境温度とし、減圧下に濃縮して、粗5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボアルデヒドオキシムを黄褐色固体として得た。LC/MS（表2、方法a）R_t=2.15分；MSm/z：317（M+H）⁺。粗オキシムのTHF（20mL）中溶液に、AcOH（0.285mL、4.98mmol）と次に亜鉛末（<10ミクロン、0.130g、1.99mmol）を加えた。さらに2時間後、追加のAcOH（0.285mL、4.98mmol）および亜鉛末（<10ミクロン、0.130g、1.99mmol）を反応混合物に加えた。さらに約2時間後、追加のAcOH（0.285mL、4.98mmol）および亜鉛末（<10ミクロン、0.130g、1.99mmol）を反応混合物に加えた。約15時間後、反応混合物をDCM（約5mL）で希釈し、濾過した。濾液を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、HCl（4Mの1,4-ジオキサン中溶液、1mL）で処理し、減圧下に濃縮して、（5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）メタンアミン塩酸塩を得た。LC/MS（表2、方法a）R_t=1.64分；MSm/z：303（M+H）⁺。粗アミン塩酸塩のDCM（10mL）中懸濁液に、TEA（0.208mL、1.49mmol）と次にシクロヘキサンカルボニルクロライド（0.101mL、0.747mmol）を加えた。約30分後、反応混合物DCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液（25mL）およびブライン（25mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗アミドを、40%から80%EtOAc/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、N-（（5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）メチル）シクロヘキサンカルボキサミドを黄褐色固体として得た（0.081g、2段階で39%）。LC/MS（表2、方法a）R_t=2.40分；MSm/z：413（M+H）⁺。

【0791】

段階D：1-シクロヘキシル-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

【 0 7 9 2 】

【化 2 3 1】



【 0 7 9 3 】

10

N-((5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)メチル)シクロヘキサカルボキサミド(0.081g、0.196mmol)のTHF(1mL)中に室温で、2,4-ビス(4-フェノキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(0.104g、0.196mmol、TCI)を加えた。約15時間後、反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物をEtOAc/DCM(1:1)に懸濁させ、EtOAc/DCM(1:1、約100mL)で溶離を行うシリカゲル層(5g)で濾過した。濾液を濃縮することで、粗N-((5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)メチル)シクロヘキサカルボキサミドを得た。粗キサミドをTHF(1mL)に溶かし、ジアセトキシ水銀(0.0626g、0.196mmol)を加えた。室温で約30分後、追加のジアセトキシ水銀(0.0626g、0.196mmol)を加えた。約4時間後、反応混合物をEtOAcで希釈し、濾過し、減圧下に濃縮し、50%から95%EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-シクロヘキシル-6-トリフルオロメチル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(黄色油状物として得た(0.020g、25%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=2.77分;MSm/z:395(M+H)⁺。

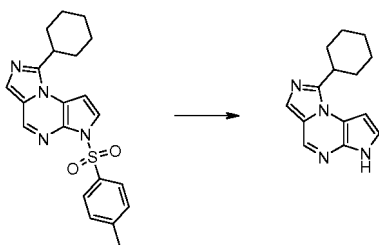
【 0 7 9 4 】

段階E：1-シクロヘキシル-6H-イミダゾ [1, 5-a] ピロロ [2, 3-e] ピ
ラジン

【 0 7 9 5 】

30

【化 2 3 2】



【 0 7 9 6 】

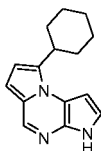
1-シクロヘキシル-6-トシル-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン(0.020g、0.051mmol)の1, 4-ジオキサン(3mL)中溶液に、NaOH水溶液(2N、0.380mL、0.760mmol)を加えた。反応混合物を加熱して約90℃とした。約5時間後、反応混合物を冷却して環境温度とし、EtOAc(10mL)および飽和NH₄Cl水溶液(10mL)で希釈した。有機層を分離し、水(10mL)と次にブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、1-シクロヘキシル-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジンを黄褐色固体として得た(0.011g、90%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=1.92分;MSm/z:241(M+H)⁺。

【 0 7 9 7 】

実施例番号 11 : 8-シクロヘキシル-3H-ジピロロ [1, 2-a : 2', 3'-e

50

〕ピラジン
 【0798】
 【化233】

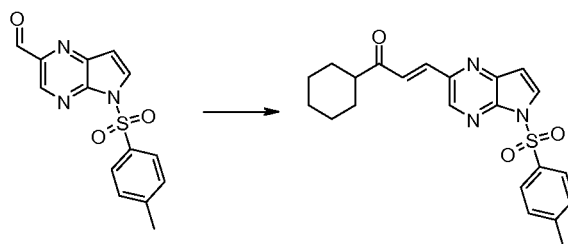


【0799】

段階A：(E)-1-シクロヘキシル-3-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)プロパン-2-エン-1-オン 10

【0800】

【化234】



20

【0801】

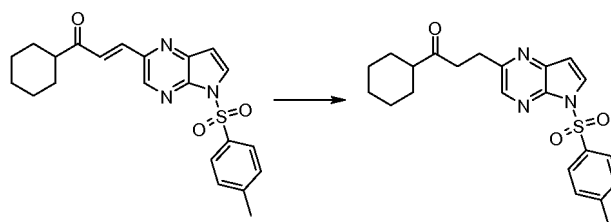
2-シクロヘキシル-2-オキソエチルホスホン酸ジエチル(0.609g、2.32mmol)のTHF(10mL)中溶液に、NaH(鉱油中60%分散品、0.0664g、1.66mmol)を加えた。約30分後、5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボアルデヒド(0.20g、0.64mmol、実施例番号10、段階B)のTHF(10mL)中溶液を加えた。約2時間後、反応混合物にEtOAc(50mL)および飽和NH₄Cl水溶液(50mL)を加えた。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をIPA(20mL)で磨砕して、(E)-1-シクロヘキシル-3-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)プロパン-2-エン-1-オンを黄褐色固体として得た(0.20g、73%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=3.06分;MSm/z:410(M+H)⁺。 30

【0802】

段階B：1-シクロヘキシル-3-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)プロパン-1-オン

【0803】

【化235】



40

【0804】

(E)-1-シクロヘキシル-3-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)プロパン-2-エン-1-オン(0.050g、0.12mmol)のEtOAc(5mL)中溶液に、パラジウム(10%炭素担持品、0.0065g、0.0061mmol)を加えた。反応混合物を水素でパージし、水素雰囲気風船を介して維持した。環境温度で約1時間後、反応混合物を濾過し、減圧下に濃縮して、1-シクロヘキ 50

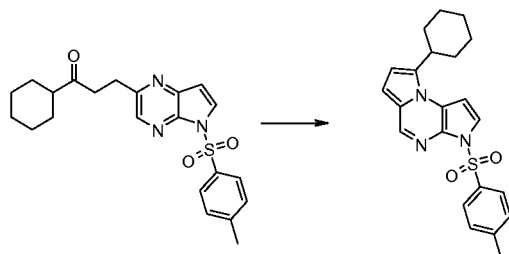
シル-3-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)プロパン-1-オンを油状物として得た(0.050g、100%)。LC/MS(表2、方法a) $R_t = 2.94$ 分; MS m/z : 412 ($M+H$)⁺。

【0805】

段階C: 8-シクロヘキシル-3-トシル-3H-ジピロロ[1,2-a:2',3'-e]ピラジン

【0806】

【化236】



10

【0807】

1-シクロヘキシル-3-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)プロパン-1-オン(0.050g、0.12mmol)のTHF(2mL)中溶液に、2,4-ビス(4-フェノキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(0.071g、0.13mmol、TCI)を加えた。環境温度で約6時間後、反応混合物をEtOAc(50mL)およびNaHCO₃(50mL)で希釈した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、40%から90%EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、8-シクロヘキシル-3-トシル-3H-ジピロロ[1,2-a:2',3'-e]ピラジンを黄褐色固体として得た(0.020g、42%)。LC/MS(表2、方法a) $R_t = 3.39$ 分; MS m/z : 394 ($M+H$)⁺。

20

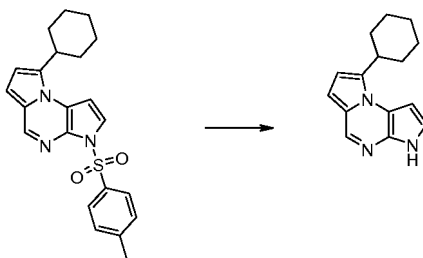
【0808】

段階D: 8-シクロヘキシル-3H-ジピロロ[1,2-a:2',3'-e]ピラジン

30

【0809】

【化237】



40

【0810】

8-シクロヘキシル-3-トシル-3H-ジピロロ[1,2-a:2',3'-e]ピラジン(0.015g、0.038mmol)の1,4-ジオキサン(3mL)中溶液に、NaOH水溶液(2N、0.29mL、0.57mmol)を加えた。反応混合物を加熱して約90℃とした。約15時間後、反応混合物を冷却して環境温度とし、EtOAc(5mL)および飽和NH₄Cl水溶液(5mL)で希釈した。有機層を分離し、水(5mL)と次にブライン(5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をEtOAc/ヘプタン(1:1、1mL)で磨砕した。得られた固体を濾過によって回収し、真空乾燥して、8-シクロヘキシル-3H-ジピロロ[1,2

50

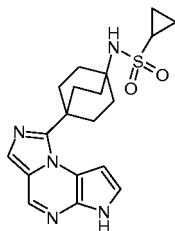
－a：2'，3'－e] ピラジンを黄褐色固体として得た（0.005 g、55%）。LC/MS（表2、方法a） $R_t = 2.78$ 分；MSm/z：240（M+H）⁺。

【0811】

実施例番号12：N－（4－（6H－イミダゾ[1，5－a]ピロロ[2，3－e]ピラジン－1－イル）ビシクロ[2.2.2]オクタン－1－イル）シクロプロパンスルホンアミド

【0812】

【化238】



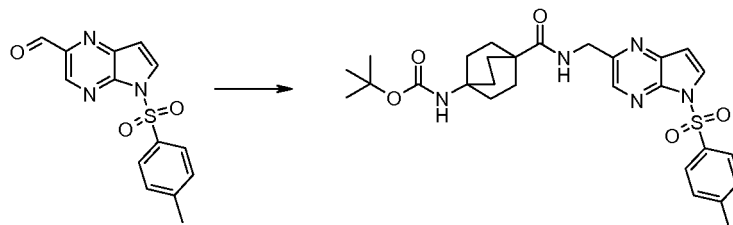
10

【0813】

段階A：tert-ブチル4－（（5－トシル－5H－ピロロ[2，3－b]ピラジン－2－イル）メチルカルバモイル）ビシクロ[2.2.2]オクタン－1－イルカーバメート

【0814】

【化239】



【0815】

5－トシル－5H－ピロロ[2，3－b]ピラジン－2－カルボアルデヒド（0.49 g、1.6 mmol、実施例番号10、段階B）のMeOH（10 mL）中溶液に、ヒドロキシラミン（50%水溶液、0.199 mL、3.25 mmol）を加えた。反応混合物を加熱して約40℃とした。約2時間後、反応混合物を冷却して環境温度とし、減圧下に濃縮した。粗オキシムのTHF（10 mL）およびAcOH（0.93 mL、16 mmol）中溶液に、亜鉛末（<10ミクロン、0.425 g、6.50 mmol）を加えた。環境温度で約4時間後、反応混合物をDCMおよび飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、セライト（登録商標）で濾過した。層を分離し、有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、HCl（4N，4－ジオキサン中溶液、1 mL）で処理し、減圧下に濃縮した。粗アミンのDCM（10 mL）中溶液に、4－（tert-ブトキシカルボニルアミノ）ビシクロ[2.2.2]オクタン－1－カルボン酸（0.48 g、1.8 mmol、Prime Organics）、TEA（0.23 mL、1.6 mmol）およびHATU（0.618 g、1.63 mmol）を加えた。環境温度で約4時間後、反応混合物をDCMおよび飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、セライト（登録商標）で濾過した。層を分離し、有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗アミドを、20%から80%EtOAc/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル4－（（5－トシル－5H－ピロロ[2，3－b]ピラジン－2－イル）メチルカルバモイル）ビシクロ[2.2.2]オクタン－1－イルカーバメートを黄褐色固体として得た（0.205 g、23%）。LC/MS（表2、方法a） $R_t = 2.52$ 分。

【0816】

30

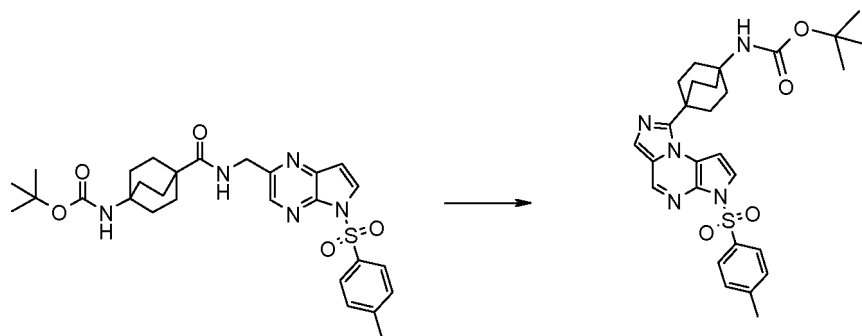
40

50

段階B: tert-ブチル 4-((6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カーバメート

【0817】

【化240】



10

【0818】

tert-ブチル 4-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモイル)-ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカーバメート (0.205 g, 0.370 mmol) の THF (5 mL) 中溶液に、2,4-ビス(4-フェノキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド (0.215 g, 0.407 mmol, TCI America) を加えた。環境温度で約 15 時間後、ジアセトキシ水銀 (0.295 g, 0.926 mmol) を反応混合物に加えた。約 2 時間後、反応混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、セライト (登録商標) で濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、粗混合物を 20% から 80% EtOAc/DCM の勾配で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-((6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カーバメートを黄褐色固体として得た (0.175 g, 84%)。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 2.84$ 分; MS m/z : 536 (M+H)⁺。

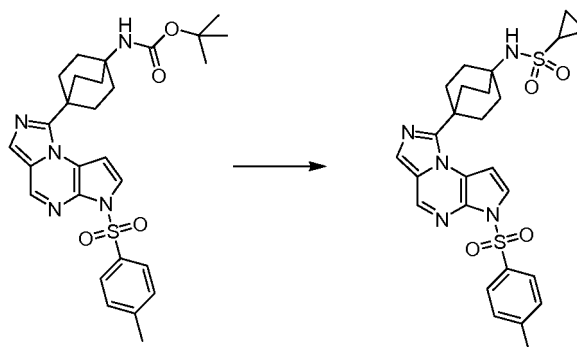
20

【0819】

段階C: N-(4-((6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンスルホンアミド

【0820】

【化241】



40

【0821】

tert-ブチル 4-((6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カーバメート (0.175 g, 0.327 mmol) の入ったフラスコに、HCl の溶液 (4 N, 1, 4-ジオキサン中溶液, 5 mL) を加えた。環境温度で約 2 時間後、反応混合物を減圧下に濃

50

縮した。粗アミン塩酸塩をDCM(10mL)に溶かし、反応混合物にTEA(0.36mL、2.6mmol)を加え、次にシクロプロパンスルホンクロライド(0.18g、1.3mmol)を加えた。環境温度で約2時間後、DMF(3mL)を加え、反応混合物を減圧下に濃縮してDCMを除去した。環境温度でさらに約4時間後、EtOAc(20mL)および飽和NaHCO₃水溶液(20mL)を反応混合物に加えた。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗反応混合物を、20%から80%EtOAc/DCMを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、N-(4-(6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジニン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンスルホンアミドを黄褐色固体として得た(0.025g、14%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=2.34分;MSm/z:540(M+H)⁺。

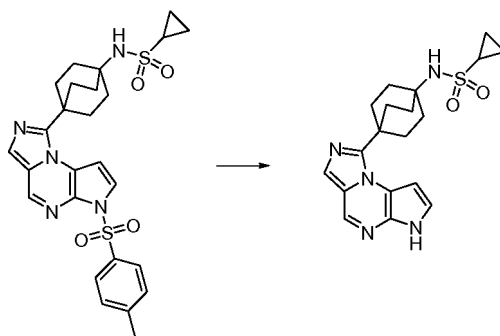
10

【0822】

段階D: N-(4-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジニン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンスルホンアミド

【0823】

【化242】



20

【0824】

N-(4-(6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジニン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンスルホンアミド(0.025g、0.046mmol)の1,4-ジオキサン(3mL)中溶液に、NaOH水溶液(2N、0.35mL、0.70mmol)を加えた。反応混合物を加熱して約90℃とした。約6時間後、反応混合物を冷却して環境温度とし、EtOAc(3mL)および飽和NH₄Cl水溶液(1.5mL)を加えた。層を分離し、有機層を水(1.5mL)と次にブライン(1.5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、N-(4-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジニン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンスルホンアミドを黄褐色固体として得た(0.012g、67%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=1.65分;MSm/z:386(M+H)⁺。

30

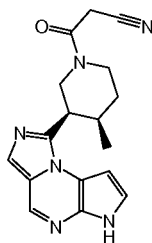
【0825】

実施例番号13: 3-((3R,4R)-3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジニン-1-イル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

40

【0826】

【化 2 4 3】



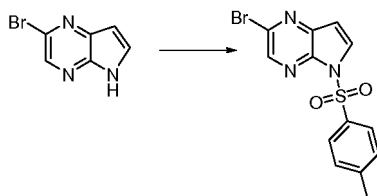
【0 8 2 7】

段階 A：2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン

10

【0 8 2 8】

【化 2 4 4】



【0 8 2 9】

NaH（鉱油中60%分散品、12.8g、532mmol）の脱水DMF（543mL）中懸濁液を約0から5℃で撹拌したものに、2-ブロモ-5H-ピロロ[2, 3-e]ピラジン（78.0g、394mmol、Ark Pharm）の脱水DMF（272mL）中溶液を約60分かけて滴下した。褐色反応溶液を約0から5℃で約30分間撹拌し、p-トルエンスルホニルクロライド（94.0g、492mmol）の脱水DMF（272mL）中溶液を約60分かけて約0から5℃で滴下した。反応混合物を約0から5℃で約1時間撹拌してから、昇温させて環境温度とし、環境温度で約18時間撹拌した。反応混合物を氷水（6リットル）にゆっくり投入し、次にNaOH水溶液（2.5M、50.0mL、125mmol）を加えた。沈澱を濾過によって回収し、冷水（200mLで3回）とともに撹拌した。固体を濾過によって回収し、真空乾燥機にて約55℃で恒量になるまで乾燥させて、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン

20

30

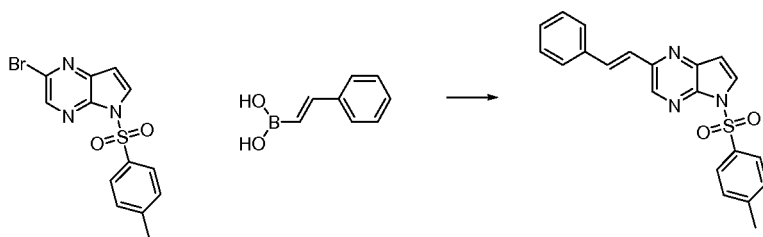
：（134.6g、97%）を淡ベージュ固体として得た。LC/MS（表2、方法d）
 $R_t = 1.58$ 分；MSm/z：352/354（M+H）⁺。

【0 8 3 0】

段階 B：（E）-2-スチリル-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン

【0 8 3 1】

【化 2 4 5】



40

【0 8 3 2】

2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン（75g、213mmol）、PdCl₂（dppf）-CH₂Cl₂付加物（8.69g、10.6mmol）および（E）-スチリルボロン酸（39.4g、266mmol）のTHF（600mL）中溶液に、Na₂CO₃（27.1g、256mmol）および水（300mL）を加えた。反応混合物を窒素で約45分間脱気した。反応混合物を加熱して約65℃として約16時間経過させ、PdCl₂（dppf）-CH₂Cl₂付加物（3.50g、4.

50

29 mmol)を加えた。約18時間後、反応液を冷却して環境温度とした。層を分離し、有機層を減圧下に濃縮した。残留物をEtOH(300 mL)/DCM(100 mL)中で磨砕し、濾過した。沈澱を熱EtOH(400 mL)中で磨砕し、濾過し、EtOH(200 mL)およびEt₂O(400 mL)で洗浄した。濾液を再度合わせ、減圧下に濃縮し、得られた残留物をEtOH(300 mL)/DCM(100 mL)中で磨砕し、終夜攪拌しながらDCMをゆっくり蒸発させた。混合物を濾過し、EtOH(100 mL)およびEt₂O(100 mL)で洗浄して、第2の生成物塊を得た。合わせたフィルターケーキを真空乾燥して、(E)-2-スチリル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(72.7 g、91%)を黄褐色固体として得た。LC/MS(表2、方法a) R_t = 2.66分; MS m/z: 376 (M+H)⁺。

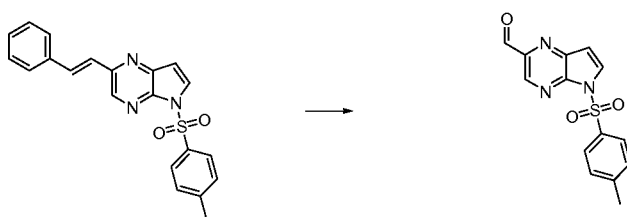
10

【0833】

段階C: 5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボアルデヒド

【0834】

【化246】



20

【0835】

(E)-2-スチリル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(72.3 g、193 mmol)の1,4-ジオキサン(1500 mL)および水(300 mL)中溶液に、NaIO₄(165 g、770 mmol)と次にOsO₄(5.00 g、19.7 mmol)を加えた。反応液を約25℃で約16時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、10% Na₂S₂O₃水溶液(1000 mL)とDCM(1000 mL)で分配した。有機層を水で洗浄し(500 mLで2回)、層を濾過して溶けていない沈澱を除去し、分離した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、セライト(登録商標)で濾過し、濃縮した。残留物を0%から5% EtOAc/DCMで溶離を行うシリカゲル(1000 g)層による濾過によって精製した。分画を濃縮し、固体をヘプタンで磨砕した。混合物を濾過し、フィルターケーキをヘプタンで洗浄した。この手順を回収した未溶解沈澱について繰り返した。回収した固体を2% EtOAc/DCMに溶かし、2% EtOAc/DCMで溶離を行うシリカゲル(100 g)層に通した。濾液を減圧下に濃縮した。二つのバッチを合わせて、5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボアルデヒド(39.1 g、67%)をオフホワイト固体として得た。LC/MS(表2、方法a) R_t = 2.17分; MS m/z: 302 (M+H)⁺。

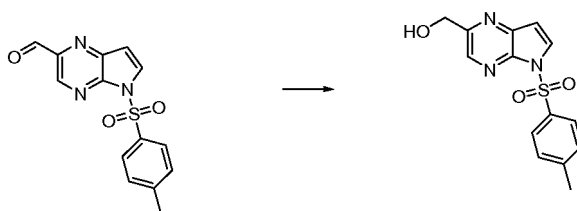
30

【0836】

段階D: (5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタノール

【0837】

【化247】



40

【0838】

5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボアルデヒド(37.6

50

g、125mmol)のEtOH(500mL)および1,4-ジオキサン(500mL)中溶液に、 NaBH_4 (4.72g、125mmol)を1回で加えた。約3時間後、HCl水溶液(1N、400mL)を反応混合物にゆっくり加えた。混合物を減圧下に濃縮して最初の体積の1/2とし、混合物にEtOAc(1000mL)および水(500mL)を加えた。層を分離し、水層をEtOAc(500mL)で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタノール(35.9g、収率95%)を黄褐色固体として得た。LC/MS(表2、方法a) $R_t=1.97$ 分;MSm/z:304(M+H)⁺。

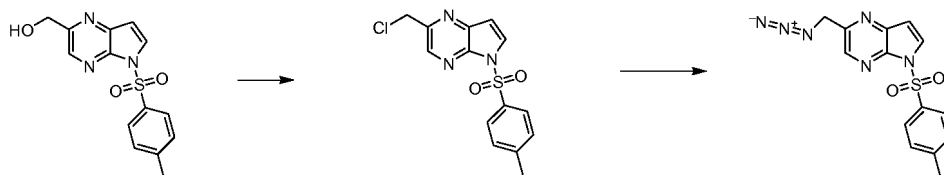
【0839】

10

段階E:2-(アジドメチル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【0840】

【化248】



【0841】

20

(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタノール(35.8g、118mmol)のDCM(600mL)中溶液に、 SOCl_2 (21.5mL、295mmol)を加えた。室温で約4時間後、追加の SOCl_2 (8.60mL、118mmol)を加えた。約16時間後、反応液を減圧下に濃縮し、飽和 NaHCO_3 水溶液(1000mL)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物をDCM(600mL)に溶かし、 SOCl_2 (21.51mL、295mmol)で再度処理した。環境温度で約16時間後、反応液を減圧下に濃縮し、次にDCM(500mL)および飽和 NaHCO_3 水溶液(500mL)を加えた。層を分離し、有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残留物に、DMF(500mL)と次に NaN_3 (38.3g、589mmol)を加えた。環境温度で約16時間後、EtOAc(500mL)を加え、有機溶液を水:ブライン(1:1、2000mL)で洗浄した。層を分離し、水層をEtOAc(500mL)でさらに抽出した。合わせた有機層をブライン(1000mLで3回)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、2-(アジドメチル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(32.65g、収率82%)を黄褐色固体として得た。LC/MS(表2、方法a) $R_t=2.31$ 分;MSm/z:329(M+H)⁺。

30

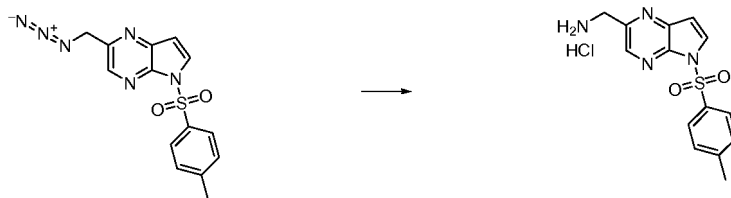
【0842】

段階F:(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩

40

【0843】

【化249】



【0844】

2-(アジドメチル)-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(32.6

50

g、99.0 mmol) の THF (100 mL) および水 (50 mL) 中溶液に、 Ph_3P (31.3 g、119 mmol) を加えた。反応混合物を加熱して約 45 °C として約 16 時間経過させた。混合物を放冷して環境温度とし、次に減圧下に THF を除去した。混合物を EtOAc (500 mL) とブライン (250 mL) との間で分配し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過した。濾液を EtOAc で希釈して全体積を 1 リットルとした。高攪拌した溶液に、4 N HCl (4 N のジオキサン中溶液、30.0 mL、120 mmol) を滴下すると、黄褐色沈澱が生成した。MeOH (10 mL) を加え、約 15 分後に混合物を濾過した。沈澱を Et_2O (1000 mL) で約 10 分間磨砕し、濾過し、 Et_2O (500 mL) で洗浄して、(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (32.0 g、90%) を黄褐色固体として得た。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 1.44$ 分; MS m/z : 303 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

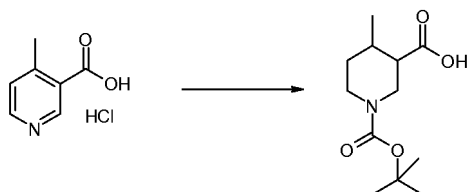
10

【0845】

段階G: 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-3-カルボン酸

【0846】

【化250】



20

【0847】

4-メチルニコチン酸塩酸塩 (5.00 g、36.5 mmol、ASDI) および酸化白金 (IV) (0.35 g、1.54 mmol) を、AcOH (100 mL) 中にて約 0.41 MPa (約 60 psi) 水素下に約 72 時間振盪した。反応混合物をセライト (登録商標) で濾過し、減圧下に濃縮して、4-メチルピペリジン-3-カルボン酸塩酸塩を得て (7.4 g、残留 AcOH を含有)、それをそれ以上精製せずに次に用いた。その酸 (7.40 g、36.4 mmol) および NaHCO_3 (15.3 g、182 mmol) の MeCN (75 mL) および水 (125 mL) 中溶液に、 Boc_2O (11.0 mL、47.3 mmol) を加えた。反応液を約 25 °C で約 16 時間攪拌した。反応混合物を Et_2O (100 mL) で希釈し、4 N HCl 水溶液で pH 1 の酸性とした。層を分離し、有機溶液をブラインで洗浄し (100 mL で 2 回)、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。白色固体が生成し、それをヘプタンで磨砕し、真空濾過によって回収して、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-3-カルボン酸を得た (5.2 g、2 段階で 58%)。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 2.01$ 分; MS m/z : 242 ($\text{M} - \text{H}$)⁻。

30

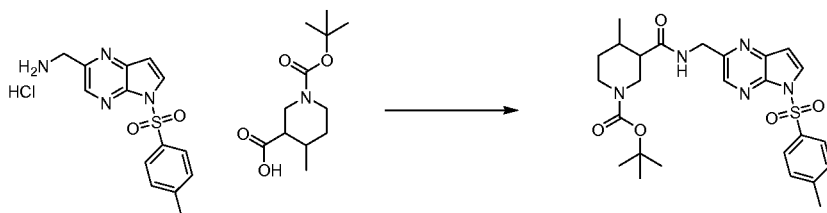
【0848】

段階H: 4-メチル-3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

40

【0849】

【化251】



【0850】

50

(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(29.6g、87.0mmol、段階F)、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-3-カルボン酸(21.2g、87.0mmol、段階G)およびHATU(33.2g、87.0mmol)のDCM(400mL)中スラリーに、DIEA(46.0mL、263mmol)を加えた。環境温度で約18時間で攪拌後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(400mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、50%から100%EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー(330gカラム)によって精製して、4-メチル-3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(44g、95%)を黄褐色泡状物として得た。LC/MS(表2、方法a)R_t=2.38分;MSm/z:528(M+H)⁺。

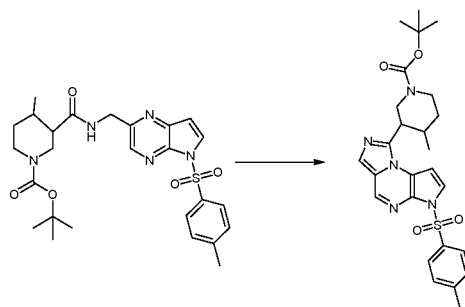
10

【0851】

段階I: 4-メチル-3-((6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0852】

【化252】



20

【0853】

4-メチル-3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(44g、83mmol)の1,4-ジオキサン(500mL)中溶液に、ローソン試薬(20.2g、50.0mmol)を加えた。反応液を約80℃で約1時間加熱した。反応液を放冷して環境温度とし、次にジアセトキシ水銀(26.6g、83.0mmol)を加えた。約1時間後、追加のジアセトキシ水銀(13.3g、42.0mmol)を加えた。約15分後、攪拌したEtOAc(2リットル)に反応液を投入した。約15分後、反応液をセライト(登録商標)で濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留物をEtOAc(500mL)で磨砕し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、10%から50%EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー(330gカラム)によって精製して、4-メチル-3-((6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(19g、44%)を白色固体として得た。LC/MS(表2、方法a)R_t=2.57分;MSm/z:510(M+H)⁺。

30

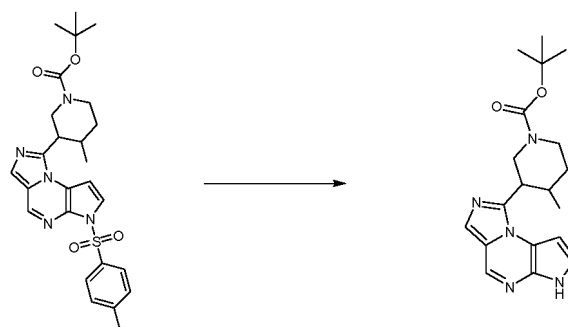
40

【0854】

段階J: 3-((6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0855】

【化 2 5 3】



10

【0 8 5 6】

4-メチル-3-(6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(19.0g、37.3mmol)の1,4-ジオキサン(100mL)中溶液に、NaOH水溶液(1N、74.6mL、74.6mmol)を加えた。反応液を約60℃で約30分間加熱し、放冷して環境温度とし、次に10%AcOH水溶液(250mL)を加えた。混合物をEtOAcで抽出し(250mLで2回)、合わせた有機層をブライン(200mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、10%から70%EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー(330g)によって精製して、3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(12.3g、93%)を白色泡状物として得た。LC/MS(表2、方法a)R_t=1.96分;MSm/z:356(M+H)⁺。

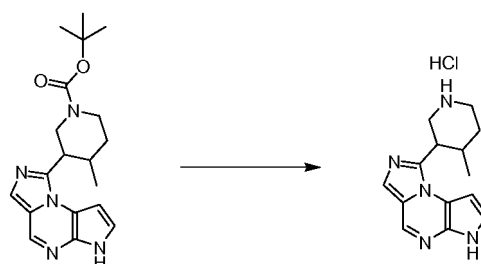
20

【0 8 5 7】

段階K: 1-(4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン塩酸塩

【0 8 5 8】

【化 2 5 4】



30

【0 8 5 9】

3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(12.2g、34.3mmol)の1,4-ジオキサン(100mL)中溶液に、4N HCl(4Nの1,4-ジオキサン中溶液、25.7mL、103mmol)を加えた。反応混合物を約60℃で約2時間加熱した。混合物を放冷して環境温度とし、Et₂O(100mL)で希釈した。混合物を磨砕し、濾過し、沈澱をEt₂O(100mL)で洗浄して、1-(4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン塩酸塩(10g、収率98%)を黄褐色固体として得た。LC/MS(表2、方法a)R_t=1.05分;MSm/z:256(M+H)⁺。

40

【0 8 6 0】

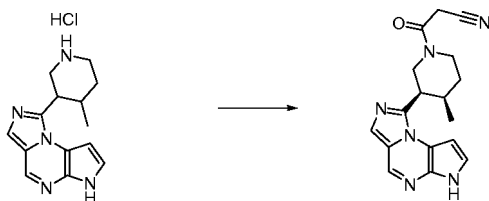
段階L: 3-((3R,4R)-3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパン

50

ニトリル

【0861】

【化255】



10

【0862】

1-((3)-4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン塩酸塩(10.0g、34.3mmol)、DIEA(23.9mL、137mmol)および2-シアノ酢酸(4.37g、51.4mmol)のDMF(100mL)中溶液に、EDC(7.88g、41.1mmol)を加えた。反応混合物を約25℃で約16時間撹拌した。追加のEDC(7.88g、41.1mmol)を加え、約5時間後、水(30mL)で反応停止し、減圧下に濃縮した。残留物を、DCM(500mLで2回)とブライン(500mL)との間で分配した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、0%から10%MeOH/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー(120gカラム)と次にキラルクロマトグラフィーによって精製して、3-((3R,4R)-3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル[表3、方法9、R_t14.5分、旋光度=正](2.1g、24%)をオフホワイト固体として得た。LC/MS(表2、方法a)R_t=1.05分;MSm/z:256(M+H)⁺。

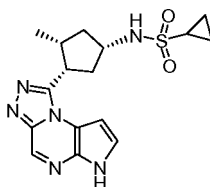
20

【0863】

実施例番号14:N-((1S,3R,4S)-3-メチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド

【0864】

【化256】



30

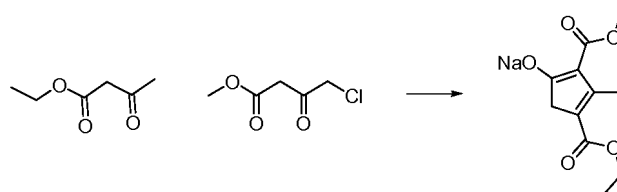
【0865】

段階A:ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-2-(メトキシカルボニル)-3-メチルシクロペンタ-1,3-ジエノラート

40

【0866】

【化257】



【0867】

丸底フラスコにTHF(1リットル)を入れ、次に水素化ナトリウム(鉱油中60%分

50

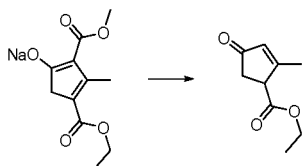
散品、30.7 g、0.77 mol)を少量ずつ加えた。得られた混合物を冷却して約-10℃とし、3-オキソブタン酸エチル(97 mL、0.77 mol)を、内部温度を約10℃以下に保つように約1時間かけて滴下した。得られた混合物を環境温度で約1時間攪拌して、透明黄色溶液を得て、4-クロロアセト酢酸メチル(44.3 mL、0.384 mol)を約5分間かけて滴下した。得られた混合物を加熱して約50℃として約19時間経過させることで、黄色-橙赤色懸濁液を得た。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた固体をビーカーに移し、水(350 mL)で希釈した。固体を真空濾過によって回収し、フィルターケーキを水(150 mL)で洗い、約1時間真空乾燥した。固体をEt₂O(500 mLに懸濁させ)、濾過し、Et₂O(500 mL)で洗浄し、真空乾燥して、ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-2-(メトキシカルボニル)-3-メチルシクロペンター-1, 3-ジエノラート(77.4 g、81%)をベージュ固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 3.96 (q、J=7.1 Hz、2H)、3.33 (s、3H)、2.72 (d、J=2.2 Hz、2H)、2.47 (t、J=2.1 Hz、3H)、1.15 (t、J=7.1 Hz、3H)。

【0868】

段階B：2-メチル-4-オキソシクロペンター-2-エンカルボン酸エチル

【0869】

【化258】



【0870】

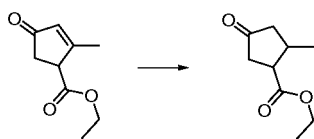
丸底フラスコにナトリウム4-(エトキシカルボニル)-2-(メトキシカルボニル)-3-メチルシクロペンター-1, 3-ジエノラート(105 g、0.420 mol)およびジグライム(1リットル)を入れて、黄色懸濁液を得た。得られた混合物にAcOH(100 mL、1.7 mol)を加え、ヨウ化ナトリウム(280 g、1.9 mol)を約5から10分かけて少量ずつ加えた。反応混合物を約3時間加熱還流させ、冷却して室温とし、氷水(800 mL)に注いだ。取得物をEt₂Oで抽出した(500 mLで3回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し(500 mLで2回)、無水MgSO₄で脱水し、濾過した。溶媒を減圧下に除去して褐色液体を得て、それを真空蒸留(80から85℃、0.3 Torr)によって精製して、2-メチル-4-オキソシクロペンター-2-エンカルボン酸エチル(40.6 g、57%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.06-5.98 (m、1H)、4.30-4.11 (m、2H)、3.72-3.65 (m、1H)、2.77-2.66 (m、1H)、2.66-2.57 (m、1H)、2.17 (s、3H)、1.30 (t、J=7.1 Hz、3H)。

【0871】

段階C：2-メチル-4-オキソシクロペンタンカルボン酸エチル

【0872】

【化259】



【0873】

丸底フラスコに10%パラジウム/炭素(7.6 g、7.1 mmol)を入れた。フラスコを冷却して約0℃とし、窒素雰囲気下にEtOAc(580 mL)を加えた。冷却浴を外し、2-メチル-4-オキソシクロペンター-2-エンカルボン酸エチル(60.0 g、357 mmol)を加えた。水素ガスを混合物に約5分間吹き込み、混合物を水素雰囲

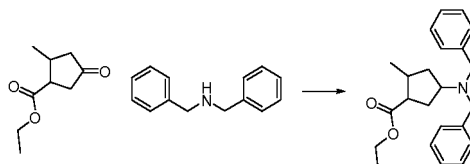
気（１雰囲気）下に約４８時間撹拌した。水素源を外し、混合物に窒素を約５分間吹き込み、セライト（登録商標）の層で濾過した。フィルターケーキをEtOAc（５００mL）で洗った。濾液を減圧下に濃縮して、２－メチル－４－オキソシクロペンタンカルボン酸エチル（５９．９g、９９％）を黄色液体として得た。¹H NMR（CDCl₃）δ 4.23－4.14（m、2H）、3.18（ddd、J＝5.6、6.8、8.1Hz、1H）、2.73－2.65（m、1H）、2.60（ddd、J＝1.7、5.5、18.7Hz、1H）、2.42－2.29（m、2H）、2.15（ddd、J＝1.7、7.9、18.3Hz、1H）、1.29（t、J＝7.1Hz、3H）、1.07（d、J＝7.0Hz、3H）。

【０８７４】

段階D：４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸エチル

【０８７５】

【化２６０】



【０８７６】

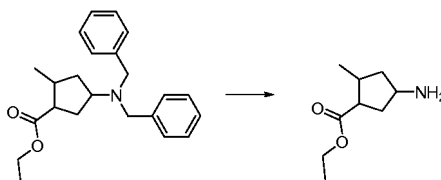
丸底フラスコに、２－メチル－４－オキソシクロペンタンカルボン酸エチル（１０．０g、５８．８mmol）およびDCE（１８０mL）を入れた。その溶液を冷却して約０℃とし、AcOH（５．７mL、１００mmol）およびジベンジルアミン（１１．３mL、５８．８mmol）を滴下したところ、粘稠懸濁液が生成した。反応混合物を昇温させて約１０℃とし、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム（２１．２g、１００mmol）を少量ずつ加え、反応混合物を室温で約２０時間撹拌した。反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液（３００mL）を撹拌したものにゆっくり投入して約２０分間経過させた。層を分離し、水相をDCMで抽出した（１００mLで３回）。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し（１００mLで２回）、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して乾固させた。粗黄色油状物を、０％から３０％EtOAc／ヘプタンの勾配で溶離を行うフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。溶媒を減圧下に除去して、４－（ジベンジルアミノ）－２－メチルシクロペンタンカルボン酸エチル（１５．５g、７５％）を無色油状物として得た。¹H NMR（ピリジン-d₅）δ 7.53（dd、J＝0.9、7.9Hz、4H）、7.43－7.35（m、4H）、7.33－7.25（m、2H）、4.22－4.06（m、2H）、3.79（d、J＝14.2Hz、2H）、3.70（d、J＝14.2Hz、2H）、3.34－3.22（m、1H）、2.76（dd、J＝7.9、16.6Hz、1H）、2.25－2.13（m、1H）、2.09－1.94（m、2H）、1.88－1.79（m、1H）、1.52（dd、J＝10.5、22.5Hz、1H）、1.16（t、J＝7.1Hz、3H）、0.98（d、J＝7.0Hz、3H）。

【０８７７】

段階E：４－アミノ－２－メチルシクロペンタンカルボン酸エチル

【０８７８】

【化２６１】



【０８７９】

20%含水Pd(OH)₂-C(5.00g、35.6mmol)のEtOH(355mL)中スラリーの入った容器に、4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンタンカルボン酸エチル(50.0g、142mmol)を加えた。反応液を、約0.21MPa(約30psi)のH₂下に約50℃で約60分間振盪した。得られた混合物をセライト(登録商標)の層で濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、4-アミノ-2-メチルシクロペンタンカルボン酸エチル(23.5g、96%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(CDC1₃) δ 4.24-4.02(m、2H)、3.41-3.27(m、1H)、2.81(dd、J=7.6、15.4Hz、1H)、2.36-2.20(m、1H)、2.21-2.02(m、4H)、1.81-1.69(m、1H)、1.33-1.15(m、4H)、0.98(d、J=7.0Hz、3H)。

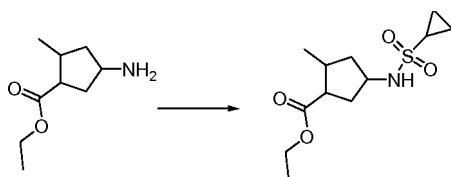
10

【0880】

段階F：4-(シクロプロパンスルホンアミド)-2-メチルシクロペンタンカルボン酸エチル

【0881】

【化262】



20

【0882】

4-アミノ-2-メチルシクロペンタンカルボン酸エチル(15.0g、88.0mmol)のDMF(210mL)中溶液を、氷浴にて冷却して約0℃とした。TEA(30.5mL、219mmol)を加え、約0℃で約15分間攪拌を続け、シクロプロパンスルホニルクロライド(12.3g、88.0mmol、Matrix)を滴下した。得られた溶液を約0℃で約2時間攪拌した。氷浴を外し、反応混合物の攪拌を環境温度で約3時間続けた。反応液を減圧下に濃縮し、EtOAc(200mL)および水(100mL)を加えた。層を分離し、有機層を飽和NaHCO₃水溶液(60mL)およびブライン(60mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、赤色様褐色油状物を得た。粗取得物を10%から30%EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、4-(シクロプロパンスルホンアミド)-2-メチルシクロペンタンカルボン酸エチル(21.3g、88%)を黄色油状物として得た。¹H NMR(CDC1₃) δ 5.25(d、J=9.9Hz、1H)、4.23-4.06(m、2H)、4.03-3.90(m、1H)、2.80(td、J=3.1、7.5Hz、1H)、2.46-2.30(m、2H)、2.29-2.14(m、2H)、1.97(ddd、J=3.2、4.2、14.2Hz、1H)、1.42(ddd、J=7.5、11.5、13.1Hz、1H)、1.29(t、J=7.1Hz、3H)、1.20-1.14(m、2H)、1.02(d、J=6.9Hz、3H)、1.00-0.96(m、2H)。

30

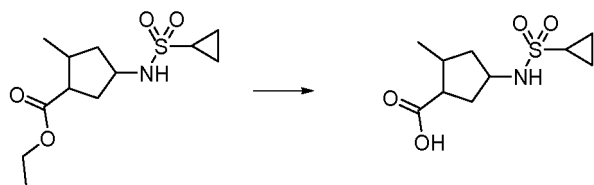
【0883】

段階G：4-(シクロプロパンスルホンアミド)-2-メチルシクロペンタンカルボン酸

40

【0884】

【化263】



50

【0885】

4-(シクロプロパンスルホンアミド)-2-メチルシクロペンタンカルボン酸エチル(7.5g、27.3mmol)の入ったフラスコに、NaOH水溶液(1N、150mL、150mmol)を加えた。環境温度で約5時間攪拌後、6N HCl水溶液により反応液をpH約1の酸性とし、DCMで抽出した(100mLで3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、約5mol%のDCMを含む粗4-(シクロプロパンスルホンアミド)-2-メチルシクロペンタンカルボン酸(6.6g、97%)を白色固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 12.09(s, 1H)、7.11(d, J=8.1Hz, 1H)、3.66-3.53(m, 1H)、2.78-2.68(m, 1H)、2.50(tq, J=5.1、7.7Hz, 1H)、2.29-2.17(m, 1H)、2.17-2.01(m, 2H)、1.82(dt, J=9.9、12.7Hz, 1H)、1.24(dt, J=8.9、12.4Hz, 1H)、0.98-0.85(m, 7H)。

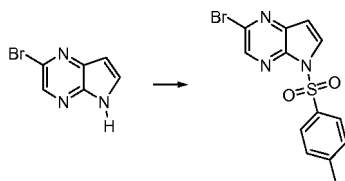
10

【0886】

段階H：2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【0887】

【化264】



20

【0888】

NaH(鉱油中60%分散品、12.8g、532mmol)の脱水DMF(543mL)中懸濁液を約0から5℃で攪拌しながら、それに2-ブロモ-5H-ピロロ[2,3-e]ピラジン(78.0g、394mmol、Ark Pharm)の脱水DMF(272mL)中溶液を、約60分かけて滴下した。褐色反応溶液を約0から5℃で約30分間攪拌し、p-トルエンスルホンクロライド(94.0g、492mmol)の脱水DMF(272mL)中溶液を、約0から5℃で約60分かけて滴下した。反応混合物を約0から5℃で約1時間攪拌し、昇温させて環境温度とし、環境温度で約18時間攪拌した。反応混合物を氷水(6リットル)にゆっくり投入し、次にNaOH水溶液(2.5M、50.0mL、125mmol)を加えた。沈澱を濾過によって回収し、冷水とともに攪拌した(200mLで3回)。固体を濾過によって回収し、恒量になるまで真空乾燥機中にて約55℃で乾燥させて、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(134.6g、97%)を淡ベージュ固体として得た。LC/MS(表2、方法d) R_t=1.58分; MS m/z: 352/354(M+H)⁺。

30

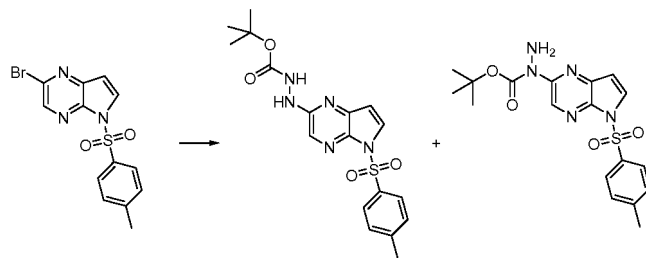
【0889】

段階I：2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルおよび1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル

40

【0890】

【化 2 6 5】



【0891】

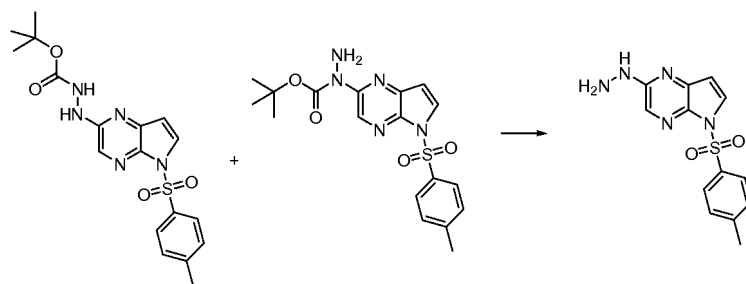
フラスコに、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.90 g、4.26 mmol)、ジ-tert-ブチル-(2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスファン (3.62 g、8.52 mmol) および脱水1, 4-ジオキサン (453 mL) を加えた。触媒-配位子混合物を真空/窒素パージ (3回) で脱気し、約80℃で約10分間加熱した。次に、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-e]ピラジン (30.0 g、85 mmol)、ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル (16.9 g、128 mmol) およびNaOt-Bu (12.3 g、128 mmol) を加えた。さらなる真空/窒素パージ後、反応液を約80℃で加熱した。約50分後、反応混合物を冷却して環境温度とし、セライト (登録商標) を頂部に置いたシリカゲル層で濾過して、EtOAcによる洗浄を行った (150 mLで3回)。水 (300 mL) を濾液に加え、有機層を分離した。水層を追加のEtOAcで抽出した (200 mLで3回)。合わせた有機抽出液を飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し (それぞれ400 mL)、無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗褐色油状物を得た (45 g)。褐色油状物をDCM (250 mL) に溶かし、シリカゲル (200 g) を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、25%から65% EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、2-(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル [主要位置異性体] および1-(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル [少量位置異性体] の混合物を得た (18.8 g、50%)。LC/MS (表2、方法d) $R_t = 1.47$ 分; $\text{MS m/z} : 404 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

【0892】

段階J: 2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン

【0893】

【化 2 6 6】



【0894】

2-(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルおよび1-(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルの (18.8 g、46.6 mmol) の1, 4-ジオキサン (239 mL) 中混合物に、HCl (4Mの1, 4-ジオキサン中溶液、86 mL、345 mmol) を加えた。反応液を約60℃で約1時間加熱し、冷却して約15から20℃とした。固体を真空濾過によって回収し、冷1, 4-ジオキサン

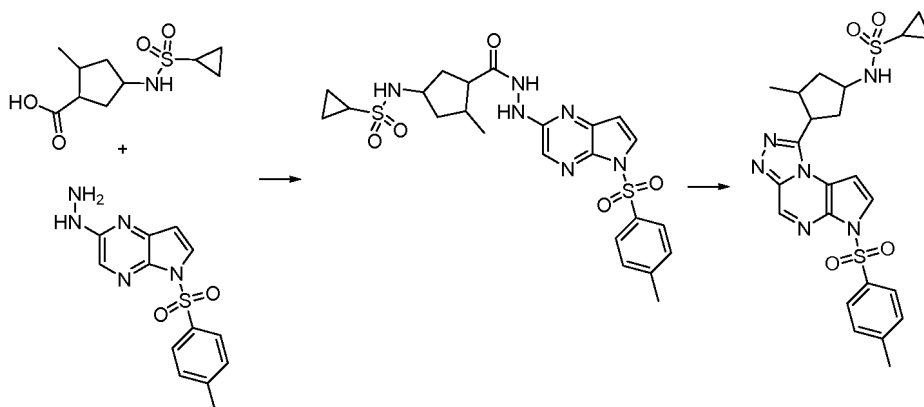
で洗浄し（20 mLで2回）、飽和NaHCO₃水溶液および水（1：1、150 mL）とともに攪拌した。約1時間後、発泡は停止しており、固体を真空濾過によって回収し、氷冷水で洗浄し（20 mLで3回）、真空乾燥機で恒量になるまで乾燥して、2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジンを明黄色様褐色固体として得た（8.01 g、50%）。LC/MS（表2、方法d）R_t = 1.28分；MSm/z：304（M+H）⁺。

【0895】

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

【0896】

【化267】



【0897】

4-（シクロプロパンスルホンアミド）-2-メチルシクロペンタンカルボン酸（15.3 g、61.8 mmol、段階G）のDCM（300 mL）中溶液に、2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン（18.3 g、57.2 mmol、段階J）、HATU（22.9 g、60.1 mmol）およびTEA（32.0 mL、229 mmol）を加えた。環境温度で約1時間攪拌後、反応液を水（250 mL）で希釈した。層を分離し、水層をDCMで抽出した（200 mLで2回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物DCMで希釈して、粘稠懸濁液を得た。ヘプタンをその懸濁液に加え、それを濾過してオフホワイト固体を得た。シリカゲル（25 g）を濾液に加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、60%から100% EtOAc／ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。生成物含有分画を合わせ、減圧下に濃縮した。得られた黄褐色固体を前記で回収した沈澱に加え、真空ポンプで約14時間乾燥させることで、約50 mol%のテトラメチル尿素を不純物として含む純度の低いN-（3-メチル-4-（2-（5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル）ヒドラジニルカルボニル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミドを得た（25.2 g）。低純度N-（3-メチル-4-（2-（5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル）ヒドラジニルカルボニル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（25.2 g、47.4 mmol）の1, 4-ジオキサン（395 mL）中溶液に、TEA（26.5 mL、189 mmol）および塩化チオニル（3.5 mL、48 mmol）を加えた。反応液を約80℃で約1.5時間加熱したところ、その時点で反応混合物は固化していた。反応液を冷却して環境温度とし、固体をDCM（1リットル）に溶かした。有機層を水（500 mLで2回）およびブライン（500 mLで2回）で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して半量とした。シリカゲル（75 g）を加え、溶媒の残りを減圧下に除去した。得られた混合物を、0%から50%アセトン／DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。生成物含有分画を合わせ、減圧下に濃縮したところ、その間に粘稠ゲルが生成し、それは後に固化して

、N-（3-メチル-4-（6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（18.1g、62%）が明褐色固体として得られた。LC/MS（表2、方法a） $R_t = 2.16$ 分；MSm/z：515（M+H）⁺。

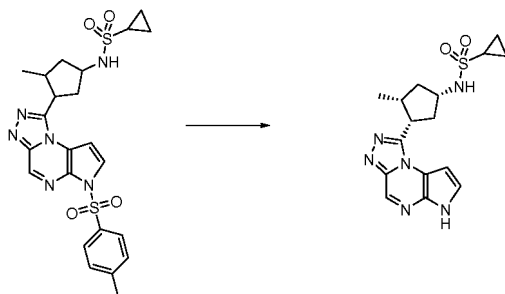
【0898】

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

【0899】

【化268】

10



【0900】

N-（3-メチル-4-（6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（7.1g、13.9mmol）、1,4-ジオキサン（139mL）および1N

20

NaOH水溶液（30.0mL、30.0mmol）の混合物を約60℃で約2時間加熱した。反応液を冷却して環境温度とし、水（150mL）で希釈し、EtOAcで抽出した（150mLで3回）。合わせた有機層をブライン（200mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗混合物をEtOAc（50mL）で磨砕し、濾過して黄褐色固体を得て、それをキラル分取HPLCによって精製した（表3、方法3、 $R_t = 1.8$ 分、旋光度=負）。生成物含有分画を合わせ、濃縮して淡黄色固体を得た。その固体をDCM：MeOHの1：1混合物（約100mL）に溶かし、シリカゲル10gを加え、混合物を濃縮した。得られた混合物を、0%から100%DCM/MeOH/Et₂NH（990：9：1）からDCM/MeOH/Et₂NH（970：27：3）の勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有分画を合わせ、濃縮して白色固体を得た。固体を沸騰EtOH（150mL）に溶かし、約1時間超音波処理した。溶媒を減圧下に除去し、固体を真空乾燥機にて約70℃で約72時間乾燥させた。水（12mL）およびEtOH（3mL）を加え、得られたスラリーを2時間還流した。スラリーを冷却して環境温度とし、次に氷浴にて約0℃でさらに冷却した。固体を濾過し、氷冷水（約3mL）で洗い、真空乾燥機で乾燥させて、0.5%EtOHを含むN-（（1S, 3R, 4S）-3-メチル-4-（6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（0.5g、10.4%）を白色固体として得た。LC/MS（表2、方法a） $R_t = 1.61$ 分；MSm/z：361（M+H）⁺。

30

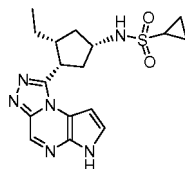
40

【0901】

実施例番号15：N-（（1S, 3R, 4S）-3-エチル-4-（6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド

【0902】

【化 2 6 9】

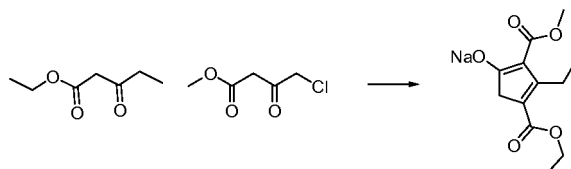


【0 9 0 3】

段階 A：ナトリウム 4－（エトキシカルボニル）－3－エチル－2－（メトキシカルボニル）シクロペンター 1，3－ジエノラート

【0 9 0 4】

【化 2 7 0】



【0 9 0 5】

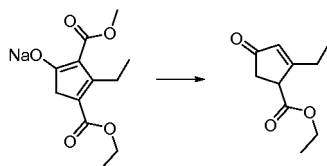
丸底フラスコに THF（1.5 L）を入れ、次に水素化ナトリウム（鉱油中 60% 分散品、70.0 g、1.75 mol）を少量ずつ加えた。追加の THF（500 mL）を加え、得られた混合物を冷却して約 -10° とし、プロピオニル酢酸エチル（250 mL、1.8 mol）を、内部温度を約 10°C 以下に維持するように約 1 時間かけて滴下した。得られた混合物を環境温度で約 0.5 時間攪拌して透明黄色溶液を得て、4-クロロアセト酢酸メチル（100 mL、0.88 mol）を約 5 分かけて滴下した。得られた混合物を加熱して約 50°C として約 19 時間経過させて、赤色様橙赤色懸濁液を得た。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた液体をビーカーに移し、水（350 mL）で希釈した。混合物を攪拌し、氷浴に約 2 時間入れた。固体を真空濾過によって回収し、フィルターケーキを水（150 mL）で洗い、真空乾燥した。その固体を Et_2O （1.5 リットル）に懸濁させ、濾過し、 Et_2O （1.5 リットル）で洗浄し、真空乾燥した。得られた固体をトルエン（1 リットル）と共沸させて固体を得て、それを Et_2O （1 リットル）に再度懸濁させ、真空濾過によって回収した。フィルターケーキを Et_2O （500 mL）で洗浄し、真空乾燥して、ナトリウム 4－（エトキシカルボニル）－3－エチル－2－（メトキシカルボニル）シクロペンター 1，3－ジエノラート（204.2 g、89%）をベージュ固体として得た。 ^1H NMR（ $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 3.94（q、 $J=7.1$ Hz、2H）、3.46（s、3H）、3.04（q、 $J=7.2$ Hz、2H）、2.66（s、2H）、1.13（t、 $J=7.1$ Hz、3H）、0.99（t、 $J=7.3$ Hz、3H）。

【0 9 0 6】

段階 B：2－エチル－4－オキソシクロペンター 2－エンカルボン酸エチル

【0 9 0 7】

【化 2 7 1】



【0 9 0 8】

丸底フラスコに、ナトリウム 4－（エトキシカルボニル）－3－エチル－2－（メトキシカルボニル）シクロペンター 1，3－ジエノラート（250 g、0.94 mol）およびジグライム（1.1 リットル）を入れて緑色懸濁液を得て、次に AcOH（140 mL、2.4 mol）を加えた。得られた混合物に、ヨウ化ナトリウム（490 g、3.3 m

10

20

30

40

50

o 1) を約 5 から 10 分間かけて少量ずつ加えた。添加したら、温度が約 16 °C から約 36 °C まで上昇した。反応混合物を約 3 時間加熱還流させ、冷却して室温とし、氷 (2 リットル) および飽和 NaHCO_3 水溶液 (4 リットル) の混合物に注いだ。取得物を Et_2O で抽出し (1. 2 リットルで 4 回)、合わせた有機層を無水 MgSO_4 で脱水し、濾過した。溶媒を減圧下に除去して褐色液体 (250 mL) を得て、それを真空蒸留 (80 から 92 °C、0. 3 Torr) によって精製して、2-エチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボン酸エチル (95. 7 g、56%) を黄色シロップとして得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 6. 04 (m、1H)、4. 26–4. 15 (m、2H)、3. 76–3. 69 (m、1H)、2. 75–2. 57 (m、2H)、2. 56–2. 44 (m、2H)、1. 32–1. 26 (m、3H)、1. 23–1. 18 (m、3H)。

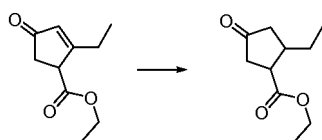
10

【0909】

段階 C: 2-エチル-4-オキソシクロペンタンカルボン酸エチル

【0910】

【化272】



【0911】

20

丸底フラスコに、10%パラジウム/炭素 (10 g、9. 4 mmol) を入れた。フラスコを冷却して約 0 °C とし、 EtOAc (400 mL) を窒素雰囲気下に加えた。冷却浴を外し、2-エチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボン酸エチル (47. 8 g、263 mmol) を加えた。水素ガスを混合物に約 5 分間吹き込み、混合物を水素雰囲気下に約 48 時間撹拌した。水素源を外し、混合物に窒素を約 5 分間吹き込み、セライト (登録商標) の層で濾過した。フィルターケーキを EtOAc (400 mL) で洗った。濾液を減圧下に濃縮して、2-エチル-4-オキソシクロペンタンカルボン酸エチル (48. 0 g、99%) を黄色液体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 4. 23–4. 10 (m、2H)、3. 22 (m、1H)、2. 59–2. 50 (m、1H)、2. 44–2. 28 (m、3H)、2. 26–2. 16 (m、1H)、1. 58–1. 46 (m、1H)、1. 41–1. 30 (m、1H)、1. 30–1. 23 (m、3H)、1. 02–0. 91 (m、3H)。

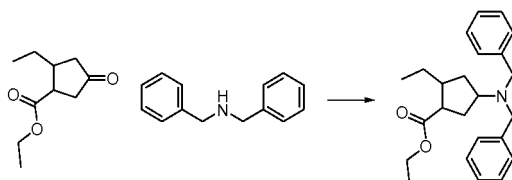
30

【0912】

段階 D: 4-(ジベンジルアミノ)-2-エチルシクロペンタンカルボン酸エチル

【0913】

【化273】



40

【0914】

丸底フラスコに、2-エチル-4-オキソシクロペンタンカルボン酸エチル (95. 9 g、521 mmol) および DCE (1. 8 リットル) を入れた。その溶液を冷却して約 0 °C とし、氷 AcOH (45 mL、780 mmol) およびジベンジルアミン (120 mL、625 mmol) を滴下したところ、粘稠懸濁液が生じた。冷却浴を外すことで反応混合物を昇温させて約 10 °C とし、追加の DCE (500 mL) を加えた。水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (166 g、781 mmol) を少量ずつ加え、反応混合物を室温で約 20 時間撹拌した。反応混合物を撹拌した飽和 NaHCO_3 水溶液 (1. 5 リッ

50

トル)にゆっくり投入し、次に固体 NaHCO_3 (175 g、2083 mmol)を少量ずつ加えた。混合物を約2時間攪拌し、有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下に濃縮して乾固させた。粗黄色油状物を、0%から20% EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。溶媒を減圧下に除去して、4-(ジベンジルアミノ)-2-エチルシクロペンタンカルボン酸エチル (136.6 g、72%)を白色固体として得た。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 3.26$ 分; MS m/z: 366 ($M+H$)⁺。

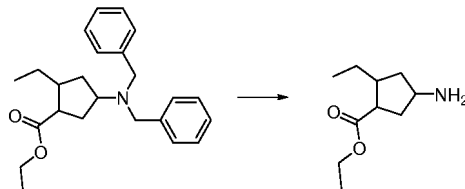
【0915】

段階E: 4-アミノ-2-エチルシクロペンタンカルボン酸エチル

【0916】

10

【化274】



【0917】

20%含水 $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (12.9 g、92.0 mmol)のEtOH (1.0 リットル)中スラリーの入った容器に、4-(ジベンジルアミノ)-2-エチルシクロペンタンカルボン酸エチル (129 g、352 mmol)を加えた。反応液を約50℃で約0.21 MPa (約30 psi)の H_2 下に約90分間振盪した。得られた混合物をナイロン膜で濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、4-アミノ-2-エチルシクロペンタンカルボン酸エチル (64.5 g、99%)を黄色シロップとして得た。¹H NMR (CDCl_3) δ 4.03–3.88 (m, 2H)、3.17 (m, 1H)、2.68 (m, 1H)、2.09–2.02 (m, 2H)、2.02–1.94 (m, 2H)、1.84 (m, 1H)、1.58–1.48 (m, 1H)、1.32–1.18 (m, 1H)、1.09 (m, 3H)、1.03 (m, 2H)、0.78–0.69 (m, 3H)。

20

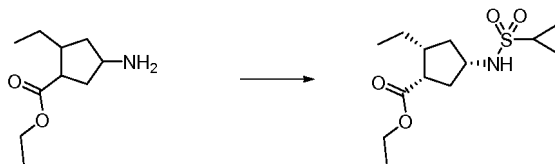
【0918】

段階F: (1S, 2R, 4S)-4-(シクロプロパンスルホンアミド)-2-エチルシクロペンタンカルボン酸エチル

30

【0919】

【化275】



【0920】

4-アミノ-2-エチルシクロペンタンカルボン酸エチル (20.5 g、111 mmol)のDMF (340 mL)中溶液を、氷浴にて冷却して約0℃とした。TEA (38.6 mL、277 mmol)を加え、攪拌を約0℃で約15分間続け、次にシクロプロパンスルホニルクロライド (15.6 g、111 mmol、Matrix)を滴下した。得られた溶液を約0℃で約2時間攪拌した。氷浴を外し、反応混合物の攪拌を環境温度で約3時間続けた。反応液を減圧下に濃縮し、EtOAc (200 mL)および水 (60 mL)を加えた。層を分離し、有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (60 mL)およびブライン (60 mL)で洗浄し、無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、赤色様褐色油状物を得た。粗取得物を、10% EtOAc/ヘプタンと次に15% EtOAc/ヘプタン、次に20% EtOAc/ヘプタンの段階的勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して黄色油状物 (27.3 g)を得て、それをキラル分取HPLC

40

50

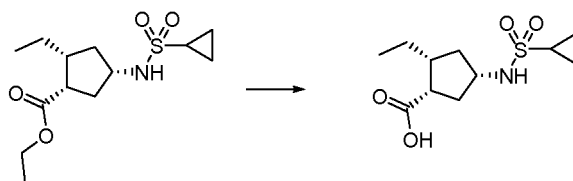
(表3、方法9、 $R_t = 9.5$ 分、旋光度=負)によって精製して、(1S, 2R, 4S) - 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチルシクロペンタンカルボン酸エチル (11.1g、35%)を得た。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 2.25$ 分; MS m/z : 290 ($M+H$)⁺。

【0921】

段階G: (1S, 2R, 4S) - 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチルシクロペンタンカルボン酸

【0922】

【化276】



10

【0923】

(1S, 2R, 4S) - 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチルシクロペンタンカルボン酸エチル (11.1g、38.4mmol)の入ったフラスコに、1N NaOH水溶液 (210mL、210mmol)を加えた。環境温度で約8時間攪拌後、6N HCl水溶液を用いて反応液をpH約1の酸性とし、DCMで抽出した (150mLで3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、約25mol%のDCMを含む粗 (1S, 2R, 4S) - 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチルシクロペンタンカルボン酸 (10.7g、99%)を得た。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 1.71$ 分; MS m/z : 260 ($M-H$)⁻。

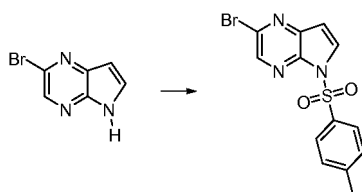
20

【0924】

段階H: 2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【0925】

【化277】



30

【0926】

NaH (鉱油中60%分散品、12.8g、532mmol)の脱水DMF (543mL)中懸濁液を約0から5℃で攪拌したものに、2-ブロモ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (78.0g、394mmol、Ark Pharm)の脱水DMF (272mL)中溶液を、約60分かけて滴下した。褐色反応溶液を約0から5℃で約30分間攪拌し、p-トルエンスルホンクロライド (94.0g、492mmol)の脱水DMF (272mL)中溶液を約0から5℃で約60分かけて滴下した。反応混合物を約0から5℃で約1時間攪拌し、昇温させて環境温度とし、約18時間攪拌した。反応混合物をゆっくり氷水 (6リットル)に投入し、次にNaOH水溶液 (2.5M、50.0mL、125mmol)を加えた。沈澱を濾過によって回収し、冷水とともに攪拌した (200mLで3回)。固体を濾過によって回収し、真空乾燥機にて約55℃で恒量になるまで乾燥させて、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (134.6g、97%)を淡ベージュ固体として得た。LC/MS (表2、方法d) $R_t = 1.58$ 分; MS m/z : 352/354 ($M+H$)⁺。

40

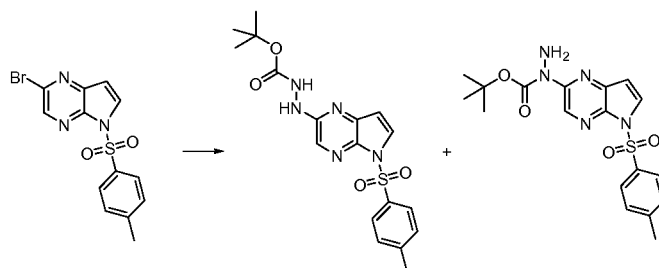
【0927】

50

段階 I : 2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルおよび1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル

【0928】

【化278】



10

【0929】

フラスコに、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.90 g、4.26 mmol)、ジ-tert-ブチル-(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスファン (3.62 g、8.52 mmol) および脱水1,4-ジオキサン (453 mL) を加えた。触媒-配位子混合物を真空/窒素パージ (3回) によって脱気し、約80℃で約10分間加熱した。次に、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (30.0 g、85 mmol)、ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル (16.9 g、128 mmol) および NaOt-Bu (12.28 g、128 mmol) を加えた。さらなる真空/窒素パージ後、反応液を約80℃で加熱した。約50分後、反応混合物を冷却して環境温度とし、セライト (登録商標) (1 cm 高さ×6 cm 直径) を頂部に乗せたシリカゲル層 (6 cm 高さ×6 cm 直径) で濾過し、EtOAc で洗浄した (150 mL で3回)。水 (300 mL) を濾液に加え、有機層を分離した。水層を追加の EtOAc で抽出した (200 mL で3回)。合わせた有機抽出液を飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し (それぞれ400 mL)、無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗褐色油状物を得た (45 g)。褐色油状物を DCM (250 mL) に溶かし、シリカゲル (200 g) を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、25から65% EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル [主要位置異性体] および1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル [少量位置異性体] の混合物 (18.8 g、50%) を得た。LC/MS (表2、方法d) $R_t = 1.47$ 分; MSm/z : 404 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

20

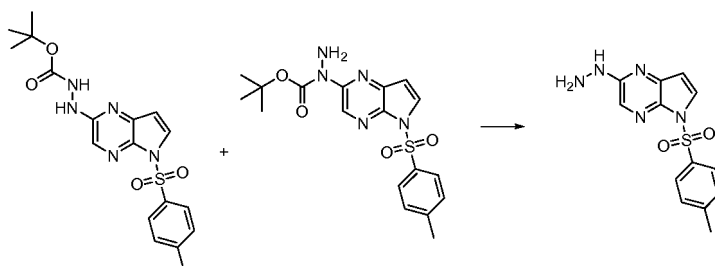
30

【0930】

段階 J : 2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【0931】

【化279】



40

【0932】

2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルおよび1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

50

ー2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル(18.8g、46.6mmol)の1,4-ジオキサン(239mL)中混合物に、HCl(4Mの1,4-ジオキサン中溶液、86mL、345mmol)を加えた。反応液を約60℃で約1時間加熱し、冷却して約15から20℃とした。固体を真空濾過によって回収し、冷1,4-ジオキサンで洗浄し(20mLで2回)、飽和NaHCO₃溶液および水(1:1、150mL)とともに攪拌した。約1時間後、発泡が停止しており、固体を真空濾過によって回収し、氷冷水で洗浄し(20mLで3回)、真空乾燥機で恒量になるまで乾燥して、2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンを明黄色様褐色固体として得た(8.01g、50%)。LC/MS(表2、方法d)R_t=1.28分;MSm/z:304(M+H)⁺。

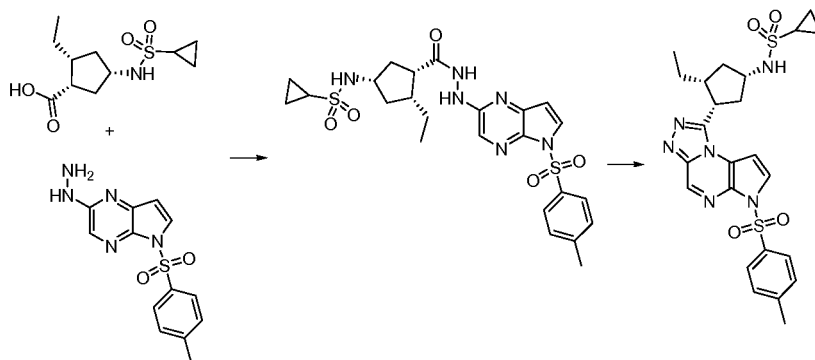
10

【0933】

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

【0934】

【化280】



20

【0935】

(1S,2R,4S)-4-(シクロプロパンスルホンアミド)-2-エチルシクロペンタンカルボン酸(8.43g、30.1mmol、段階G)のDCM(160mL)中混合物に、2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン(9.20g、28.8mmol、段階J)、HATU(11.5g、30.3mmol)およびTEA(16.0mL、115mmol)を加えた。環境温度で約1時間攪拌後、反応液を水(150mL)で希釈した。層を分離し、水層をDCMで抽出した(150mLで2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物をDCMに溶かし、60%から100%EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有分画を合わせ、減圧下に濃縮し、真空ポンプで乾燥させて、約50mol%のテトラメチル尿素および約35mol%のEtOAcを含むN-((1S,3R,4S)-3-エチル-4-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(14.1g)を黄褐色泡状物として得た。低純度のN-((1S,3R,4S)-3-エチル-4-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジニン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)シクロペンチル)-シクロプロパンスルホンアミド(14.0g、22.9mmol)の1,4-ジオキサン(125mL)中溶液に、TEA(13mL、93mmol)および塩化チオニル(2.5mL、34.3mmol)を加えた。反応液を約80℃で約2.5時間加熱した。次に、反応液を冷却して環境温度とし、水およびEtOAc(それぞれ150mL)を加えた。層を分離し、水層を追加のEtOAcで抽出した(100mLで2回)。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、真空乾燥した。粗取得物を、330nmでモニタリングしながら60%から100%EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによ

30

40

50

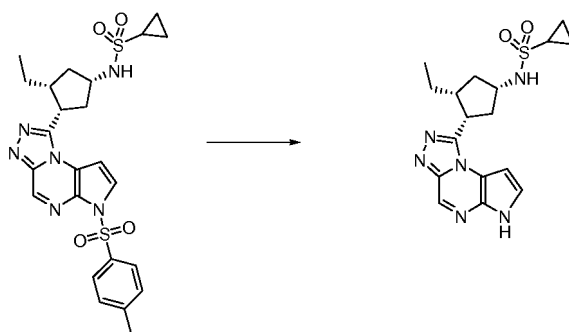
って精製した。生成物含有分画を合わせ、減圧下に濃縮して、明褐色固体を得た。その固体をEtOAc（60 mL）とともに約10分間超音波処理し、環境温度で約5分間放置し、真空濾過によって回収し、追加のEtOAc（20 mL）で洗浄し、真空乾燥機において約60℃で乾燥させて、約40 mmol % EtOAcを含むN-（（1S, 3R, 4S）-3-エチル-4-（6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミドを得た（8.08 g、2段階で50%）：LC/MS（表2、方法a） $R_t = 2.30$ 分；MS m/z ：529（M+H）⁺。

【0936】

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

【0937】

【化281】



【0938】

N-（（1S, 3R, 4S）-3-エチル-4-（6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミド（8.00 g、13.8 mmol）、1,4-ジオキサン（80 mL）および1N NaOH水溶液（30.0 mL、30.0 mmol）の混合物を約60℃で約2時間加熱した。次に、反応液を水（100 mL）で希釈し、EtOAcで抽出した（100 mLで3回）。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗混合物を、0%から100% DCM/MeOH/Et₂NH（970：27：3）/DCMの勾配と次にDCM/MeOH/Et₂NH（950：45：5）で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有分画を合わせ、減圧下に濃縮し、真空乾燥機において約70℃で約12時間乾燥させて固体を得た。その固体をEt₂Oで磨砕し、濾過し、追加のEt₂Oで洗浄し、熱MeOHに溶かした。その溶液を減圧下に濃縮して固体を得た。その固体を熱MeOH（200 mL）に溶かし、冷却しながら懸濁液が生成するまで超音波処理し、減圧下に濃縮し、真空乾燥機において約50℃で乾燥させて、オフホワイト固体を得た。その固体に、EtOAc（30 mL）を加えて懸濁液を得て、それをヒートガンで短時間加熱し、約15分間超音波処理した。環境温度で約15分間攪拌後、得られた白色固体を真空濾過によって回収し、追加のEtOAc（15 mL）で洗浄し、真空乾燥機において約50℃で乾燥した。その固体を熱EtOH（約200 mL）に溶かし、濾過して少量の不溶物（<10 mg）を除去し、冷却しながら約10分間超音波処理して白色懸濁液を得て、それを減圧下に濃縮した。得られた白色固体を真空乾燥機において約60℃で乾燥して、N-（（1S, 3R, 4S）-3-エチル-4-（6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル）シクロペンチル）シクロプロパンスルホンアミドを得た（3.43 g、67%）。LC/MS（表2、方法a） $R_t = 1.67$ 分；MS m/z ：375（M+H）⁺。

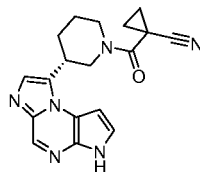
【0939】

実施例番号16：（R）-1-（3-（3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3

ーe] ピラジン-8-イル) ピペリジン-1-カルボニル) シクロプロパンカルボニトリル

【0940】

【化282】



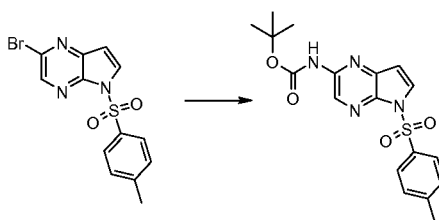
10

【0941】

段階A: tert-ブチル 5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルカーバメート

【0942】

【化283】



20

【0943】

フラスコに、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.3 g、1.4 mmol)、ジ-tert-ブチル- (2', 4', 6'-トリイソプロピル-ビフェニル-2-イル) -ホスファン (1.21 g、2.84 mmol) および 1, 4-ジオキサン (75 mL) を加えた。触媒-配位子混合物を真空/窒素パージ (3回) によって脱気し、約 80 °C で約 10 分間加熱した。2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン (5.0 g、14 mmol、製造番号 7)、tert-ブチルカーバメート (2.5 g、21 mmol) および NaOt-Bu (2.05 g、21.3 mmol) を加えた。さらなる真空/窒素パージ後、反応液を約 80 °C で約 16 時間加熱した。反応液を冷却して環境温度とし、EtOAc (70 mL) で希釈した。反応混合物を濾過し、濾液を水で洗浄した (20 mL で 3 回)。有機層を無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、赤色様-褐色固体を得た。粗取得物を、10% から 50% EtOAc / ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イルカーバメートを黄色非晶質固体として得た (1.0 g、18%)。LC/MS (表 2、方法 a) $R_t = 2.63$ 分; MS m/z: 389 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

30

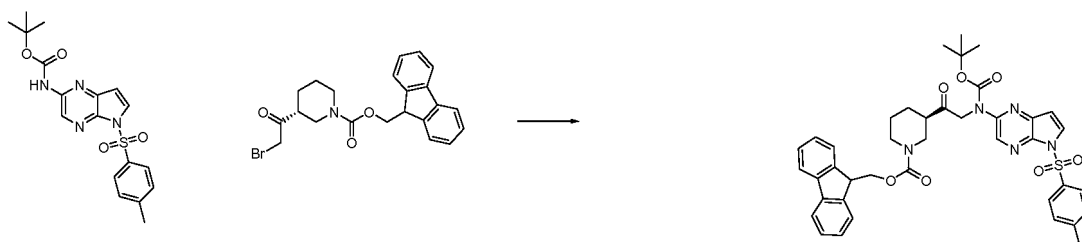
【0944】

段階B: (R)-3-(2-(tert-ブトキシカルボニル(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)アミノ)アセチル)ピペリジン-1-カルボン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル

40

【0945】

【化284】



50

【0946】

NaH（鉱油中60%分散品、0.041g、1.0mmol）を脱水DMF（5mL）に加えた。懸濁液を冷却して約0℃とし、tert-ブチル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルカーバメート（0.40g、1.0mmol）の脱水DMF（5mL）中溶液を滴下した。反応混合物を昇温させて環境温度とし、（R）-3-（2-ブロモアセチル）ピペリジン-1-カルボン酸（9H-フルオレン-9-イル）メチル（0.441g、1.03mmol、製造番号LL.1）を加えた。反応混合物を約30分間攪拌してから、それをEtOAc（30mL）とブライン（100mLで2回）との間で分配した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、10%から50%EtOAc／ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー（12gカラム）によって精製して、（R）-3-（2-（tert-ブトキシカルボニル（5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）アミノ）アセチル）ピペリジン-1-カルボン酸（9H-フルオレン-9-イル）メチルを透明油状物として得た（0.21g、26%）。LC/MS（表2、方法a）R_t = 3.16分；MSm/z：736（M+H）⁺。

10

【0947】

段階C：（R）-3-（3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル）ピペリジン-1-カルボン酸（9H-フルオレン-9-イル）メチル

【0948】

20

【化285】



【0949】

（R）-3-（2-（tert-ブトキシカルボニル（5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）アミノ）アセチル）ピペリジン-1-カルボン酸（9H-フルオレン-9-イル）メチル（0.20g、0.27mmol）、TFA（1.0mL、13mmol）およびTFAA（1.0mL、7.1mmol）の混合物を約25℃で約16時間攪拌した。反応混合物をEtOAc（50mL）と飽和NaHCO₃水溶液（50mLで2回）との間で分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、（R）-3-（3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル）ピペリジン-1-カルボン酸（9H-フルオレン-9-イル）メチルを透明油状物として得た（0.17g、99%）。LC/MS（表2、方法a）R_t = 2.68分；MSm/z：618（M+H）⁺。

30

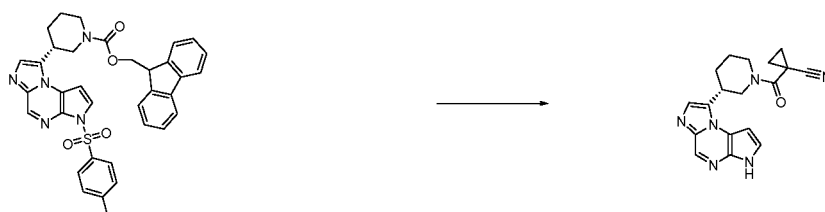
【0950】

段階D：（R）-1-（3-（3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル）ピペリジン-1-カルボニル）シクロプロパンカルボニトリル

40

【0951】

【化286】



50

【0952】

(R)-3-(3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-カルボン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル(0.20g、0.32mmol)の1,4-ジオキサン(3mL)中溶液に、NaOH水溶液(2N、0.97mL、1.9mmol)を加えた。反応混合物を約100℃で約3時間加熱してから、それを放冷して環境温度とした。反応液を4N HCl/1,4-ジオキサン(0.5mL)で中和し、減圧下に濃縮した。残留物にMeCN(25mL)を加えてから、それを減圧下に濃縮した。この手順を繰り返してから、1-シアノシクロプロパンカルボン酸(0.072g、0.65mmol)、HATU(0.111g、0.291mmol)およびDMF(2mL)と次にDIEA(0.170mL、0.971mmol)を加えた。室温で約3時間攪拌後、反応液をEtOAc(50mLで2回)とNaHCO₃水溶液(50mL)との間で分配した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗反応を、RP-HPLC(表2、方法j)によって精製した。合わせた生成物含有分画を減圧下に濃縮してMeCNを除去し、凍結乾燥して、(R)-1-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロプロパンカルボニトリルを白色固体として得た(0.010g、9%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=1.67分; MS m/z: 335 (M+H)⁺。

10

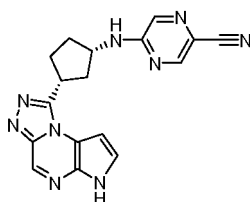
【0953】

実施例番号17: 5-((1S,3R)-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ピラジン-2-カルボニトリル

20

【0954】

【化287】



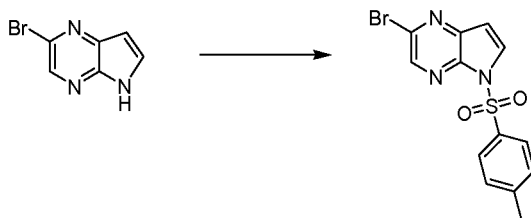
30

【0955】

段階A: 2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【0956】

【化288】



40

【0957】

2-ブロモ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(78.0g、394mmol、Ark Pharm)の脱水DMF(272mL)中溶液を約60分間かけて、攪拌しNaH(12.8g、532mmol)の脱水DMF(543mL)中懸濁液に約0から5℃で滴下した。褐色反応溶液を約0から5℃で約30分間攪拌し、p-トルエンスルホンクロライド(94.0g、492mmol)の脱水DMF(272mL)中溶液を約0から5℃で約60分間かけて滴下した。反応混合物を約0から5℃で約1時間攪拌し、昇温させて環境温度とし、環境温度で約18時間攪拌した。反応混合物を氷水(6リットル)にゆっくり投入し、次に2.5N NaOH水溶液(50.0mL、125mmol)を加

50

えた。沈澱を濾過によって回収し、冷水とともに攪拌した（200 mLで3回）。固体を濾過によって回収し、約3日間かけて風乾し、最後に真空乾燥機中にて約55℃で恒量になるまで乾燥させて、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン（134.6 g、97%）を淡ベージュ固体として得た。LC/MS（表2、方法d） $R_t = 1.58$ 分；MSm/z：352/354（M+H）⁺。

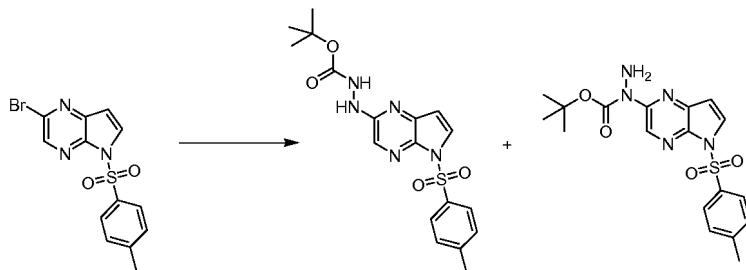
【0958】

段階B：2-（5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル）ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルおよび1-（5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル）ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル

【0959】

10

【化289】



【0960】

20

フラスコに、Pd₂(dba)₃（3.90 g、4.26 mmol）、ジーtert-ブチルー（2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル）ホスファン（3.62 g、8.52 mmol）および脱水1, 4-ジオキサン（453 mL）を加えた。触媒-配位子混合物を真空/窒素パージ（3回）によって脱気し、約80℃で約10分間加熱した。次に、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン（30.0 g、85 mmol 製造番号7）、ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル（16.9 g、128 mmol）およびNaOt-Bu（12.28 g、128 mmol）を加えた。さらなる真空/窒素パージ後、反応液を約80℃で加熱した。約50分後、反応混合物を冷却して環境温度とし、セライト（登録商標）（1 cm高さ×6 cm直径）を頂部に乗せたシリカゲル層（6 cm高さ×6 cm直径）で濾過し、EtOAcで洗浄した（150 mLで3回）。濾液に水（300 mL）を加え、有機層を分離した。水層を追加のEtOAcで抽出した（200 mLで3回）。合わせた有機抽出液を飽和NH₄Cl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し（それぞれ400 mL）、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗褐色油状物を得た（45 g）。褐色油状物をDCM（250 mL）に溶かし、シリカゲル（200 g）を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、25%から65% EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、2-（5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル）ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル〔主要位置異性体〕および1-（5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル）ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル〔少量位置異性体〕の混合物（18.8 g、50%）を得た。LC/MS（表2、方法d） $R_t = 1.47$ 分；MSm/z：404（M+H）⁺。

30

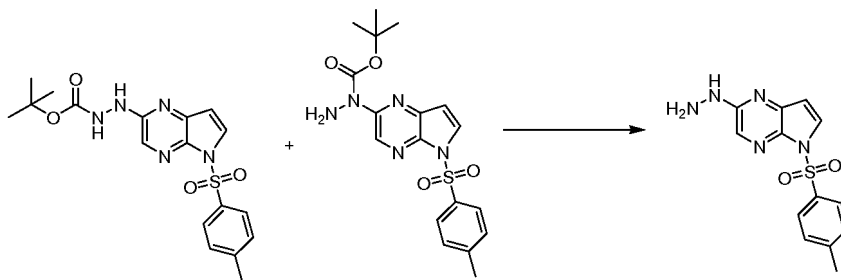
40

【0961】

段階C：2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン

【0962】

【化 2 9 0】



【0 9 6 3】

10

2-（5-tert-ブチル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-2-イル）ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチルおよび1-（5-tert-ブチル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-2-イル）ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル（18.8 g、46.6 mmol）の1, 4-ジオキサン（239 mL）中混合物に、HCl（4 Mの1, 4-ジオキサン中溶液、86 mL、345 mmol）を加えた。反応液を約60℃で約1時間加熱し、次に冷却して約15から20℃とした。固体を真空濾過によって回収し、冷1, 4-ジオキサンで洗浄し（20 mLで2回）、飽和NaHCO₃水溶液および水（1：1、150 mL）とともに攪拌した。約1時間後、発泡が停止しており、固体を真空濾過によって回収し、氷冷水で洗浄し（20 mLで3回）、真空乾燥機で乾燥して、2-ヒドラジニル-5-tert-ブチル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジンを明黄色様褐色固体として得た（8.01 g、50%）。LC/MS（表2、方法d）R_t = 1.28分；MS m/z：304（M+H）⁺。

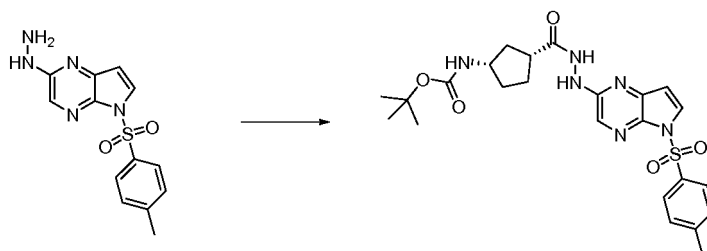
20

【0 9 6 4】

段階D：tert-ブチル（1S, 3R）-3-（2-（5-tert-ブチル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-2-イル）ヒドラジンカルボニル）シクロペンチルカーバメート

【0 9 6 5】

【化 2 9 1】



30

【0 9 6 6】

2-ヒドラジニル-5-tert-ブチル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン（2.50 g、8.24 mmol）および（1R, 3S）-3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）シクロペンタンカルボン酸（2.08 g、9.07 mmol、Peptech）のDCM（30 mL）中混合物に、EDC・HCl（1.90 g、9.89 mmol）を加えた。環境温度で約4.5時間攪拌後、水（30 mL）を加え、層を分離した。水層をEtOAc（15 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物をDCM（15 mL）に溶かし、40%から100% EtOAc／ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル（1S, 3R）-3-（2-（5-tert-ブチル-5H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジン-2-イル）ヒドラジンカルボニル）シクロペンチルカーバメートを得た（4.20 g、97%）。LC/MS（表2、方法a）R_t = 2.27分；MS m/z：515（M+H）⁺。

40

【0 9 6 7】

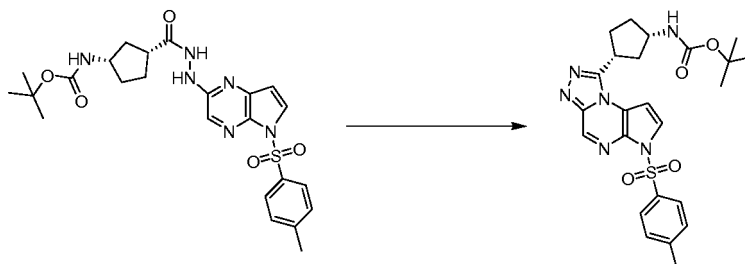
段階E：tert-ブチル-（1S, 3R）-3-（6-tert-ブチル-6H-ピロロ〔2, 3-e〕〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピラジン-1-イル）シクロペンチル

50

カーバメート

【0968】

【化292】



10

【0969】

tert-ブチル (1S, 3R) - 3 - (2 - (5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボニル) シクロペンチルカーバメート (9.30 g、18.1 mmol) の1, 4 - ジオキサン (100 mL) 中溶液に、TEA (10.0 mL、72.3 mmol) およびSOCl₂ (2.11 mL、28.9 mmol) を加えた。混合物を約80℃で約1.5時間加熱した。反応混合物を冷却して環境温度とし、EtOAcおよび水を加え、層を分離した。水溶液をEtOAcで抽出し (100 mLで2回)、合わせた有機層を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した (それぞれ100 mL)。有機抽出液を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物を25%から100% EtOAc / DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (1S, 3R) - 3 - (6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルカーバメートを得た (7.65 g、85%)。LC / MS (表2、方法a) R_t = 2.37分; MS m / z : 497 (M + H)⁺。

20

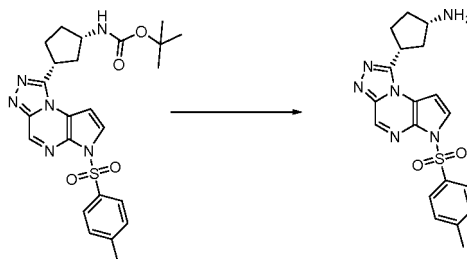
【0970】

段階F : (1S, 3R) - 3 - (6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタンアミン塩酸塩

【0971】

【化293】

30



【0972】

tert-ブチル (1S, 3R) - 3 - (6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルカーバメート (8.22 g、16.6 mmol) の1, 4 - ジオキサン (32 mL) 中溶液に、HCl (4Nの1, 4 - ジオキサン中溶液、16.6 mL、66.2 mmol) を加え、反応混合物を約60℃で約1.5時間加熱し、次に環境温度で終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、Et₂O (100 mL) で洗った。フィルターケーキを真空乾燥して明褐色固体を得て、それを約50℃の真空乾燥機でさらに乾燥させて、(1S, 3R) - 3 - (6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタンアミン塩酸塩 (7.61 g、93%) をベージュ固体として得た。LC / MS (表2、方法d) R_t = 1.09分; MS m / z : 397 (M + H)⁺。

40

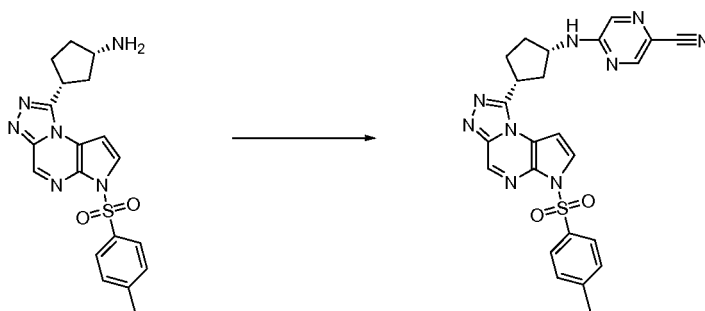
【0973】

50

段階G：5-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ピラジン-2-カルボニトリル

【0974】

【化294】



10

【0975】

マイクロ波容器に、(1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタンアミン塩酸塩(0.500g、1.06mmol)、n-プロパノール(10mL)、5-クロロピラジン-2-カルボニトリル(0.223g、1.60mmol)およびDIEA(0.837mL、4.79mmol)を加えた。得られた混合物をマイクロ波装置にて約150℃で約30分間加熱した。DCM(100mL)を加え、溶液を生成した。有機溶液を水およびブラインで洗浄し(それぞれ50mL)、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して褐色固体を得た。残留物をDCM(30mL)に取り、シリカゲル(5g)に吸着させた。取得物を、無希釈EtOAcで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー(80gカートリッジ)によって精製して、5-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ピラジン-2-カルボニトリル(0.43g、80%)を明黄色固体として得た。LC/MS(表2、方法d)R_t=1.40分;MSm/z:500(M+H)⁺。

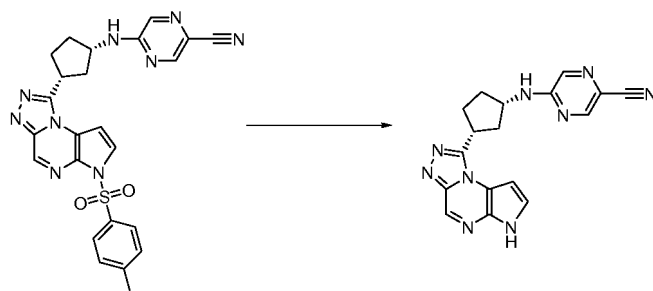
20

【0976】

段階H：5-((1S, 3R)-3-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ピラジン-2-カルボニトリル

【0977】

【化295】



40

【0978】

5-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ピラジン-2-カルボニトリル(0.426g、0.853mmol)およびNaOH水溶液(1N、1.71mL、1.71mmol)の1,4-ジオキサン(4.4mL)中混合物を約60℃で約80分間加熱した。混合物を冷却して環境温度とし、水(40mL)で希釈した

50

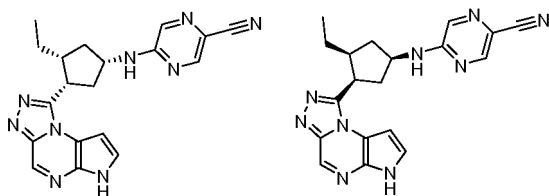
。固体が沈澱し、それを真空濾過によって回収し、水で洗浄してオフホワイト固体を得た。その取得物を熱 EtOH に溶かし、放冷して環境温度とした。沈澱を濾過によって回収し、真空乾燥してオフホワイト固体を得て、それを真空乾燥機において約 70℃ で乾燥して、オフホワイト固体を得た (0.199 g)。取得物を EtOAc (10 mL) に取り、約 70℃ で約 1.5 時間加熱した。固体を真空濾過によって回収し、EtOAc で洗った。この取得物を真空乾燥して、5-((1S, 3R)-3-((6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジシン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ピラジシン-2-カルボニトリル (0.19 g, 64%) をオフホワイト固体として得た。LC/MS (表 2、方法 a) $R_t = 1.55$ 分; MS m/z: 346 (M+H)⁺。

【0979】

実施例番号 18: 5-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジシン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ピラジシン-2-カルボニトリルおよび 5-((1R, 3S, 4R)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジシン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ピラジシン-2-カルボニトリル

【0980】

【化 296】

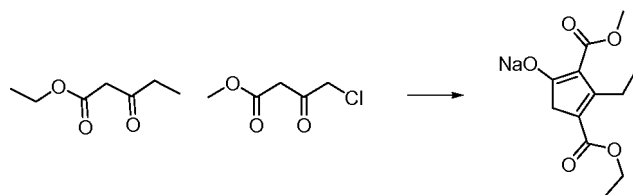


【0981】

段階 A: ナトリウム 4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1, 3-ジエノラート

【0982】

【化 297】



【0983】

丸底フラスコに THF (1.5 L) を入れ、次に水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散品、70.0 g, 1.75 mol) を少量ずつ加えた。追加の THF (500 mL) を加えた。得られた混合物を冷却して約 -10℃ とし、プロピオニル酢酸エチル (250 mL, 1.8 mol) を、内部温度を約 10℃ 以下に維持するために約 1 時間かけて滴下した。得られた混合物を環境温度で約 0.5 時間攪拌して透明黄色溶液を得て、4-クロロアセト酢酸メチル (100 mL, 0.88 mol) を約 5 分間かけて滴下した。得られた混合物を加熱してとして約 50℃ として約 19 時間経過させて、赤色様橙赤色懸濁液を得た。反応混合物を減圧下に濃縮し、得られた液体水 (350 mL) で希釈した。混合物を攪拌し、氷浴に約 2 時間入れた。固体を真空濾過によって回収し、フィルターケーキを水 (150 mL) で洗い、真空乾燥した。固体を Et₂O (1.5 リットル) に懸濁させ、濾過し、Et₂O (1.5 リットル) で洗浄し、真空乾燥した。得られた固体をトルエン (1 リットル) と共沸させて固体を得て、それを Et₂O (1 リットル) に再懸濁させ、真空濾過によって回収した。フィルターケーキを Et₂O (500 mL) で洗浄し、真空乾燥して、ナトリウム 4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1, 3-ジエノラート (204.2 g, 89%) をベージュ固体とし

10

20

30

40

50

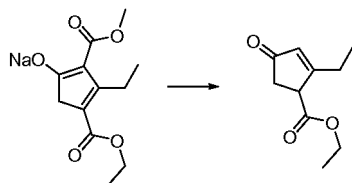
て得た。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.94 (q、 $J=7.1\text{ Hz}$ 、2H)、3.46 (s、3H)、3.04 (q、 $J=7.2\text{ Hz}$ 、2H)、2.66 (s、2H)、1.13 (t、 $J=7.1\text{ Hz}$ 、3H)、0.99 (t、 $J=7.3\text{ Hz}$ 、3H)。

【0984】

段階B：2-エチル-4-オキソシクロペンター-2-エンカルボン酸エチル

【0985】

【化298】



10

【0986】

丸底フラスコに、ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンター-1,3-ジエノラート (250 g、0.94 mol) およびジグライム (1.1 リットル) を入れて緑色懸濁液を得て、次にAcOH (140 mL、2.4 mol) を加えた。得られた混合物に、ヨウ化ナトリウム (490 g、3.3 mol) を約5から10分間かけて少量ずつ加えた。添加すると、温度が約16℃から約36℃まで上昇した。反応混合物を約3時間加熱還流させ、冷却して室温とし、氷 (2リットル) および飽和NaHCO₃水溶液 (4リットル) の混合物に注いだ。取得物をEt₂O (1.2リットルで4回) で抽出し、合わせた有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過した。溶媒を減圧下に除去して褐色液体 (250 mL) を得て、それを真空蒸留 (80から92℃、0.3 Torr) によって精製して、2-エチル-4-オキソシクロペンター-2-エンカルボン酸エチル (95.7 g、56%) を黄色シロップとして得た。 ^1H NMR (CDCl₃) δ 6.04 (m、1H)、4.26-4.15 (m、2H)、3.76-3.69 (m、1H)、2.75-2.57 (m、2H)、2.56-2.44 (m、2H)、1.32-1.26 (m、3H)、1.23-1.18 (m、3H)。

20

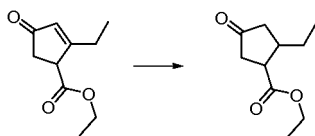
【0987】

段階C：2-エチル-4-オキソシクロペンタンカルボン酸エチル

30

【0988】

【化299】



【0989】

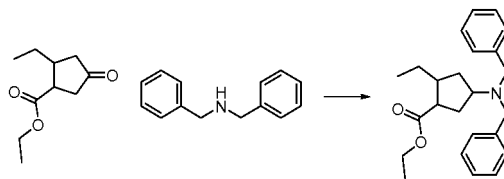
丸底フラスコに、10%パラジウム/炭素 (10 g、9.4 mmol) を入れた。フラスコを冷却して約0℃とし、EtOAc (400 mL) を窒素雰囲気下に加えた。冷却浴を外し、2-エチル-4-オキソシクロペンター-2-エンカルボン酸エチル (47.8 g、263 mmol) を加えた。水素ガスを混合物に約5分間吹き込み、混合物を水素雰囲気下に環境温度で約48時間攪拌した。水素源を外し、混合物に窒素を約5分間吹き込み、セライト (登録商標) の層で濾過した。フィルターケーキをEtOAc (400 mL) で洗った。濾液を減圧下に濃縮して、2-エチル-4-オキソシクロペンタンカルボン酸エチル (シス：トランスの約9：1混合物) (48.0 g、99%) を黄色液体として得た。 ^1H NMR (CDCl₃) δ 4.23-4.10 (m、2H)、3.22 (m、1H)、2.59-2.50 (m、1H)、2.44-2.28 (m、3H)、2.26-2.16 (m、1H)、1.58-1.46 (m、1H)、1.41-1.30 (m、1H)、1.30-1.23 (m、3H)、1.02-0.91 (m、3H)。

40

【0990】

50

段階D：4－（ジベンジルアミノ）－2－エチルシクロペンタンカルボン酸エチル
 【0991】
 【化300】



【0992】

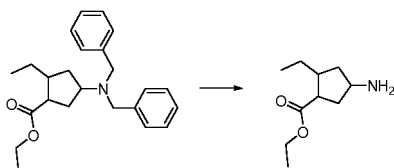
丸底フラスコに、2－エチル－4－オキシシクロペンタンカルボン酸エチル（95.9 g、521 mmol）およびDCE（1.8リットル）を入れた。その溶液を冷却して約0℃とし、AcOH（45 mL、780 mmol）およびジベンジルアミン（120 mL、625 mmol）を滴下したところ、粘稠懸濁液が生成した。冷却浴を外すことで反応混合物を昇温させて約10℃とし、追加のDCE（500 mL）を加えた。水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム（166 g、781 mmol）を少量ずつ加え、反応混合物を室温で約20時間撹拌した。反応混合物を、撹拌下に飽和NaHCO₃水溶液（1.5リットル）にゆっくり投入し、次に固体NaHCO₃（175 g、2083 mmol）を少量ずつ加えた。混合物を約2時間撹拌し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して乾固させた。粗黄色油状物を、溶離液としてEtOAc／ヘプタン（0%から20% EtOAc）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、4－（ジベンジルアミノ）－2－エチルシクロペンタンカルボン酸エチル（136.6 g、72%）を白色固体として得た。LC/MS（表2、方法a）R_t = 3.26分；MSm/z：366（M+H）⁺。

【0993】

段階E：4－アミノ－2－エチルシクロペンタンカルボン酸エチル

【0994】

【化301】



【0995】

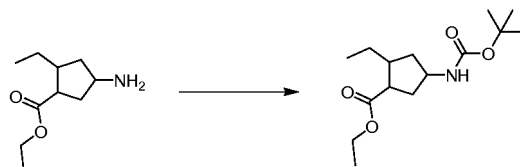
20%含水Pd（OH）₂－C（12.9 g、92.0 mmol）のEtOH（1.0 L）中スラリーの入った容器に、4－（ジベンジルアミノ）－2－エチルシクロペンタンカルボン酸エチル（129 g、352 mmol）を加えた。反応液を約50℃で約0.2 MPa（約30 psi）のH₂下に約90分間振盪した。得られた混合物をセライト（登録商標）の層で濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、4－アミノ－2－エチルシクロペンタンカルボン酸エチル（64.5 g、99%）を黄色シロップとして得た。¹H NMR（CDCl₃）δ 4.03－3.88（m、2H）、3.17（m、1H）、2.68（m、1H）、2.09－2.02（m、2H）、2.02－1.94（m、2H）、1.84（m、1H）、1.58－1.48（m、1H）、1.32－1.18（m、1H）、1.09（m、3H）、1.03（m、2H）、0.78－0.69（m、3H）。

【0996】

段階F：（4－（tert－ブトキシカルボニルアミノ）－2－エチルシクロペンタンカルボン酸エチル

【0997】

【化 3 0 2】



【0 9 9 8】

250 mL 丸底フラスコに 4-アミノ-2-エチルシクロペンタンカルボン酸エチル (1.96 g、10.6 mmol) および DCM (100 mL) を入れて無色溶液を得た。その溶液を冷却して約 10℃とし、TEA (3.70 mL、26.5 mmol) およびジ-tert-ブチルジカーボネート (2.77 g、12.7 mmol) を加えた。得られた溶液を約 0℃で約 1 時間攪拌し、混合物をゆっくり昇温させて室温とし、約 16 時間攪拌した。ブライン (10 mL) を加え、層を分配した。有機層を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、4-((tert-ブトキシカルボニルアミノ))-2-エチルシクロペンタンカルボン酸エチル (3.3 g、NMR により純度 90%、98%) を濁った油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 5.22–5.19 (m、1H)、4.18–4.07 (m、3H)、2.86–2.81 (m、1H)、2.33–2.26 (m、1H)、2.24–2.16 (m、1H)、2.03–1.94 (m、1H)、1.76–1.71 (m、1H)、1.48–1.41 (m、1H)、1.43 (s、9H)、1.27 (t、3H)、1.27–1.21 (m、2H)、0.92 (t、3H)。

10

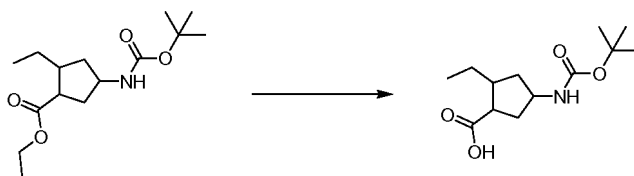
20

【0 9 9 9】

段階 G：4-((tert-ブトキシカルボニルアミノ))-2-エチルシクロペンタンカルボン酸

【1 0 0 0】

【化 3 0 3】



30

【1 0 0 1】

250 mL 丸底フラスコに、THF (96 mL) 中の 4-((tert-ブトキシカルボニルアミノ))-2-エチルシクロペンタンカルボン酸エチル (3.00 g、10.5 mmol) を入れて無色溶液を得た。NaOH 水溶液 (1N、16.0 mL、16.0 mmol) を加え、反応混合物を環境温度で約 24 時間攪拌した。追加の NaOH 水溶液 (1N、5.00 mL、5.00 mmol) を加え、攪拌を室温で約 48 時間続けた。反応混合物を加熱して約 50℃として約 24 時間経過させた。溶媒を減圧下に除去した。pH 5 に達するまで AcOH を加えた。EtOAc (50 mL) を加え、層を分配した。水層を EtOAc でさらに抽出した (30 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して黄色油状物を得た。その油状物を高真空下にさらに乾燥させて固体を生成させ、それを DCM に溶かし、濃縮乾固し、DCM に再懸濁させ、再濃縮して乾固させた。残留物を Et₂O に懸濁させ、濃縮して乾固させ、さらに約 3 時間真空乾燥して、4-((tert-ブトキシカルボニルアミノ))-2-エチルシクロペンタンカルボン酸を得た (2.36 g、87%)。LC/MS (表 2、方法 a) R_t = 2.09 分; MS m/z: 256 (M-H)⁻。

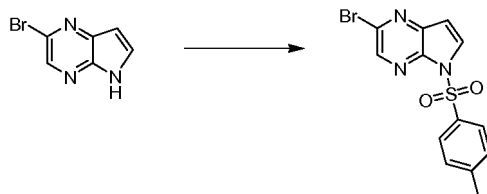
40

【1 0 0 2】

段階 H：2-ブromo-5-トシル-5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン

【1 0 0 3】

【化 3 0 4】



【1 0 0 4】

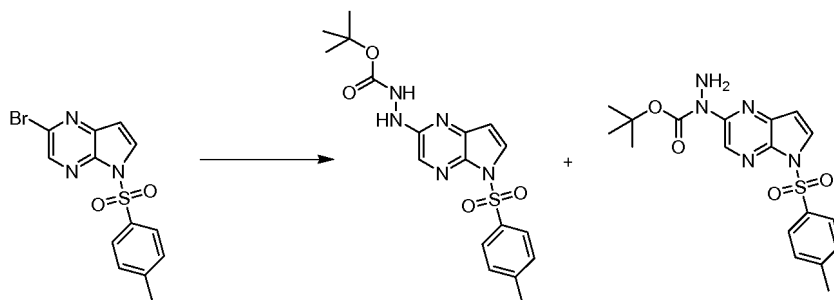
NaH (12.8 g、532 mmol) の脱水DMF (543 mL) 中懸濁液を約0から5℃で攪拌しながら、それに2-ブロモ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (78.0 g、394 mmol、Ark Pharm) の脱水DMF (272 mL) 中溶液を約60分かけて滴下した。褐色反応溶液を約0から5℃で約30分間攪拌し、p-トルエンスルホニルクロライド (94.0 g、492 mmol) の脱水DMF (272 mL) 中溶液を約0から5℃で約60分かけて滴下した。反応混合物を約0から5℃で約1時間攪拌し、次に昇温させて環境温度とし、環境温度で約18時間攪拌した。反応混合物を氷水 (6リットル) にゆっくり投入し、次に2.5N NaOH水溶液 (50.0 mL、125 mmol) を加えた。沈澱を濾過によって回収し、冷水とともに攪拌した (200 mLで3回)。固体を濾過によって回収し、真空乾燥機において約55℃で恒量になるまで乾燥させて、2-ブロモ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (134.6 g、97%) を淡ベージュ固体として得た。LC/MS (表2、方法d) $R_t = 1.58$ 分; MS m/z : 352/354 ($M+H$)⁺。

【1 0 0 5】

段階I: 2-(5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルおよび1-(5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル

【1 0 0 6】

【化 3 0 5】



【1 0 0 7】

フラスコに、 $Pd_2(dba)_3$ (3.90 g、4.26 mmol)、ジ-tert-ブチル-(2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスファン (3.62 g、8.52 mmol) および脱水1,4-ジオキサン (453 mL) を加えた。触媒-配位子混合物を真空/窒素ページ (3回) によって脱気し、約80℃で約10分間加熱した。次に、2-ブロモ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (30.0 g、85 mmol)、ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル (16.9 g、128 mmol) およびNaOt-Bu (12.28 g、128 mmol) を加えた。さらなる真空/窒素ページ後、反応液を約80℃で加熱した。約50分後、反応混合物を冷却して環境温度とし、セライト (登録商標) (1 cm高さ×6 cm直径) を頂部に乗せたシリカゲル層 (6 cm高さ×6 cm直径) で濾過し、EtOAcで洗浄した (150 mLで3回)。濾液に水 (300 mL) を加え、有機層を分離した。水層を追加のEtOAcで抽出した (200 mLで3回)。合わせた有機抽出液を飽和NH₄Cl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し (それぞれ400 mL)、無水MgSO₄で脱水し、

濾過し、減圧下に濃縮して、暗褐色油状物を得た(45 g)。褐色油状物をDCM(250 mL)に溶かし、シリカゲル(200 g)を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、25%から65% EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル[主要位置異性体]および1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル[少量位置異性体]の混合物を得た(18.8 g、50%)。LC/MS(表2、方法d) $R_t = 1.47$ 分; MS m/z: 404 (M+H)⁺。

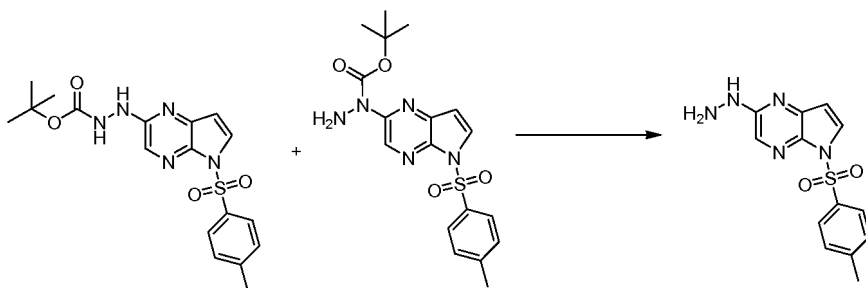
【1008】

段階J: 2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

10

【1009】

【化306】



20

【1010】

2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルおよび1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル(18.8 g、46.6 mmol)の1,4-ジオキサン(239 mL)中混合物に、HCl(4 Mの1,4-ジオキサン中溶液、86 mL、345 mmol)を加えた。反応液を約60℃で約1時間加熱し、冷却して約15から20℃とした。固体を真空濾過によって回収し、冷1,4-ジオキサン(20 mLで2回)で洗浄し、飽和NaHCO₃溶液および水(1:1、150 mL)とともに攪拌した。約1時間後、発泡は停止しており、固体を真空濾過によって回収し、氷冷水で洗浄し(20 mLで3回)、真空乾燥機で恒量になるまで乾燥して、2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンを明黄色様褐色固体を得た(8.01 g、50%)。LC/MS(表2、方法d) $R_t = 1.28$ 分; MS m/z: 304 (M+H)⁺。

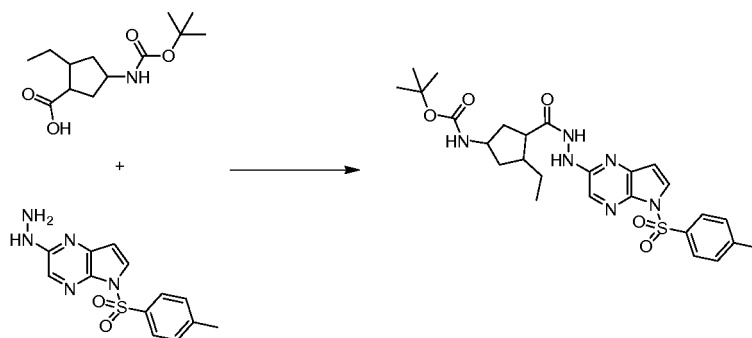
30

【1011】

段階K: tert-ブチル-3-エチル-4-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)シクロペンチルカーバメート

【1012】

【化307】



40

【1013】

丸底フラスコに、2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジ

50

ン (2.0 g、6.6 mmol、段階J) およびDCM (40 mL) を入れて褐色懸濁液を得た。懸濁液に4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-エチルシクロペンタンカルボン酸 (2.0 g、7.8 mmol、段階G)、HATU (2.51 g、6.59 mmol) およびTEA (4.59 mL、33.0 mmol) を加え、得られた混合物を環境温度で約24時間攪拌したところ、溶解が約2時間後に生じた。水 (20 mL) を加え、層を分配した。有機層を追加の水 (15 mLで2回)、ブライン (25 mLで2回) で洗浄し、無水MgSO₄ で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して褐色残留物を得た。粗取得物を、0%から10% MeOH/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。回収した純度の低い取得物を0%から10% MeOH/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって再精製した。二つのカラムからの生成物含有分画を合わせ、濃縮して、tert-ブチル-3-エチル-4-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)シクロペンチルカーバメート (2.45、69%) を褐色固体として得た。LC/MS (表2、方法d) R_t = 1.47分; MS m/z: 543 (M+H)⁺。

10

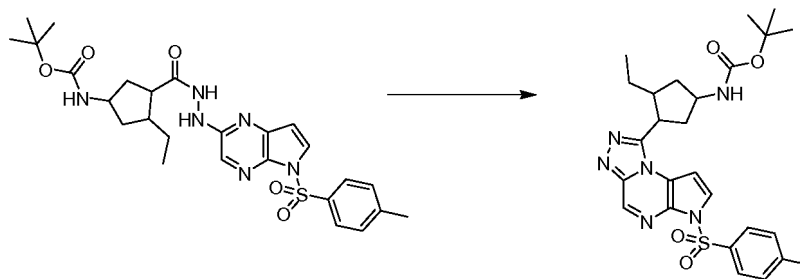
【1014】

段階L: tert-ブチル-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルカーバメート

【1015】

【化308】

20



【1016】

丸底フラスコに、tert-ブチル-3-エチル-4-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)シクロペンチルカーバメート (2.45 g、4.55 mmol) および1,4-ジオキサン (24 mL) を入れて褐色溶液を得た。TEA (2.54 mL、18.2 mmol) を加え、次にSOCl₂ (0.50 mL、6.8 mmol) を加えた。反応混合物を約80℃で約5時間加熱した。混合物を冷却して環境温度とし、EtOAc (100 mL) および水 (30 mL) を加えた。層を分配し、有機層を水 (30 mLで2回) およびブライン (30 mLで2回) で洗浄し、無水MgSO₄ で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して褐色残留物を得た。粗取得物を、0%から10% MeOH/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有分画を合わせ、濃縮して、tert-ブチル(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルカーバメートを得た (1.7 g、71%)。LC/MS (表2、方法a) R_t = 2.50分; MS m/z: 525 (M+H)⁺。

30

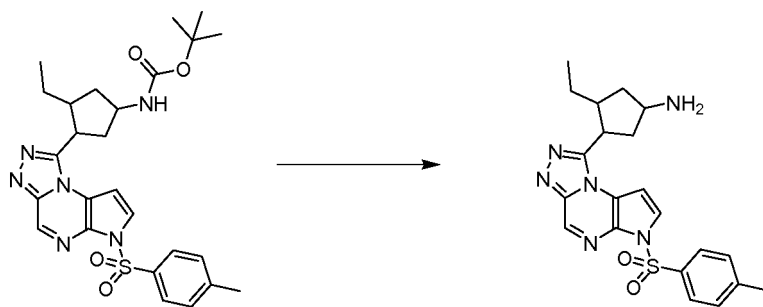
40

【1017】

段階M: 3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタンアミン

【1018】

【化 3 0 9】



10

【1 0 1 9】

丸底フラスコに、*tert*-ブチル-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジーン-1-イル)シクロペンチルカーバメート(1.7g、3.2mmol)および1,4-ジオキサン(20mL)を入れて褐色溶液を得た。HCl(4Nの1,4-ジオキサン中溶液、4.05mL、16.2mmol)を加え、混合物を約40℃で約3時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。EtOAc(50mL)および飽和NaHCO₃水溶液(20mL)を加えた。得られた固体を真空濾過によって回収し、凍結乾燥機で乾燥させて、灰色固体を得た(0.93g)。濾液の層を分配し、水層をEtOAcで抽出した(40mLで3回)。有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して褐色残留物を得た(0.52g)。取得物を合わせて、3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジーン-1-イル)シクロペンタンアミンを得た(1.45g、UV純度80%、84%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=1.76分;MSm/z:425(M+H)⁺。

20

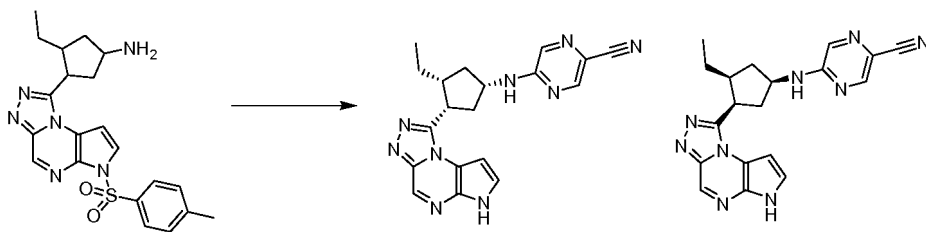
【1 0 2 0】

段階N:5-((1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジーン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ピラジーン-2-カルボニトリルおよび5-((1R,3S,4R)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジーン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ピラジーン-2-カルボニトリル

30

【1 0 2 1】

【化 3 1 0】



【1 0 2 2】

5mLマイクロ波反応バイアルに、EtOH(2.0mL)中の3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジーン-1-イル)シクロペンタンアミン(0.30g、0.71mmol)を入れて褐色懸濁液を得た。5-クロロピラジーン-2-カルボニトリル(0.118g、0.848mmol、Ark Pharm)およびDIEA(0.49mL、2.8mmol)を加えた。得られた懸濁液をマイクロ波装置において約150℃で約1時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、EtOAc(50mL)および水(20mL)を加えた。層を分配し、有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、粗5-((3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジーン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ピラ

40

50

ジーン-2-カルボニトリル (0.24 g、UV純度40%、0.18 mmol) を得て、それを1,4-ジオキサン (10 mL) に溶かして褐色溶液を得た。飽和 Na_2CO_3 水溶液 (10 mL、27 mmol) を加え、反応混合物を約50℃で約96時間攪拌した。反応混合物を冷却して環境温度とし、反応混合物に EtOAc (50 mL) を加えた。層を分離し、有機層を水 (25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄し、で脱水し無水 MgSO_4 、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物を、RP-HPLC (表2、方法m) によって精製して、5-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジーン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ピラジーン-2-カルボニトリルおよび5-((1R, 3S, 4R)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジーン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ピラジーン-2-カルボニトリルの1:1混合物 (0.0025 g、1.5%) を得た。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 1.81$ 分; $\text{MSm/z} : 374 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

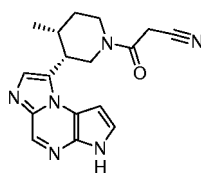
10

【1023】

実施例番号19: 3-((3R, 4R)-3-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジーン-8-イル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル

【1024】

【化311】



20

【1025】

段階A: 1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-3-カルボン酸

【1026】

【化312】



30

【1027】

4-メチルニコチン酸塩酸塩 (5.00 g、36.5 mmol、ASDI) および酸化白金 (IV) (0.35 g、1.54 mmol) を、 AcOH (100 mL) 中で、約0.41 MPa (約60 psi) の水素下に室温で約72時間振盪した。反応混合物をセライト (登録商標) で濾過し、減圧下に濃縮して、4-メチルピペリジン-3-カルボン酸塩酸塩 (7.4 g、残留 AcOH を含有) を得て、それをさらなる精製を行わずに次に用いた。その酸の一部 (1.0 g、4.92 mmol) の1,4-ジオキサン (10 mL) 中溶液に、 HCl (4 Nの1,4-ジオキサン中溶液、4.0 mL、16 mmol) を加えた。混合物を約10分間攪拌してから、 Et_2O (10 mL) を加えた。沈澱を真空濾過によって回収し、 Et_2O (5 mL) で洗浄して、固体を得た (0.27 g)。濾液に、 HCl (4 Nの1,4-ジオキサン中溶液、4.0 mL、16 mmol) を加え、得られた残留物に DCM (20 mL) を加えながら混合物を減圧下に濃縮して恒量として、粘稠黄色油状物 (0.56 g) を得た。上記の二つの部分を合わせて、4-メチルピペリジン-3-カルボン酸塩酸塩 (0.83 g、93%) を得た。その酸 (0.83 g、4.6 mmol) に、N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)コハク酸イミド (1.27 g、5.08 mmol)、 Na_2CO_3 (1.71 g、16.2 mmol) および水:1,4-ジオキサン (1:1、20 mL) を加えた。混合物を室温で約16時間攪拌し、有機溶媒を減圧下に除去した。水相を、1 N HCl の添加によって中和した。その溶液を Et

40

50

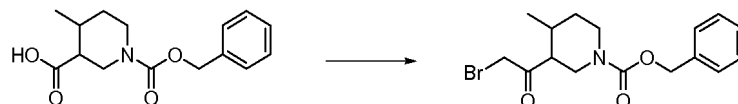
OAcで抽出し（25 mLで2回）、合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水した。その溶液を濾過し、減圧下に濃縮して、1-（ベンジルオキシカルボニル）-4-メチルピペリジン-3-カルボン酸を得た（1.28 g、100%）。LC/MS（表2、方法a）R_t = 1.97分；MSm/z：278（M+H）⁺。

【1028】

段階B：3-（2-ブロモアセチル）-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【1029】

【化313】



10

【1030】

1-（ベンジルオキシカルボニル）-4-メチルピペリジン-3-カルボン酸（1.28 g、4.62 mmol）のDCM（40 mL）中溶液に、オキサリルクロライド（0.930 mL、10.6 mmol）を加え、次にDMF（0.072 mL、0.92 mmol）を滴下した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮して粗3-（クロロカルボニル）-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（1.4 g、4.7 mmol）を得て、それをEt₂OおよびMeCNの混合物（1：1、16 mL）に溶かし、冷却して約0℃としたトリメチルシリルジアゾメタン（2 MのEt₂O中溶液、9.47 mL、18.5 mmol）のEt₂OおよびMeCN（1：1、16 mL）中溶液に加えた。得られた混合物を約0℃で約4時間攪拌し、48% HBr水溶液を滴下することで反応停止した。有機溶媒を除去し、残留物を10%から40% EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有分画を減圧下に濃縮して、3-（2-ブロモアセチル）-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸ベンジルを得た（0.78 g、47%）。LC/MS（表2、方法a）R_t = 2.50分；MSm/z：356（M+H）⁺。

20

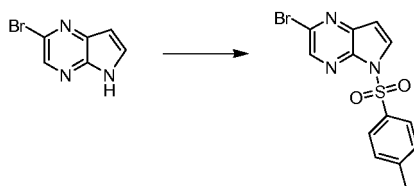
【1031】

段階C：2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

30

【1032】

【化314】



【1033】

NaH（鉱油中60%分散品、12.8 g、532 mmol）の脱水DMF（543 mL）中懸濁液を約0から5℃で攪拌しながら、それに2-ブロモ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン（78.0 g、394 mmol、Ark Pharm）の脱水DMF（272 mL）中溶液を約60分かけて滴下した。褐色反応溶液を約0から5℃で約30分間攪拌し、p-トルエンスルホニルクロライド（94.0 g、492 mmol）の脱水DMF（272 mL）中溶液を約0から5℃で約60分かけて滴下した。反応混合物を約0から5℃で約1時間攪拌し、昇温させて環境温度とし、環境温度で約18時間攪拌した。反応混合物を氷水（6リットル）にゆっくり投入し、次に2.5 N NaOH水溶液（50.0 mL、125 mmol）を加えた。沈澱を濾過によって回収し、冷水とともに攪拌した（200 mLで3回）。固体を濾過によって回収し、真空乾燥機において約55℃で恒量になるまで乾燥させて、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジ

40

50

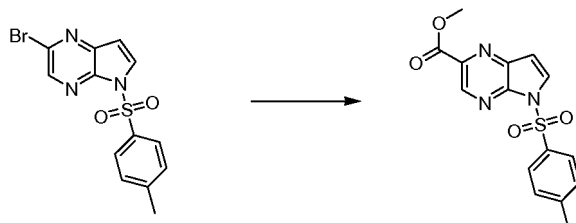
ン (134.6 g、97%) を淡ベージュ固体として得た。LC/MS (表2、方法d) $R_t = 1.58$ 分; MS m/z : 352/354 ($M+H$)⁺。

【1034】

段階D: 5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボン酸メチル

【1035】

【化315】



10

【1036】

2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (5.00 g、14.2 mmol) のDMF (64 mL) 中溶液に、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.60 g、0.86 mmol)、TEA (5.9 mL、43 mmol) およびMeOH (17 mL、420 mmol) を加えた。反応フラスコに、一酸化炭素を充填した風船を取り付けた。フラスコの排気と一酸化炭素による再充填を2回行い、混合物を約65℃で約3時間加熱した。追加のジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.60 g、0.86 mmol) を加え、フラスコの再排気および一酸化炭素による再充填を2回行った。反応混合物を、一酸化炭素雰囲気下に約95℃で約16時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、氷水 (350 mL) に投入した。得られた懸濁液を約10分間攪拌し、濾過した。フィルターケーキを水で洗浄し、固体を約48時間凍結乾燥して、5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボン酸メチル (5.0 g、UV純度90%、95%) を明褐色固体として得た。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 2.21$ 分; MS m/z : 332 ($M+H$)⁺。

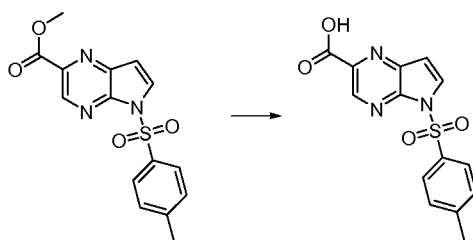
20

【1037】

段階E: 5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボン酸塩酸塩

【1038】

【化316】



30

【1039】

5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボン酸メチル (2.5 g、7.5 mmol) の1,4-ジオキサン (50 mL) 中溶液に、6N HCl水溶液 (50.0 mL、1650 mmol) を加え。反応混合物を約65℃で約5時間、室温で約72時間攪拌した。混合物を再加熱して約60℃として約3時間経過させ、室温で約48時間攪拌した。混合物を再加熱して約65℃として約2時間経過させ、冷却して室温とした。不溶の明黄色残留物を濾過によって除去し、有機溶媒を減圧下に除去して沈澱を得て、それを回収および乾燥させて、5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボン酸塩酸塩 (1.92 g、72%) を黄褐色固体として得た。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 1.48$ 分; MS m/z : 352 ($M-H$)⁻。

40

【1040】

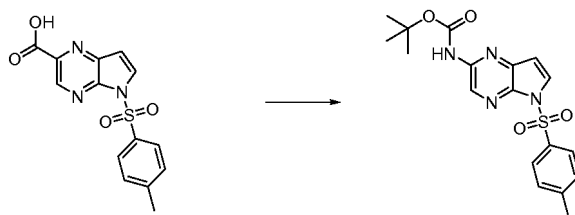
段階F: tert-ブチル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イ

50

ルカーバメート

【1041】

【化317】



10

【1042】

5-tert-ブチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボン酸塩酸塩 (1.92 g、5.43 mmol) の t-BuOH (50 mL) 中溶液に、TEA (1.67 mL、11.9 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (1.29 mL、5.97 mmol) を加えた。反応混合物を約 70 °C で約 8 時間加熱した。混合物を冷却して室温とし、不溶残留物を濾過によって除去した。濾液を EtOAc に懸濁させ、濾過した。濾液を濃縮し、粗取得物を 17% から 100% EtOAc / ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 5-tert-ブチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルカーバメートを白色固体として得た (0.68 g)。クロマトグラフィーにより、5-tert-ブチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキサミド (0.39 g、1.23 mmol) も得られ、それを t-BuOH (25 mL) 中の四酢酸鉛 (0.55 g、1.2 mmol) と室温で約 72 時間、次に還流下に約 4 時間反応させた。追加の四酢酸鉛 (1.36 g、3.07 mmol) を加え、混合物を約 2 時間加熱還流した。不溶残留物を濾過によって除去し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を、上記のシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、追加量の所望の生成物を得た (0.18 g)。二つの生成物塊を合わせて tert-ブチル 5-tert-ブチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルカーバメートを得た (0.86 g、41%)。LC/MS (表 2、方法 a) $R_t = 2.67$ 分; MS m/z : 389 (M+H)⁺。

20

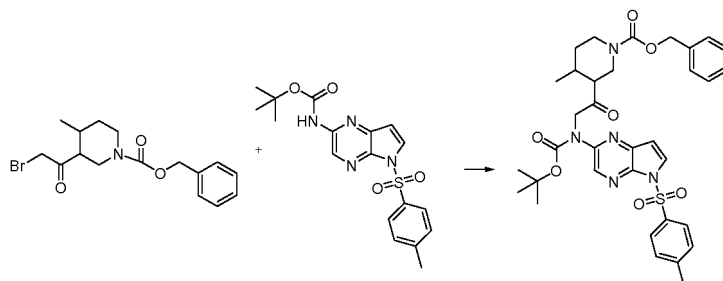
【1043】

段階 G: 3-(2-(tert-ブトキシカルボニル (5-tert-ブチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル) アミノ) アセチル)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

30

【1044】

【化318】



40

【1045】

NaH (鉱油中 60% 分散品、0.088 g、2.2 mmol) の DMF (10 mL) 中懸濁液に約 0 °C で、tert-ブチル 5-tert-ブチル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルカーバメート (0.86 g、2.2 mmol、段階 F) の DMF (10 mL) 中溶液を加え、混合物を約 0 °C で約 1 時間攪拌した。3-(2-ブロモアセチル)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (0.78 g、2.2 mmol、段階 B) の DMF (5 mL) 中溶液を滴下し、得られた混合物を環境温度で約 16 時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を EtOAc と水との間で分配した (それぞれ 40 mL)。有機相

50

をブライン（20 mL）で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、3-（2-（tert-ブトキシカルボニル（5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル）アミノ）アセチル）-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸ベンジルを得た（1.45 g、100%）。LC/MS（表2、方法a）R_t = 3.14分；MSm/z：662（M+H）⁺。

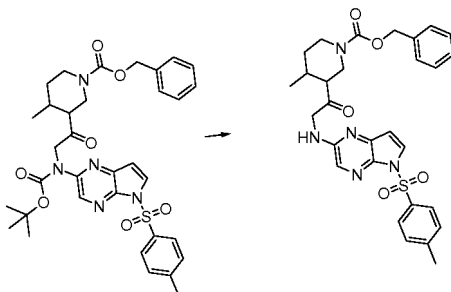
【1046】

段階H：4-メチル-3-（2-（5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イルアミノ）アセチル）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【1047】

【化319】

10



【1048】

3-（2-（tert-ブトキシカルボニル（5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル）アミノ）アセチル）-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（1.45 g、2.2 mmol）を環境温度で約90分間にわたり、HCl（4Nの1, 4-ジオキサン中溶液、0.55 mL、2.2 mmol）中で撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を飽和NaHCO₃水溶液中で中和した。水相をEtOAcで抽出し（20 mLで2回）、合わせた有機抽出液をブライン（16 mL）で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、4-メチル-3-（2-（5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イルアミノ）アセチル）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（1.23 g、100%）を褐色非晶質固体として得た。LC/MS（表2、方法a）R_t = 2.74分；MSm/z：562（M+H）⁺。

20

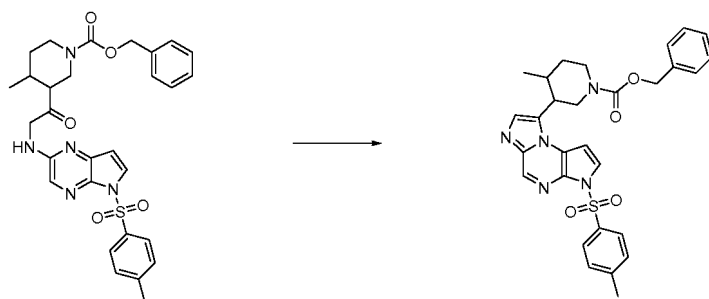
【1049】

30

段階I：4-メチル-3-（3-トシル-3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【1050】

【化320】



40

【1051】

4-メチル-3-（2-（5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イルアミノ）アセチル）ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル（1.2 g、2.2 mmol）の1, 4-ジオキサン（15 mL）中溶液に、ローソン試薬（0.44 g、1.1 mmol）を加え、混合物を約60℃で約90分間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を0%から1.5% MeOH/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、4-メチル-3-（3-トシル-3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロ

50

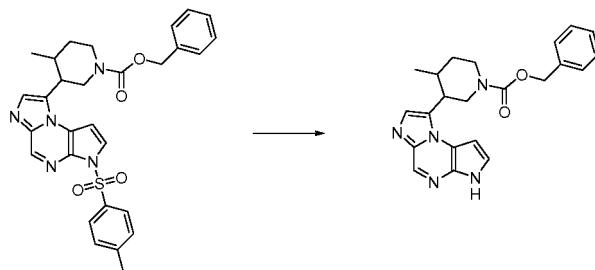
ロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル) ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (0.93 g、78%) を黄色非晶質固体として得た。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 2.49$ 分; MS m/z : 544 ($M+H$)⁺。

【1052】

段階J: 3-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【1053】

【化321】



10

【1054】

4-メチル-3-(3-トシル-3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル) ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (0.93 g、1.7 mmol) の1, 4-ジオキサン (20 mL) 中溶液に、NaOH水溶液 (2 N、1.0 mL) を加え、得られた混合物を約90℃で約80分間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を飽和NH₄Cl水溶液 (26 mL) で処理し、EtOAcで抽出した (30 mLで2回)。合わせた有機抽出液をブライン (20 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、粗生成物を褐色非晶質固体として得た。取得物を5%から100% MeOH/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、3-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (0.55 g、83%) を黄色固体として得た。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 1.94$ 分; MS m/z : 390 ($M+H$)⁺。

20

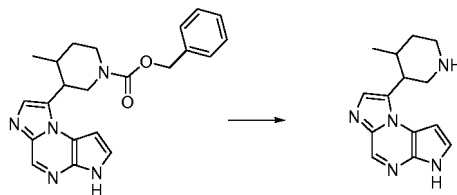
【1055】

段階K: 8-(4-メチルピペリジン-3-イル)-3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン

30

【1056】

【化322】



【1057】

3-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン-8-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (0.55 g、1.4 mmol) およびパラジウム/炭素 (10%、0.38 g、0.36 mmol) のEtOH (25 mL) 中混合物を、室温で大気圧の水素下に約20時間水素化した。触媒をセライト (登録商標) 層による濾過によって除去し、濾液を減圧下に濃縮して、8-(4-メチルピペリジン-3-イル)-3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン (0.30 g、83%) を黄色非晶質固体として得た。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 0.93$ 分; MS m/z : 256 ($M+H$)⁺。

40

【1058】

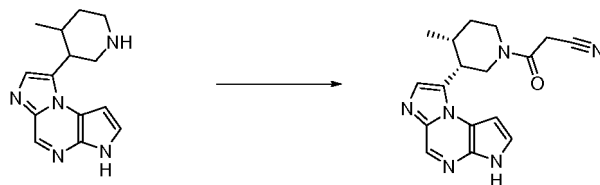
段階L: 3-((3R, 4R)-3-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3

50

－e] ピラジン－8－イル)－4－メチルピペリジン－1－イル)－3－オキソプロパンニトリル

【1059】

【化323】



10

【1060】

8－(4－メチルピペリジン－3－イル)－3H－イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(0.30g、1.2mmol)のDMF(10mL)中溶液に、DIEA(0.41mL、2.4mmol)およびEDC(0.68g、3.5mmol)を加えた。2－シアノ酢酸(0.20g、2.4mmol)を加え、混合物を環境温度で約14時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をDCMと水との間で分配した(それぞれ25mL)。有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。0%から8%MeOH/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、生成物を白色固体として得た(0.29g)。取得物のキラル分離(表3、方法10)によって取得物(R_t=22.5分、旋光度=正)を得て、それをさらに0%から8%MeOH/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、3－((3R,4R)－3－(3H－イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン－8－イル)－4－メチルピペリジン－1－イル)－3－オキソプロパンニトリルを得た(0.04g、11%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=1.36分;MSm/z:323(M+H)⁺。

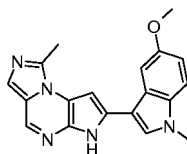
20

【1061】

実施例番号20:7－(5－メトキシ－1－メチル－1H－インドール－3－イル)－1－メチル－6H－イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

【1062】

【化324】



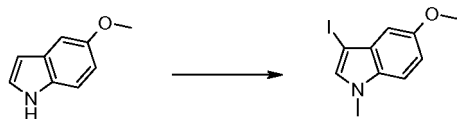
30

【1063】

段階A:3－ヨード－5－メトキシ－1－メチル－1H－インドール

【1064】

【化325】



40

【1065】

DMF(100mL)中の5－メトキシ－1H－インドール(5.00g、34.0mmol)をKOH(2.00g、35.7mmol)とともに約15分間撹拌し、次にヨウ素(8.80g、34.7mmol)を加えた。混合物を約30分間撹拌し、NaH(鉱油中60%分散品、1.63g、40.8mmol)を少量ずつ加えた。環境温度で約15分間撹拌後、ヨードメタン(2.34mL、37.4mmol)を加え、混合物を約2時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、混合物を水(300mL)とともに約15分間撹

50

拌した。スラリーをDCM(100 mL)で処理し、層を分離した。水層をDCM(50 mL)で抽出し、合わせた有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。取得物を、DCMで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、3-ヨード-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドールを得た(9.48 g、97%)。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.48(s、1H)、7.38(d、1H)、6.86(dd、1H)、6.72(d、1H)、3.79(s、3H)、3.76(s、3H)；LC/MS(表2、方法a) R_t = 2.50分間。

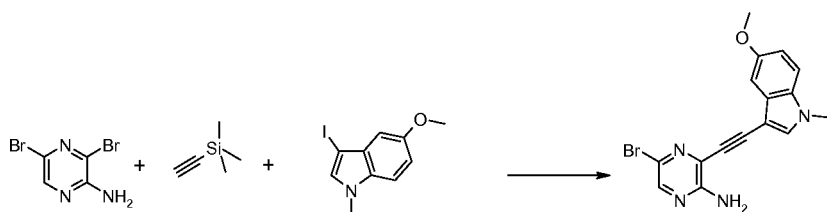
【1066】

段階B：5-ブロモ-3-((5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチニル)ピラジン-2-アミン

10

【1067】

【化326】



【1068】

500 mL丸底フラスコに、NMP(120 mL)および3,5-ジブロモピラジン-2-アミン(9.00 g、35.6 mmol)を入れた。混合物を窒素下に脱気し、Pd(PPh₃)₄(3.29 g、2.85 mmol)を加えた。フラスコをアルミホイルで覆って、それを光から保護し、ヨウ化銅(I)(0.678 g、3.56 mmol)、TEA(29.8 mL、214 mmol)および(トリメチルシリル)アセチレン(3.84 g、39.1 mmol)を加えた。混合物を油浴で昇温させて約55℃として約1.5時間経過させた。混合物を冷却して環境温度とし、3-ヨード-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール(9.76 g、34.0 mmol)、水(0.256 mL、14.2 mmol)、NMP(1 mL)およびDBU(37.5 mL、249 mmol)を加えた。混合物を環境温度で約16時間攪拌した。混合物を濃縮して揮発分を除去し、混合物を水(800 mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(300 mLで4回)。合わせた有機層を水(600 mL)で洗浄した。生成した乳濁液をセライト(登録商標)で濾過して不溶物を除去した。濾液層を分離し、有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して約25 mLとし、EtOAcで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有分画を濃縮して取得物を得て、それをEt₂O(50 mL)で磨碎し、濾過し、Et₂Oで洗浄した(10 mLで2回)。得られた固体を乾燥して、生成物2.94 gを得た。上記で得られた濾液を濃縮して約6 mLとし、EtOAcで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、豊富な取得物の第2の塊を得て、それをEt₂O(20 mL)で磨碎し、濾過して、追加の生成物0.42 gを得た。二つのバッチを合わせて、5-ブロモ-3-((5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチニル)ピラジン-2-アミンを得た(3.36 g、26%)。LC/MS(表2、方法a) R_t = 2.46分；MSm/z：357(M+H)⁺。

20

30

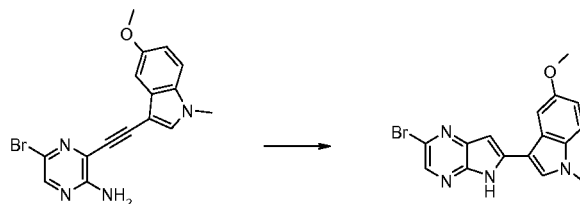
40

【1069】

段階C：2-ブロモ-6-((5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【1070】

【化 3 2 7】



【1 0 7 1】

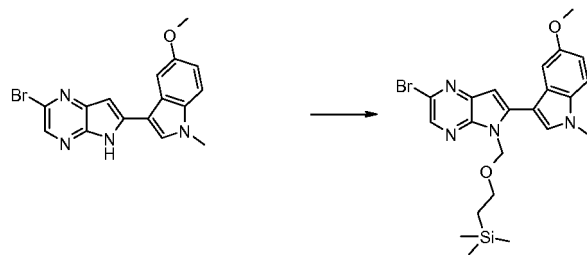
DMF (35 mL) 中の 5-ブromo-3-((5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチニル)ピラジン-2-アミン (3.25 g、9.10 mmol) を NaH (鉱油中 60% 分散品、0.36 g、9.1 mmol) で処理した。環境温度で約 5 時間後、混合物を追加の NaH (鉱油中 60% 分散品、0.036 g、0.91 mmol) で処理し、約 16 時間撹拌した。混合物を濃縮し、水 (50 mL) および EtOAc (40 mL) とともに撹拌した。混合物を濾過し、不溶物タールが残るまで固体を洗浄した。濾液層を分離し、有機層を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。取得物を最少量の温 DMF に溶かし、95:5 DCM/MeOH で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー (120 g シリカゲルカラム) によって精製した。生成物含有分画を合わせ、濃縮して油状物を得て、それを EtOAc で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー (120 g シリカゲルカラム) によって精製した。生成物含有分画を合わせ、濃縮して油状残留物を得て、それを EtOAc (20 mL) で磨砕し、濾過して黄色固体を得た。取得物を乾燥させて、2-ブromo-6-((5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンを得た (1.48 g、45%)。LC/MS (表 2、方法 a) R_t = 2.50 分; MS m/z: 357 (M+H)⁺。

【1 0 7 2】

段階 D: 2-ブromo-6-((5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【1 0 7 3】

【化 3 2 8】



【1 0 7 4】

DMF (15 mL) 中の 2-ブromo-6-((5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (0.500 g、1.40 mmol) を冷却して約 0℃ とし、NaH (鉱油中 60% 分散品、0.112 g、2.80 mmol) で処理した。混合物を約 15 分間撹拌し、SEM-Cl (0.372 mL、2.10 mmol) を加え、混合物を昇温させて環境温度として約 15 分経過させた。混合物を濃縮し、DCM で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー (40 g シリカゲルカラム) によって精製して、2-ブromo-6-((5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンを得た (0.61 g、89%)。LC/MS (表 2、方法 a) R_t = 3.88 分; MS m/z: 489 (M+H)⁺。

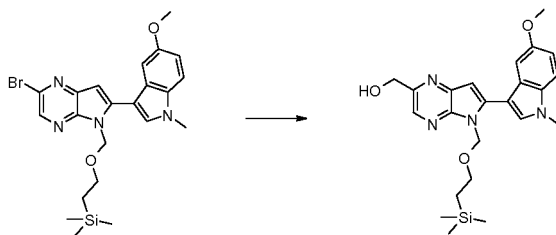
【1 0 7 5】

段階 E: (6-((5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

ー2-イル) メタノール

【1076】

【化329】



10

【1077】

1, 4-ジオキサン (13 mL) および水 (6.5 mL) 中の2-ブromo-6-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン (0.815 g、1.67 mmol)、(E)-スチリルボロン酸 (0.272 g、1.84 mmol、Combiblocks)、Cs₂CO₃ (1.36 g、4.18 mmol) およびPdCl₂(PPh₃)₂ (0.070 g、0.10 mmol) を加熱して約70℃として終夜経過させた。混合物を冷却し、溶媒を減圧下に濃縮した。取得物を水 (50 mL) とEtOAc (60 mL) との間で分配し、有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して泡状物を得た (1.01 g)。取得物を1, 4-ジオキサン (15 mL) および水 (3 mL) に溶かし、2.5重量%四酸化オスミウム/t-BuOH (0.84 mL、0.067 mmol) および過ヨウ素酸ナトリウム (1.43 g、6.69 mmol) を加えた。混合物を環境温度で約1時間攪拌し、2.5重量%の四酸化オスミウム/t-BuOH (0.84 mL、0.067 mmol) および水 (3 mL) を加えた。混合物を約3時間攪拌、水 (50 mL) で希釈した。混合物をEtOAcで抽出した (体積50 mLおよび25 mL)。合わせた有機溶液をブライン (30 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して油状物を得た (0.97 g)。取得物を1, 4-ジオキサン (10 mL) およびEtOH (2 mL) に溶かし、NaBH₄ (0.063 g、1.672 mmol) で処理し、約30分間攪拌した。溶媒を留去し、取得物をEtOAc (50 mL)、水 (20 mL) と飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL) との間で分配した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した (20 mLで2回)。合わせた有機溶液をブライン (20 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。取得物をEtOAcで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(6-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル) メタノールを得た (0.63 g、86%)。LC/MS (表2、方法a) R_t = 2.58分; MS m/z: 439 (M+H)⁺。

20

30

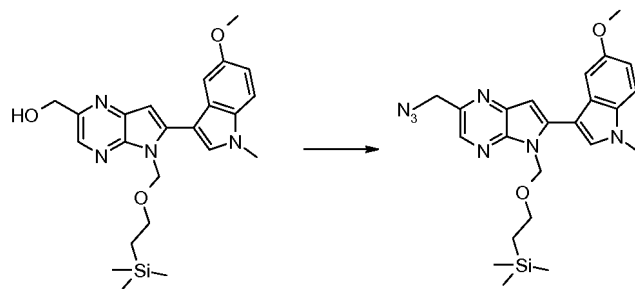
【1078】

段階F: 2-(アジドメチル)-6-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン

40

【1079】

【化 3 3 0】



【1080】

10

DCM (10 mL) 中の (6- (5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル) -5- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-2-イル) メタノール (0.63 g, 1.4 mmol) を SOCl_2 (0.115 mL, 1.58 mmol) で処理し、環境温度で約15分間攪拌した。溶媒を留去し、アジ化ナトリウム (0.280 g, 4.31 mmol) および DMF (5 mL) を加えた。混合物を環境温度で終夜攪拌した。溶媒を留去し、残留物を水 (30 mL) と EtOAc (25 mL) との間で分配した。水層を EtOAc (15 mL) で洗浄し、合わせた有機溶液を無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、2- (アジドメチル) -6- (5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル) -5- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジンを得た (0.58 g, 87%)。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 3.42$ 分; MS m/z : 464 ($M+H$)⁺。

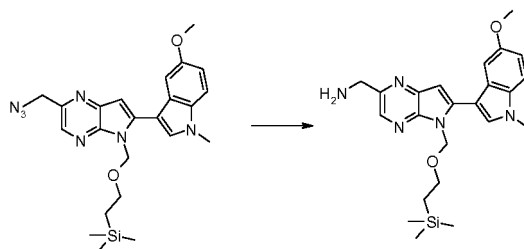
20

【1081】

段階G: (6- (5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル) -5- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-2-イル) メタンアミン

【1082】

【化 3 3 1】



30

【1083】

THF (15 mL) 中の 2- (アジドメチル) -6- (5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル) -5- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン (0.58 g, 1.3 mmol) を、トリフェニルホスフィン (0.335 g, 1.28 mmol) および水 (0.150 mL, 8.33 mmol) で処理し、加熱して約70℃として約2時間経過させた。混合物を冷却し、減圧下に濃縮した。取得物を、2.5体積%の37重量%水酸化アンモニウム水溶液を含む9:1 DCM/MeOHで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(6- (5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル) -5- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -5H-ピロロ [2, 3-b] ピラジン-2-イル) メタンアミンを得た (0.37 g, 68%)。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 2.11$ 分; MS m/z : 438 ($M+H$)⁺。

40

【1084】

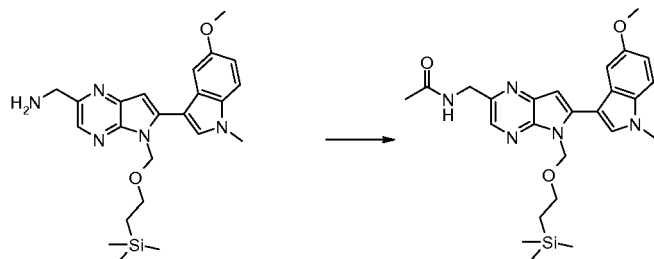
段階H: N- ((6- (5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル) -5- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -5H-ピロロ [2, 3-b] ピ

50

ラジン-2-イル)メチル)アセトアミド

【1085】

【化332】



10

【1086】

THF (5 mL) 中の (6-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン (0.185 g, 0.423 mmol) をピリジン (0.044 mL, 0.55 mmol) および無水酢酸 (0.044 mL, 0.47 mmol) で処理した。混合物を環境温度で約5分間攪拌し、AcOH (0.024 mL, 0.42 mmol) で処理した。混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (15 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機溶液を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、N-(6-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチル)アセトアミドを得た (0.202 g, 100%)。LC/MS (表2、方法a) R_t = 2.63 分; MS m/z: 480 (M+H)⁺。

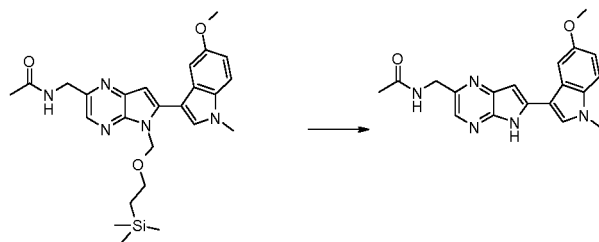
20

【1087】

段階 I: N-(6-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチル)アセトアミド

【1088】

【化333】



30

【1089】

DMF (10 mL) 中の N-(6-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチル)アセトアミド (0.200 g, 0.417 mmol) をエチレンジアミン (0.90 mL, 13 mmol) および TBAF (1 M の THF 中溶液、1.7 mL, 1.7 mmol) で処理した。混合物を加熱して約 85℃ とし、約 90 分経過させ、冷却し、減圧下に濃縮した。取得物を水 (20 mL) とともに約 16 時間攪拌し、Et₂O (10 mL) を加え、攪拌を約 15 分間続けた。スラリーを濾過し、回収した固体を乾燥させた。濾液を EtOAc で抽出し (25 mL で 2 回)、合わせた有機溶液を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して取得物を得て、それを以前に回収した固体と合わせた。取得物を EtOAc (5 mL) で磨砕し、濾過して固体を得た。濾液を DCM/MeOH (9:1) で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、追加量の生成物を得て、それを EtOAc 磨砕から得られた固体と合わせて、N-(6-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチル)アセトアミドを得た (0.108 g, 7

40

50

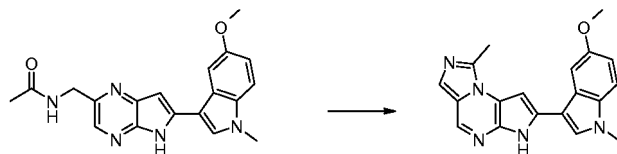
4%)。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 1.91$ 分; MS m/z : 350.2 ($M+H$)⁺。

【1090】

段階J: 7-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

【1091】

【化334】



10

【1092】

1,4-ジオキササン(6 mL)中のN-((6-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチル)アセトアミド(0.108 g, 0.309 mmol)をローソン試薬(0.075 g, 0.19 mmol)で処理し、加熱して約85℃として約30分間経過させた。混合物を短時間冷却し、追加量のローソン試薬(0.075 g, 0.19 mmol)を加えた。混合物を加熱して約85℃として約30分間経過させた。混合物を冷却して環境温度とし、酢酸第二水銀(0.10 g, 0.31 mmol)を加えた。約15分間後、追加量の酢酸第二水銀(0.10 g, 0.31 mmol)を加えた。混合物を約15分間攪拌し、EtOAc(50 mL)で希釈した。混合物を濾過し、ケーキをEtOAcで洗浄した(25 mLで2回)。濾液を留去し(残留物は取り置く。)、固体を乾燥させ、DCM(20 mL)で磨砕した。固体を濾過によって回収し、DCM(25 mL)で洗浄した。濾液を濃縮し、EtOAc濾過から得られた取り置き残留物と合わせた。フィルターケーキをDMF(1.2 mL)に溶かし、95:5 DCM/MeOHで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー(10 g カラム)によって精製した。生成物含有分画を、EtOAcおよびDCM磨砕からの濾液と合わせ、濃縮し、合わせた取得物を、95:5 DCM/MeOHで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー(10 g カラム)によって精製した。生成物含有分画を合わせた。シリカカラムをDMFで流し(各回40 mL)、全ての生成物含有分画を以前に回収したものと合わせ、溶媒を減圧下に除去した。残留物を約MeOH(5 mL)で磨砕し、濾過した。フィルターケーキを水(40 mL)および37重量%水酸化アンモニウム(3 mL)で磨砕し、EtOAcで抽出した(50 mLで5回)。有機抽出液を合わせ、ブライン(25 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して固体を得た(0.056 g)。取得物をMeOH(5 mL)で磨砕した。固体を濾過によって回収し、乾燥させて、5重量%のMeOH(0.037 g, 36%)を含む7-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジンを得た。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 1.94$ 分; MS m/z : 332 ($M+H$)⁺、¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.19 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.45 (dd, $J = 14.8, 5.52$ Hz, 2H)、7.03 (d, $J = 2.07$ Hz, 1H)、6.92 (dd, $J = 8.88, 2.25$ Hz, 1H)、3.87 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)、2.95 (s, 3H)。

20

30

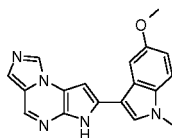
40

【1093】

実施例番号21: 7-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

【1094】

【化 3 3 5】



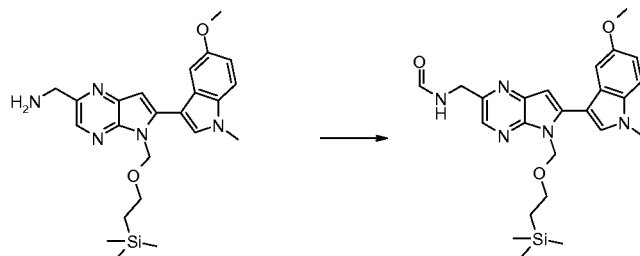
【1 0 9 5】

段階 A：N-（（6-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）メチル）ホルムアミド

【1 0 9 6】

10

【化 3 3 6】



【1 0 9 7】

油浴にてギ酸エチル（4.4 mL、54.0 mmol）中の（6-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）メタンアミン（0.095 g、0.22 mmol、実施例番号 20、段階 G）を約 60℃で約 45 分間加熱した。混合物を冷却し、溶媒留去して、N-（（6-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）メチル）ホルムアミドを得た（0.10 g、100%）。LC/MS（表 2、方法 a） $R_t = 2.65$ 分；MS m/z ：466 ($M+H$)⁺。

20

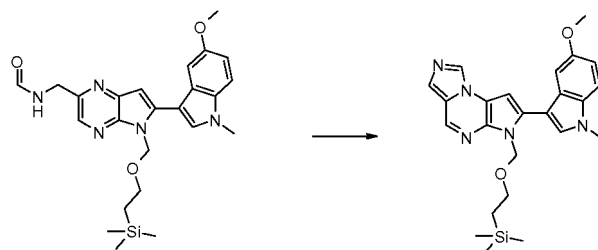
【1 0 9 8】

段階 B：7-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-6-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

30

【1 0 9 9】

【化 3 3 7】



40

【1 1 0 0】

1,4-ジオキササン（4 mL）中の N-（（6-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）メチル）ホルムアミド（0.10 g、0.22 mmol）をローソン試薬（0.053 g、0.13 mmol）で処理し、油浴で加熱して約 80℃として約 15 分間経過させた。混合物を冷却し、酢酸第二水銀（0.073 g、0.23 mmol、Fluka）を加えた。混合物を環境温度で約 30 分攪拌し、追加量の酢酸第二水銀（0.073 g、0.228 mmol、Fluka）を加え、攪拌

50

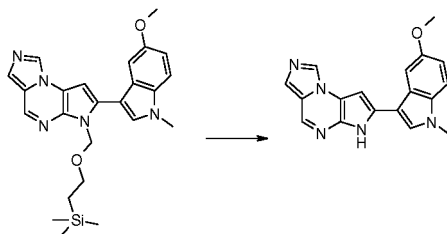
を環境温度で約2時間続けた。混合物をEtOAc (20 mL) で希釈し、濾過した。溶媒を減圧下に留去し、取得物をDCM/MeOH (95:5) で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有分画の濃縮後に得られた取得物を、EtOAcで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによってさらに精製して、7-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジンを得た(0.048 g, 49%)。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 3.16$ 分; MS $m/z: 448$ (M+H)⁺。

【1101】

段階C: 7-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

【1102】

【化338】



【1103】

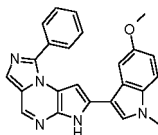
DMF (4 mL) 中の7-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン (0.048 g, 0.11 mmol) をエチレンジアミン (0.22 mL, 3.3 mmol) で処理し、加熱して約85℃として約5分間経過させた。その溶液を冷却し、TBAF (1MのTHF中溶液、0.11 mL, 0.11 mmol) を加えた。溶液を再加熱して約85℃として約30分経過させた。混合物を冷却して環境温度とし、追加量のTBAF (1MのTHF中溶液、0.054 mL, 0.054 mmol) を加え、加熱を約1.5時間続けた。その溶液を冷却し、取得物を分取RP-HP LC (表2、方法1) によって精製した。生成物含有分画を濃縮してMeCNを除去し、飽和NaHCO₃水溶液で塩基性とし、EtOAcで抽出した(10 mLで2回)。合わせた有機溶液を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。固体をヘプタン(5 mL)で磨砕し、次に濾過によって回収して、7-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジンを得た(0.028 g, 8%)。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 1.91$ 分; MS $m/z: 318.1$ (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.90, 2.36 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

【1104】

実施例番号22: 7-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-フェニル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

【1105】

【化339】

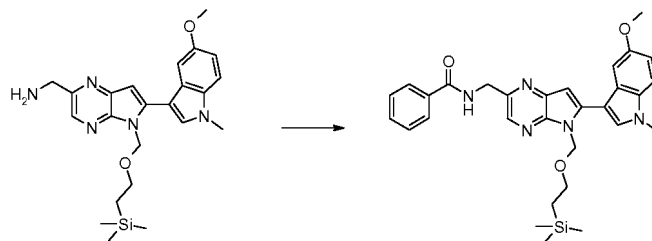


【1106】

段階A：N-（（6-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）メチル）ベンズアミド

【1107】

【化340】



10

【1108】

THF（5 mL）中の（6-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）メタンアミン（0.095 g、0.28 mmol、実施例番号20、段階G）をピリジン（0.026 mL、0.33 mmol）および塩化ベンゾイル（0.033 mL、0.28 mmol）で処理した。混合物を約60℃で約20分間攪拌し、冷却して環境温度とし、Na₂CO₃水溶液（15 mL）で希釈し、EtOAc（20 mL）で抽出した。有機溶液を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、N-（（6-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）メチル）ベンズアミドを得た（0.118 g、100%）。LC/MS（表2、方法d）R_t = 1.64分；MSm/z：542（M+H）⁺。

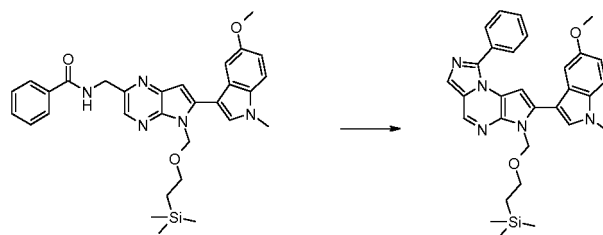
20

【1109】

段階B：7-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-6-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

【1110】

【化341】



30

【1111】

1,4-ジオキサン（3 mL）中のN-（（6-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）メチル）ベンズアミド（0.118 g、0.218 mmol）をローソン試薬（0.070 g、0.17 mmol）で処理し、油浴で加熱して約80℃として約20分間経過させた。混合物を冷却して環境温度とし、酢酸第二水銀（0.073 g、0.23 mmol）を加えた。混合物を環境温度で約60分間攪拌し、追加量の酢酸第二水銀（0.069 g、0.22 mmol）を加え、攪拌を環境温度で約20分続けた。混合物をEtOAc（20 mL）で希釈し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、取得物をEtOAcで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-6-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジンを得た（0.055 g、48%）。LC/MS（表2、方法d）R_t = 1.64分；MSm/z：542（M+H）⁺。

40

50

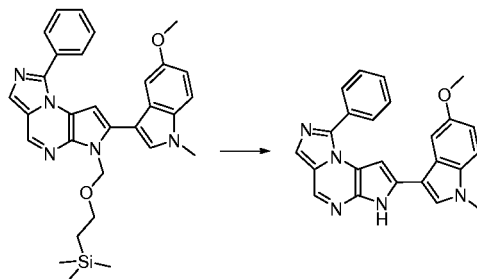
$t_r = 1.91$ 分; MS m/z : 524 (M+H)⁺。

【1112】

段階C: 7-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-フェニル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

【1113】

【化342】



10

【1114】

DMF (3 mL) 中の 7-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-フェニル-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン (0.054 g、0.103 mmol) をエチレンジアミン (0.207 mL、3.09 mmol) および TBAF (1 M の THF 中溶液、0.412 mL、0.412 mmol) で処理した。その溶液を加熱して約 90 °C として約 70 分経過させた。混合物を冷却して環境温度とし、混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、水 (6 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、黄色残留物を得た。残留物を、1% から 6% MeOH/DCM で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して黄色固体を得た。固体をヘプタン (2 mL) で磨砕して、7-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-フェニル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジンを得た (0.004 g、10%)。LC/MS (表 2、方法 a) $R_t = 2.26$ 分; MS m/z : 394 (M+H)⁺。

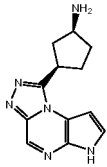
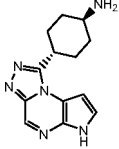
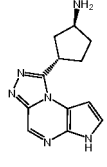
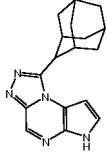
20

【1115】

30

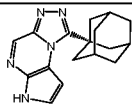
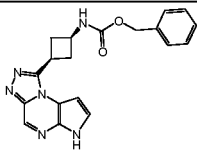
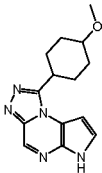
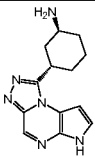
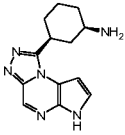
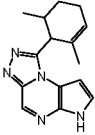
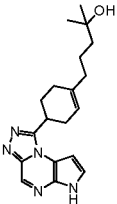
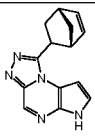
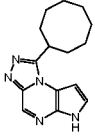
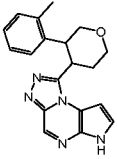
【表 3 4】

表 4. 表 D. 1 から I I. 2 にある実施例

実施例番号	構 造
D.1.2	
D.1.3	
D.1.4	
E.1.2	

10

20

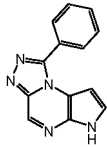
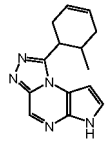
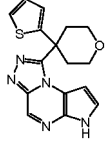
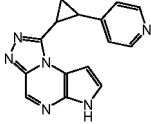
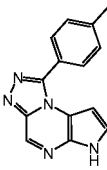
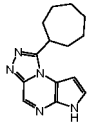
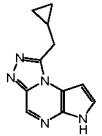
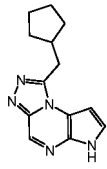
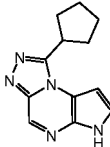
実施例番号	構造
E.1.3	
E.1.4	
E.1.5	
F.1.2	
F.1.3	
G.1.2	
G.1.3	
G.1.4	
G.1.5	
G.1.6	

10

20

30

40

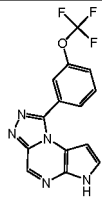
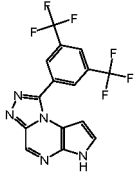
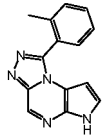
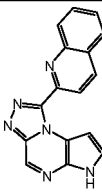
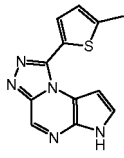
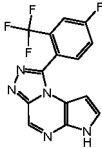
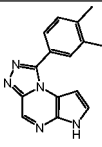
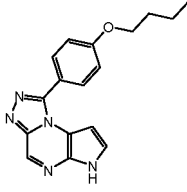
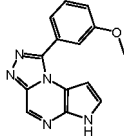
実施例番号	構造
G.1.7	
G.1.8	
G.1.9	
G.1.10	
G.1.11	
G.1.12	
G.1.13	
G.1.14	
G.1.15	

10

20

30

40

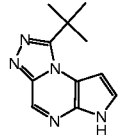
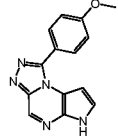
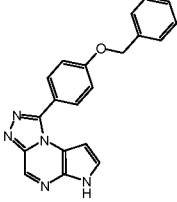
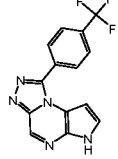
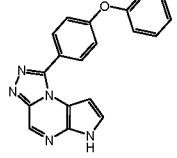
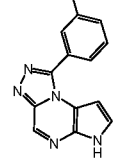
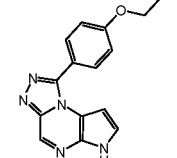
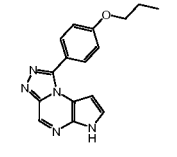
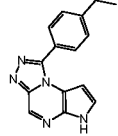
実施例番号	構造
G.1.16	
G.1.17	
G.1.18	
G.1.19	
G.1.20	
G.1.21	
G.1.22	
G.1.23	
G.1.24	

10

20

30

40

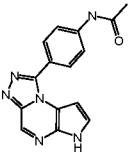
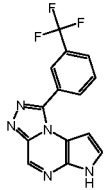
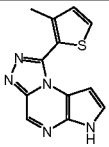
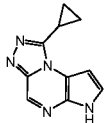
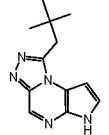
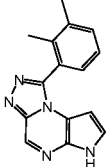
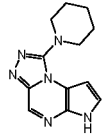
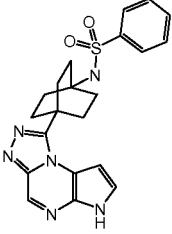
実施例番号	構造
G.1.25	
G.1.26	
G.1.27	
G.1.28	
G.1.29	
G.1.30	
G.1.31	
G.1.32	
G.1.33	

10

20

30

40

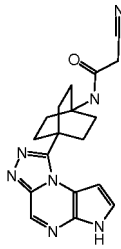
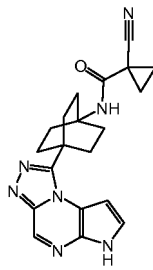
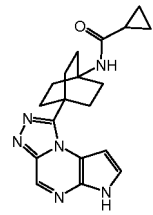
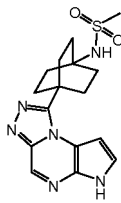
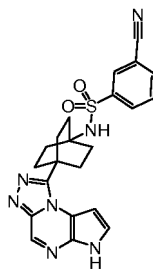
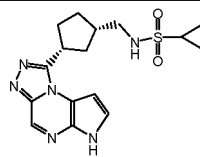
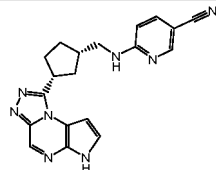
実施例番号	構造
G.1.34	
G.1.35	
G.1.36	
G.1.37	
G.1.38	
G.1.39	
H.1.2	
H.1.3	

10

20

30

40

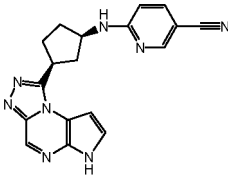
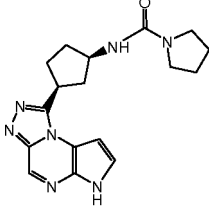
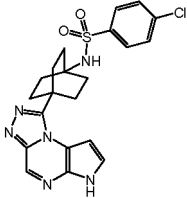
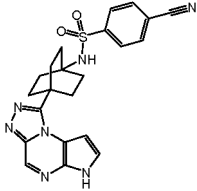
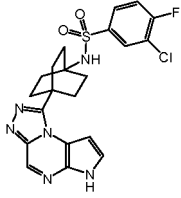
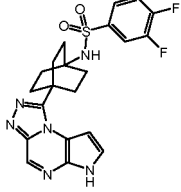
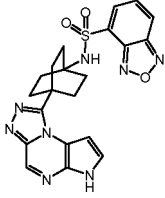
実施例番号	構 造
H.1.4	
H.1.5	
H.1.6	
H.1.7	
H.1.8	
H.1.9	
H.1.10	

10

20

30

40

実施例番号	構造
H.1.11	
H.1.12	
H.1.13	
H.1.14	
H.1.15	
H.1.16	
H.1.17	

10

20

30

40

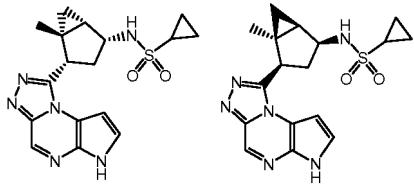
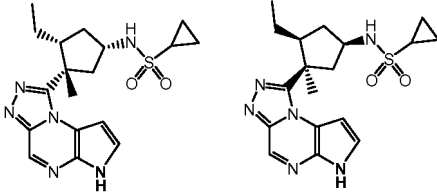
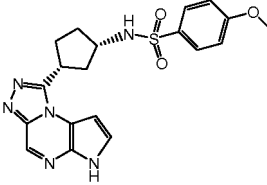
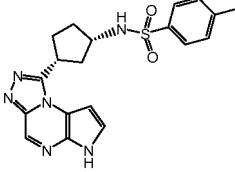
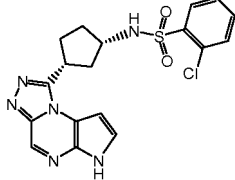
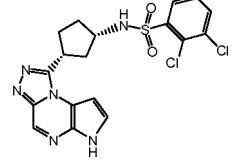
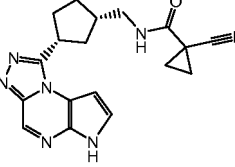
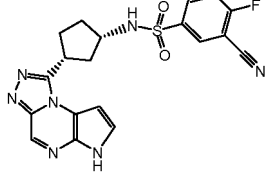
実施例番号	構造
H.1.18	
H.1.19	
H.1.20	
H.1.21	
H.1.22	
H.1.23	
H.1.24	
H.1.25	

10

20

30

40

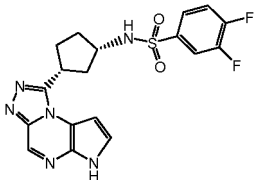
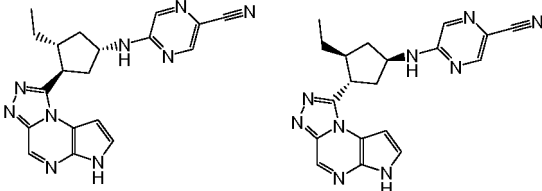
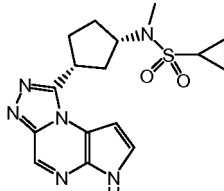
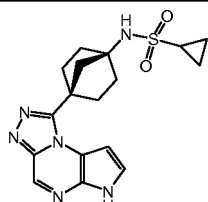
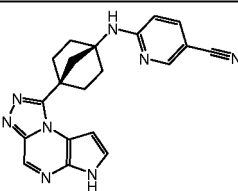
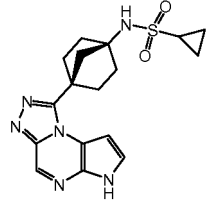
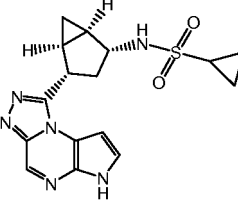
実施例番号	構 造
H.1.26	
H.1.27	
H.1.28	
H.1.29	
H.1.30	
H.1.31	
H.1.32	
H.1.33	

10

20

30

40

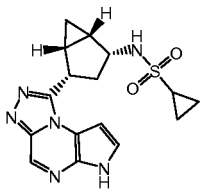
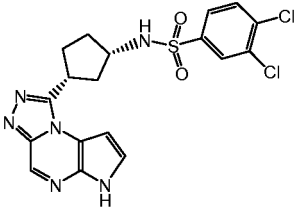
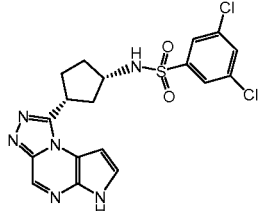
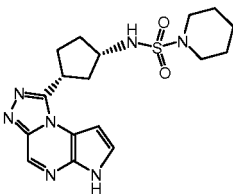
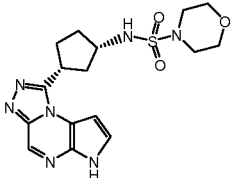
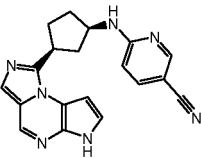
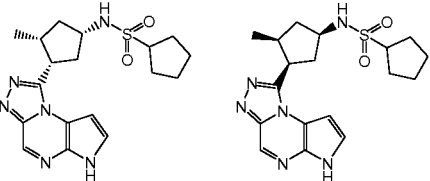
実施例番号	構造
H.1.34	
H.1.35	
H.1.36	
H.1.37	
H.1.38	
H.1.39	
H.1.40	

10

20

30

40

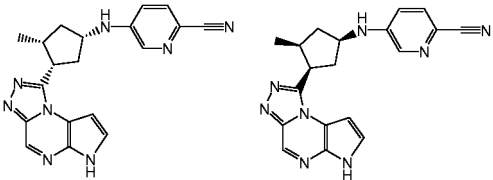
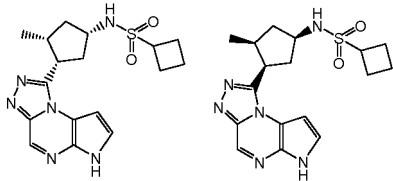
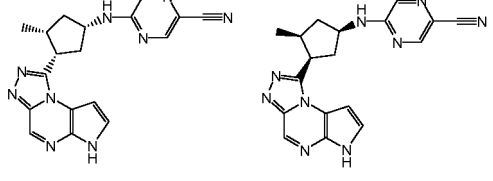
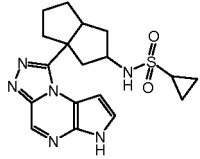
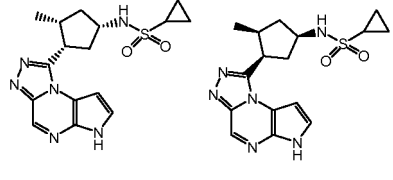
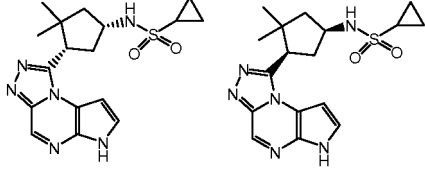
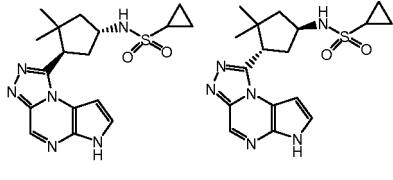
実施例番号	構 造
H.1.41	
H.1.42	
H.1.43	
H.1.44	
H.1.45	
H.1.46	
H.1.47	

10

20

30

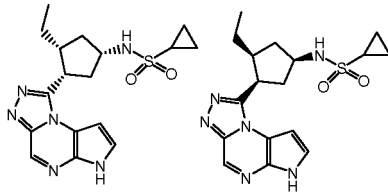
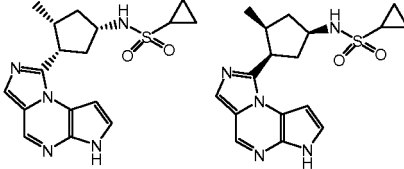
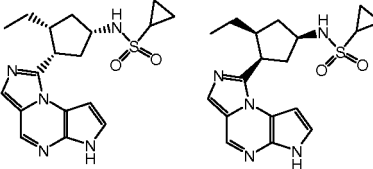
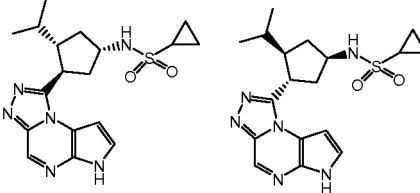
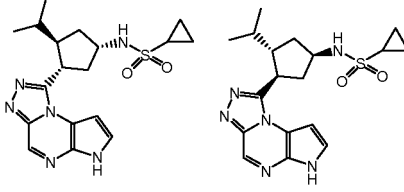
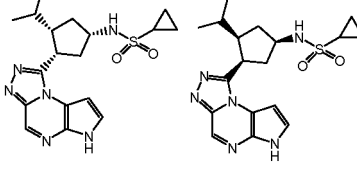
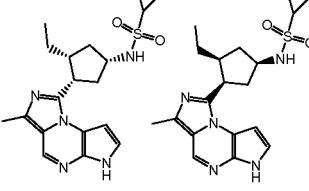
40

実施例番号	構 造
H.1.48	
H.1.49	
H.1.50	
H.1.51	
H.1.52	
H.1.53	
H.1.54	

10

20

30

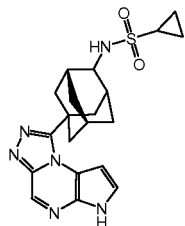
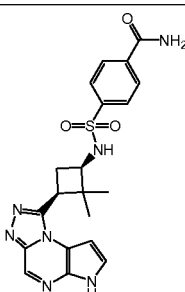
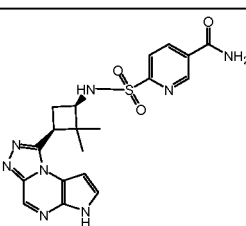
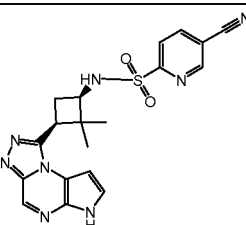
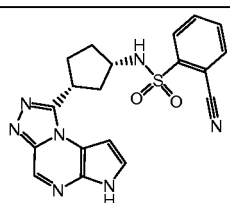
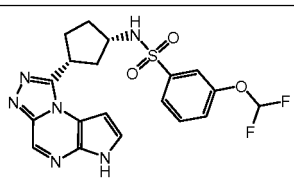
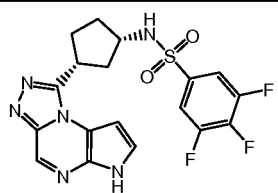
実施例番号	構造
H.1.55	
H.1.56	
H.1.57	
H.1.58	
H.1.59	
H.1.60	
H.1.61	

10

20

30

40

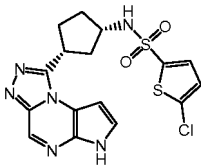
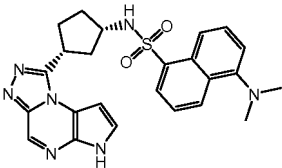
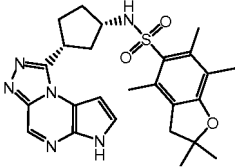
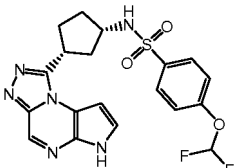
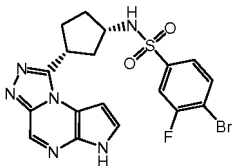
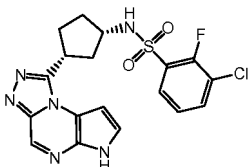
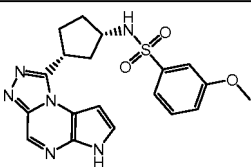
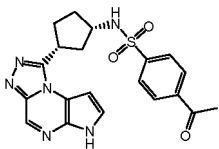
実施例番号	構造
H.1.62	
H.1.63	
H.1.64	
H.1.65	
H.1.66	
H.1.67	
H.1.68	

10

20

30

40

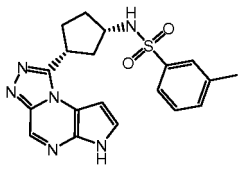
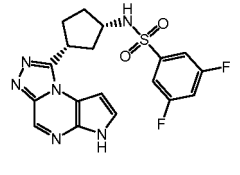
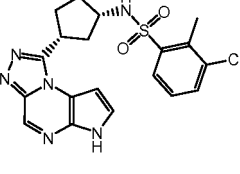
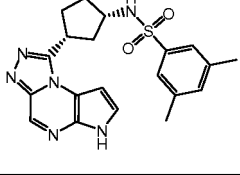
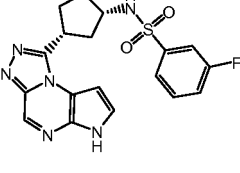
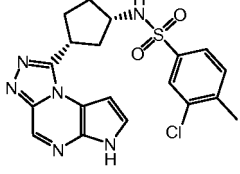
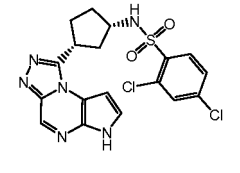
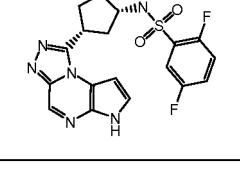
実施例番号	構 造
H.1.69	
H.1.70	
H.1.71	
H.1.72	
H.1.73	
H.1.74	
H.1.75	
H.1.76	

10

20

30

40

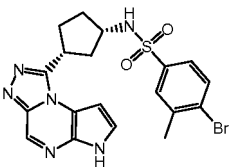
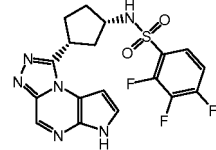
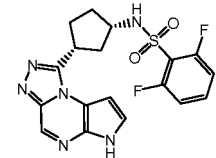
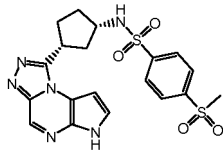
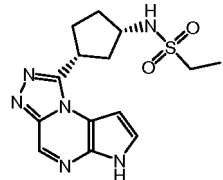
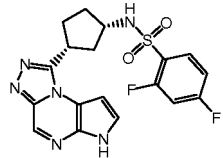
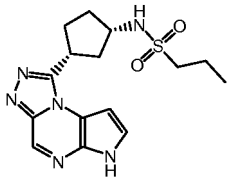
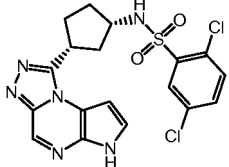
実施例番号	構 造
H.1.77	
H.1.78	
H.1.79	
H.1.80	
H.1.81	
H.1.82	
H.1.83	
H.1.84	

10

20

30

40

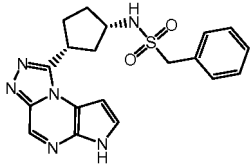
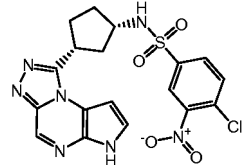
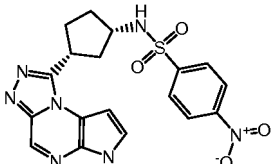
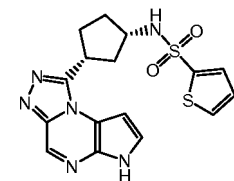
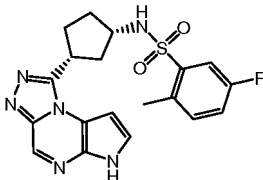
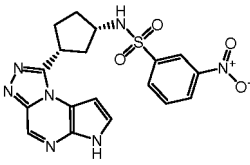
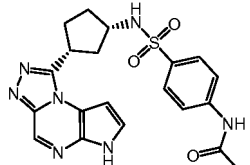
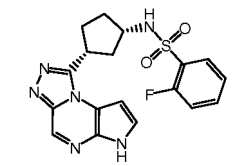
実施例番号	構造
H.1.85	
H.1.86	
H.1.87	
H.1.88	
H.1.89	
H.1.90	
H.1.91	
H.1.92	

10

20

30

40

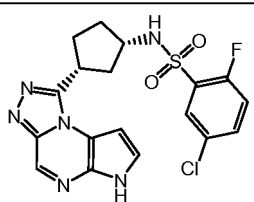
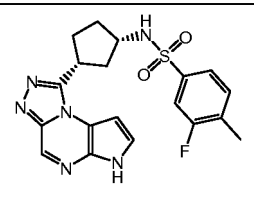
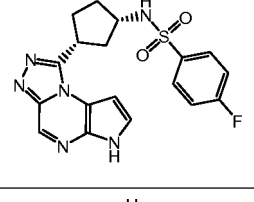
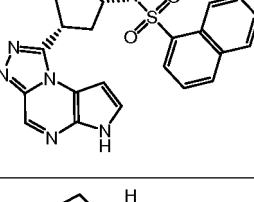
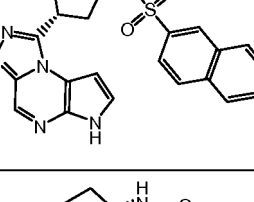
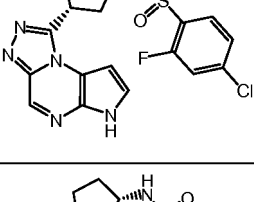
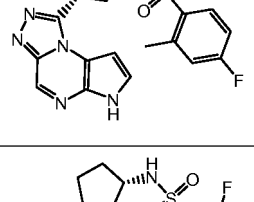
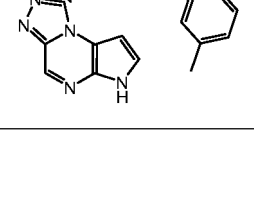
実施例番号	構造
H.1.93	
H.1.94	
H.1.95	
H.1.96	
H.1.97	
H.1.98	
H.1.99	
H.1.100	

10

20

30

40

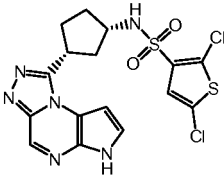
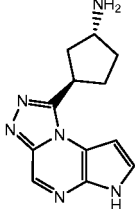
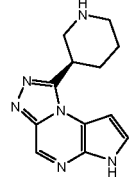
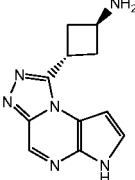
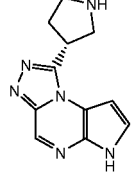
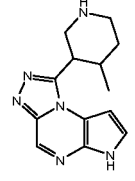
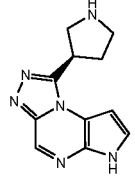
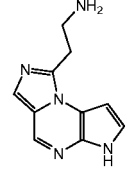
実施例番号	構造
H.1.101	
H.1.102	
H.1.103	
H.1.104	
H.1.105	
H.1.106	
H.1.107	
H.1.108	

10

20

30

40

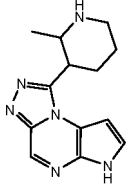
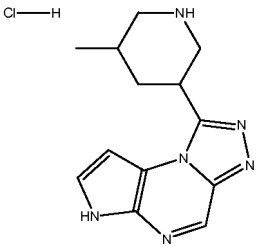
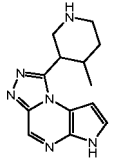
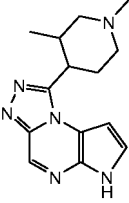
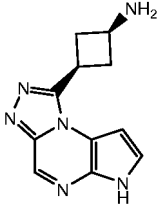
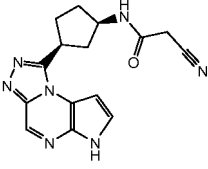
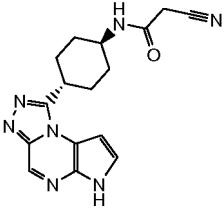
実施例番号	構 造
H.1.109	
I.1.2	
I.1.3	
I.1.4	
I.1.5	
I.1.6	
I.1.7	
I.1.8	

10

20

30

40

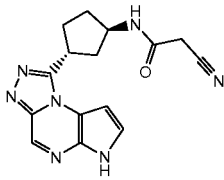
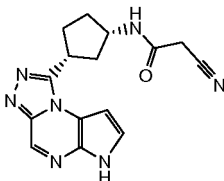
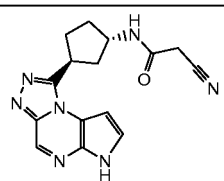
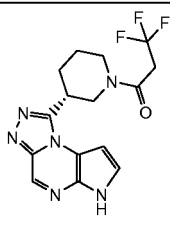
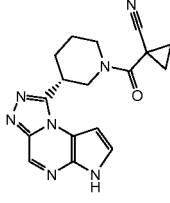
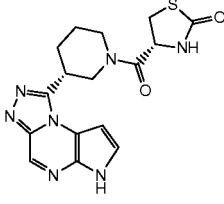
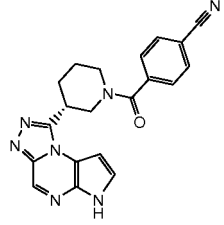
実施例番号	構 造
I.1.9	
I.1.10	
J.1.2	
J.1.3	
J.1.4	
K.1.2	
K.1.3	

10

20

30

40

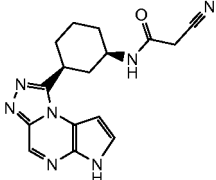
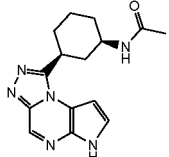
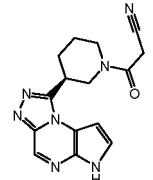
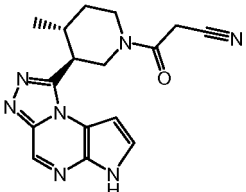
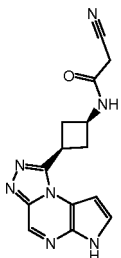
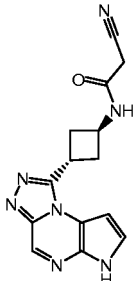
実施例番号	構造
K.1.4	
K.1.5	
K.1.6	
L.1.2	
L.1.3	
L.1.4	
L.1.5	

10

20

30

40

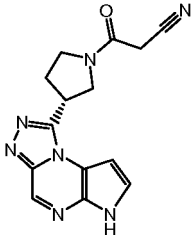
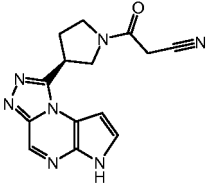
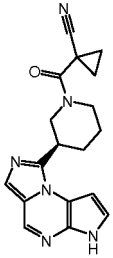
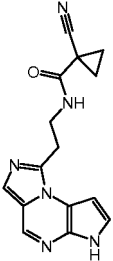
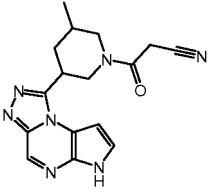
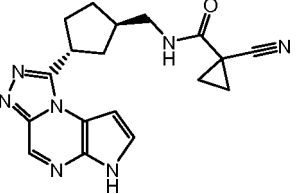
実施例番号	構造
L.2.1	
L.2.2	
L.3.1	
L.3.2	
L.3.3	
L.3.4	

10

20

30

40

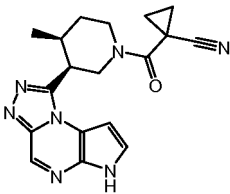
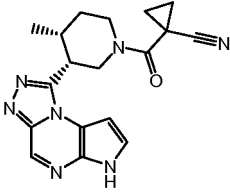
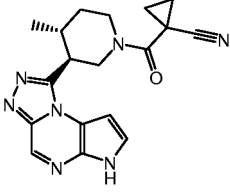
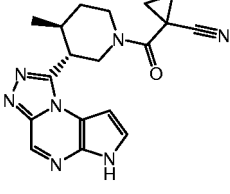
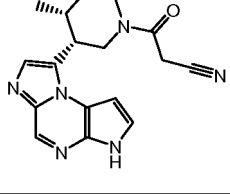
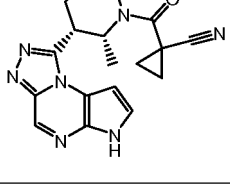
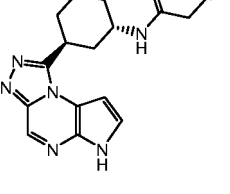
実施例番号	構 造
L.3.5	
L.3.6	
L.3.7	
L.3.8	
L.3.9	
L.4.1	

10

20

30

40

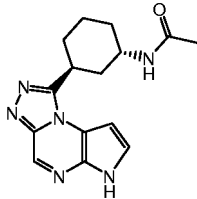
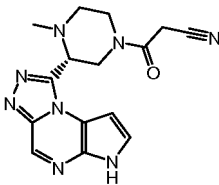
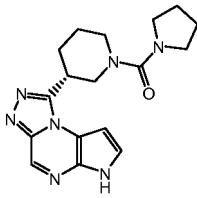
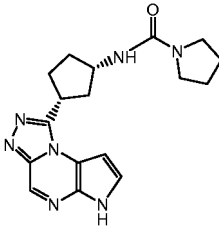
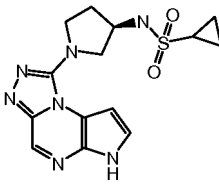
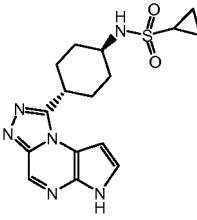
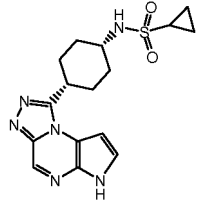
実施例番号	構造
L.4.2	
L.4.3	
L.4.4	
L.4.5	
L.4.6	
L.4.7	
L.5.1	

10

20

30

40

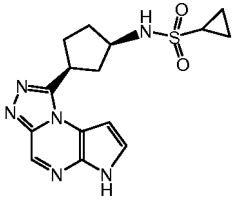
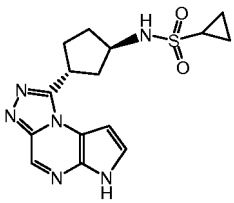
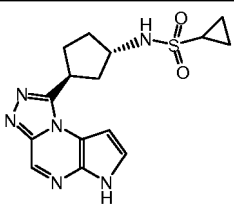
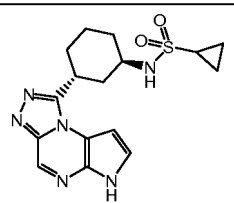
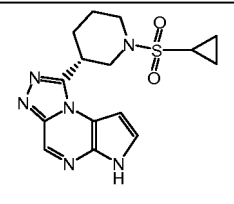
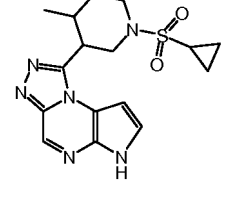
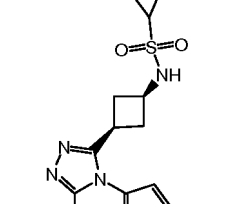
実施例番号	構造
L.5.2	
L.6.1	
M.1.2	
M.1.3	
N.1.2	
N.1.3	
N.1.4	

10

20

30

40

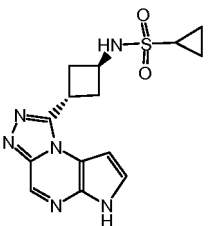
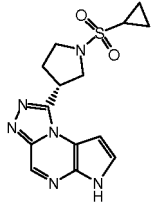
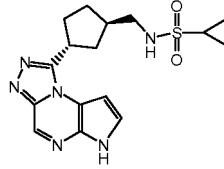
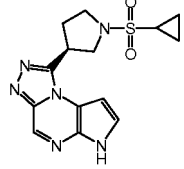
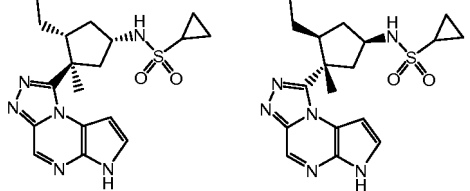
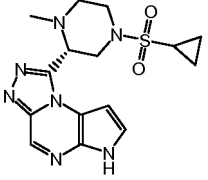
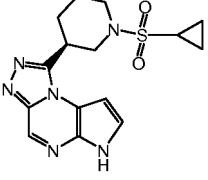
実施例番号	構造
N.1.5	
N.1.6	
N.1.7	
N.1.8	
N.1.9	
N.1.10	
N.1.11	

10

20

30

40

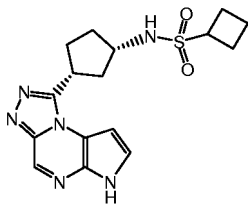
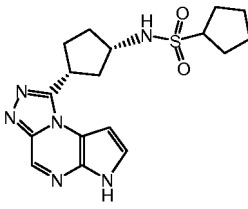
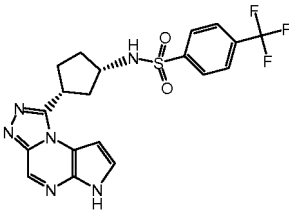
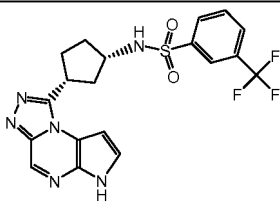
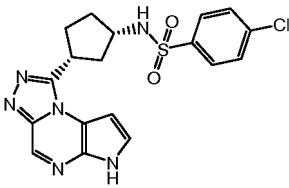
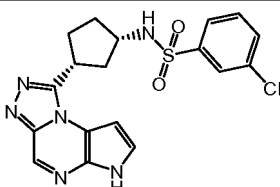
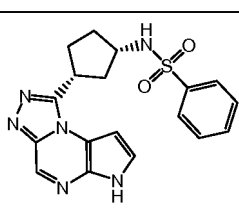
実施例番号	構造
N.1.12	
N.1.13	
N.1.14	
N.1.15	
N.1.16	
N.1.17	
N.1.18	

10

20

30

40

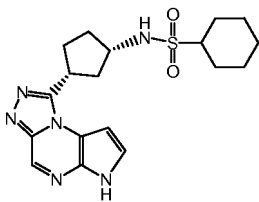
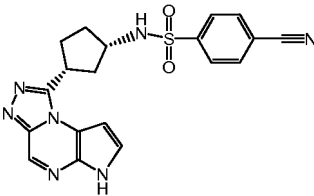
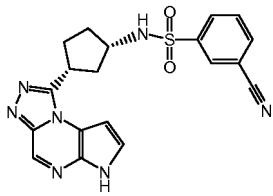
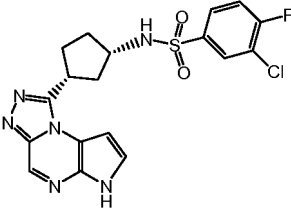
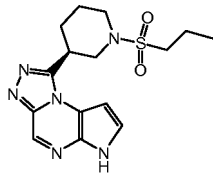
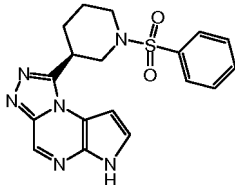
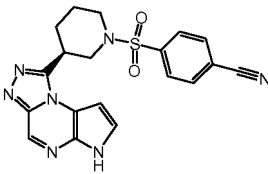
実施例番号	構造
N.2.1	
N.2.2	
N.2.3	
N.2.4	
N.2.5	
N.2.6	
N.2.7	

10

20

30

40

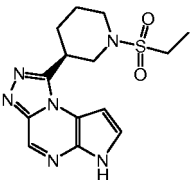
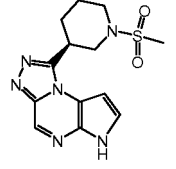
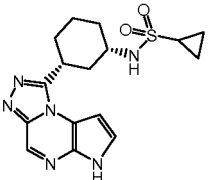
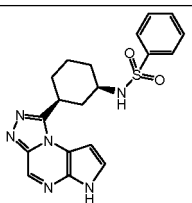
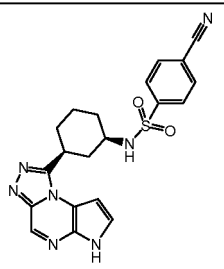
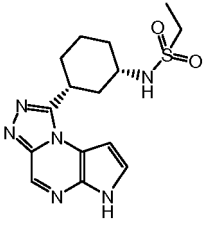
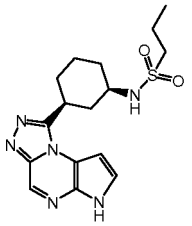
実施例番号	構造
N.2.8	
N.2.9	
N.2.10	
N.2.11	
N.3.1	
N.3.2	
N.3.3	

10

20

30

40

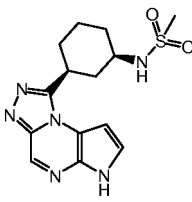
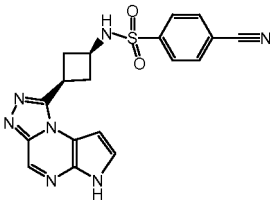
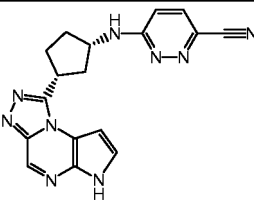
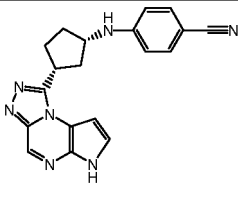
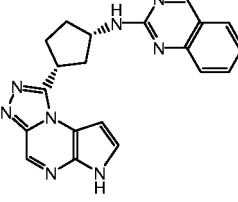
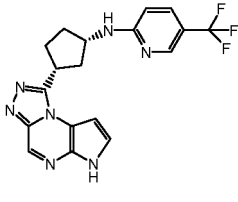
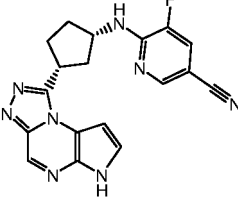
実施例番号	構造
N.3.4	
N.3.5	
N.4.1	
N.4.2	
N.4.3	
N.4.4	
N.4.5	

10

20

30

40

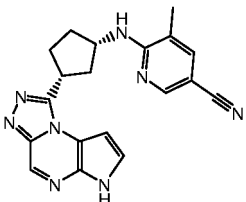
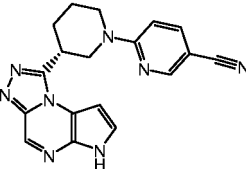
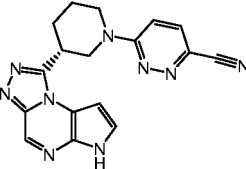
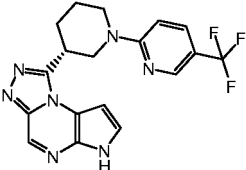
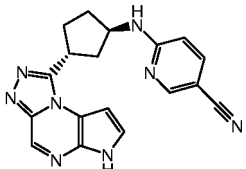
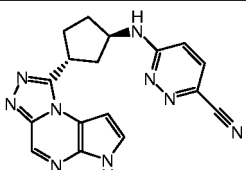
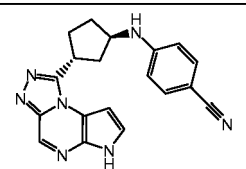
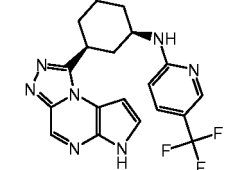
実施例番号	構造
N.4.6	
N.5.1	
O.1.2	
O.1.3	
O.1.4	
O.1.5	
O.1.6	

10

20

30

40

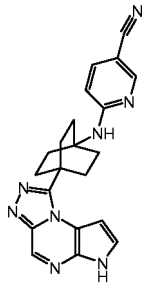
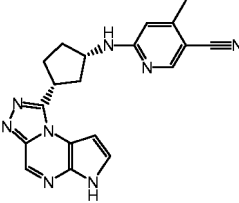
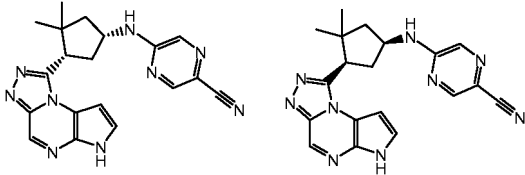
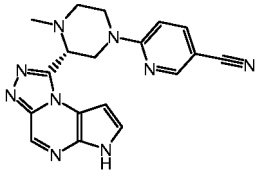
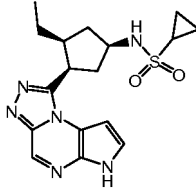
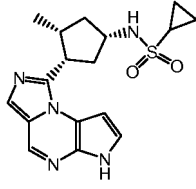
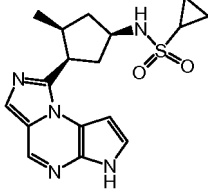
実施例番号	構 造
O.1.7	
O.2.1	
O.2.2	
O.2.3	
O.3.1	
O.3.2	
O.3.3	
O.4.1	

10

20

30

40

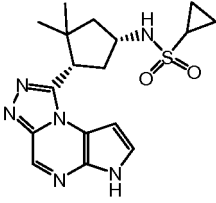
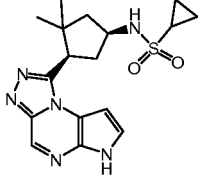
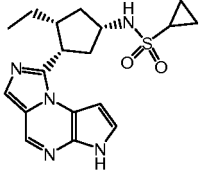
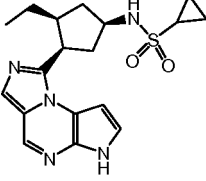
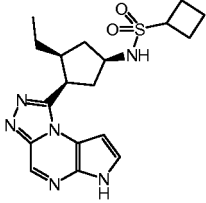
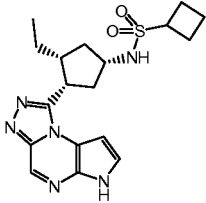
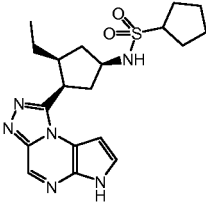
実施例番号	構 造
O.5.1	
O.6.1	
O.7.1	
O.8.1	
II.1.1	
II.1.2	
II.1.3	

10

20

30

40

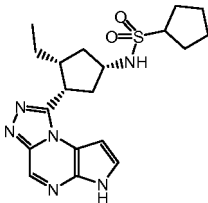
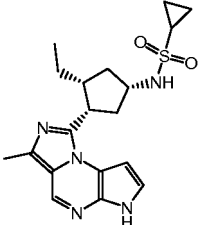
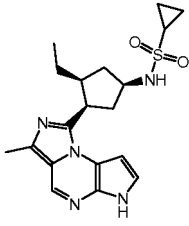
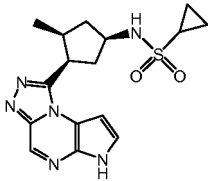
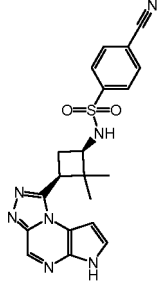
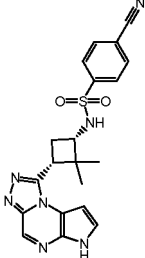
実施例番号	構造
II.1.4	
II.1.5	
II.1.6	
II.1.7	
II.1.8	
II.1.9	
II.1.10	

10

20

30

40

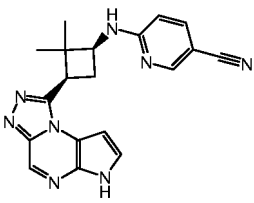
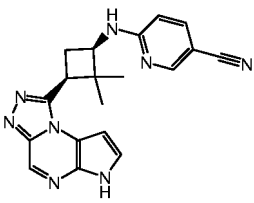
実施例番号	構造
II.1.11	
II.1.12	
II.1.13	
II.1.14	
II.2.1	
II.2.2	

10

20

30

40

実施例番号	構 造
II.2.3	
II.2.4	

10

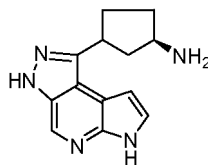
【1116】

製造番号29：(3R)－(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンタンアミン

【1117】

【化343】

20



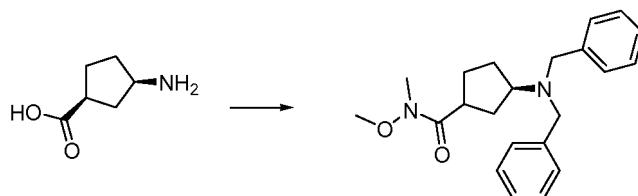
【1118】

段階A：(3R)－3－(ジベンジルアミノ)－N－メトキシ－N－メチルシクロペンタンカルボキサミド

【1119】

【化344】

30



【1120】

(1S, 3R)－3－アミノシクロペンタンカルボン酸(4.22g、32.7mmol、Peptech)のMeOH(15mL)中溶液に、塩化水素ガスを約5分間吹き込んだ。得られた混合物を約50℃で約6時間、次に室温で約16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をMeCN(30mL)に懸濁させた。沈澱を濾過によって回収し、真空乾燥して、(3R)－3－アミノシクロペンタンカルボン酸メチル塩酸塩(3.1g、53%)を白色固体として得た。濾液にEt₂O(120mL)を加え、沈澱を真空濾過によって回収して、追加の(3R)－3－アミノシクロペンタンカルボン酸メチル塩酸塩(1.1g、19%)を得て、それを上記の生成物と合わせて、(3R)－3－アミノシクロペンタンカルボン酸メチル塩酸塩(4.2g、合計で72%)を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。このエステルの一部(3.05g、17.0mmol)をDMF(15mL)に溶かし、次に追加のベンジルブロミド(5.80g、34.0mmol)およびK₂CO₃(7.27g、52.6mmol)を加えた。混合物を室温で約16

40

50

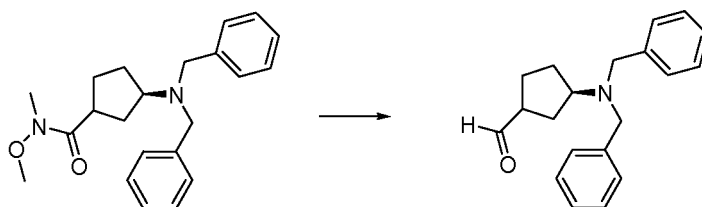
時間攪拌し、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。粗生成物を、5%から35% EtOAc / ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(3R) - 3 - (ジベンジルアミノ) シクロペンタンカルボン酸メチル (3.52 g, 64%) を無色油状物として得て、それを直接使用した。この取得物の一部 (1.18 g, 3.65 mmol) を THF (40 mL) 中で約 -25℃ にて O, N - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.07 g, 10.9 mmol) と合わせ、次に LHMD S (1 M の THF 中溶液、14.6 mL、14.6 mmol) を滴下した。混合物を約 0℃ で約 1 時間攪拌した。混合物を再冷却して約 -25℃ とし、O, N - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.50 g, 5.1 mmol) を加え、次に追加の LHMD S (1 M の THF 溶液、14.6 mL、14.6 mmol) を滴下した。反応混合物を約 0℃ で約 1 時間攪拌し、水 (10 mL) を滴下することで反応停止した。有機溶媒を減圧下に除去した。DCM (60 mL) を加え、層を分離した。有機相をブラインで洗浄し、減圧下に濃縮し、5%から35% EtOAc / ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(3R) - 3 - (ジベンジルアミノ) - N - メトキシ - N - メチルシクロペンタンカルボキサミド (1.01 g, 79%) を無色油状物として得た。LC / MS (表 2、方法 a) $R_t = 2.08$ 分; MS m/z : 353 (M+H)⁺。

【1121】

段階 B : (3R) - 3 - (ジベンジルアミノ) シクロペンタンカルボアルデヒド

【1122】

【化345】



【1123】

(3R) - 3 - (ジベンジルアミノ) - N - メトキシ - N - メチルシクロペンタンカルボキサミド (3.34 g, 9.48 mmol) の THF (70 mL) 中溶液を冷却して約 -78℃ とし、次に DIBAL - H (1.0 M のヘキサン中溶液、9.48 mL、9.48 mmol) を滴下した。反応混合物を約 -78℃ で約 1 時間攪拌し、飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を滴下することで反応停止した。得られた混合物を室温で約 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、水層を EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を、0%から20% EtOAc / ヘプタンの勾配で溶離を行う中性アルミナでのクロマトグラフィーによって精製して、(3R) - 3 - (ジベンジルアミノ) シクロペンタンカルボアルデヒド (1.63 g, 75%) を無色油状物として得た。LC / MS (表 2、方法 a) $R_t = 2.03$ 分; MS m/z : 294 (M+H)⁺。

【1124】

段階 C : (5 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ((3R) - 3 - (ジベンジルアミノ) シクロペンチル) メタノール

【1125】

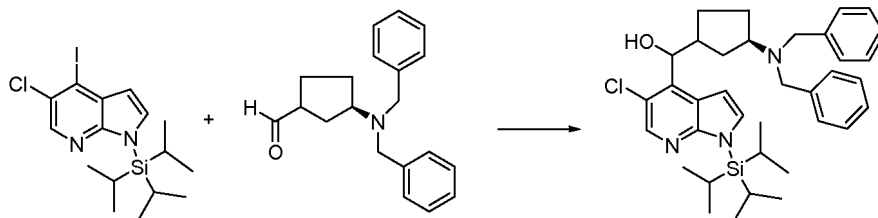
10

20

30

40

【化 3 4 6】



【1 1 2 6】

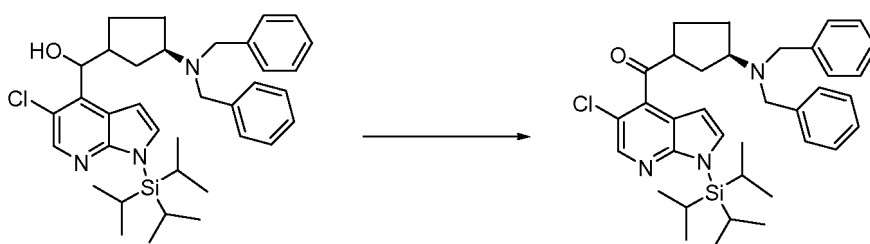
5-クロロ-4-ヨード-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (1. 23 g、2. 83 mmol、Adesis) のTHF (10 mL) 中溶液を冷却して約-78℃とし、温度を約-70℃以下に維持しながら、n-BuLi (1. 6 Mのヘキサン中溶液、2. 3 mL、3. 7 mmol) を滴下した。混合物を約40分間攪拌し、(3R)-3-(ジベンジルアミノ)シクロペンタンカルボアルデヒド (0. 83 g、2. 8 mmol、段階B) のTHF (3 mL) 中溶液を滴下し、得られた混合物を約-75℃で約2時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液 (20 mL) の滴下によって、反応混合物を反応停止し、有機溶媒を減圧下に除去した。水系混合物をEtOAc (25 mL) で抽出し、有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、減圧下に濃縮した。残留物を、0%から20% EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)((3R)-3-(ジベンジルアミノ)シクロペンチル)メタノールを得た (1. 14 g、67%)。LC/MS (表2、方法a) R_t = 3. 31分; MS m/z: 602 (M+H)⁺。

【1 1 2 7】

段階D: (5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)((3R)-3-(ジベンジルアミノ)シクロペンチル)メタノン

【1 1 2 8】

【化 3 4 7】



【1 1 2 9】

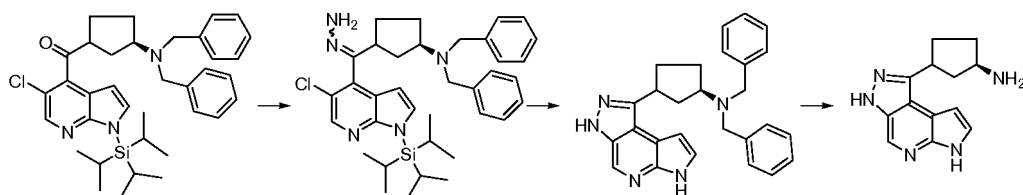
(5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)((3R)-3-(ジベンジルアミノ)シクロペンチル)メタノール (1. 14 g、1. 89 mmol) のDCM (50 mL) 中溶液を冷却して約0℃とした。デスマーチンペルヨージナン (2. 41 g、5. 68 mmol) を加え、反応混合物を約0から10℃で約3時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液 (1 M、20 mL) を滴下することで混合物を反応停止し、有機溶媒を減圧下に除去した。水層をEtOAcで抽出し (25 mLで2回)、合わせた有機抽出液をNaOH水溶液 (1 N、20 mLで3回)、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を0%から20% EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)((3R)-3-(ジベンジルアミノ)シクロペンチル)メタノン (0. 68 g、60%) を黄色非晶質固体として得た。LC/MS (表2、方法a) R_t = 1. 65分; MS m/z: 442 (M+H)⁺。

【1130】

段階E：(3R)－(3, 6－ジヒドロピラゾロ[4, 3－d]ピロロ[2, 3－b]ピリジン－1－イル)シクロペンタンアミン

【1131】

【化348】



10

【1132】

(5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)((3R)-3-(ジベンジルアミノ)シクロペンチル)メタノン(1.5 g、2.5 mmol)、ヒドラジン(0.24 mL、7.5 mmol)およびAcOH(0.14 mL、2.5 mmol)のEtOH(40 mL)中混合物を加熱還流し約8時間、約90℃で約16時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を飽和NaHCO₃水溶液(50 mL)とEtOAc(50 mL)との間で分配した。有機相を分離し、ブライン(40 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、粗(3R)－(3, 6－ジヒドロピラゾロ[4, 3－d]ピロロ[2, 3－b]ピリジン－1－イル)シクロペンタンアミン(1.14 g、100%)を黄色非晶質固体として得て、それを精製せずに用いた。そのヒドラゾン(1.14 g、2.5 mmol)のNMP(4 mL)中溶液に、ナトリウムtert-ブトキシド(0.58 g、6.0 mmol)、酢酸パラジウム(II)(0.0056 g、0.025 mmol)およびCyPFt-Bu(0.014 g、0.025 mmol)を加えた。混合物をマイクロ波装置にて約140℃で約15分間加熱し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をEtOAc(25 mL)と水(25 mL)との間で分配し、有機溶液をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、粗(3R)－N, N-ジベンジル-3-(3, 6－ジヒドロピラゾロ[4, 3－d]ピロロ[2, 3－b]ピリジン－1－イル)シクロペンタンアミン(1.05 g、100%)を暗褐色固体として得て、それを精製せずに用いた。前記保護アミン(1.05 g、2.5 mmol)のMeOH(15 mL)中溶液に、Pd(OH)₂(0.23 g、1.6 mmol)およびギ酸アンモニウム(1.58 g、25.0 mmol)を加えた。混合物を約65℃で約1時間加熱した。触媒を濾過によって除去し、濾液を減圧下に濃縮して、粗(3R)－(3, 6－ジヒドロピラゾロ[4, 3－d]ピロロ[2, 3－b]ピリジン－1－イル)シクロペンタンアミン(0.60 g、100%)を褐色固体として得て、それを精製せずに用いた。LC/MS(表2、方法a)R_t=1.12分; MS m/z: 242 (M+H)⁺。

20

30

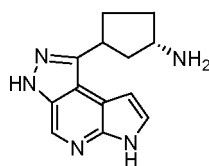
【1133】

製造番号30：(1S)－3-(3, 6－ジヒドロピラゾロ[4, 3－d]ピロロ[2, 3－b]ピリジン－1－イル)シクロペンタンアミン

40

【1134】

【化349】



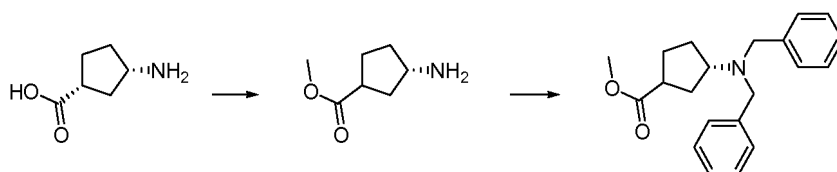
【1135】

段階A：(3R)－3-(ジベンジルアミノ)シクロペンタンカルボン酸メチル

50

【1136】

【化350】



【1137】

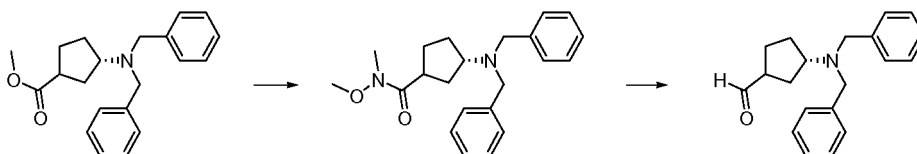
(1R, 3S) - 3-アミノシクロペンタンカルボン酸 (5.00 g、38.7 mmol、Peptech) の MeOH (100 mL) 中溶液に塩化水素ガスを約15分間吹き込み、黄褐色溶液を得て、反応混合物を環境温度で約24時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、(3S) - 3-アミノシクロペンタンカルボン酸メチル (5.5 g、25.5 mmol、66%) を得て、それを DMF (100 mL) に溶かし、 K_2CO_3 (17.6 g、127 mmol) および (ブROMOMETHYL) ベンゼン (6.05 mL、50.9 mmol) を加えた。反応混合物を環境温度で終夜攪拌した。固体を濾過によって回収し、DMF (100 mL) で洗浄した。濾液を高真空下に濃縮し、粗取得物を 10% EtOAc / ヘプタンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(3S) - 3-(ジベンジルアミノ)シクロペンタンカルボン酸メチル (7.3 g、89%) を黄色油状物として得た。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 2.97$ 分; MS m/z : 324 ($M+H$)⁺。

【1138】

段階B: (3R) - 3-(ジベンジルアミノ)シクロペンタンカルボアルデヒド

【1139】

【化351】



【1140】

丸底フラスコに、THF (154 mL) 中の (3S) - 3-(ジベンジルアミノ)シクロペンタンカルボン酸メチル (7.3 g、23 mmol) を入れて無色溶液を得た。その溶液を冷却して約-25℃とし、次にN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.95 g、61.0 mmol) を加えた。LHMDS溶液 (1MのTHF中溶液、84 mL、84 mmol) を滴下し、反応液を約0℃で約1時間攪拌した。反応混合物を再冷却して約-25℃とし、追加のN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.5 g、5 mmol) およびLHMDS 10 mL (1MのTHF中溶液、10 mL、10 mmol) を加えた。反応混合物を約0℃で約1時間攪拌した。反応混合物をLC/MSによって分析したところ、原料がまだ残っていることが示され、混合物を再冷却して約-25℃とし、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.0 g、20 mmol) およびLHMDS (1MのTHF中溶液、20 mL、20 mmol) を加えた。反応混合物を約0℃で約1時間攪拌した。この再冷却と添加の手順をさらに1回繰り返す、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.5 g、15 mmol) およびLHMDS (1MのTHF溶液、40 mL、40 mmol) を加えた。約0℃で約1時間攪拌後、水 (50 mL) を滴下した。有機溶媒を減圧下に除去し、EtOAc (200 mL) を加えた。層を分配し、有機層を水 (250 mL) およびブライン (125 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して褐色油状物を得た。粗生成物を、20% EtOAc / ヘプタンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー (120 g カラム) によって精製して、(3S) - 3-(ジベンジルアミノ) - N-メトキシ-N-メチルシクロペンタン

カルボキサミド (6.86 g、19 mmol、86%) を得て、それを THF (100 mL) に溶かし、冷却して約 -78°C とした。その溶液に、DIBAL-H (1.0 M のヘキサン中溶液、21.2 mL、21.2 mmol) を約 15 分間かけて滴下した。反応溶液を約 -78°C で約 1 時間攪拌した。飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液 (25 mL) を約 -78°C で滴下し、反応混合物を環境温度で約 1 時間攪拌した。有機溶媒を減圧下に除去し、EtOAc (100 mL) を加え、層を分離した。水層を EtOAc で抽出した (25 mL で 2 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し (50 mL で 3 回)、無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して黄色油状物を得た。粗取得物を、10% EtOAc / ヘプタンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(3S)-3-(ジベンジルアミノ)シクロペンタンカルボアルデヒドを得た (5.6 g、100%)。LC/MS (表 2、方法 a) $R_t = 2.26$ 分; MS m/z: 294 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

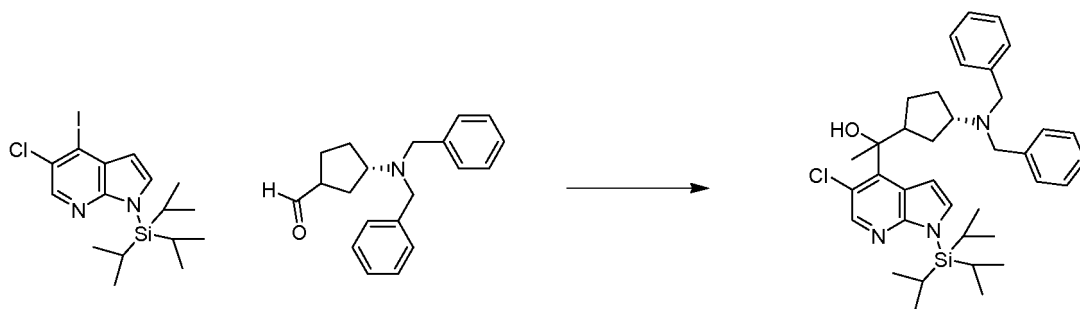
10

【1141】

段階 C: (5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)((3R)-3-(ジベンジルアミノ)シクロペンチル)メタノール

【1142】

【化352】



20

【1143】

丸底フラスコに THF (161 mL) 中の 5-クロロ-4-ヨード-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (3.5 g、8.05 mmol、Adesis) を入れて無色溶液を得た。その溶液を冷却して約 -78°C とし、n-BuLi (1.6 M のヘキサン中溶液、6.54 mL、10.46 mmol) を約 15 分間かけて滴下した。n-BuLi 溶液の添加が完了した後、THF (10 mL) 中の (3S)-3-(ジベンジルアミノ)シクロペンタンカルボアルデヒド (2.48 g、8.45 mmol) を約 5 分間かけて滴下した。反応混合物を約 -78°C で約 4 時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液 (40 mL) をゆっくり加え、混合物を約 5 分間攪拌した。有機溶媒を減圧下に除去し、EtOAc (100 mL) を加えた。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し (50 mL で 3 回)、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して黄色油状物を得て、それを 5% から 10% EtOAc / ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有分画を合わせ、濃縮して、(5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)((3S)-3-(ジベンジルアミノ)シクロペンチル)メタノールを得た (3.5 g、72%)。LC/MS (表 2、方法 n) $R_t = 2.97$ 分; MS m/z: 603 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

30

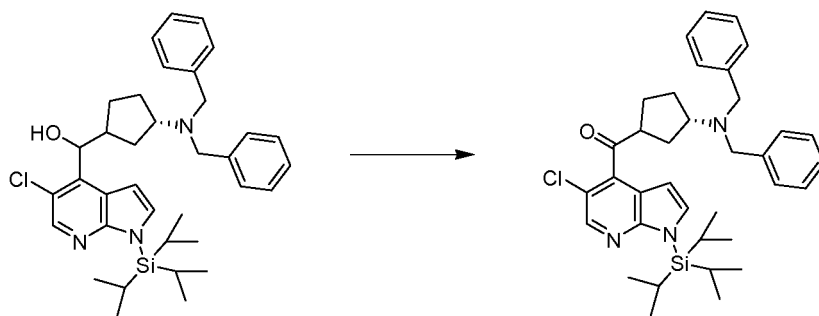
40

【1144】

段階 D: (5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)((3S)-3-(ジベンジルアミノ)シクロペンチル)メタノール

【1145】

【化 3 5 3】



10

【1 1 4 6】

丸底フラスコに、DCM (104 mL) 中の (5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) ((3S)-3-(ジベンジルアミノ)シクロペンチル)メタノール (3.51 g, 5.83 mmol) を入れて黄色溶液を得た。その溶液を冷却して約 0℃ とした。デス-マーチンペルヨージナン (7.41 g, 17.48 mmol) を加え、混合物を約 0℃ で約 2 時間、次に環境温度で約 3 時間攪拌した。反応混合物を再冷却して約 0℃ とし、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (50 mL) をゆっくり加えた。有機溶媒を減圧下に除去した。EtOAc (100 mL) を加え、層を分配した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL で 2 回) およびブライン (50 mL で 3 回) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して褐色油状物を得た。粗取得物を 5% EtOAc/ヘプタンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。0% から 100% EtOAc/ヘプタンの段階的勾配で溶離を行う中性アルミナクロマトグラフィーによる第 2 の精製によって、(5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) ((3S)-3-(ジベンジルアミノ)シクロペンチル)メタノン (1.7 g, 50%) を黄色油状物として得た。LC/MS (表 2、方法 n) R_t = 3.90 分; MS m/z: 601 (M+H)⁺。

20

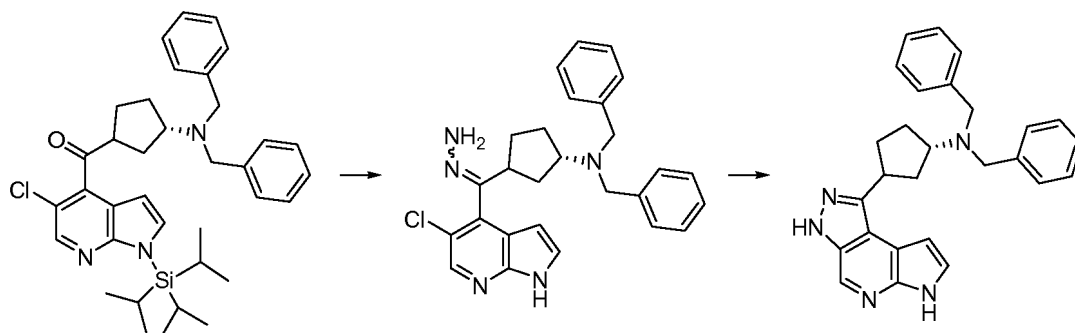
【1 1 4 7】

段階 E: (1S)-N,N-ジベンジル-3-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンタンアミン

30

【1 1 4 8】

【化 3 5 4】



40

【1 1 4 9】

丸底フラスコに n-ブタノール (44.4 mL) 中の (5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル) ((3S)-3-(ジベンジルアミノ)シクロペンチル)メタノン (1.65 g, 2.76 mmol) を入れて黄色溶液を得た。ヒドラジン (0.259 mL, 8.27 mmol) および AcOH (0.16 mL, 2.8 mmol) を加えた。反応混合物に、活性化された 3 Å モレキュラーシーブスおよび n-BuOH の入ったディーンスタークトラップを取り付けた。反応混合物を約 140℃ で約 6 時間加熱した。ヒドラジン (0.26 mL, 8.3 mmol) および AcOH (0.16 mL, 2.8 mmol) を加え、反応混合物を約 140℃ で約

50

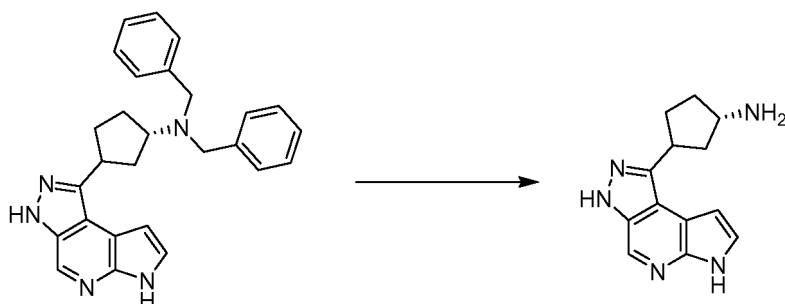
6時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、溶媒を減圧下に除去した。EtOAc (50 mL) および飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)を加え、層を分離した。有機層を追加の飽和NaHCO₃水溶液(50 mLで2回)およびブライン(50 mLで3回)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して褐色シロップを得た。(1S)-N, N-ジベンジル-3-(3, 6-ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンタンアミン(1.4 g)を高真空中に約48時間乾燥させ、直接用いた。4個の5 mLマイクロ波反応バイアルにそれぞれ、NMP(1.2 mL)中の(1S)-N, N-ジベンジル-3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)(ヒドラゾノ)メチルシクロペンタンアミン(0.35 g, 0.78 mmol)を入れて橙赤色溶液を得た。KOt-Bu(0.18 g, 1.8 mmol)を加え、次にPd(OAc)₂(0.008 mmol)および(R)-1-[(S)-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-フェロセニル]エチルジ-tert-ブチルホスフィン(0.008 mmol)のNMP(各基質で0.1 M, 0.080 mL)中原液を各バイアルに加えた。バイアルにキャップを施し、溶液をCEMマイクロ波装置にて約140℃で約15分間加熱した(約1.72 MPa(250 psi)最大圧力、1分間の傾斜、最大300ワット)。追加の触媒-配位子溶液(それぞれ0.0008 mmol, 0.080 mL)を反応溶液に加え、混合物をマイクロ波装置にてさらに約30分間約140℃で加熱した。反応混合物を合わせ、溶媒を減圧下に除去した。残留物をEtOAcおよびMeOHに溶かし、セライト(登録商標)の層で濾過し、EtOAcおよびMeOHで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物をDCM(100 mL)に溶かし、飽和NH₄Cl水溶液(50 mLで3回)およびブライン(50 mLで2回)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、(1S)-N, N-ジベンジル-3-(3, 6-ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンタンアミン(1.2 g, 73%)を褐色シロップとして得た。(表2、方法n) R_t = 1.11分; MS m/z: 422 (M+H)⁺。

【1150】

段階F: (1S)-3-(3, 6-ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンタンアミン

【1151】

【化355】



【1152】

丸底フラスコに、MeOH(15.8 mL)中の(1S)-N, N-ジベンジル-3-(3, 6-ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンタンアミン(1.11 g, 2.65 mmol)を入れて褐色溶液を得た。ギ酸アンモニウム(1.67 g, 26.5 mmol)およびPd(OH)₂-C(0.93 g, 1.3 mmol)を加えた。懸濁液を約65℃で約90分間加熱し、次にギ酸アンモニウム(0.84 g, 13.3 mmol)を加えた。混合物を約65℃で約1時間攪拌した。追加のギ酸アンモニウム(1.67 g, 26.5 mmol)を加え、混合物を約65℃で約1.5時間攪拌した。追加のPd(OH)₂-C(0.7 g, 1.0 mmol)を加え、混合物を約65℃で約1時間攪拌した。混合物を冷却して約0℃とし、セライト(登録商標)の層で濾過し、MeOH(175 mL)で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、残

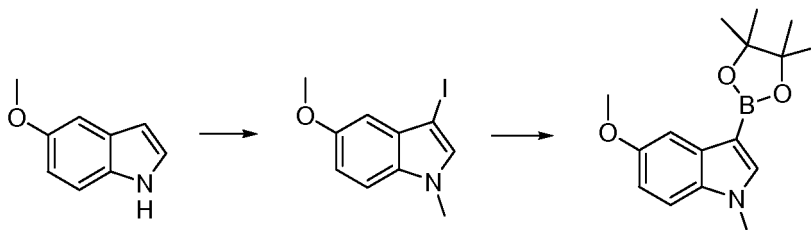
留物を水に溶かし、EtOAcで洗浄した。水層を減圧下に濃縮し、(1S)-3-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンタンアミン(0.46g、72%)を褐色シロップとして得た。(表2、方法a) $R_t = 1.07$ 分; MS m/z : 242 (M+H)⁺。

【1153】

製造番号31: 5-メトキシ-1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール

【1154】

【化356】



【1155】

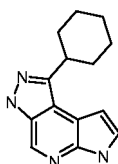
DMF (100 mL) 中の5-メトキシ-1H-インドール (5.15g、35.0 mmol) をKOH (2.06g、36.7 mmol) とともに室温で約15分間攪拌し、ヨウ素 (9.06g、35.7 mmol) を加えた。混合物を室温で約30分間攪拌し、次にNaH (鉱油中60%分散品、1.67g、42.0 mmol) を少量ずつ加えた。室温で約15分間攪拌後、ヨードメタン (2.40 mL、38.5 mmol) を加え、混合物を約15分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、混合物を水 (300 mL) とともに約15分間攪拌した。スラリーをDCM (100 mL) で処理し、層を分離した。水層をDCM (30 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (100 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗3-ヨード-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール (9.90g、34.5 mmol、99%) を得て、それを直接用いた。丸底フラスコに、3-ヨード-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール (9.90g、34.5 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (1.408g、1.724 mmol)、TEA (33.6 mL、241 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (28.7g、224 mmol) および1,4-ジオキササン (200 mL) を入れた。反応混合物を約100℃で約40分間加熱し、冷却して室温とし、減圧下に濃縮した。取得物をEtOAc (300 mL) とともに攪拌し、濾過し、フィルターケーキをEtOAc (100 mL) で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を25% EtOAc/ヘプタンで溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー (120 g カラム) によって精製して、5-メトキシ-1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドールを得た (3.70g、37%)。LC/MS (表2、方法d) $R_t = 2.68$ 分; MS m/z : 288.2 (M+H)⁺。

【1156】

実施例番号23: 1-シクロヘキシル-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【1157】

【化357】

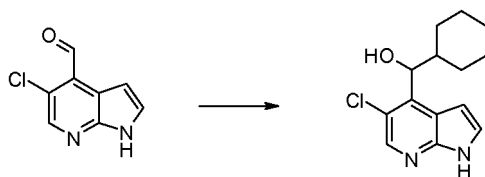


【1158】

段階A：（5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）（シクロヘキシル）メタノール

【1159】

【化358】



10

【1160】

5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボアルデヒド（3.0 g、16 mmol、Adesis）のTHF（100 mL）中溶液に約0℃で、シクロヘキシルマグネシウムクロライド（2 MのEt₂O中溶液、22.8 mL、45.7 mmol）を加えた。反応混合物を環境温度で約2時間攪拌し、追加のシクロヘキシルマグネシウムクロライド（2 MのEt₂O中溶液、8.3 mL、16.6 mmol）を加えた。反応混合物を環境温度で約16時間攪拌した。水（10 mL）を加えて反応停止し、揮発分を減圧下に除去した。生成物をDCMで抽出し（20 mLで3回）、合わせた有機相を無水MgSO₄で脱水し、濾過した。溶媒を減圧下に除去し、粗取得物を溶離液として10%から45% EtOAc／ヘプタンの勾配を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、（5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）（シクロヘキシル）メタノールをオフホワイト固体として得た（1.97 g、45%）。LC/MS（表2、方法a）R_t = 2.32分；MS m/z：265および267（M+H）⁺。

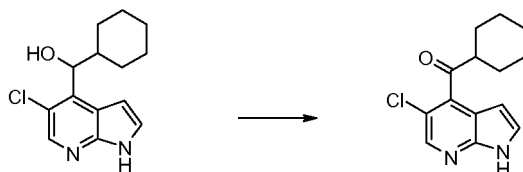
20

【1161】

段階B：（5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）（シクロヘキシル）メタノン

【1162】

【化359】



30

【1163】

（5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）（シクロヘキシル）メタノール（1.97 g、7.44 mmol）のDCM（39.4 mL）中懸濁液に約0℃で、デスマーチンペルヨージナン（9.47 g、22.3 mmol）を加えた。反応混合物を環境温度で約4時間攪拌し、飽和Na₂SO₃水溶液（125 mL）を加えることで反応停止した。生じた発熱反応を制御するため、添加中は反応フラスコを氷浴で冷却した。生成物をDCMで抽出し（40 mLで3回）、合わせた有機抽出液をNaOH水溶液（2 N、100 mL）で洗浄した。有機相を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、（5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）（シクロヘキシル）メタノンをオフホワイト固体として得た（1.75 g、90%）。LC/MS（表2、方法a）R_t = 2.61分；MS m/z：263および265（M+H）⁺。取得物を、それ以上精製せずに次の段階で直接用いた。

40

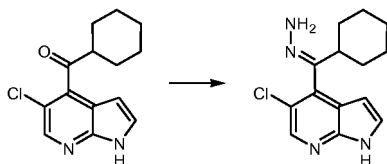
【1164】

段階C：5-クロロ-4-（シクロヘキシル（ヒドラゾノ）メチル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

【1165】

50

【化 3 6 0】



【1166】

(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)(シクロヘキシル)メタノン(0.720g、2.74mmol)、無水ヒドラジン(0.430mL、13.7mmol)およびAcOH(0.025mL、0.44mmol)のEtOH(40mL)中混合物を約20時間加熱還流した。この間、ディーン-スタークトラップを用いることで反応混合物から水を除去した。反応混合物を冷却して環境温度とし、揮発分を減圧下に除去し、残留物を水(29mL)とEtOAc(30mL)との間で分配した。有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に留去した。粗取得物を、溶離液として10%から50%EtOAc/ヘプタンの勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、5-クロロ-4-(シクロヘキシル(ヒドラゾノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンをオフホワイト固体として得た(0.37g、48%)。LC/MS(表2、方法o)R_t=2.22分;MSm/z:277および279(M+H)⁺。

10

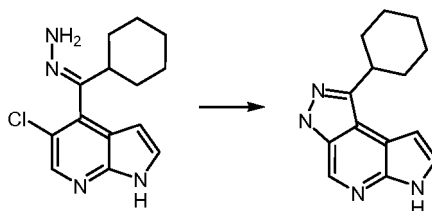
【1167】

段階D:1-シクロヘキシル-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

20

【1168】

【化 3 6 1】



30

【1169】

CEM Discoverマイクロ波装置において、5-クロロ-4-(シクロヘキシル(ヒドラゾノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.125g、0.452mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(0.104g、1.08mmol)、酢酸パラジウム(0.001g、0.0045mmol)および(R)-1-[(S)-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセニル]エチルジ-tert-ブチルホスフィン(0.0025g、0.0045mmol)の混合物を、N-メチル-2-ピロリジノン(2mL)中にて約160℃で約30分間加熱した。不溶残留物を濾過によって除去し、濾液について分取RP-HP LC(表2、方法h)による精製を行って、1-シクロヘキシル-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジンを白色固体として得た(0.036g、33%)。LC/MS(表2、方法d)R_t=2.04分;MSm/z:241(M+H)⁺。

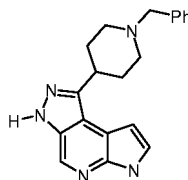
40

【1170】

実施例番号24:1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【1171】

【化 3 6 2】



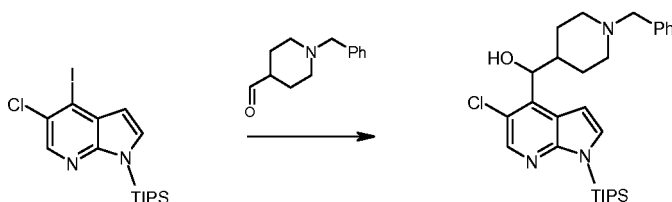
【1 1 7 2】

段階 A：（1－ベンジルピペリジン－4－イル）（5－クロロ－1－（トリイソプロピルシリル）－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－4－イル）メタノール

10

【1 1 7 3】

【化 3 6 3】



【1 1 7 4】

添加時に反応液の内部温度を約 -70°C 以下に維持しながら、 $n\text{-BuLi}$ （ 1.6 M のヘキサン中溶液、 5.17 mL 、 8.28 mmol ）を、5－クロロ－4－ヨード－1－（トリイソプロピルシリル）－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン（ 3.0 g 、 6.9 mmol 、Adeasis）の THF（ 120 mL ）中溶液に約 -78°C で滴下した。約40分間攪拌後、1－ベンジルピペリジン－4－カルボアルデヒド（ 2.1 g 、 10.3 mmol ）を滴下し、得られた混合物を約 -75°C で約1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（ 60 mL ）の滴下により反応停止した。混合物を減圧下に濃縮し、残った水系部分を EtOAc（ 125 mL ）で抽出した。有機層をブライン（ 80 mL ）で洗浄し、無水 MgSO_4 で脱水し、減圧下に濃縮して、粗（1－ベンジルピペリジン－4－イル）（5－クロロ－1－（トリイソプロピルシリル）－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－4－イル）メタノール（ 3.53 g 、定量的）を黄色油状物として得た。LC/MS（表2、方法n） $R_t = 1.82$ 分；MSm/z：512および514（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。粗取得物を、それ以上精製せずに次の段階に直接用いた。

20

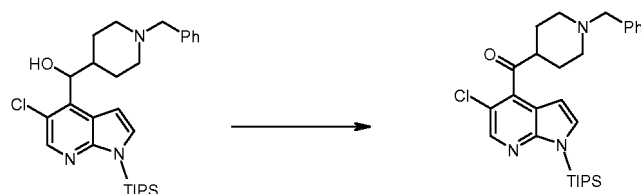
30

【1 1 7 5】

段階 B：（1－ベンジルピペリジン－4－イル）（5－クロロ－1－（トリイソプロピルシリル）－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－4－イル）メタノール

【1 1 7 6】

【化 3 6 4】



40

【1 1 7 7】

（1－ベンジルピペリジン－4－イル）（5－クロロ－1－（トリイソプロピルシリル）－1H－ピロロ〔2，3－b〕ピリジン－4－イル）メタノール（ 3.53 g 、 6.9 mmol ）の DCM（ 120 mL ）中溶液に約 0°C でデスマーチンペルヨージナン（ 8.78 g 、 20.7 mmol ）を加え、約16時間攪拌しながら、反応液を昇温させて環境温度とした。溶媒を減圧下に除去し、残留物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（ 150 mL ）と EtOAc（ 200 mL ）との間で分配した。有機相をブライン（ 120 mL ）で

50

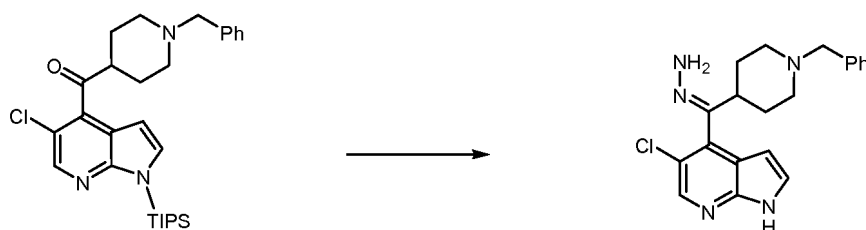
洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。最初にヘプタン（１リットル）で溶離し、次に１：７EtOAc：ヘプタン（１リットル）で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、（１－ベンジルピペリジン－４－イル）（５－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１H－ピロロ〔２，３－b〕ピリジン－４－イル）メタノンとして得た（１．８５g、実施例番号２４段階Aおよび段階Bで合わせた収率５３％）。LC／MS（表２、方法n）R_t＝２．８１分；MSm／z：５１０および５１２（M＋H）⁺。

【１１７８】

段階C：４－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）（ヒドラゾノ）メチル）－５－クロロ－１H－ピロロ〔２，３－b〕ピリジン

【１１７９】

【化３６５】



【１１８０】

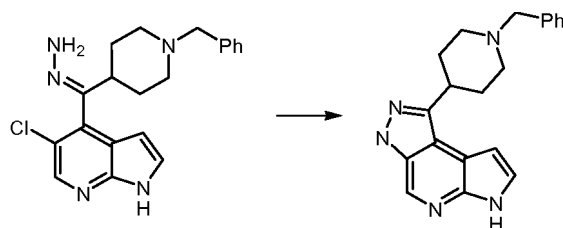
（１－ベンジルピペリジン－４－イル）（５－クロロ－１－（トリイソプロピルシリル）－１H－ピロロ〔２，３－b〕ピリジン－４－イル）メタノン（１．８５g、３．６３mmol）、無水ヒドラジン（０．３４１mL、１０．９mmol）およびAcOH（０．２１mL、３．６３mmol）の混合物をディーンズスタークトラップ中の３Åモレキュラーシーブス上で約４８時間加熱還流した。反応混合物を冷却して環境温度とし、溶媒を減圧下に除去し、残留物を飽和NaHCO₃（１００mL）とEtOAc（１００mL）との間で分配した。有機層を分離し、ブライン（１００mL）で洗浄し、無水MgSO₄上で真空乾燥し、濃縮した。残留物をEt₂O（１５mL）に懸濁させ、得られた沈澱を濾過によって回収し、真空乾燥して、４－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）（ヒドラゾノ）メチル）－５－クロロ－１H－ピロロ〔２，３－b〕ピリジン（０．８５g、６４％）をオフホワイト固体として得た。LC／MS（表２、方法n）R_t＝１．４８分；MSm／z：３６８および３７０（M＋H）⁺。

【１１８１】

段階D：１－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）－３，６－ジヒドロピラゾロ〔４，３－d〕ピロロ〔２，３－b〕ピリジン

【１１８２】

【化３６６】



【１１８３】

４－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）（ヒドラゾノ）メチル）－５－クロロ－１H－ピロロ〔２，３－e〕ピリジン（０．８５g、２．４４mmol）、ナトリウムtert-ブトキシド（０．５６５g、５．８７mmol）、酢酸パラジウム（０．００５５g、０．０２４mmol）および（R）－１－〔（S）－２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）フェロセニル〕エチルジ-tert-ブチルホスフィン（０．０１３６g、０．

10

20

30

40

50

0.244 mmol) の混合物を、CEM Discover マイクロ波装置において約 160℃で約 30 分間にわたり、NMP (10 mL) 中で加熱した。NMP を減圧下に除去し、残留物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) と EtOAc (50 mL) との間で分配した。有機相を分離し、ブライン (55 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。残留物を MeCN (10 mL) に懸濁させ、沈澱を濾過によって回収し、真空乾燥して、1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジンを経黄褐色固体として得た (0.33 g、40%)。LC/MS (表 2、方法 n) R_t = 1.42 分; MS m/z: 332 (M+H)⁺。

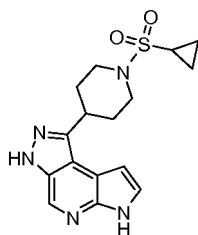
【1184】

10

実施例番号 25: 1-(1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【1185】

【化 367】



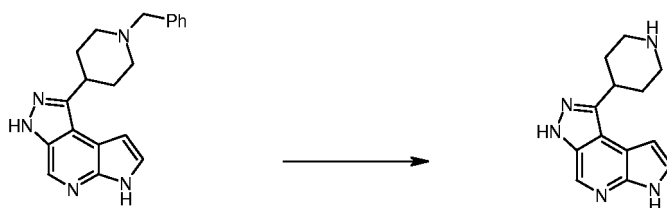
20

【1186】

段階 A: 1-(ピペリジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【1187】

【化 368】



30

【1188】

1-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン (0.26 g、0.791 mmol、実施例番号 24) の MeOH (20 mL) 中溶液に、ギ酸アンモニウム (0.50 g、7.9 mmol) およびパールマン触媒 (0.56 g、0.79 mmol) を加えた。反応液を約 65℃で約 1 時間加熱し、セライト (登録商標) で濾過し、減圧下に濃縮した。濾液を濃縮して、1-(ピペリジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た (0.161 g、84%)。LC/MS (表 2、方法 a) R_t = 1.18 分; MS m/z: 242 (M+H)⁺、240 (M-H)⁻。粗生成物を、それ以上精製せずに以後の段階で直接用いた。

40

【1189】

段階 B: 1-(1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【1190】

【化 3 6 9】



【1191】

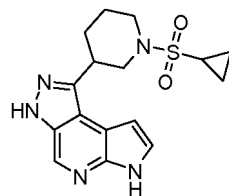
1-(ピペリジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.023g、0.095mmol)のピリジン(0.5mL)中溶液に、シクロプロパンスルホニルクロライド(0.015g、0.105mmol)を加えた。反応液を約25℃で約1時間攪拌した。MeOH(0.5mL)を加えて反応停止し、粗反応混合物をRP-HPLC(表2、方法p)によって精製して、1-(1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジンを固体として得た(0.004g、6.5%)。LC/MS(表2、方法a) $R_t = 1.74$ 分; MS m/z : 346 (M+H)⁺、344 (M-H)⁻。

【1192】

実施例番号26: 1-(1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-3-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【1193】

【化 3 7 0】

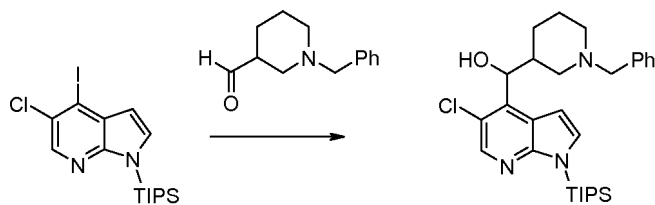


【1194】

段階A: (1-ベンジルピペリジン-3-イル)(5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)メタノール

【1195】

【化 3 7 1】



【1196】

温度を約-70℃以下に維持しながら、5-クロロ-4-ヨード-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-e]ピリジン(5.00g、11.5mmol、Adesis)のTHF(135mL)中溶液に約-78℃で、n-BuLiの溶液(1.6Nのヘプタン中溶液、8.62mL、13.8mmol)を滴下した。約40分間攪拌後、1-ベンジルピペリジン-3-カルボアルデヒド(4.21g、20.7mmol)のTHF(15mL)中溶液を滴下し、得られた混合物を約-75℃で約2時間攪拌した。飽和NH₄Cl水溶液(100mL)を滴下することで反応停止し、THFを減圧下に除去した。水相をEtOAc(250mL)で抽出し、ブライン(200mL)で洗浄し、濃縮して、粗(1-ベンジルピペリジン-3-イル)(5-クロロ-1-(トリイソ

10

20

30

40

50

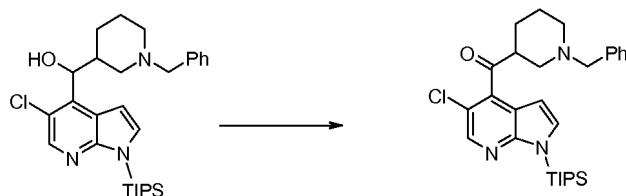
プロピルシリル) - 1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) メタノール (5.88 g、定量的) を黄色油状物として得て、それをそれ以上精製せずに次の段階に直接用いた。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 1.78$ 分; MS m/z : 512 および 514 ($M+H$)⁺。

【1197】

段階B: (1-ベンジルピペリジン-3-イル) (5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) メタノン

【1198】

【化372】



【1199】

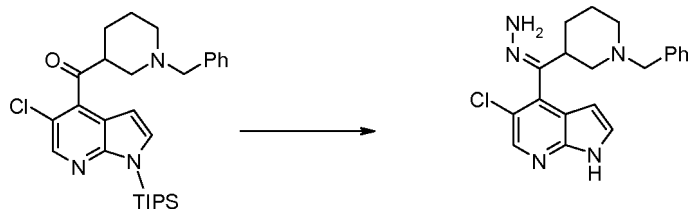
(1-ベンジルピペリジン-3-イル) (5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2, 3-e]ピリジン-4-イル) メタノール (5.89 g、11.5 mmol) のDCM (120 mL) 中溶液に約0℃で、デスマーチンペルヨージナン (14.63 g、34.5 mmol) を加え、得られた混合物を約16時間攪拌しながら、昇温させて環境温度とした。溶媒を減圧下に除去し、残留物を飽和NaHCO₃水溶液 (150 mL) とEtOAc (200 mL) との間で分配した。有機相をブライン (120 mL) で洗浄し、減圧下に濃縮した。最初にヘプタン (1リットル) で溶離し、次に1:7 EtOAc:ヘプタン (1リットル) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、(1-ベンジルピペリジン-3-イル) (5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) メタノン (1.45 g、25%) を黄色油状物として得た。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 3.24$ 分; MS m/z : 511 ($M+H$)⁺。

【1200】

段階C: 4-((1-ベンジルピペリジン-3-イル) (ヒドラゾノ) メチル) - 5-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

【1201】

【化373】



【1202】

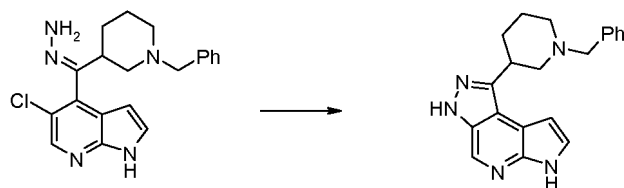
(1-ベンジルピペリジン-3-イル) (5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) メタノン (1.45 g、2.84 mmol)、無水ヒドラジン (0.273 g、8.53 mmol) およびAcOH (0.163 mL、2.84 mmol) の混合物をEtOH (35 mL) 中で約16時間加熱還流した。反応混合物を冷却して室温とし、溶媒を減圧下に除去し、残留物を飽和NaHCO₃水溶液 (50 mL) とEtOAc (60 mL) との間で分配した。有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、濃縮して、4-((1-ベンジルピペリジン-3-イル) (ヒドラゾノ) メチル) - 5-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン (1.04 g、定量的) を褐色非晶質固体として得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で直接用いた。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 1.57$ 分; MS m/z : 368 ($M+H$)⁺。

【1203】

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

【1204】

【化374】



10

【1205】

4-（（1-ベンジルピペリジン-3-イル）（ヒドラゾノ）メチル）-5-クロロ-1H-ピロロ[2，3-b]ピリジン（1.04 g、2.84 mmol）、ナトリウムtert-ブトキシド（0.652 g、6.78 mmol）、酢酸パラジウム（0.0064 g、0.028 mmol）および（R）-1-〔（S）-2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）フェロセニル〕エチル-ジ-tert-ブチルホスフィン（0.016 g、0.028 mmol）のNMP（10 mL）中混合物を、マイクロ波装置において約160℃で約30分間加熱した。追加の酢酸パラジウム（0.0064 g、0.028 mmol）および（R）-1-〔（S）-2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）フェロセニル〕エチル-ジ-tert-ブチルホスフィン（0.016 g、0.028 mmol）を加え、混合物をマイクロ波装置において約160℃で約15分間加熱した。追加の酢酸パラジウム（0.003 g、0.014 mmol）および（R）-1-〔（S）-2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）フェロセニル〕エチル-ジ-tert-ブチルホスフィン（0.008 g、0.014 mmol）を加え、混合物を再度約160℃で約8分間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を水（25 mL）とEtOAc（25 mL）との間で分配した。有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、活性炭で脱色し、濾過した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を、最初にDCM（1リットル）、98：1：1 DCM：TEA：MeOHの混合液（1リットル）、次に97：1：2 DCM：TEA：MeOHの混合液（1リットル）を溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-（1-ベンジルピペリジン-3-イル）-3，6-ジヒドロピラゾロ[4，3-d]ピロロ[2，3-b]ピリジン（0.18 g、0.54 mmol、19%）を褐色固体として得た。LC/MS（表2、方法a）R_t = 1.36分；MS m/z：332（M+H）⁺。

20

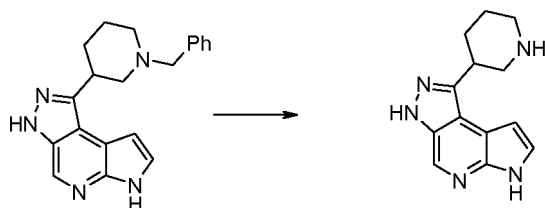
30

【1206】

段階E：1-（ピペリジン-3-イル）-3，6-ジヒドロピラゾロ[4，3-d]ピロロ[2，3-b]ピリジン

【1207】

【化375】



40

【1208】

1-（1-ベンジルピペリジン-3-イル）-3，6-ジヒドロピラゾロ[4，3-d]ピロロ[2，3-b]ピリジン（0.18 g、0.54 mmol）、パールマン触媒（0.05 g、0.36 mmol）およびギ酸アンモニウム（0.684 g、10.8 mmol）の混合物を、EtOH（20 mL）中で約1時間加熱還流した。セライト（登録商

50

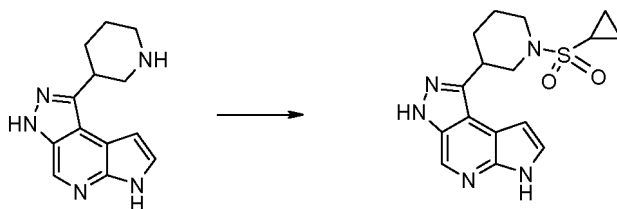
標)層による濾過によって触媒を除去し、濾液を減圧下に濃縮して、1-(ピペリジン-3-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.13g、0.543mmol、定量的)を黄色非晶質固体として得て、それをそれ以上精製せずに次の段階で直接用いた。LC/MS(表2、方法a) $R_t = 1.31$ 分; m/z : 242 (M+H)⁺。

【1209】

段階F: 1-(1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-3-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【1210】

【化376】



【1211】

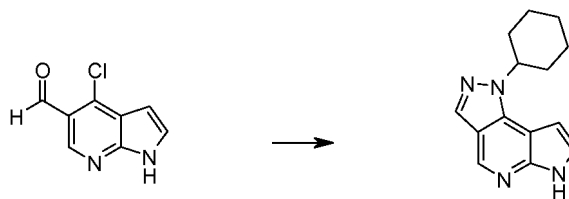
1-(ピペリジン-3-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.13g、0.54mmol)のピリジン(5mL)中溶液にシクロプロパンスルホニルクロライド(0.076、0.54mmol)を加え、混合物を室温で約4時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をRP-HPLC(表2、方法q)によって精製して、1-(1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-3-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.019g、0.055mmol、10%)を白色固体として得た。LC/MS(表2、方法n) R_t 1.75分; m/z : 346 (M+H)⁺。

【1212】

実施例番号27: 1-シクロヘキシル-1,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【1213】

【化377】



【1214】

t-BuOH(5mL)中の4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボアルデヒド(0.100g、0.554mmol、Adesis)、シクロヘキシルヒドラジン塩酸塩(0.125g、0.831mmol)およびDIEA(0.19mL、1.1mmol)を含む溶液を環境温度で約1時間攪拌し、約70℃で約1時間加熱し、次にバイオテージ(Biotage)マイクロ波装置において約200℃で約1時間加熱した。不溶残留物を濾過によって除去し、濾液について分取RP-HPLC(表2、方法p)による精製を行って、1-シクロヘキシル-1,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.045g、0.187mmol、34%)をオフホワイト固体として得た。LC/MS(表2、方法d) R_t 2.13分; m/z : 241 (M+H)⁺、239 (M-H)⁻。

【1215】

実施例番号28: 1-シクロヘキシル-6H-イソオキサゾロ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

10

20

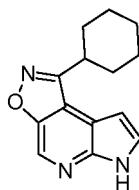
30

40

50

【1216】

【化378】

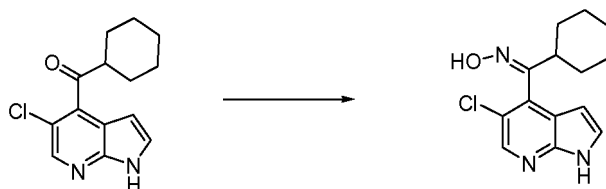


【1217】

段階A：（5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）（シクロヘキシル）メタノンオキシム 10

【1218】

【化379】



【1219】

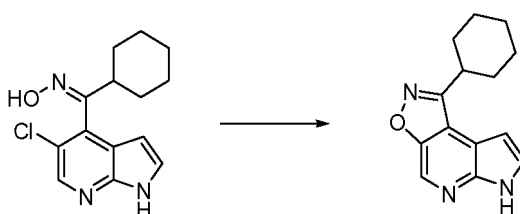
（5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）（シクロヘキシル）メタノン（0.35g、1.33mmol；実施例番号23、段階B）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（0.46g、6.7mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.6mL、9.32mmol）およびAcOH（0.2mL、3.5mmol）のn-ブタノール（20mL）中混合物を約120℃で約18時間加熱した。混合物に追加のヒドロキシルアミン塩酸塩（0.185g、2.66mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.70mL、4.0mmol）およびAcOH（0.15mL、2.7mmol）を加え、反応液を約120℃で約18時間加熱した。追加量のヒドロキシルアミン塩酸塩（0.185g、2.66mmol）、DIEA（0.70mL、4.0mmol）およびAcOH（0.15mL、2.7mmol）を混合物に加え、反応液を約130℃で約3日間加熱した。反応液を冷却して環境温度とし、減圧下に濃縮した。残留物をEtOAc（50mL）で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液（40mLで3回）およびブライン（20mL）で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液として0%から70%EtOAc／ヘプタン勾配）によって精製して、（5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル）（シクロヘキシル）メタノンオキシムをオフホワイト固体として得た（0.193g、52%）。LC/MS（表2、方法a）R_t = 2.22分；m/z：276および278（M-H）⁻。 20 30

【1220】

段階B：1-シクロヘキシル-6H-イソオキサゾロ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン 40

【1221】

【化380】



【1222】

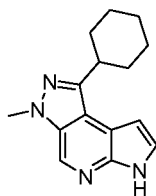
(5-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)(シクロヘキシル)メタノンオキシム(0.19 g、0.70 mmol)およびカリウムtert-ブトキシド(0.16 g、1.4 mmol)のDMSO(6 mL)中混合物をバイオテージマイクロ波装置で約125℃にて約30分間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液として0%から30% EtOAc/ヘプタン勾配)によって精製して、1-シクロヘキシル-6H-イソオキサゾロ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジンを白色固体として得た(0.076 g、46%)。LC/MS(表2、方法d) $R_t = 2.50$ 分; m/z : 242 ($M+H$)⁺。

【1223】

実施例番号29: 1-シクロヘキシル-3-メチル-3, 6-ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン

【1224】

【化381】

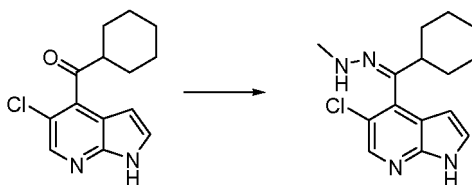


【1225】

段階A: 5-クロロ-4-(シクロヘキシル(2-メチルヒドラゾノ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン

【1226】

【化382】



【1227】

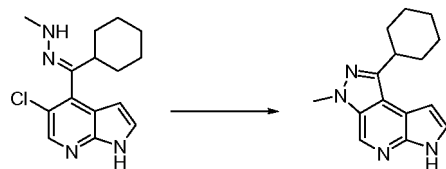
(5-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)(シクロヘキシル)メタノン(0.383 g、1.46 mmol; 実施例番号23、段階B)、メチルヒドラジン(0.24 mL、4.56 mmol)およびAcOH(0.084 mL、1.47 mmol)のn-ブタノール(10 mL)中混合物を約135℃で約18時間加熱した。この間、ディーン-スタークトラップを用いることで、反応混合物から水を蒸留した。追加のメチルヒドラジン(0.24 mL、4.6 mmol)およびAcOH(0.084 mL、1.5 mmol)を加え、反応混合物を約2日間加熱還流した。反応液を冷却して環境温度とし、減圧下に濃縮した。粗生成物をEtOAc(50 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(30 mL)およびブライン(30 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液として0%から35% EtOAc/ヘプタン勾配)によって精製して、5-クロロ-4-(シクロヘキシル(2-メチルヒドラゾノ)メチル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジンを得た(0.261 g、62%)。LC/MS(表2、方法d) $R_t = 2.53$ 分; m/z : 291および293 ($M+H$)⁺。

【1228】

段階B: 1-シクロヘキシル-3-メチル-3, 6-ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン

【1229】

【化 3 8 3】



【1 2 3 0】

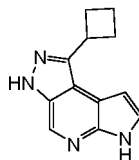
5-クロロ-4-(シクロヘキシル(2-メチルヒドラゾノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.241g、0.829mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(0.191g、1.99mmol)、酢酸パラジウム(0.001g、0.0083mmol)および(R)-1[(S)-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセニル]エチルジ-tert-ブチルホスフィン(0.0046g、0.0083mmol)の混合物を、バイオテージマイクロ波装置でNMP(3mL)中にて約160℃で約15分間加熱した。追加の酢酸パラジウム(0.001g、0.0083mmol)および(R)-1[(S)-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセニル]エチルジ-tert-ブチルホスフィン(0.0046g、0.0083mmol)を加え、反応混合物を約160℃で約30分間加熱した。不溶残留物を、セライト(登録商標)層での濾過によって除去し、濾液を分取RP-HPLC(表2、方法r)によって精製して、1-シクロヘキシル-3-メチル-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジンを白色固体として得た(0.121g、58%)。LC/MS(表2、方法d) $R_t = 2.29$ 分; $m/z: 255 (M+H)^+$ 。

【1 2 3 1】

実施例番号30: 1-シクロブチル-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【1 2 3 2】

【化 3 8 4】

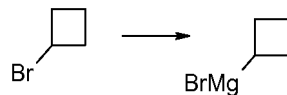


【1 2 3 3】

段階A: シクロブチルマグネシウムブロミド

【1 2 3 4】

【化 3 8 5】



【1 2 3 5】

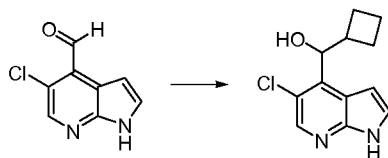
乾燥フラスコ中窒素雰囲気下に、マグネシウム(4.63g、191mmol)を約120℃で約1分間加熱した。フラスコを冷却して約60℃とし、THF(56mL)、1,2-ジブromoエタン(0.055mL、0.64mmol)およびブromoシクロブタン(6mL、6.4mmol)を加えた。反応混合物を約60℃で約5時間攪拌し、次の段階で直接用いた。

【1 2 3 6】

段階B: (5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)(シクロブチル)メタノール

【1 2 3 7】

【化 3 8 6】



【1 2 3 8】

5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボアルデヒド(0.908g、5.03mmol、Adesis)のTHF(30mL)中溶液に約0℃で、シクロブチルマグネシウムブロミドの溶液(0.28MのTHF溶液、56mL、63mmol)を加えた。反応混合物を攪拌し、昇温させて環境温度とし、反応混合物を約16時間攪拌した。水(10mL)を加え、揮発分を減圧下に除去した。生成物をDCMで抽出し(20mLで3回)、合わせた有機相を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去し、粗取得物を、溶離液として10%から45%勾配のEtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)(シクロブチル)メタノールをオフホワイト固体として得た(0.42g、32%)。LC/MS(表2、方法a)R_t=2.02分; m/z: 237および239(M+H)⁺。

10

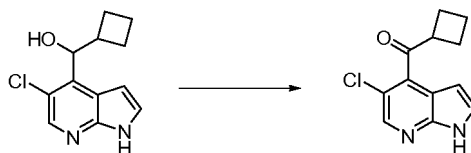
【1 2 3 9】

段階C: (5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)(シクロブチル)メタノール

20

【1 2 4 0】

【化 3 8 7】



【1 2 4 1】

(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)(シクロブチル)メタノール(0.3g、1.2mmol)のDCM(7mL)中懸濁液に約0℃でデスマーチンペルヨージナン(1.6g、3.8mmol)を加えた。反応混合物を環境温度で約4時間攪拌し、飽和Na₂SO₃水溶液(125mL)を加えることで反応停止した。生成物をDCMで抽出し(20mLで3回)、合わせた有機抽出液をNaOH水溶液(2N、20mL)で洗浄した。有機相を無水MgSO₄で脱水し、溶媒を減圧下に除去して、(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)(シクロブチル)メタノールをオフホワイト固体として得て(0.2g、67%)、それをそれ以上精製せずに次の段階で直接用いた。LC/MS(表2、方法a)R_t=2.27分; m/z: 235および237(M+H)⁺。

30

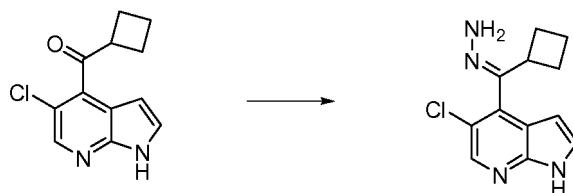
【1 2 4 2】

段階D: 5-クロロ-4-(シクロブチル(ヒドラゾノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

40

【1 2 4 3】

【化 3 8 8】



50

【1244】

(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)(シクロブチル)メタノン(0.2g、0.85mmol)、無水ヒドラジン(0.13mL、4.26mmol)およびAcOH(0.008mL、0.142mmol)のエタノール(10mL)中混合物を約20時間加熱還流した。その間、ディーンズスタークトラップを用いることで、反応混合物から水を蒸留した。揮発分を減圧下に除去し、残留物を水(10mL)とEtOAc(20mL)との間で分配した。有機相を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に留去した。粗取得物を、溶離液として10%から50%勾配のEtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、5-クロロ-4-(シクロブチル(ヒドラゾノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンをオフホワイト固体として得た(0.10g、49%)。LC/MS(表2、方法o)R_t=2.22分;m/z:249および251(M+H)⁺。

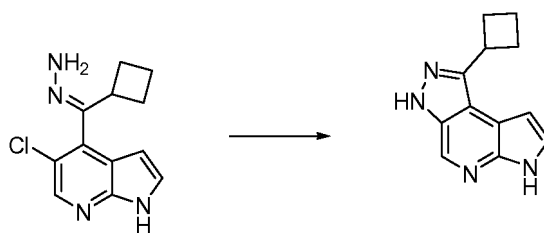
10

【1245】

段階E: 1-シクロブチル-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【1246】

【化389】



20

【1247】

5-クロロ-4-(シクロブチル(ヒドラゾノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-e]ピリジン(0.052g、0.21mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(0.048g、0.50mmol)、酢酸パラジウム(0.0005g、0.0025mmol)および(R)-1-[(S)-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセニル]エチルジ-tert-ブチルホスフィン(0.0015g、0.0025mmol)の混合物を、N-メチル-2-ピロリジノン(2mL)中で、CEM Discoverマイクロ波装置において約160℃で約30分間加熱した。不溶残留物を濾過によって除去し、濾液について分取RP-HPLCによる精製(表2、方法h)を行って、1-シクロブチル-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジンを白色固体として得た(0.002g、4%)。LC/MS(表2、方法d)R_t=1.78分;m/z:213(M+H)⁺。

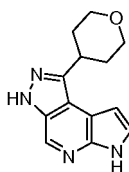
30

【1248】

実施例番号31: 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【1249】

【化390】



40

【1250】

THF(46mL)中の5-クロロ-4-ヨード-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-e]ピリジン(1.0g、2.3mmol、Adesis)およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボアルデヒド(0.47g、4.1mmol、

50

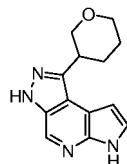
Pharmacore) を、実施例番号 24 に記載の条件に従って反応させた。粗取得物を RP-HPLC (表 2、方法 s) によって精製して、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジンを黄褐色固体として得た (0.027 g、4 段階で 4%)。LC/MS (表 2、方法 a) $R_t = 1.51$ 分; $m/z: 243$ (M+H)⁺。

【1251】

実施例番号 32: 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【1252】

【化 391】



【1253】

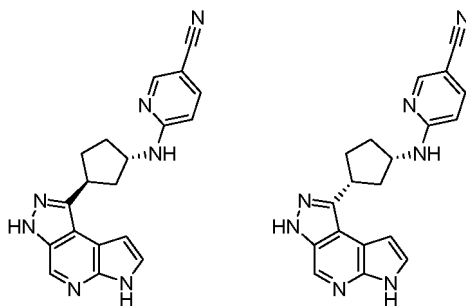
THF (46 mL) 中の 5-クロロ-4-ヨード-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.0 g、2.3 mmol、Adesis) およびテトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボアルデヒド (0.47 g、4.1 mmol、JW Pharmlab) を、実施例番号 24 に記載の条件に従って反応させた。粗取得物を RP-HPLC (表 2、方法 s) によって精製して、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た (0.0021 g、4 段階で 0.4%)。LC/MS (表 2、方法 a) $R_t = 1.53$ 分; $m/z: 243$ (M+H)⁺。

【1254】

実施例番号 33: 6-((1S,3S)-3-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ニコチノニトリル (A-1134356.0) および 6-((1S,3R)-3-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ニコチノニトリル

【1255】

【化 392】



【1256】

(1S)-3-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンタンアミン (0.20 g、0.83 mmol、製造番号 30)、6-クロロニコチノニトリル (0.12 g、0.83 mmol)、DIEA (0.22 mL、1.2 mmol) および EtOH (3 mL) の混合物を、マイクロ波装置 (約 1.72 MPa (250 psi) 最大圧力、1 分間の傾斜、最大 300 ワット) において約 120 °C で約 1 時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、RP-HPLC (表 2、方法 s) によって精製して、6-((1S,3S)-3-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ニコチノ

10

20

30

40

50

ニトリル (0.014 g、5%) : LC/MS (表2、方法a) $R_t = 1.75$ 分; m/z : 344 (M+H)⁺ および 6-((1S, 3R)-3-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ニコチノニトリル (0.020 g、7%) : LC/MS (表2、方法a) $R_t = 1.81$ 分; m/z : 344 (M+H)⁺ を得た。

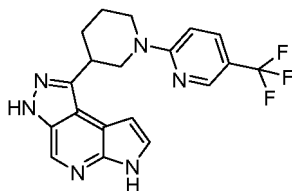
【1257】

実施例番号34 : 1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【1258】

10

【化393】



【1259】

DIEA (0.09 mL、0.51 mmol) を含む 1-(ピペリジン-3-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン (0.16 g、0.65 mmol、実施例番号26、段階E) および 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン (0.031 g、0.17 mmol) の EtOH (2 mL) 中混合物を、マイクロ波リアクター (約 1.72 MPa (250 psi) 最大圧力、1 分間の傾斜、最大 300 ワット) において約 130 °C で約 1 時間加熱した。粗取得物を、5% から 100% EtOAc/ヘプタン勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た (0.016 g、24%)。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 2.32$ 分; m/z : 387 (M+H)⁺。

20

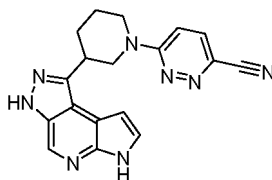
【1260】

30

実施例番号35 : 6-(3-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリル

【1261】

【化394】



40

【1262】

DIEA (0.37 mL、2.12 mmol) を含む 1-(ピペリジン-3-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン (0.16 g、0.65 mmol、実施例番号26、段階E) および 6-クロロピリダジン-3-カルボニトリル (0.090 g、0.65 mmol) の EtOH (3 mL) 中混合物を、マイクロ波リアクター (約 1.72 MPa (250 psi) 最大圧力、1 分間の傾斜、最大 300 ワット) において約 120 °C で約 15 分間加熱した。粗取得物を、RP-HPLC (表2、方法h) によって精製して、6-(3-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピリダジン-3-カルボニトリルを得た (0.016 g、24%)。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 1.$

50

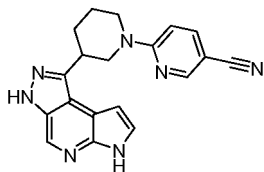
7.6分; m/z : 345 ($M+H$)⁺.

【1263】

実施例番号36: 6-(3-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【1264】

【化395】



10

【1265】

DIEA (0.37 mL, 2.12 mmol)を含む1-(ピペリジン-3-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン (0.16 g, 0.65 mmol, 実施例番号26、段階E) および6-クロロニコチノニトリル (0.090 g, 0.65 mmol) のEtOH (3 mL) 中混合物をマイクロ波リアクターにおいて約120℃で約15分間加熱した。粗取得物をRP-HPLC (表2、方法h) によって精製して、6-(3-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリルを得た (0.012 g, 6%)。LC/MS (表2、方法a) R_t = 1.96分; m/z : 344 ($M+H$)⁺.

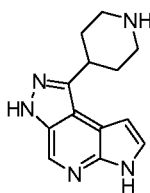
20

【1266】

実施例番号37: 1-(ピペリジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【1267】

【化396】



30

【1268】

1-ベンジルピペリジン-3-カルボアルデヒドを1-ベンジルピペリジン-4-カルボアルデヒドに置き換えることで実施例番号26段階AからEと同様にして、1-(ピペリジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジンを製造した。RP-HPLC (表2、方法t) による精製によって、1-(ピペリジン-4-イル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た (0.038 g, 5段階で3%)。LC/MS (表2、方法a) R_t = 0.84分; m/z : 242 ($M+H$)⁺.

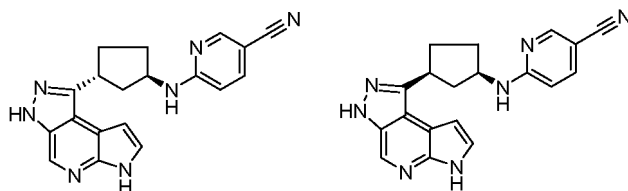
40

【1269】

実施例番号38: 6-((1R,3R)-3-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ニコチノニトリル (A-1119778.0) および6-((1R,3S)-3-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ニコチノニトリル

【1270】

【化 3 9 7】



【1 2 7 1】

(3R)-3-((3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンタンアミン(0.12g、0.48mmol、製造番号29)、6-クロロニコチノニトリル(0.069g、0.48mmol)およびDIEA(0.13mL、0.75mmol)を、EtOH(3.0mL)中にて約80℃で約10時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、粗取得物をRP-HPLC(表2、方法h)によって精製して、6-((1R,3R)-3-((3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ニコチノニトリル(0.007g、4%):LC/MS(表2、方法a) $R_t=1.86$ 分; $m/z:344$ ($M+H$)⁺および6-((1R,3S)-3-((3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ニコチノニトリル(0.009g、5%):LC/MS(表2、方法a) $R_t=1.89$ 分; $m/z:344$ ($M+H$)⁺を得た。

10

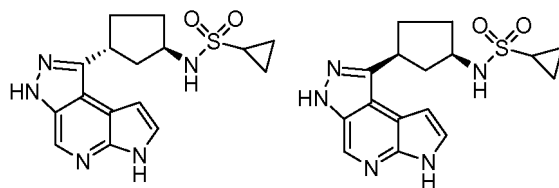
20

【1 2 7 2】

実施例番号39:N-((1R,3R)-3-((3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(A-1119784.0)およびN-((1R,3S)-3-((3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド

【1 2 7 3】

【化 3 9 8】



30

【1 2 7 4】

(3R)-3-((3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンタンアミン(0.12g、0.48mmol、製造番号29)、シクロプロパンスルホンクロライド(0.070g、0.48mmol)、DIEA(0.11mL、0.60mmol)およびDMF(6.0mL)を室温で約2.5時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、粗取得物をRP-HPLCによって精製して(表2、方法q)、N-((1R,3R)-3-((3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(0.008g、5%):LC/MS(表2、方法a) $R_t=1.58$ 分; $m/z:346$ ($M+H$)⁺およびN-((1R,3S)-3-((3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(0.017g、10%):LC/MS(表2、方法a) $R_t=1.71$ 分; $m/z:346$ ($M+H$)⁺を得た。

40

【1 2 7 5】

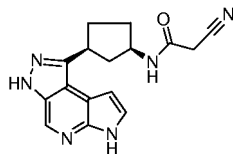
実施例番号40:2-シアノ-N-((1R,3S)-3-((3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)シクロペンチル)アセトア

50

ミド

【1276】

【化399】



【1277】

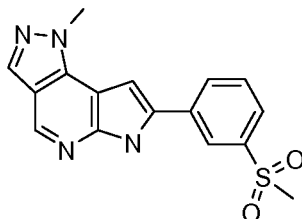
(3R) - (3, 6-ジヒドロピラゾロ [4, 3-d] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) シクロペンタンアミン (0.12 g、0.48 mmol、製造番号29) および2-シアノ酢酸 (0.042 g、0.48 mmol) を、DMF (6.0 mL) 中でEDC (0.12 g、0.65 mmol) およびHOBt (0.076 g、0.48 mmol) と合わせた。混合物を室温で約3時間撹拌した。2-シアノ酢酸パーフルオロフェニル (0.62 g、2.5 mmol、製造番号6) を加え、反応混合物を室温で約48時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、粗取得物をRP-HPLC (表2、方法q) によって精製して、2-シアノ-N-((1R, 3S) - 3-((3, 6-ジヒドロピラゾロ [4, 3-d] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) シクロペンチル) アセトアミドを得た (0.014 g、9%)。LC/MS (表2、方法a) $R_t = 1.52$ 分; m/z : 307 (M-H)⁻。

【1278】

実施例番号41: 1-メチル-7-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-1, 6-ジヒドロピラゾロ [3, 4-d] ピロロ [2, 3-b] ピリジン

【1279】

【化400】

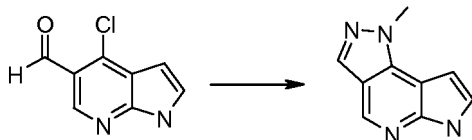


【1280】

段階A: 1-メチル-1, 6-ジヒドロピラゾロ [3, 4-d] ピロロ [2, 3-b] ピリジン

【1281】

【化401】



【1282】

n-BuOH (7 mL) 中の4-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-カルボアルデヒド (1.37 g、7.59 mmol、Adesis) およびメチルヒドラジン (0.599 mL、11.4 mmol) を加熱して約95℃とした。約15分後、濃HCl (0.500 mL、16.4 mmol) を加え、反応混合物を加熱して約120℃とした。約4時間後、水 (10 mL) を加え、混合物をEtOAc (20 mL) で抽出した。有機層を分離し、水層を飽和NaHCO₃水溶液で約pH8の塩基性とし、EtOAcで抽出した (20 mLで2回)。合わせた有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、5%から60% EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行う

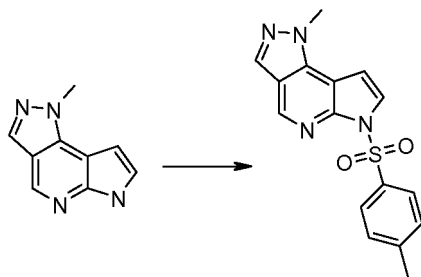
シリカゲルクロマトグラフィー（40 g カラム）によって精製して、1-メチル-1,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た（0.960 g、74%）。LC/MS（表2、方法d） $R_t = 1.40$ 分；MSm/z：173（M+H）⁺。

【1283】

段階B：1-メチル-6-トシル-1,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【1284】

【化402】



10

【1285】

NaH（鉱油中60%分散品、0.209 g、5.23 mmol）のDMF（10 mL）中溶液に約0℃で、1-メチル-1,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン（0.60 g、3.5 mmol）のDMF（5 mL）中溶液を加えた。冷却浴を外し、約20分後に、p-トルエンスルホニルクロライド（0.996 g、5.23 mmol）を加えた。室温で約2時間後、水を加え（15 mL）、混合物をEtOAcで抽出した（20 mLで3回）。有機層を合わせ、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、5%から45% EtOAc／ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-メチル-6-トシル-1,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た（0.50 g、44%）。LC/MS（表2、方法d） $R_t = 2.20$ 分；MSm/z：327（M+H）⁺。

20

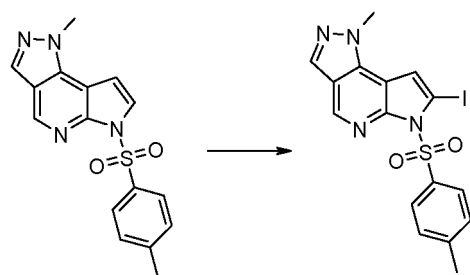
【1286】

段階C：7-ヨード-1-メチル-6-トシル-1,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

30

【1287】

【化403】



40

【1288】

THF（1.5 mL）中のジイソプロピルアミン（0.20 mL、1.5 mmol）を冷却して約-74℃とした。n-BuLiの溶液（1.6 Mのシクロヘキサン中溶液、1.03 mL、1.65 mmol）を約15分かけて滴下した。約20分後、溶液をTHF（10 mL）中の1-メチル-6-トシル-1,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン（0.250 g、0.766 mmol）に約-74℃で約10分間かけて加えた。約-74℃で約1時間後、ヨウ素（0.226 g、0.889 mmol）のTHF（5 mL）中溶液を約5分間かけて加えた。約-74℃で約2時間後、水

50

(20 mL)を加え、反応混合物をEtOAcで抽出した(20 mLで3回)。有機層を合わせ、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、5%から40% EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、7-ヨード-1-メチル-6-トシル-1, 6-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジンを得た(0.27 g、78%)。LC/MS(表2、方法d) R_t = 2.34分; MS m/z: 453 (M+H)⁺。

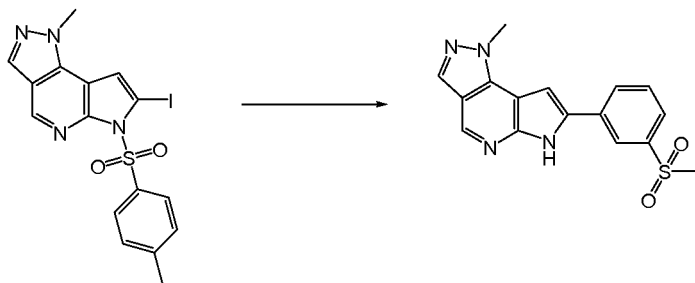
【1289】

段階D: 1-メチル-7-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-1, 6-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン

【1290】

10

【化404】



【1291】

20

7-ヨード-1-メチル-6-トシル-1, 6-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン(0.134 g、0.296 mmol)、3-(メチルスルホニル)フェニルボロン酸(0.711 g、0.356 mmol、Combi-Blocks)、Pd(PPh₃)₄(0.24 g、0.021 mmol、Strem)、Na₂CO₃(0.790 g、0.741 mmol)の1, 4-ジオキサン:水(3:1、10 mL)中混合物を加熱して約90℃として約5時間経過させた。反応混合物をセライト(登録商標)層で濾過した。濾液を水(10 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、1-メチル-7-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-6-トシル-1, 6-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン(0.180 g、0.375 mmol)を得て、それをMeOH(3 mL)に溶かし、NaOH水溶液(5N、0.75 mL、3.8 mmol)で処理した。反応容器を密閉し、CEMマイクロ波装置において約120℃で約20分間加熱した(約1.72 MPa(250 psi)最大圧力、2分間の傾斜時間、最大300ワット)。反応混合物を濾過し、MeOH(3 mL)で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、0%から10% MeOH/DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、1-メチル-7-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-1, 6-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジンを得た(0.65 g、53%)。LC/MS(表2、方法d) R_t = 1.23分; MS m/z: 327 (M+H)⁺。

30

【1292】

実施例番号42: 7-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-1, 6-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン

40

【1293】

Chemical reaction scheme showing the conversion of a substituted indazole to a biaryl indazole. The starting material is 1-methyl-2-iodo-3-((4-methylphenyl)sulfonyl)indazole. It reacts to form 1-methyl-3-(2-methoxyphenyl)-2,3-dihydroindazole, where the iodine atom is replaced by a 2-methoxyphenyl group.

The reaction scheme shows the conversion of a substituted indole derivative to a 2,3-bis(methyl-1H-imidazol-5-yl)indole derivative. The starting material is a 2,3-bis(methyl-1H-imidazol-5-yl)indole derivative with a 4-methylbenzoyl group at the 1-position. The reaction is catalyzed by Pd(PPh₃)₄ and CuI in toluene at 100 °C for 24 hours. The product is a 2,3-bis(methyl-1H-imidazol-5-yl)indole derivative with a hydrogen atom at the 1-position.

50

し、約 120℃ でマイクロ波装置において約 20 分間にわたり加熱した（約 1.72 MPa (250 psi) 最大圧力、2 分間の傾斜時間、最大 300 ワット）。反応混合物を濾過し、MeOH で洗浄した。濾液を濃縮し、MeOH/DCM に再度溶かし、0% から 5% MeOH/DCM の勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィー（12 g カラム）によって精製した。生成物含有分画を合わせ、濃縮して、1-メチル-7-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）-1,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た（0.038 g、2 段階で 39%）。LC/MS（表 2、方法 d） $R_t = 1.13$ 分；MS m/z ：253 (M+H)⁺。

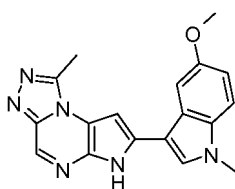
【1298】

実施例番号 44：7-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-1-メチル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン

10

【1299】

【化 407】



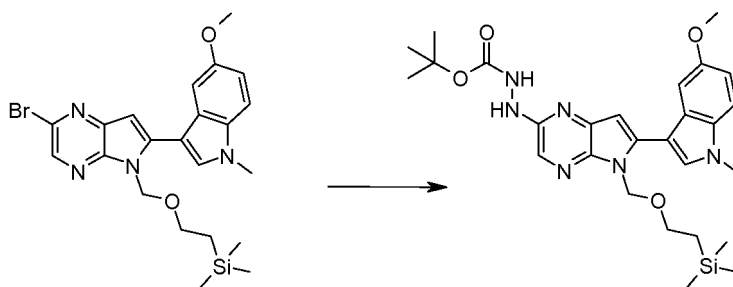
20

【1300】

段階 A：2-（6-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）ヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル

【1301】

【化 408】



30

【1302】

丸底フラスコに、1,4-ジオキサン（10 mL）中のトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（0.066 g、0.072 mmol）および tert-ブチル-（2',4',6'-トリイソプロピル-ビフェニル-2-イル）-ホスファン（0.061 g、0.14 mmol）を入れて黒色溶液を得て、真空/窒素パージによってそれを脱気した（3 回）。混合物を加熱して約 80℃ として約 10 分間経過させた。その反応混合物に、2-ブロモ-6-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン（0.35 g、0.72 mmol、実施例番号 20、段階 D）およびヒドラジンカルボン酸 tert-ブチル（0.142 g、1.08 mmol）を加え、次にナトリウム tert-ブトキシド（0.104 g、1.08 mmol）を加えた。混合物を約 80℃ で約 20 分間加熱した。反応混合物を冷却し、セライト（登録商標）で濾過した。フィルター層を、EtOAc（40 mL）でさらに洗った。濾液を減圧下に濃縮し、0% から 100% EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2-（6-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-5H-ピロロ[2,3-

40

50

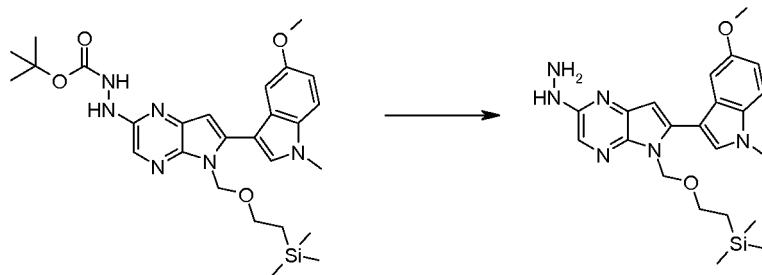
b] ピラジン-2-イル) ヒドラジン-カルボン酸 *tert*-ブチルを得た (0.272 g、70%)。LC/MS (表1、方法d) $R_t = 1.78$ 分; MS m/z : 539 ($M+H$)⁺。

【1303】

段階B: 2-ヒドラジニル-6-(5-メトキシ-1-メチル-1*H*-インドール-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5*H*-ピロロ[2, 3-*b*]ピラジン

【1304】

【化409】



10

【1305】

丸底フラスコに、2-(6-(5-メトキシ-1-メチル-1*H*-インドール-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5*H*-ピロロ[2, 3-*b*]ピラジン-2-イル) ヒドラジンカルボン酸 *tert*-ブチル (0.272 g、0.505 mmol) および 1,4-ジオキササン (5 mL) を加えた。その混合物に、HCl (4*N*の1,4-ジオキササン中溶液、1.26 mL、5.05 mmol) を加え、反応混合物を加熱して約60℃として約1時間経過させた。反応混合物を冷却して室温とし、EtOAc (50 mL) で希釈した。溶液を飽和NaHCO₃水溶液 (50 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、2-ヒドラジニル-6-(5-メトキシ-1-メチル-1*H*-インドール-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5*H*-ピロロ[2, 3-*b*]ピラジンを得た (0.19 g、84%)。LC/MS (表1、方法d) $R_t = 1.55$ 分; MS m/z : 439 ($M+H$)⁺。

20

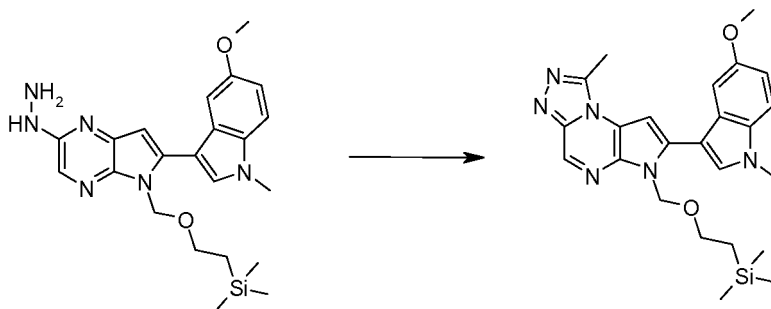
30

【1306】

段階C: 7-(5-メトキシ-1-メチル-1*H*-インドール-3-イル)-1-メチル-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6*H*-ピロロ[2, 3-*e*][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-*a*]ピラジン

【1307】

【化410】



40

【1308】

丸底フラスコに、2-ヒドラジニル-6-(5-メトキシ-1-メチル-1*H*-インドール-3-イル)-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5*H*-ピロロ[2, 3-*b*]ピラジン (0.181 g、0.413 mmol)、DCM (5 mL) およびアセトアルデヒド (10.0*M*のDCM中溶液、0.206 mL、2.06 mmol)

50

を加えた。反応混合物を室温で約1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、次にDMF (8 mL) および塩化銅 (I I) (0.107 g、0.796 mmol) を加えた。反応混合物を加熱して約90℃として約15分間経過させた。反応混合物を冷却して室温とし、10%アンモニア水 (4.5 mL) およびEtOAc (6 mL) を加えた。反応混合物を加熱して約40℃として約30分間経過させた。反応混合物を冷却して環境温度とし、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を水 (50 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。取得物を、0%から100% EtOAc / ヘプタンの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、7-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンを得た (0.040 g、21%)。LC/MS (表1、方法d) R_t = 1.67分; MS m/z : 463 (M+H)⁺。

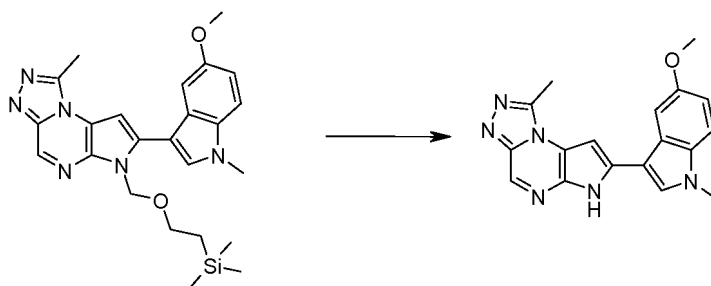
10

【1309】

段階D: 7-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン

【1310】

【化411】



20

【1311】

丸底フラスコに、7-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (0.040 g、0.086 mmol)、DMF (0.865 mL)、エチレンジアミン (0.088 mL、2.6 mmol) およびTBAF (1.0MのTHF溶液、0.346 mL、0.173 mmol) を加えた。反応混合物を加熱して約85℃として約4時間経過させた。その反応混合物に、エチレンジアミン (0.088 mL、2.6 mmol) およびTBAF (1.0MのTHF溶液、0.346 mL、0.173 mmol) を加えた。反応混合物を約85℃で約2時間加熱した。反応混合物冷却して室温とし、水 (50 mL) で希釈した。混合物をEtOAc (50 mL) で抽出し、有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗取得物を、分取RP-HPLCによって精製した (表2、方法u)。取得物を、0%から10% MeOH / DCMの勾配で溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによってさらに精製して、7-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1-メチル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンを得た (0.0024 g、8.4%)。LC/MS (表1、方法a) R_t = 1.84分; MS m/z : 333 (M+H)⁺。

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 498/14	(2006.01)	C 0 7 D 498/14	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
		A 6 1 P 25/28	
		A 6 1 P 25/16	

(31)優先権主張番号 61/190,159

(32)優先日 平成20年8月25日(2008.8.25)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 61/201,064

(32)優先日 平成20年12月5日(2008.12.5)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 カルダーウッド, デイビッド・ジエイ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01702、フラミンガム、マツカーシー・サークル・4

(72)発明者 エリクソン, アンナ・エム

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01545、シユルーズベリー、ビーナス・ドライブ・16

(72)発明者 ファイアメンゴ, ブライアン・エイ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01602、ウースター、プレザント・ストリート・1029、アパートメント・4

(72)発明者 フランク, クリステイン・イー

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01609、ウースター、パインウッド・レイン・8

(72)発明者 フリードマン, マイケル

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02464、ニュートン、メカニツク・ストリート・27

(72)発明者 ジョージ, ドーン・エム

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01507、チャールトン、ポンド・レイン・9

(72)発明者 ゴウドケン, エリツク・アール

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01606、ウースター、ヒルクロフト・アベニュー・105

(72)発明者 ジョセフソン, ネイサン・エス

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・02118、ボストン、ウエスト・スプリングフィールド・217、ナンバー・4

(72)発明者 リー, ビーチン・シー

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01532、ノースバーロー、ケンダル・ドライブ・10

(72)発明者 モアイトコ, マイケル・ジエイ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01701、フラミンガム、ウースター・ロード・1296、ナンバー・2510

- (72)発明者 スチュワート, ケント・デイー
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、キングス・ウェイ・ノース・4715
- (72)発明者 ボース, ジェフリー・ダブリュ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01520、ホールデン、シュルーズベリー・ストリート・
257
- (72)発明者 ウォーレス, グリアー・エイ
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01564、スターリング、チエース・ヒル・ロード・20
4
- (72)発明者 ワン, ルー
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01532、ノースバーロー、ストラットン・ウェイ・14
- (72)発明者 ウォーラー, ケビン・アール
アメリカ合衆国、イリノイ・60002、アニトツク、ジョイ・コート・1072

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 国際公開第2007/007919 (WO, A1)
特表2009-504757 (JP, A)
特表2009-522206 (JP, A)
特表2002-505330 (JP, A)
特表2009-501130 (JP, A)
国際公開第2007/022268 (WO, A1)
国際公開第2008/084861 (WO, A1)
European Journal of Medicinal Chemistry, 2008年, 44(2), 708-716

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 471/00
A61K 31/00
C07D 487/00
C07D 498/00
CAplus/REGISTRY (STN)