

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4907746号
(P4907746)

(45) 発行日 平成24年4月4日(2012.4.4)

(24) 登録日 平成24年1月20日(2012.1.20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/12	(2006.01)	C O 7 D 401/12	C S P
C O 7 D 403/12	(2006.01)	C O 7 D 403/12	
C O 7 D 405/14	(2006.01)	C O 7 D 405/14	
C O 7 D 513/04	(2006.01)	C O 7 D 513/04	3 4 3
C O 7 D 401/14	(2006.01)	C O 7 D 401/14	

請求項の数 9 (全 158 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-526597 (P2011-526597)
(86) (22) 出願日	平成21年8月28日 (2009. 8. 28)
(65) 公表番号	特表2012-502091 (P2012-502091A)
(43) 公表日	平成24年1月26日 (2012. 1. 26)
(86) 国際出願番号	PCT/IB2009/053773
(87) 国際公開番号	W02010/029461
(87) 国際公開日	平成22年3月18日 (2010. 3. 18)
審査請求日	平成23年5月10日 (2011. 5. 10)
(31) 優先権主張番号	61/096, 056
(32) 優先日	平成20年9月11日 (2008. 9. 11)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/232, 578
(32) 優先日	平成21年8月10日 (2009. 8. 10)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	593141953 ファイザー・インク アメリカ合衆国10017ニューヨーク州 ニューヨーク市イースト・フォーティーセ カンド・ストリート235
(74) 代理人	100096666 弁理士 室伏 良信
(74) 代理人	100131934 弁理士 ▲高▼橋 宏次
(74) 代理人	100137040 弁理士 宮澤 純子
(74) 代理人	100133927 弁理士 四本 能尚

早期審査対象出願

最終頁に続く

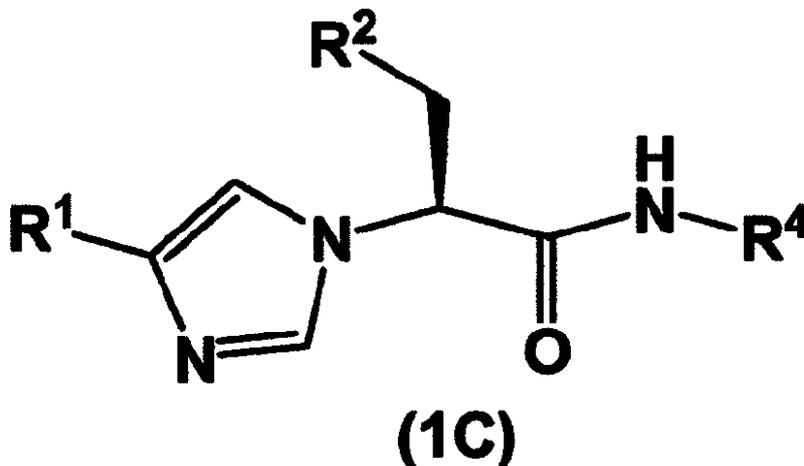
(54) 【発明の名称】 ヘテロアリアルアミド誘導体およびグルコキナーゼ活性化因子としてのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1C)

【化4】



[式中、

R¹ は、H、(C₁ ~ C₆)アルキル、八口置換(C₁ ~ C₃)アルキル、-S(O)

R^2 (R^{1a}) または $C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、($C_1 \sim C_3$) アルキルアミノまたはジ - ($C_1 \sim C_3$) アルキルアミノであり、

R^2 は、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、または 1 個の N、O もしくは S ヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員の複素環であり、ここで、前記シクロアルキルおよび前記複素環は、1 ~ 2 個の置換基、それぞれ独立に、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-CF_3$ またはシアノで置換されていてもよく、かつ

R^4 は、キノリニル、または 1 ~ 2 個の N ヘテロ原子および場合により 1 個の O もしくは S ヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員のヘテロアリールであり、ここで、前記ヘテロアリールおよび前記キノリニルは、1 ~ 2 個の R^{4a} で置換されていてもよく、各 R^{4a} は、独立に、1 ~ 3 個のヒドロキシで置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-CF_3$ 、シアノ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ、アミノ、($C_1 \sim C_3$) アルキルアミノ、ジ - ($C_1 \sim C_3$) アルキルアミノ、 $-CO_2R^{4b}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル CO_2R^{4b} 、 $-C(O)N(R^{4b})_2$ 、 $-P(O)(OR_{4b})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $P(O)(OR_{4b})_2$ 、 $-P(O)(OR^{4b})(C_1 \sim C_3)$ アルキル)、($C_1 \sim C_3$) アルキルスルホニル、 $-SO_3H$ 、 $-NHC(O)R^{4c}$ またはアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、前記アリールアルキルのアリールは、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-CF_3$ 、シアノ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ、アミノ、($C_1 \sim C_3$) アルキルアミノまたはジ - ($C_1 \sim C_3$) アルキルアミノで置換されていてもよく、

R^{4b} は、各出現時、独立に、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキルまたはベンジルであり、かつ

R^{4c} は、各出現時、独立に、 CO_2H 、または 1 ~ 3 個のヒドロキシで置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキルである]

の、化合物

または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 2】

R^1 が、H、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2(R^{1a})$ または $C(O)R^{1a}$ であり、ここで、 R^{1a} は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、($C_1 \sim C_3$) アルキルアミノまたはジ - ($C_1 \sim C_3$) アルキルアミノであり、

R^2 が、ハロ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-CF_3$ またはシアノでそれぞれ置換されていてもよいシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフランまたはテトラヒドロピラニルであり、かつ

R^4 が、1 ~ 2 個の R^{4a} でそれぞれ置換されていてもよいピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルまたはキノリニルであり、ここで、各 R^{4a} は、独立に、1 ~ 3 個のヒドロキシで置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-CF_3$ 、シアノ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ、アミノ、($C_1 \sim C_3$) アルキルアミノ、ジ - ($C_1 \sim C_3$) アルキルアミノ、 $-CO_2R^{4b}$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル CO_2R^{4b} 、 $-C(O)N(R^{4b})_2$ 、 $-P(O)(OR_{4b})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $P(O)(OR_{4b})_2$ 、 $-P(O)(OR^{4b})(C_1 \sim C_3)$ アルキル)、($C_1 \sim C_3$) アルキルスルホニル、 $-SO_3H$ 、 $-NHC(O)R^{4c}$ またはアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、前記アリールアルキルのアリールは、($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-CF_3$ 、シアノ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ、アミノ、($C_1 \sim C_3$) アルキルアミノまたはジ - ($C_1 \sim C_3$) アルキルアミノで置換されていてもよい、

請求項 1 に記載の化合物、

または薬学的に許容できるその塩。

【請求項 3】

R^1 が、H、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2$ シクロブチル、 $-C(O)NHCH$

10

20

30

40

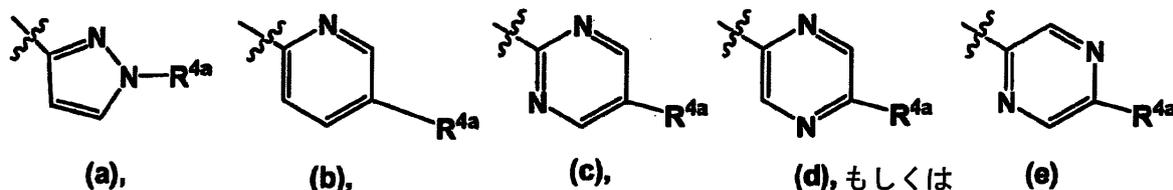
50

3、 $-C(O)NHCH_2CH_3$ または $-C(O)N(CH_3)_2$ であり、

R^2 が、シクロペンチルまたはテトラヒドロピラニルであり、かつ

R^4 が、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、または (a)、(b)、(c)、(d) もしくは (e) の式

【化5】



10

【式中、 R^{4a} は、メチル、エチル、F、Cl、 $-CF_3$ 、メトキシ、エトキシ、シアノ、アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル CO_2H 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_1 \sim C_6)$ アルキル $P(O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ またはベンジルである】

である、

請求項2に記載の化合物、

または薬学的に許容できるその塩。

【請求項4】

(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)プロパンアミド；

20

(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド；

(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(5-メチルピラジン-2-イル)プロパンアミド；

(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(エチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド；

(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(エチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)プロパンアミド；

(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(エチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(5-メチルピラジン-2-イル)プロパンアミド；

30

(S)-3-シクロペンチル-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド；

(S)-3-シクロペンチル-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド；

(S)-3-シクロペンチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド；

(S)-ベンジル6-(3-シクロペンチル-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ニコチネート；

(S)-6-(3-シクロペンチル-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ニコチン酸；

40

(S)-6-(3-シクロペンチル-2-(4-(エチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ニコチン酸；

(S)-6-(3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ニコチン酸；

(S)-6-(2-(4-(シクロブチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンアミド)ニコチン酸；

6-[(S)-3-シクロペンチル-2-(4-ジメチルスルファモイル-イミダゾール-1-イル)-プロピオニルアミノ] -ニコチン酸；

(S)-3-シクロペンチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2

50

- (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド ;
 (S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド ;
 (S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド ;
 (S) - メチル 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチネート ;
 (S) - ベンジル 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチネート ;
 (S) - 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチン酸 ;
 (S) - 3 - シクロペンチル - N - (2 - エチル - 2 H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド ;
 (S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ((S) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド ;
 (S) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (メチルスルホニル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] プロパンアミド ;
 6 - [(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - プロピオニルアミノ] - ニコチンアミド ;
 (S) - ベンジル 5 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピラジン - 2 - カルボキシレート ;
 (S) - 5 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピラジン - 2 - カルボン酸 ;
 (S) - エチル 2 - (3 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート ;
 (S) - 3 - シクロペンチル - N - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド ;
 (S) - 2 - (3 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸 ;
 (S) - ジエチル (6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル) メチルホスホネート ;
 (S) - ジエチル 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イルホスホネート ;
 (S) - (6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル) メチルホスホン酸 ;
 (S) - 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - スルホン酸 ;
 (S) - 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イルホスホン酸 ;
 6 - ((S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル (メチル) ホスフィン酸 ;
 (S) - 2 - (6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル) 酢酸 ;
 (S) - 2 - (6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H

10

20

30

40

50

- イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルプロパン酸;

(S) - 2 - (6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ピリジン - 3 - イルアミノ) - 2 - オキソ酢酸;

(S) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピオンアミノ) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - イミダゾール - 1 - イル) - プロピオンアミド;

(S) - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド;

10

(S) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド;

(S) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド;

(S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - N - (チアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド;

20

(S) - N - (5 - メトキシチアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド;

(2S) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド;

(S) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド; および

(S) - 6 - (3 - シクロヘキシル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ニコチン酸;

30

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - プロパンアミド;

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - プロパンアミド;

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - プロパンアミド;

(S) - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド;

40

(S) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド;

(S) - 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (エチルスルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ニコチン酸;

(S) - 6 - (2 - (4 - (シクロブチルスルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - シクロペンチルプロパンアミド)ニコチン酸;

(S) - 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミ

50

ダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチン酸 ;

(S) - 2 - (6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル) 酢酸 ; および

(S) - 6 - (3 - シクロヘキシル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチン酸 ;

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 6】

(S) - 6 - (2 - (4 - (シクロブチルスルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - シクロペンチルプロパンアミド) ニコチン酸、または薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 7】

(S) - 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチン酸、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる添加剤、賦形剤または担体とを含む医薬組成物。

【請求項 9】

I I 型糖尿病および糖尿病関連障害の進行または発症を治療しまたは遅延させるための、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、置換ヘテロアリアルおよびグルコキナーゼ活性化因子としてのその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

糖尿病は、その増大する罹患率および関連した健康上のリスクのために、公衆衛生上の主な懸案事項である。該疾患は、適切な血中グルコースレベルを維持できないようにする糖質の産生および利用における代謝欠陥を特徴とする。糖尿病の 2 つの主な形態が認識されている。I 型糖尿病、つまりインスリン依存性真性糖尿病 (I D D M) は、インスリンの絶対的欠乏の結果である。I I 型糖尿病、つまり非インスリン依存性真性糖尿病 (N I D D M) は、多くの場合、正常な、さらには高いインスリンレベルで発生し、組織および細胞がインスリンに対して適切に反応できないことの結果であると思われる。投薬による N I D D M の積極的な制御が必須であり、そうしなければ I D D M に進行し得る。

30

【0003】

血中グルコースが増加すると、グルコース輸送体によって膵臓ベータ細胞へ輸送される。細胞内の哺乳類グルコキナーゼ (G K) は、グルコースの上昇を感知し、細胞解糖、すなわちグルコースからグルコース - 6 - リン酸への変換と、その後のインスリン放出とを活性化する。グルコキナーゼは、主に膵臓細胞および肝実質細胞中に見られる。血液から筋肉および脂肪組織へのグルコースの移動はインスリン依存性であるため、糖尿病患者は、血中グルコースの望ましくない蓄積 (高血糖) につながるグルコースを十分に利用する能力を欠いている。慢性高血糖は、インスリン分泌の減少につながり、インスリン抵抗性の増加に寄与する。グルコキナーゼは、グリコーゲン合成を誘発する肝実質細胞におけるセンサーとしても作用し、故に、グルコースの血液中への放出を防止する。G K 過程は、このように、全身のグルコース恒常性の維持のために重要である。

40

【0004】

細胞 G K を活性化する作用物質は、膵臓ベータ細胞からのグルコース依存性分泌を容易にし、食後高血糖を補正し、肝臓のグルコース利用を増加させ、肝臓のグルコース放出を潜在的に阻害することが予測される。結果として、G K 活性化因子は、N I D D M および関連合併症、とりわけ、高血糖、脂質異常症、インスリン抵抗性症候群、高インスリン血

50

症、高血圧および肥満の治療的処置を提供し得る。

【0005】

それぞれ異なる機序によって作用する5つの主なカテゴリー内の数種の薬物は、高血糖およびその後、NIDDM (Moller, D.E., 「New drug targets for Type II diabetes and the metabolic syndrome」、Nature 414; 821~827、(2001))を治療するために利用可能である。(A)スルホニルウレア(例えば、グリピジド、グリメピリド、グリブリド)およびメグリチニド(例えば、ナテグリジン(nateglinide)およびレパグリニド)を包含するインスリン分泌促進物質(secretagogues)は、膵臓ベータ細胞に作用することにより、インスリンの分泌を増強する。この療法は、血中グルコースレベルを減少させることができるが、有効性および忍容性が限定されており、体重増加を引き起こし、多くの場合、低血糖を誘発する。(B)ビグアニド(例えばメトホルミン)は、主として肝グルコース産生を減少させることによって作用すると考えられている。ビグアニドは、多くの場合、胃腸障害および乳酸アシドーシスを引き起こし、それらの使用をさらに限定している。(C)アルファ-グルコシダーゼの阻害剤(例えばアカルボース)は、腸グルコース吸収を減少させる。これらの作用物質は、多くの場合、胃腸障害を引き起こす。(D)チアゾリジンジオン(例えば、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン)は、肝臓、筋肉および脂肪組織中の特異的受容体(ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体-ガンマ)に作用する。これらは、脂質代謝を調節し、その後、インスリンの作用に対するこれらの組織の応答を増強する。これらの薬物の頻繁な使用は、体重増加につながり得、浮腫および貧血を誘発し得る。(E)インスリンは、より重度の症例において、単独でまたは上記作用物質と組み合わせてのいずれかで使用される。

10

20

【0006】

理想的には、NIDDMの有効な新治療は、下記の基準を満たすものとなる。(a)低血糖の誘発を包含する重大な副作用を有さない、(b)体重増加を引き起こさない、(c)インスリンの作用から独立した機序(複数可)を介して作用することにより、インスリンを少なくとも部分的に置き換える、(d)頻度の低い使用を可能にするために望ましくは代謝的に安定である、および(e)忍容量の本明細書に掲載されている薬物のカテゴリーのいずれかと組み合わせて使用可能である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

置換ヘテロアリアル、特にピリドン、GKを媒介することに関与するとされており、NIDDMの治療において重大な役割を果たし得る。例えば、米国特許公開第2006/0058353号、ならびにPCT公開第WO2007/043638号、同第WO2007/043638号および同第WO2007/117995号は、糖尿病の治療に有用性を有するある特定の複素環誘導体を列挙している。調査は継続中であるが、糖尿病、特にNIDDMの、より有効かつ安全な治療的処置が依然として必要である。

【課題を解決するための手段】

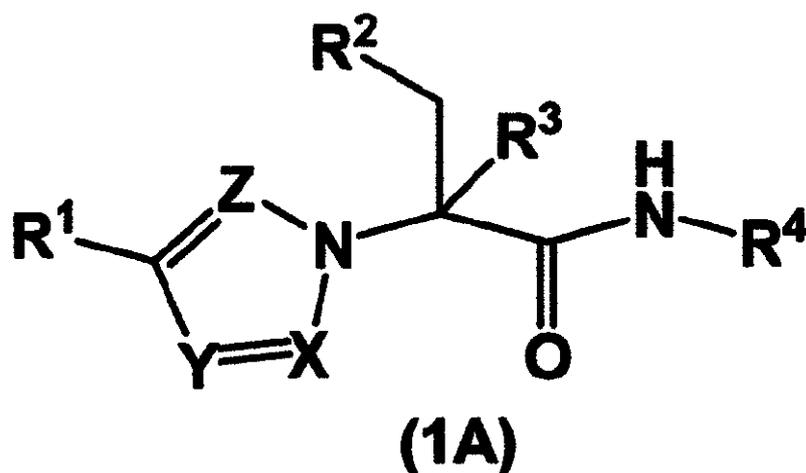
【0008】

本発明は、グルコキナーゼモジュレーター、特にグルコキナーゼ活性化因子として作用し、したがって、そのような活性化によって媒介される疾患(例えば、2型糖尿病に関連する疾患、ならびに糖尿病関連および肥満関連の共存症)の治療において使用され得る式(1A)の化合物

40

【0009】

【化1】



10

【式中、

X、YおよびZは、それぞれ独立に、C(R)またはNであり、ここで、Rは、H、ハロ、ハロ置換(C₁~C₃)アルキル、(C₁~C₆)アルキルまたは(C₁~C₆)アルコキシであり、かつ、X、YおよびZはすべてがNであることはなく、

R¹は、H、(C₁~C₆)アルキル、ハロ置換(C₁~C₃)アルキル、-S(O)₂(R^{1a})またはC(O)R^{1a}であり、ここで、R^{1a}は、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₆)シクロアルキル、(C₁~C₃)アルキルアミノまたはジ-(C₁~C₃)アルキルアミノであり、

20

R²は、(C₃~C₆)シクロアルキル、または1個のN、OもしくはSヘテロ原子を含有する5~6員の複素環であり、ここで、前記シクロアルキルおよび前記複素環は、1~2個の置換基、それぞれ独立に、ハロ、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、-CF₃またはシアノで置換されていてもよく、

R³は、Hまたは(C₁~C₆)アルキルであり、かつ

R⁴は、キノリニル、チアゾロ[5,4-b]ピリジニルまたは1~2個のNヘテロ原子および場合により1個のOもしくはSヘテロ原子を含有する5~6員のヘテロアリアルであり、ここで、前記ヘテロアリアル、キノリニルおよびチアゾロ[5,4-b]ピリジニルは、1~2個のR^{4a}で置換されていてもよく、各R^{4a}は、独立に、1~3個のヒドロキシで置換されていてもよい(C₁~C₆)アルキル、-CF₃、シアノ、(C₁~C₆)アルコキシ、ハロ、アミノ、(C₁~C₃)アルキルアミノ、ジ-(C₁~C₃)アルキルアミノ、-CO₂R^{4b}、-(C₁~C₆)アルキルCO₂R^{4b}、-C(O)N(R^{4b})₂、-P(O)(OR^{4b})₂、-(C₁~C₆)アルキルP(O)(OR^{4b})₂、-P(O)(OR^{4b})(C₁~C₃アルキル)、(C₁~C₃)アルキルスルホニル、-SO₃H、-NHC(O)R^{4c}またはアリアル(C₁~C₆)アルキルであり、前記アリアルアルキルのアリアルは、(C₁~C₆)アルキル、-CF₃、シアノ、(C₁~C₆)アルコキシ、ハロ、アミノ、(C₁~C₃)アルキルアミノまたはジ-(C₁~C₃)アルキルアミノで置換されていてもよく、

30

R^{4b}は、各出現時、独立に、水素、(C₁~C₆)アルキルまたはベンジルであり、かつ

40

R^{4c}は、各出現時、独立に、CO₂H、または1~3個のヒドロキシで置換されていてもよい(C₁~C₆)アルキルである]または薬学的に許容できるその塩を提供する。

【0010】

R¹は、好ましくは、H、メチル、エチル、-CF₃、-S(O)₂(R^{1a})またはC(O)R^{1a}であり、ここで、R^{1a}は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、(C₁~C₃)アルキルアミノまたはジ-(C₁~C₃)アルキル

50

アミノである。より好ましくは、 R^1 は、H、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2$ シクロプロピル、 $-S(O)_2$ シクロブチル、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NHCH_2CH_3$ または $-C(O)N(CH_3)_2$ である。最も好ましくは、 R^1 は、H、メチル、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2$ シクロブチルまたは $-C(O)N(CH_3)_2$ である。

【0011】

R^2 は、好ましくは、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、または1個のN、OもしくはSヘテロ原子を含有する5～6員の複素環であり、ここで、前記シクロアルキルおよび前記複素環は、八口、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-CF_3$ またはシアノで置換されていてもよい。より好ましくは、 R^2 は、八口、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-CF_3$ またはシアノでそれぞれ置換されていてもよいシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフランまたはテトラヒドロピラニルである。最も好ましくは、 R^2 は、シクロペンチルまたはテトラヒドロピラニルである。

【0012】

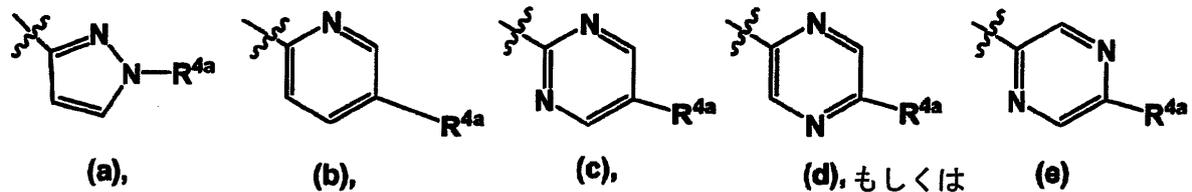
R^3 は、好ましくは、H、メチルまたはエチルである。最も好ましくは、 R^3 はHである。

【0013】

R^4 は、好ましくは、1～2個の R^{4a} でそれぞれ置換されていてもよいピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルまたはキノリニルであり、ここで、 R^{4a} は上記した通りである。より好ましくは、 R^4 は、1～2個の R^{4a} でそれぞれ置換されていてもよいピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニルであり、ここで、 R^{4a} は上記した通りである。最も好ましくは、 R^4 は、ピラゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、または(a)、(b)、(c)、(d)もしくは(e)の式

【0014】

【化2】



[式中、 R^{4a} は、メチル、エチル、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-CH_2P(O)(OH)_2$ 、 $-SO_3H$ またはベンジルである]

【0015】

本発明の好ましい化合物は、式(1B)の化合物

【0016】

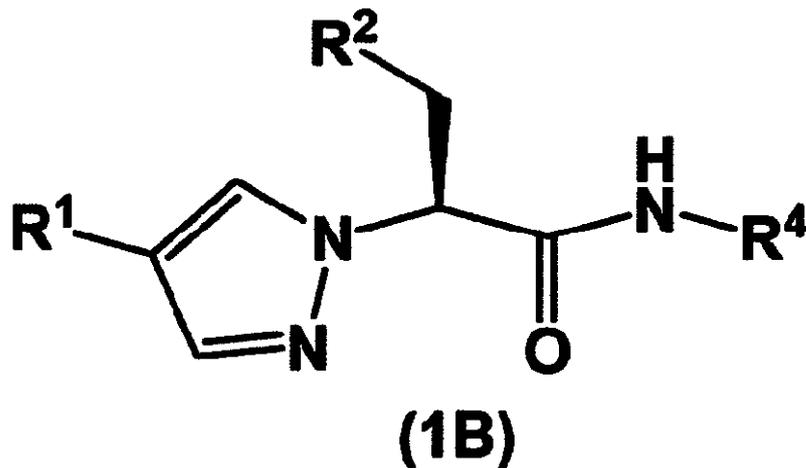
10

20

30

40

【化3】



10

[式中、R¹、R²およびR⁴は、上記した通りである]
 である。

【0017】

式(1B)の好ましい化合物は、(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)プロパンアミド；(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(ピラジン-2-イル)プロパンアミド；(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)プロパンアミド；(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(ピリミジン-4-イル)-プロパンアミド；(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(ピリミジン-2-イル)-プロパンアミド；(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-プロパンアミド；(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-プロパンアミド；(S)-3-シクロペンチル-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-プロパンアミド；(S)-3-シクロペンチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-プロパンアミド；(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)プロパンアミド；(S)-3-シクロペンチル-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-プロパンアミド；(S)-N-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-シクロペンチル-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-プロパンアミド；(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(ピリミジン-4-イル)プロパンアミド；(S)-3-シクロペンチル-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-プロパンアミド；(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)-プロパンアミド；(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(ピリジン-2-イル)プロパンアミド；(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-ピ

20

30

40

50

ラゾール - 1 - イル) - N - (キノリン - 2 - イル) - プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - N - (1 - エチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - (イソプロピルスルホニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - プロパンアミド; (S) - N - (1 - ベンジル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (イソプロピルスルホニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (エチルスルホニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (エチルスルホニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (エチルスルホニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - プロパンアミド; (S) - ベンジル 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチネート; および (S) - 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチン酸; または薬学的に許容されるその塩を包含する。

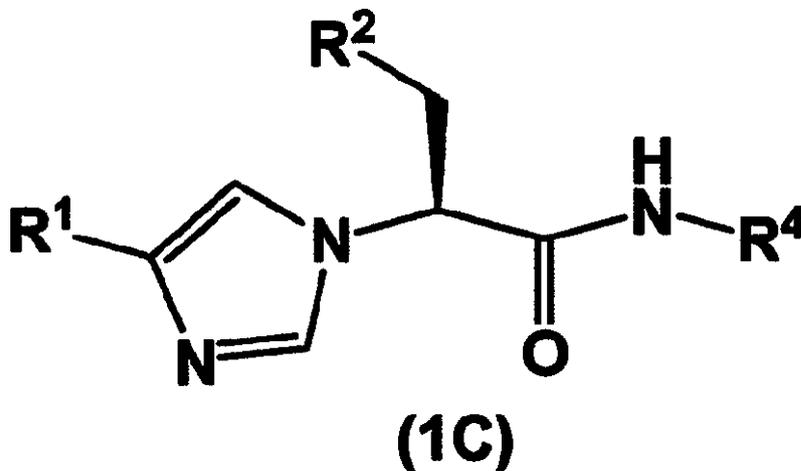
10

【0018】

本発明の別の好ましい化合物は、式(1C)の化合物

【0019】

【化4】



20

30

[式中、R¹、R² および R⁴ は、上記した通りである]
である。

【0020】

式(1C)の好ましい化合物は、(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (イソプロピルスルホニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (イソプロピルスルホニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (イソプロピルスルホニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (エチルスルホニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (エチルスルホニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (エチルスルホニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチ

40

50

ルピリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 -
 イル)プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾ
 ール - 3 - イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)
 プロパンアミド; (S) - ベンジル 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (メチルスル
 ホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ニコチネート; (S) - 6
 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 -
 イル)プロパンアミド)ニコチン酸; (S) - 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (エ
 チルスルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ニコチン酸; (S)
 - 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - イミ
 ダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ニコチン酸; (S) - 6 - (2 - (4 - (シクロ
 ブチルスルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - シクロペンチルプロパンア
 ミド)ニコチン酸; 6 - [(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - ジメチルスルファモ
 イル - イミダゾール - 1 - イル) - プロピオニルアミノ] - ニコチン酸; (S) - 3 - シ
 クロペンチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - (トリフル
 オロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド; (S) - 3 - シクロ
 ペンチル - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)
 - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - N -
 (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダ
 ザール - 1 - イル)プロパンアミド; (S) - メチル 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4
 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ニコチ
 ネット; (S) - ベンジル 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)
) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ニコチネート; (S) - 6 - (3
 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル
)プロパンアミド)ニコチン酸; (S) - 3 - シクロペンチル - N - (2 - エチル - 2 H
 - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - 1 H - イ
 ミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - ((
 S) - 1, 2 - ジヒドロキシエチル)ピラジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロ
 メチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチ
 ル - N - [5 - (メチルスルホニル)ピリジン - 2 - イル] - 2 - [4 - (トリフルオロ
 メチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル]プロパンアミド; 6 - [(S) - 3 - シクロ
 ペンチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - プロピオ
 ニルアミノ] - ニコチンアミド; (S) - ベンジル 5 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4
 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ピラジン
 - 2 - カルボキシレート; (S) - 5 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオ
 ロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ピラジン - 2 - カルボン
 酸; (S) - エチル 2 - (3 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル)
) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)
 アセテート; (S) - 3 - シクロペンチル - N - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロ
 ピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H -
 イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド; (S) - 2 - (3 - (3 - シクロペンチル -
 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)
 - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)酢酸; (S) - ジエチル (6 - (3 - シクロペンチル -
 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)
 ピリジン - 3 - イル)メチルホスホネート; (S) - ジエチル 6 - (3 - シクロペンチル
 - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド
)ピリジン - 3 - イル)ホスホネート; (S) - (6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 -
 (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ピリジン -
 3 - イル)メチルホスホン酸; (S) - 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフル
 オロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ピリジン - 3 - スル
 ホン酸; (S) - 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H

10

20

30

40

50

- イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ピリジン - 3 - イルホスホン酸; 6 - ((S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ピリジン - 3 - イル(メチル)ホスフィン酸; (S) - 2 - (6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ピリジン - 3 - イル)酢酸; (S) - 2 - (6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルプロパン酸; (S) - 2 - (6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ピリジン - 3 - イルアミノ) - 2 - オキソ酢酸; および

(S) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - イミダゾール - 1 - イル) - プロピオンアミド; (S) - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド; (S) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド; (S) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド; (S) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - N - (チアゾロ[5, 4 - b]ピリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド; (S) - N - (5 - メトキシチアゾロ[5, 4 - b]ピリジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド; (2S) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド; (S) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド; および (S) - 6 - (3 - シクロヘキシル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ニコチン酸; または薬学的に許容されるその塩。

式(1C)のより好ましい化合物には、(S) - 3 - シクロペンチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - プロパンアミド; (S) - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド; (S) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド; (S) - 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (エチルスルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ニコチン酸; (S) - 6 - (2 - (4 - (シクロブチルスルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - 3 - シクロペンチルプロパンアミド)ニコチン酸; (S) - 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ニコチン酸; (S) - 2 - (6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ピリジン - 3 - イル)酢酸; および (S) - 6 - (3 - シクロヘキシル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル)プロパンアミド)ニコチン酸; または薬学的に許容されるその塩を包含する。

【0021】

10

20

30

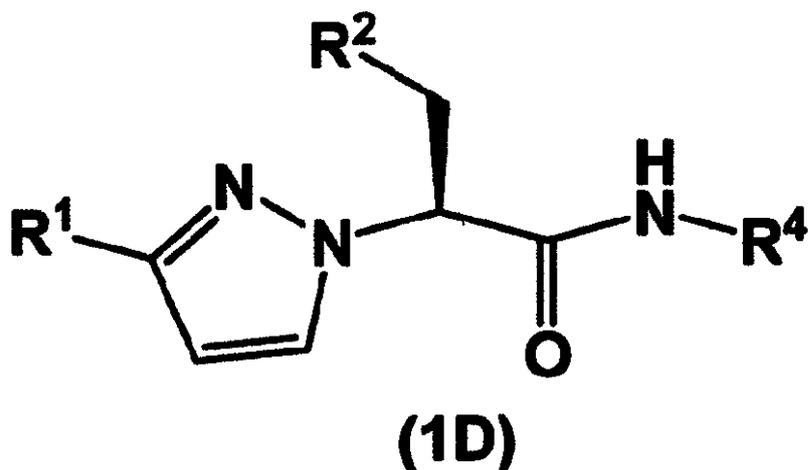
40

50

本発明の別の好ましい化合物は、式(1D)の化合物

【0022】

【化5】



10

[式中、R¹、R²およびR⁴は、上記した通りである]
である。

【0023】

式(1D)の好ましい化合物は、(S)-3-シクロペンチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミド、(S)-3-シクロペンチル-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミドおよび(S)-3-シクロペンチル-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミド、または薬学的に許容できるその塩を包含する。

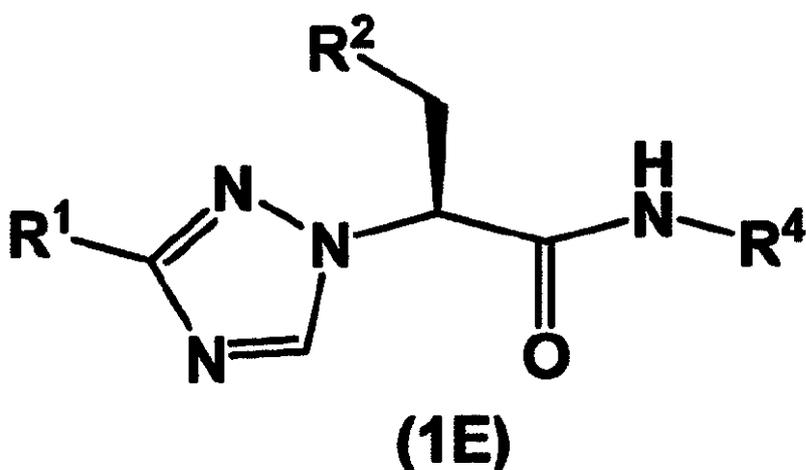
20

【0024】

本発明の別の好ましい化合物は、式(1E)の化合物

【0025】

【化6】



40

[式中、R¹、R²およびR⁴は、上記した通りである]
である。

【0026】

式(1E)の好ましい化合物は、(S)-3-シクロペンチル-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-2-(3-(メチルスルホニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

50

- 1 - イル) プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (3 - (メチルスルホニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 - (メチルスルホニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - N - (ピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパンアミド; (S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパンアミド; (S) - ベンジル 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチネート; (S) - エチル 2 - (3 - (3 - シクロペンチル - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパンアミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート; (S) - 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチン酸; および (S) - 2 - (3 - (3 - シクロペンチル - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパンアミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸; または薬学的に許容されるその塩を包含する。

10

【0027】

本発明の別の態様は、(1) 本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩と、(2) 薬学的に許容できる添加剤、賦形剤または担体とを含む医薬組成物である。好ましくは、組成物は、治療有効量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる添加剤、賦形剤または担体とを含む。

20

【0028】

組成物は、少なくとも1種の追加の医薬品または薬学的に許容できるその塩を含み得る。好ましい追加の医薬品は、本明細書において記載されている通り、抗糖尿病剤、抗肥満剤、抗高血圧剤、抗高血糖剤および脂質低下剤を包含する。より好ましいのは、本明細書において記載されている通り、抗糖尿病剤および抗肥満剤である。

【0029】

本発明のまた別の態様は、哺乳動物において、グルコキナーゼ酵素、特に前記酵素の活性化によって媒介される疾患、状態または障害を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物、好ましくはヒトに、治療有効量の本発明の化合物またはその医薬組成物を投与するステップを包含する方法である。

30

【0030】

グルコキナーゼ活性化因子によって媒介される疾患、障害または状態は、II型糖尿病、高血糖、代謝症候群、耐糖能異常、糖尿、白内障、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、肥満、脂質異常症(dyslipidemia)、高血圧、高インスリン血症およびインスリン抵抗性症候群を包含する。好ましい疾患、障害または状態は、II型糖尿病、高血糖、耐糖能異常、肥満およびインスリン抵抗性症候群を包含する。より好ましいのは、II型糖尿病、高血糖および肥満である。最も好ましいのは、II型糖尿病である。

40

【0031】

本発明のまた別の態様は、哺乳動物、好ましくはヒトにおいて、血中グルコースのレベルを低減させる方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物またはその医薬組成物を投与するステップを包含する方法である。

【0032】

本発明の化合物は、他の医薬品(特に、本明細書において記載されている抗肥満剤および抗糖尿病剤)と組み合わせて投与され得る。併用療法は、(1) 本発明の化合物と、少なくとも1種の本明細書において記載されている追加の医薬品と、薬学的に許容できる添加剤、賦形剤もしくは担体とを含む単一の医薬組成物、または(2) (i) 本発明の化合物と、薬学的に許容できる添加剤、賦形剤もしくは担体とを含む第1の組成物、および(

50

i i) 少なくとも1種の本明細書において記載されている追加の医薬品と、薬学的に許容できる添加剤、賦形剤もしくは担体とを含む第2の組成物を含む、2つの別個の医薬組成物として投与され得る。医薬組成物は、同時に、または順次にかつ任意の順序で投与され得る。

【発明を実施するための形態】

【0033】

定義

本発明の目的のために、本明細書において記載され特許請求される通り、下記の用語および語句は、次のように定義される。

【0034】

「活性化する」または「活性化因子」または「活性化」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、哺乳動物においてリガンドとしてGK酵素と間接的または直接的に結合し、それにより、前記酵素を部分的または全体的に活性化する本発明の化合物の能力を指す。

【0035】

「追加の医薬品（複数可）」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、本明細書において記載されている通りの疾患、状態または障害の治療に有用な治療有効量の前記作用物質を提供する他の医薬化合物または生成物を指す。

【0036】

「アルコキシ」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、さらなるアルキル置換基を有する酸素部分を指す。アルコキシ基のアルキル部（すなわちアルキル部分）は、以下と同じ定義を有する。

【0037】

「アルキル」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、一般式 $C_n H_{2n+1}$ の飽和一価炭化水素アルカンラジカルを包含する。アルカンラジカルは、直鎖または分枝鎖であってよく、非置換であるかまたは置換されていてよい。例えば、用語「(C₁~C₆)アルキル」は、1~6個の炭素原子を含有する一価の直鎖または分枝鎖脂肪族基を指す。(C₁~C₆)アルキル基の非排他的な例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、sec-ブチル、t-ブチル、n-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、n-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、ネオペンチル、3,3-ジメチルプロピル、2-メチルペンチル、ヘキシル等を包含するがこれらに限定されない。アルキルは他の用語とともに表され（例えばアルキルアミノ（例えばC₂H₅NH-）、アミノアルキル（例えばNH₂CH₂-）、ジ-アルキルアミノ（例えば(C₂H₅)₂N-）、アリールアルキル（例えばベンジル）等）、ここで、前記アルキル部分は上記と同じ意味を有し、脂肪族鎖の炭素原子のいずれか1つによって化学的部分に結合してよい。

【0038】

「アリール」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、各環が芳香族である単環式、二環式または縮合環系を指す。典型的なアリール基（例えば、フェニル、ナフチル）は、6~10員の炭素環または環系である。アリール基は、環系中の炭素原子のいずれか1つによって化学的部分に結合してよい。アリール環は、1~3個の置換基で置換されていてもよく、ヘテロアリールと縮合して芳香族ヘテロアリール環系を形成することができる。

【0039】

「本発明の化合物」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、式(1A)の化合物、該化合物の薬学的に許容できる塩、ならびにすべての立体異性体（例えば鏡像異性体）、互変異性体および同位体標識化合物を指し、したがって、本発明の化合物の均等物とみなされる。式(1A)の化合物または薬学的に許容できるその塩の溶媒和物および水和物は、組成物とみなされる。

【0040】

10

20

30

40

50

「シクロアルキル」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、完全飽和または部分飽和の炭素環式アルキル部分を包含し、ここでアルキルは上記で定義した通りである。好ましいシクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを包含する3～6員の単環である。シクロアルキル基は、炭素環中の炭素原子のいずれか1つによって化学的部分に結合してよい。シクロアルキル基は、1～3個の置換基で置換されていてもよい。5～6員のシクロアルキルは、ヘテロアリアルと縮合してヘテロアリアル環系を形成することができる。

【0041】

「糖尿病」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、グルコース恒常性の不全をもたらす、糖質、特にグルコースの産生および利用における代謝欠陥を指す。糖尿病の好ましい形態は、I型糖尿病、つまりインスリンの絶対的欠乏に起因するインスリン依存性真性糖尿病（IDDM）と、II型糖尿病、つまり、多くの場合、正常な、さらには高いインスリンレベルで発生し、哺乳類細胞および組織がインスリンに対して適切に応答できないことの結果であると思われる非インスリン依存性真性糖尿病（NIDDM）とを包含する。最も好ましいのは、NIDDMである。

10

【0042】

「糖尿病関連障害」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、代謝症候群（シンドロームX、つまり高血中グルコース、高血圧、肥満、脂質異常症）、高血糖、高インスリン血症、耐糖能異常、空腹時血糖異常、インスリン抵抗性、肥満、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患、ループス、多嚢胞性卵巣症候群、発癌、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫および過形成を指す。

20

【0043】

「ハロ置換アルキル」は、別段の指示がない限り、1個または複数のハロゲン原子で置換されているアルキル基（例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペルフルオロエチル等を指す。置換されている場合、アルカンラジカルは、好ましくは1～3個のフルオロ置換基で置換されている。

【0044】

「ヘテロアリアル」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、N、OまたはSからそれぞれ独立に選択される1個または複数のヘテロ原子、好ましくは1～3個のヘテロ原子を含有する芳香族単環または縮合環を指す。単環の非排他的な例は、ピロリル（pyrrolyl）、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、テトラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル等を包含する。縮合環の非排他的な例は、キノリニル、シンノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、インドリル、イソ-インドリル、インダゾリル等を包含する。ヘテロアリアル基は、環中の炭素原子またはヘテロ原子（例えば、N、OおよびS）のいずれか1つによって化学的部分に結合してよい。ヘテロアリアルは、1～3個の置換基で置換されていてもよい。

30

【0045】

「複素環」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、部分飽和または完全飽和のいずれかであり、単環または縮合環として存在し得る、N、OまたはSからそれぞれ独立に選択される1個または複数のヘテロ原子、好ましくは1～3個のヘテロ原子を含有する非芳香族環を指す。単環式複素環の非排他的な例は、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アザチアニル等を包含する。縮合複素環の非排他的な例は、6,7-ジヒドロ-5H-[1]ピリジニル、チアゾロ[5,4-b]ピリジニル、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジニル等を包含する。複素環式基は、環系中の炭素原子またはヘテロ原子（例えば、N、OおよびS）のいずれか1つによって化学的部分に結合してよい。複素環は、1～3個の置換基で置換されていてもよい。

40

【0046】

50

「哺乳動物」または「哺乳類」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、分類階級哺乳綱のメンバーである個体動物を指す。哺乳動物の非排他的な例は、ヒト、イヌ、ネコ、ウマおよびウシを包含し、好ましくはヒトである。

【0047】

「媒介する」または「媒介される」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、グルコース結合を増強し、肝臓におけるグルコキナーゼ活性の主要調節因子であるグルコキナーゼ調節タンパク質の阻害を軽減することによるグルコキナーゼ酵素の活性化（例えば、部分または完全）、および/またはグルコキナーゼ酵素の触媒反応速度を増大する（例えば、最大反応速度を変化させる）ことを指す。

【0048】

「肥満」および「肥満性」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、概して、その年齢、性別および身長での平均体重を少なくとも約20～30%上回っている個体を指す。理論的には、肥満性は、男性および女性について、体格指数がそれぞれ 27.8 kg/m^2 および 27.3 kg/m^2 より大きい個体と定義される。当業者であれば、本発明の方法が上記基準内の人々に限定されないことを容易に認識する。実際に、本発明の方法は、好都合なことに、これらの慣習的な基準の範囲外である個体によって、例えば、肥満になりやすそうな人々によっても実践され得る。

【0049】

「薬学的に許容できる」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、物質または組成物が、製剤、組成物を含む他の構成要素、および/またはそれらによって治療されている哺乳動物と、化学的にかつ/または毒物学的に適合性でなくてはならないことを示す。

【0050】

「血中グルコースのレベルを低減させること」または「血中グルコースを低下させる」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、哺乳動物において血中グルコースレベルを低下させるという所望の効果を達成できるほど高い化合物の循環濃度を提供するのに十分な本発明の化合物の量を指す。

【0051】

「治療有効量」は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、(i) 特定の疾患、状態もしくは障害を治療もしくは予防する、(ii) 特定の疾患、状態もしくは障害の1つもしくは複数の症状を和らげ、寛解し、もしくは解消する、または(iii) 本明細書において記載されている特定の疾患、状態もしくは障害の1つもしくは複数の症状の発症を防止もしくは遅延させる、本発明の化合物の量を指す。

【0052】

「治療」、「治療すること」等は、本明細書において使用される場合、別段の指示がない限り、そのような用語が当てはまる障害もしくは状態の進行、またはそのような障害もしくは状態の1つもしくは複数の症状を逆転させ、軽減し、または阻害することを指す。本明細書において使用される場合、これらの用語は、哺乳動物、好ましくはヒトの状態に応じて、障害もしくは状態またはそれらに関連する症状の重症度を、前記障害または状態に罹患する前に低減させることを包含する、障害もしくは状態の、または障害もしくは状態に関連する症状の発症を予防することも包括する。故に、治療は、障害または状態に罹患した投与時ではない哺乳動物への、本発明の化合物の投与を指し得る。治療することは、障害もしくは状態の、またはそれらに関連する症状の再発を予防することも包括する。

【0053】

発明の詳細な説明

本発明は、グルコキナーゼ活性化によって媒介される疾患、障害または状態の治療において有用な、式(1A)の化合物または薬学的に許容できるその塩、組成物および医薬組成物、特に、哺乳動物、好ましくはヒトにおいてグルコキナーゼを活性化する化合物を提供する。

【0054】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、特に本明細書に含有される記述を考慮して、化学分野において周知の過程に類似した過程を包含する合成経路によって合成できる。出発材料は、概して、Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) 等の商業的供給源から入手可能であるか、または当業者に周知の方法を使用して容易に調製される(例えば、Louis F. FieserおよびMary Fieser、「Reagents for Organic Synthesis」、1、19、Wiley、New York (1967、1999版)、またはBeilsteins Handbuch der organischen Chemie、4、Auffl編、Springer-Verlag、Berlin、付録を包含(Beilsteinオンラインデータベースを介しても利用可能)に概して記載されている方法によって調製される)。

10

【0055】

例証目的で、以下で描写する反応スキームは、本発明の化合物および主要な中間体を合成するための潜在的経路を明示する。個々の反応ステップのより詳細な記述については、以下の実施例の項を参照されたい。当業者であれば、本発明の化合物および多様なその誘導体を合成するために、他の適切な出発材料、試薬および合成経路を使用してよいことを理解するであろう。さらに、以下に記載する方法によって調製される化合物の多くは、本開示を考慮し、当業者に周知である従来の化学を使用してさらに修正され得る。

【0056】

本明細書において記載されている本発明の化合物は、少なくとも1つの不斉またはキラル中心を含有し、したがって、異なる立体異性形態で存在する。RおよびS配置は、当業者による既知のキラル反転/保持化学に関する知識に基づいている。例えば、中間体のキラリティーは、求核試薬(nucleophile)が脱離基の反対側から攻撃する際に反転を受け、生成物は、立体中心に結合している基の優先順位に応じてRまたはSと指定され得る(Stereochemistry of Organic Compounds、Ernest L. Eliel、Samuel H. Wilen著、John Wiley and Sons, Inc. (1994))。一方で、求核試薬が脱離基と同じ側を攻撃する場合、中間体のキラリティーは保持される。例のほとんどにおいて、R配置を有する化合物が、立体中心にある4個の置換基すべての優先順位を保持したままでS配置を有する化合物に変換される、配置の反転がある。中間体はラセミ(立体異性体の50:50混合物)であってもよく、それによりラセミ生成物を生成することにさらに留意されたい。これらの鏡像異性体を分離して特異的RまたはS異性体を提供するために、キラル分離法が使用され得る。中間体はラセミであってもよく、それによりラセミ生成物を生成することにさらに留意されたい。化合物の立体異性体をそれらのラセミ混合物から分割するために使用され得る技術のより詳細な記述は、Jean Jacques Andre Collet、Samuel H. Wilen、Enantiomers, Racemates and Resolutions、John Wiley and Sons, Inc. (1981)において見ることができる。加えて、本発明は、すべての幾何および位置異性体を内包する。例えば、本発明の化合物が二重結合または縮合環を組み込んでいる場合、cisおよびtrans形態の両方ならびに混合物は本発明の範囲に内包される。

20

30

40

【0057】

本発明の化合物の調製における、中間体の遠隔官能基(例えば、第一級または第二級アミン)の、保護基またはブロック基との望ましくない反応からの保護。用語「保護基」または「Pg」は、他の官能基を化合物と反応させている間、特定の官能基をブロックし、または保護するために一般に用いられる置換基を指す。例えば、アミン保護基「Pg¹」またはカルボキシル保護基「Pg²」は、化合物のアミンまたはカルボキシル官能基をそれぞれブロックし、または保護するアミンまたはカルボキシル基に結合している置換基である。適切なアミン保護基は、1-tert-ブチルオキシカルボニル(Boc)と、ホルミル、アセチル、クロロアセチル、トリクロロアセチル、o-ニトロフェニルアセチル、o-ニトロフェノキシアセチル、トリフルオロアセチル、アセトアセチル、4-クロロ

50

ブチリル、イソブチリル、*o*-ニトロシンナモイル、ピコリノイル、アシルイソチオシアネート、アミノカプロイル、ベンゾイル等を包含するアシル基と、メトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、1,1-ジメチル-プロピニルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル(nitrobenzyloxy carbonyl)、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル等を包含するアシルオキシ基とを包含する。代表的なカルボキシル保護基は、メチルエステルを包含するが、他のアルキル、ベンジルエステル、シリルエステルまたは置換ベンジルエステルに制限されない。追加のカルボキシル保護基は、メチル-、エチル-および*t*-ブチル-エステル、トリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、ジフェニルメチル、ベンズヒドリル、シアノエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、ニトロエチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、2-(*p*-トルエンシルホニル)エチル等を包含する。適切な保護基およびそのそれぞれの使用は、当業者によって容易に決定される。保護基およびその使用の総記については、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991を参照されたい。

10

【0058】

用語「脱離基」または「L」は、本明細書において使用される場合、有機合成化学においてそれと従来関連する意味を有する基、すなわち、反応(例えばアルキル化)条件下で置き換え可能な原子または基を指す。脱離基の例は、ハロゲン(例えば、Cl、F、Br、I)、アルキル(例えば、メチルおよびエチル)、チオメチル、トシレート、メシレート等を包含する。好ましくは、脱離基は、トリフレートまたはヨード基である。

20

【0059】

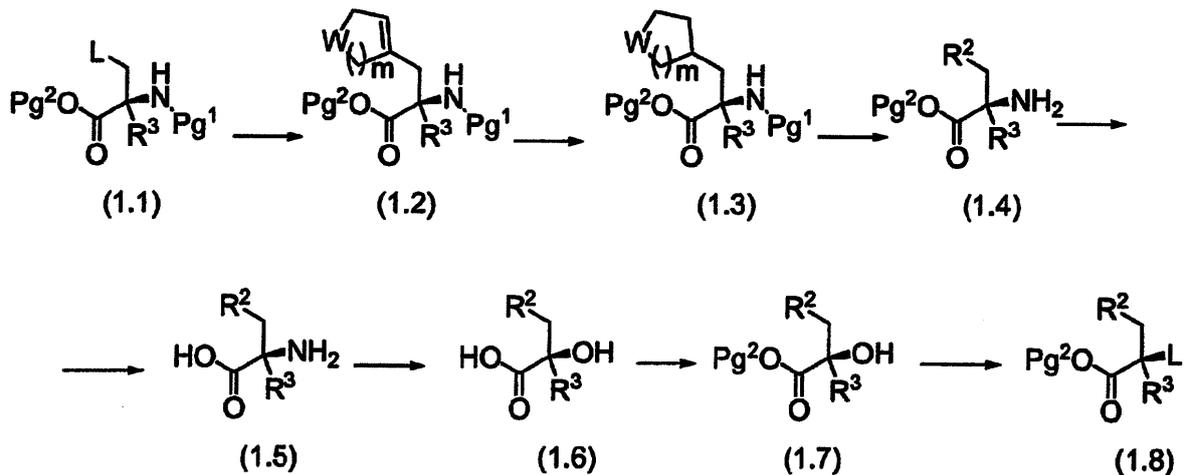
スキーム1~5は、本発明の化合物の調製に有用な一般的手順を概説している。しかしながら、本発明は、本明細書において完全に記載され、かつ請求項において列挙されている通り、下記のスキームまたは調製モードの詳細によって限定されることを意図していないことを理解されたい。当業者に既知である他の試薬および調製モードを使用してもよい。さらに、脱離基L、保護基Pg¹およびPg²、X、Y、Z、R¹、R²ならびにR³は、本明細書において記載されている通りである。スキーム1において、Wは、炭素(C)、窒素(N)または酸素(O)、好ましくはCまたはO等の原子を表し、文字「m」は、0、1または2の値を有する整数を指す。文字「L」は、求核試薬による求核置換を受ける脱離基を指し、ハロゲン(例えば、塩素、臭素、フッ素またはヨウ化物)、トリフレート、メシレートまたはトシレート、好ましくはトリフレートを指す。さらに、アミノ基は*tert*-ブトキシカルボニル保護基(Pg¹)として保護され、カルボキシル基はメチル-エステル保護基(Pg²)として保護される。

30

【0060】

【化7】

スキーム1



10

【0061】

スキーム1は、キラル - アミノ酸 (1.5) の調製および最終的にはN - 連結複素環の導入のための活性化エステル (1.8) について記載している。スキーム1は化合物 (1.5) の調製方法について記載しているが、このアミノ酸の利用能はこの方法のみに制限されない。アルファ - アミノ酸は当業者に既知である他の方法によって調製することもでき、または、商業的販売業者 (例えば、Sigma - Aldrich (St. Louis, MO)、Acros Organics (Geel, Belgium)、Fulcrum Scientific Limited (West Yorkshire, UK) および Amatek Chemical (Kowloon, Hong Kong)) から購入することもできる。アミノエステル (1.2) は、脱離基 (L、好ましくはヨード基 (Jackson, R. F. W. ら、Org. Syn., 81, 77 (2005)) を有する適切に官能化されたアミノ保護 (N - Pg¹) およびカルボキシ保護 (O - Pg²) 誘導体 (1.1) から、金属媒介性カップリング、例えばパラジウムによって合成することができる。好ましい例において、3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イルトリフルオロメタンスルホネートを、ジメチル - ホルムアミド等の不活性溶媒中の亜鉛で処理した後、PdCl₂ (PPh₃)₂ の存在下で (R) - メチル2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヨードプロパノエートとカップリングさせることができる。次いで、(1.2) 中のオレフィン官能基を、対応する飽和化合物 (1.3) に水素化条件下で還元することができる。典型的な水素化反応は、触媒量のPd/Cの存在下、メタノール中で水素と実施され得る。(1.3) 中のアミノ保護基のさらなる除去、続いて中間体 (1.4) のカルボキシ保護基の除去により、所望のアミノ酸 (1.5) を生じさせる。例えば、tert - ブトキシカルボニル保護基およびメチルエステルは、酸性条件 (HCl) 下、水中で開裂できる。活性化エステル (1.8) は、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等の活性化剤での処理により、- ヒドロキシ - エステル (1.7) から合成できる (Degerbeck, F. ら、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 11 ~ 14 (1993))。典型的な手順において、この反応は、無水CH₂Cl₂等の不活性溶媒中、2, 6 - ルチジン等の弱塩基の存在下で、ヒドロキシ - エステル (1.7) へのトリフルオロメタンスルホン酸無水物の滴下添加により実施され得る。- ヒドロキシ - エステル (1.7) は、対応するアミノ酸 (1.5) から、反応シーケンスにより、最初に酸の存在下での水中の亜硝酸ナトリウムによるアミノ酸のジアゾ化 (McCubbin, J. A. ら、Org. Letters, 8, 2993 ~ 2996 (2006))、続いて得られたヒドロキシ - エステル (1.6) の酸触媒 (H₂SO₄) エステル化によって調製できる。

20

30

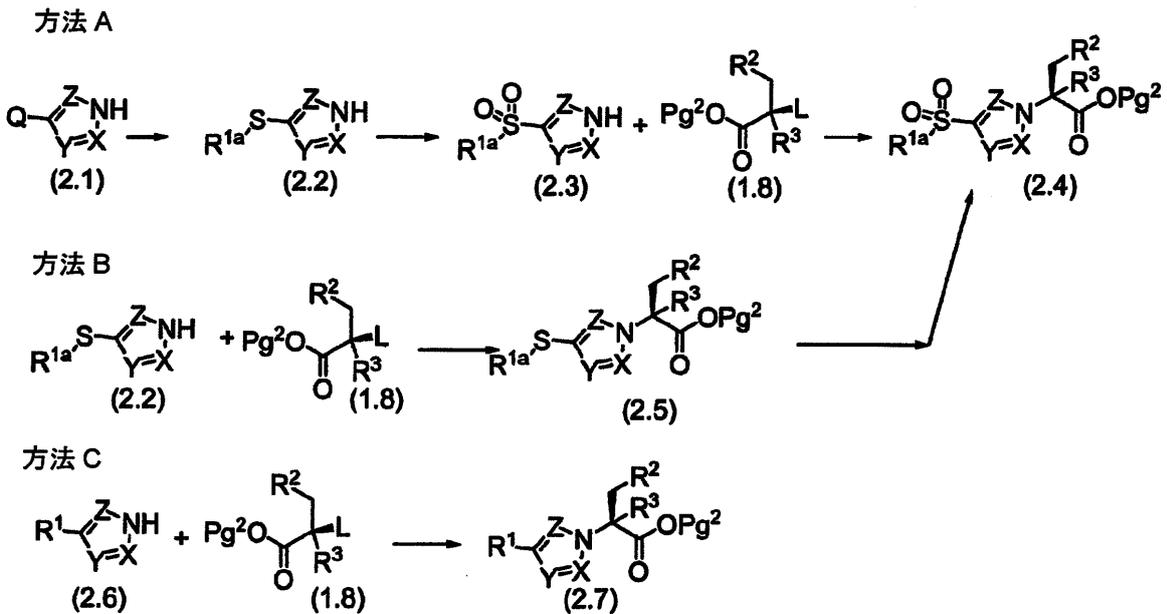
40

50

【 0 0 6 2 】

【 化 8 】

スキーム 2



10

20

【 0 0 6 3 】

スキーム 2 は、カルボキシ保護されたヘテロ置換 - エステル (2 . 4) および (2 . 7) の調製について記載している。

【 0 0 6 4 】

方法 A において、中間体 (2 . 3) は、市販のハロ置換複素環 (2 . 1) から、*t*-ブチルリチウムでの処理、続いてジアルキルジスルフィドとの反応によって取得することができる (Katritzky , Alan R.ら、*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (6), 1139 ~ 45, 1989)。得られたスルフィド (2 . 2) を、ペルオキソ-硫酸カリウム (Oxone (登録商標)、DuPont Specialty Chemicals (Deepwater, NJ)) または *m*-クロロ過安息香酸 (例えば、Bernotas, Ronaldら、*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14 (22), 5499 ~ 5502, 2004, Kristof, T. J.ら、*Tetrahedron*, 63, 36号, 8954 ~ 8961 (2007), Kulkarni, Surendraら、*Australian Journal of Chemistry*, 40 (8), 1415 ~ 25, 1987 を参照) 等の適切な酸化剤により、対応するスルホンに酸化することができる。中間体 (2 . 3) は、求核置換反応によって (2 . 4) に変換できる。求核置換反応は、キラル化合物において実施でき、キラル中心における立体化学の反転を伴う。求核試薬は、適切な中間体 (2 . 3) のヘキサメチルジシラジドリチウムでの処理およびその後のトリフレート - エステル (1 . 8) の添加によって生み出すことができ、それにより、カルボキシ保護された 2 - ヘテロ置換 - エステル (2 . 4) を生み出す。適切な pK_b を加えた他の適切な塩基および他のアルキル化剤 (例えばスルホン酸アルキル等) を利用してもよい (Effenberger , Franzら、*Liebigs Annalen der Chemie*, (2), 314 ~ 33, 1986, Terasaka, Tadashiら、*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13 (6), 1115 ~ 1118, 2003)。Q は、ハロゲン、好ましくは Br または I である。

30

40

【 0 0 6 5 】

例えば、4 - ブロモ - 1 H - イミダゾール (2 . 1) は、*t*-ブチルリチウムでの処理、続いてジアルキルジスルフィドとの反応により、4 - (アルキルチオ (alkyl t

50

h i o)) - 1 H - イミダゾール (2 . 2) に変換できる。中間体 (2 . 2) 中のスルフィド部分は、 CH_2Cl_2 等の不活性溶媒中における m - クロロ過安息香酸での処理により、対応するスルホン (2 . 3) に酸化することができる。次いで、メチル 3 - 置換 - 2 - (4 - (アルキルスルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノエート (2 . 4) を、(2 . 3) から、THF 等の不活性溶媒中におけるヘキサメチルジシラジドリチウムでの処理、続いてトリフレート - エステル (1 . 8) の添加により合成した。

【 0 0 6 6 】

さらに、化合物 (2 . 4) は、方法 B において示されている通りの反応シーケンスの反転によって調製できる。この事例において、スルフィド誘導体 (2 . 2) の (1 . 8) によるアルキル化 (a k y l a t i o n) が最初を実施され得、得られた中間体 (2 . 5) は所望のスルホン (2 . 4) に酸化され得る。例えば、4 - 置換 - 1 H - ピラゾール (2 . 2) は、4 - ブロモ - 1 H - ピラゾール (2 . 1) から、金属 - ハロゲン交換、続いて低温の THF 中のジアルキル - ジスルフィド (例えばジイソプロピルジスルフィド) での処理によって合成できる。4 - 置換 - 1 H - ピラゾール (2 . 2) をリチウムビス (トリメチルシリル) アミドで処理し、続いて活性化エステル (1 . 8) で処理して置換 - 2 - (4 - (チオアルキル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパノエート (2 . 5) を提供することができ、これをペルオキソー硫酸カリウム (Oxone (登録商標)、DuPont Specialty Chemicals、Deepwater、NJ、USA) でスルホンにさらに酸化させることができる。

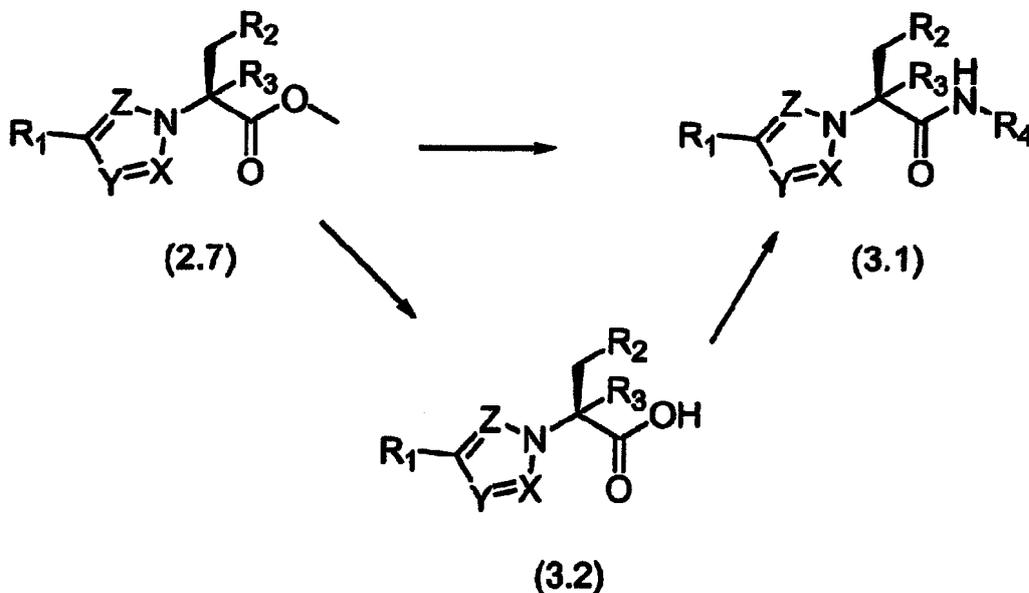
【 0 0 6 7 】

最後に、化合物 (2 . 7) は、市販の複素環 (heterocycles) (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール (Shanghai Sino fluoro Scientific Corporation、Shanghai、China) 等) から直接、本明細書において記載されている通りのアルキル化化学を使用して、方法 C において示されている通りに調製できる。

【 0 0 6 8 】

【 化 9 】

スキーム 3



【 0 0 6 9 】

アミド (3 . 1) への最終転換は、酸触媒アミド基転移反応によって達成できる。例えば、 - 複素環置換エステル (2 . 7、ここで、描写されている Pg^2 部分はメチルである) からアミド (3 . 1) への転換は、 AlMe_3 または AlMe_2Cl 等、非プロトン性酸とも称される適切なアミン (R^4NH_2) の存在下のルイス酸での処理によって実現

できる。例えば、Yadav, J. S. ら、Tet. Letters、48、24号、4169~4172(1977)を参照されたい。他の適切なルイス酸は、 Al_2O_3 、 TiO_2 、 $ZnCl_2$ 、 $SnCl_4$ 、 $TiCl_4$ 、 $FeCl_3$ 、 $AlMe_3$ 、 $AlMe_2Cl$ 等を包含する。

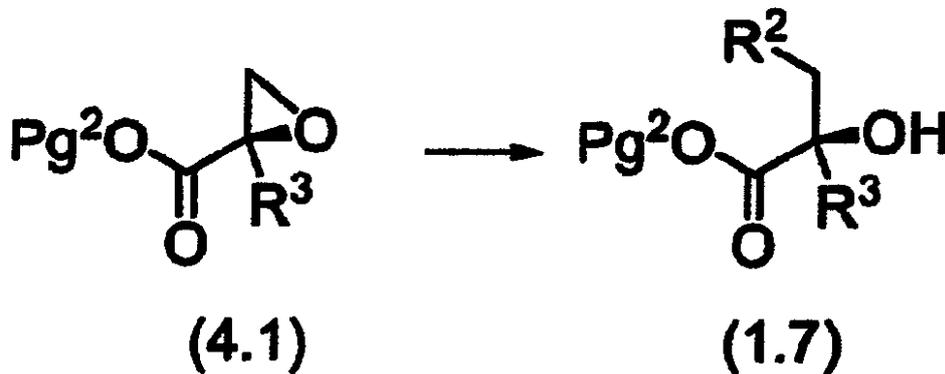
【0070】

代替として、この転換は、酸性または塩基性条件下におけるエステル(2.7)から対応するカルボン酸(3.2)へのエステル加水分解および適切なアミンとのカップリングにより、ピリドンアミド(すなわち、本発明の化合物)を生成することによって実現できる。エステルの加水分解は、塩基性または酸性条件下のいずれかで実施することができる。例えば、THFまたはジオキサン等の不活性有機溶媒の存在下におけるNaOH、KOHまたはLiOH水溶液は、塩基触媒加水分解に使用され得る。酸触媒加水分解には、有機溶媒の有無にかかわらず、水の存在下、HClが使用され得る。例えば、Puschl, A. ら、J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1、(21)、2757~2763(2001)を参照されたい。加水分解を触媒するために、他の適切な方法が使用され得る。式(2.4)の化合物は、同様の酸触媒アミド基転移反応、または最終スルホニル置換アミド転換のためのエステル加水分解を受け得ることに留意されたい。用語「カップリング試薬」は、1種または複数の特定化合物をカップリングまたは接合して単一の複合化合物を作製するための作用物質として一般に用いられる化学試薬を指す。適切なカップリング剤は、[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]、1,1'-チオカルボニルジミダゾール(thiocarbonyldimidazole)等を包含する。その上、酸(3.2)から酸塩化物への活性化、続いて適切なアミンの処理でも、化合物(3.1)が提供される。

【0071】

【化10】

スキーム4

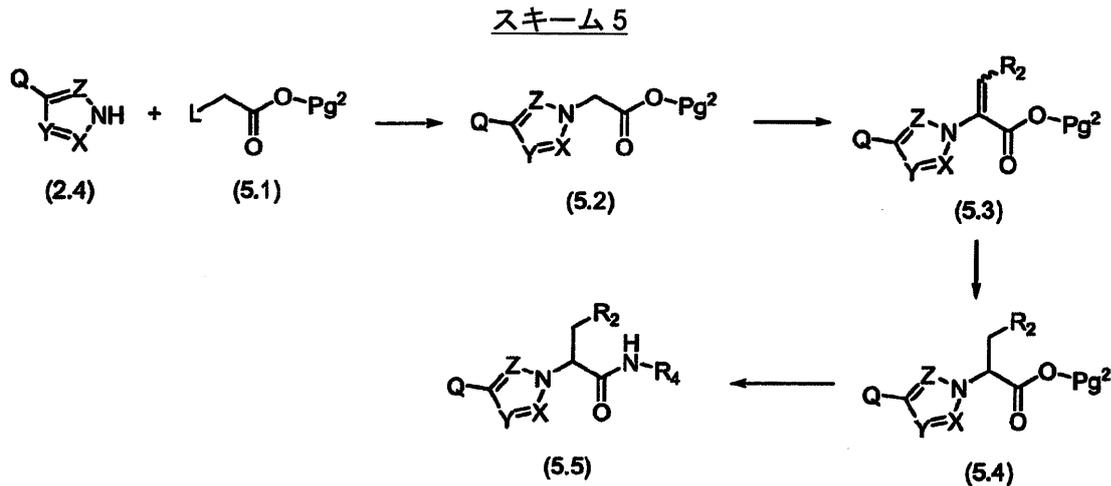


【0072】

スキーム4は、ヒドロキシ-エステル(1.7)の代替調製について記載している(Alam, M. ら、Tet. Asym., 8(17)、2949~2959、(1997))。THF中の $CuCl_2$ および $LiCl$ から調製した Li_2CuCl_4 を、THF中の冷グリニャール試薬溶液、例えば好ましい例においては臭化シクロペンチルマグネシウムに添加して、アルキルマグネシウム銅酸化物を形成することができる。(4.1)、例えばメチル(2R)-グリシデート、続いてクエンチ水溶液を添加すると、(1.7)が形成される。

【0073】

【化 1 1】



10

【0074】

スキーム 5 は、(5.5) のような化合物を合成するための別の経路について記載している。中間体 (5.2) は、複素環 (2.4) を水素化ナトリウム等の十分な強度の塩基と混合することによって形成された (2.4) のアニオンによる、(5.1) 上のプロミド等の脱離基の求核置き換えによって合成できる (Liu, Z. - C. ら、Tetrahedron, 2005, 61 (33)、7967 ~ 7973)。アルデヒドとのアルドール縮合により、ヒドロキシ中間体の脱水を介してアルケン (5.3) を形成することができる (Sawyer, J. S., J. Med. Chem., 2005, 48, 893 ~ 896)。この反応は、カリウム tert - ブトキシド等の塩基によって促進される。二重結合の還元により、(5.4) を形成することができる。これは、Pd / C、水素ガス、または水素ガス以外の水素源、例えばギ酸アンモニウムが Pd / C の存在下で使用される移動水素化を包含する方法により達成できる (Ranu, B. C. ら、J. Indian Chem. Soc., 1998, 75 (10 ~ 12)、690 ~ 694)。(5.5) の形成は、スキーム 3 において詳述されている通り、直接またはカルボン酸を介してのいずれかで達成できる。

20

30

【0075】

本発明の化合物は、それ自体が単離され使用され得るか、またはその薬学的に許容できる塩、水和物および/もしくは溶媒和物の形態で投与されてもよい。例えば、本発明の化合物を、当技術分野において周知の手順に従って、種々の有機および無機の酸および塩基に由来するそれらの薬学的に許容できる塩、アミノ酸の酸、有機および無機酸に由来する塩、ならびにアルカリおよびアルカリ土類金属に基づくカチオン塩に変換し、それらの形態で使用することは、十分本発明の範囲内である。

【0076】

本発明の化合物が遊離塩基形態を保有する場合、該化合物は、化合物の遊離塩基形態を、薬学的に許容できる無機または有機酸、例えば、ハロゲン化水素 (塩酸塩、臭化水素酸塩、フッ化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等)、他の鉱酸およびそれらの対応する塩 (硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等)、ならびにアルキルおよびモノアリアルスルホン酸塩 (monary sulfonates) (エタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩およびベンゼンスルホン酸塩等)、ならびに他の有機酸およびそれらの対応する塩 (脂肪族モノ - およびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸等) 等と反応させることにより、薬学的に許容できる酸付加塩として調製され得る。そのような塩は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、酢酸

40

50

塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等を含む。アルギン酸塩、グルコン酸塩、ガラクトロン酸塩等のアミノ酸の塩も企図されている。例えば、Berge S.M.ら、Pharmaceutical Salts、J. of Pharma. Sci.、66:1(1977)を参照されたい。

【0077】

塩基性窒素含有基を含む本発明の化合物は、ハロゲン化(C₁~C₄)アルキル、例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、塩化、臭化およびヨウ化エチル、塩化、臭化およびヨウ化イソプロピル、ならびに塩化、臭化およびヨウ化tert-ブチル、硫酸ジ-(C₁~C₄)アルキル、例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチルおよび硫酸ジアミル、ハロゲン化(C₁₀~C₁₈)アルキル、例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、塩化、臭化およびヨウ化ドデシル、塩化、臭化およびヨウ化ラウリル、塩化、臭化およびヨウ化ミリスチル、ならびに塩化、臭化およびヨウ化ステアリル、ならびに、ハロゲン化アリール(C₁~C₄)アルキル、例えば、塩化ベンジルおよび臭化フェネチル等の作用物質で四級化されていてよい。そのような塩は、本発明の水溶性および油溶性両方の化合物の調製を可能にする。

【0078】

本発明の化合物が遊離酸形態を保有する場合、薬学的に許容できる塩基付加塩は、化合物の遊離酸形態を、薬学的に許容できる有機または無機塩基と反応させることによって調製できる。塩基付加塩の非排他的な例は、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムおよび水酸化リチウムを含むアルカリ金属水酸化物、水酸化バリウムおよび水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、アルカリ金属アルコキッド、例えばカリウムエタノレートおよびナトリウムプロパノレート、ならびに、水酸化アンモニウム、ピペリジン、ジエタノールアミンおよびN-メチルグルタミン等の種々の有機塩基を含むがこれらに限定されない。本発明の化合物のアルミニウム塩も含まれる。本発明のさらなる塩基塩は、銅塩、第二鉄塩、第一鉄塩、リチウム塩、マグネシウム塩、第二マンガン塩、第一マンガン塩、カリウム塩、ナトリウム塩および亜鉛塩を含むがこれらに限定されない。有機塩基塩は、第一級、第二級および第三級アミン、自然発生的な置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミンおよびエチルアミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジシクロロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミンおよびグルコサミンの塩を含むがこれらに限定されない。例えば、Berge S.M.ら、Pharmaceutical Salts、J. of Pharma. Sci.、66:1(1977)を参照されたい。遊離酸形態は、典型的には、極性溶媒中における溶解性等の物理的特性において、それらのそれぞれの塩形態とは幾分異なるが、他の点では、塩は、本発明の目的のために、それらのそれぞれの遊離酸形態と同等であることを認識すべきである。

【0079】

塩形態はすべて、本発明の方法において有用な化合物の範囲内である。従来の濃縮または結晶化技術を用いて、塩を単離することができる。

【0080】

本発明の化合物および塩は、薬学的に許容できる溶媒との、水和物形態を含む溶媒和物を本質的に形成し得る。溶媒和物は、薬学的に許容できるその塩を含む式(1A)によって表される化合物と1個または複数の溶媒分子との分子複合体を指す。概して、水和物形態を含む溶媒和物形態は、非溶媒和形態と同等であり、本発明の範囲内に包括されることが意図されている。薬学分野において一般に使用される溶媒和物は、レシピ

10

20

30

40

50

エントに無害であることが既知であり、水、エタノール、メタノール、イソプロパノール、ジメチルスルホキシド (dimethyl sulfoxide) (DMSO)、酢酸エチル、酢酸またはエタノールアミン等を包含する。薬学的に許容できる溶媒が好ましいが、他の溶媒を使用してよく、次いで、薬学的に許容できる溶媒に置き換えて、ある特定の多形を獲得することができる。水和物は、溶媒分子が水である場合の複合体を指す。水和物を包含する溶媒和物は、本発明の化合物の組成物とみなされる。

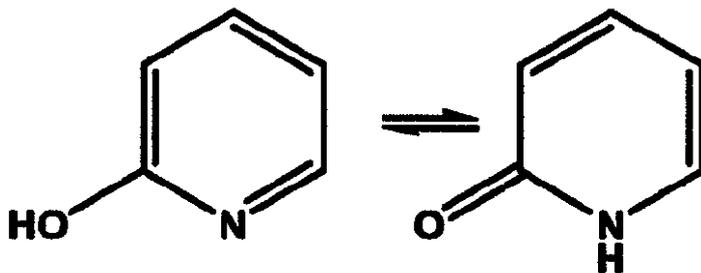
【0081】

本発明の中間体および化合物は、異なる互変異性形態で存在し得ることも考えられる。互変異性体は、相互交換可能な、すなわち、化学反応が、単結合と隣接する二重結合との切り換えに付随して起こるプロトンのホルマール移動 (例えば、エノール/ケト、アミド/イミド酸、およびアミン/イミン形態) をもたらす場合の、または以下で例証する通りの有機化合物を指す。

10

【0082】

【化12】



20

例えば、Katritzky, A. R. による、The Tautomerism of Heterocycles、Academic Press、New York (1976) を参照されたい。すべてのそのような互変異性形態は、本発明の範囲に内包される。

【0083】

本発明は、1個または複数の原子が、自然界において通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられているという事実を除き、式(1A)の化合物について列挙されているものと同一である同位体標識化合物も包含する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例は、²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、¹²³I、¹²⁵Iおよび³⁶Cl等、それぞれ水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素の同位体を包含する。前述の同位体および/または他の原子の他の同位体を含有する式(1A)の化合物は、本発明の範囲内である。

30

【0084】

本発明のある特定の同位体標識化合物、例えば、³Hおよび¹⁴C等の放射性同位体が組み込まれた同位体標識化合物は、薬物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち³H、および炭素-14、すなわち¹⁴C放射性同位体は、それらの調製の容易さおよび検出性によって特に好ましい。さらに、重水素、つまり²H等のより重い同位体による置換は、より優れた代謝安定性、例えばインピボ半減期の増大または必要投薬量の低減から生じるある特定の治療上の利点を生じさせることができ、それ故、いくつかの状況においては好ましいことがある。¹⁵O、¹³N、¹¹Cおよび¹⁸F等の陽電子放出同位体は、基質占有率を検査するための陽電子放出断層撮影 (PET) 研究に有用である。本発明の同位体標識化合物は、概して、非同位体標識試薬を容易に入手可能な同位体標識試薬で代用することにより、本明細書において開示されている手順を行うことによって調製できる。

40

【0085】

本発明の化合物は、グルコキナーゼの活性化によって媒介される疾患、状態および/または障害を治療するために有用であり、したがって、本発明の別の実施形態は、治療有効量の本発明の化合物または薬学的に許容できるその塩と、薬学的に許容できる添加剤、賦

50

形剤または担体とを含む医薬組成物である。本発明の化合物（その中で使用される組成物および過程を包含する）は、本明細書において記載されている治療用途用の薬剤の製造においても使用され得る。

【0086】

典型的な製剤は、本発明の化合物と、担体、賦形剤または添加剤とを混合することによって調製される。適切な担体、賦形剤および添加剤は、当業者に周知であり、糖質、ロウ、水溶性および/または膨潤性ポリマー等の材料、親水性または疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、水等を包含する。使用される特定の担体、賦形剤または添加剤は、本発明の化合物が適用される手段および目的によって決まることになる。溶媒は、概して、哺乳動物に投与するのに安全であると当業者に認識されている溶媒に基づいて選択される。概して、安全な溶媒は、水等の非毒性水性溶媒および水中で可溶性または混和性である他の非毒性溶媒である。適切な水性溶媒は、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば、PEG400、PEG300）等およびそれらの混合物を包含する。製剤は、1種または複数の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、着香剤、香味剤、および整った造形の薬物（すなわち、本発明の化合物またはその医薬組成物）を提供するため、または医薬生成物（すなわち薬剤）の製造を支援するための他の既知の添加物も包含し得る。

10

【0087】

製剤は、従来の溶解および混合手順を使用して調製できる。例えば、バルク薬物質（すなわち、本発明の化合物または該化合物の安定化形態（例えば、シクロデキストリン誘導体または他の既知の錯体形成剤との錯体））を、上記した添加剤の1つまたは複数の存在下、適切な溶媒に溶解する。本発明の化合物は、典型的には、医薬剤形に製剤化されて、容易に制御可能な投薬量の薬物を提供し、かつ整っていて扱い易い製品を患者に届ける。

20

【0088】

塗布用の医薬組成物（または製剤）は、薬物を投与するために使用される方法に応じて多様な手法で包装され得る。概して、散布用の物品は、その中に医薬製剤を適切な形態で堆積させた容器を包含する。適切な容器は、当業者に周知であり、ボトル（プラスチックおよびガラス）、小袋、アンプル、ポリ袋、金属シリンダー等の材料を包含する。容器は、包装の内容物への不用意なアクセスを防止するための不正開封防止構築物も包含し得る。加えて容器には、容器の内容物を記載したラベルがその上に貼り付けてある。ラベルは、適切な警告も包含し得る。

30

【0089】

本発明は、哺乳動物において、グルコキナーゼの活性化によって媒介される疾患、状態および/または障害を治療する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物、または有効量の本発明の化合物と薬学的に許容できる添加剤、賦形剤もしくは担体とを含む医薬組成物を投与するステップを包含する方法をさらに提供する。該方法は、摂食障害（例えば、むちゃ食い障害、拒食症、過食症、体重の喪失または制御、および肥満）、トランスジェニックマウスの骨格筋におけるグルコキナーゼ発現による肥満およびインスリン抵抗性の予防（Otaegui, P. J. ら、The FASEB Journal、17、2097~2099（2003））、ならびにII型糖尿病、インスリン抵抗性症候群、インスリン抵抗性および高血糖（Poitout, V. ら、「An integrated view of β -cell dysfunction in type-II diabetes」、Annul. Rev. Medicine、47、69~83（1996））を包含する、グルコキナーゼの活性化から利益を得る疾患、状態および/または障害を治療するために特に有用である。

40

【0090】

本発明の一態様は、II型糖尿病の治療、II型糖尿病、代謝症候群（シンドロームX、つまり高血中グルコース、高血圧、肥満、HDLコレステロールの減少および高トリグリセリドの組合せ）、高血糖、耐糖能異常（インスリン抵抗性に関連する血糖代謝異常の

50

前糖尿病状態)、糖尿(腎臓によるグルコースの排泄を原因とする浸透圧利尿の異常状態)、白内障、糖尿病性神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、肥満、肥満により悪化した状態、高血圧、脂質異常症、高インスリン血症(代謝症候群およびN I D D Mに多くの場合関連する過剰な循環血中インスリン)、および糖尿病性黄斑浮腫における疾患の進行の治療である。治療される好ましい疾患、障害または状態は、I I型糖尿病、高血糖および血中グルコースの低減である。最も好ましいのは、I I型糖尿病である。

【0091】

糖尿病は、概して、低レベルのホルモンインスリン、または補えないほど不十分なレベルのインスリン分泌と相まったインスリンの影響に対する異常な抵抗性のいずれかから生じる代謝障害および不適切に高い血中グルコース(高血糖)を特徴とする症候群として定義される。糖尿病は、概して、3つの主要形態:(1)I型、(2)I I型および(3)妊娠性糖尿病として特徴付けられる。I型糖尿病は、通常、膵臓β細胞の自己免疫破壊を原因とする。I I型糖尿病は、標的組織におけるインスリン抵抗性を特徴とする。これは、異常に大量のインスリンの必要性を引き起こし、β細胞がこの要求量を満たせない場合、糖尿病が発病する。妊娠性糖尿病は、インスリン抵抗性が関与するという点でI I型糖尿病と同様であり、妊娠のホルモンは、この状態を遺伝的に発病しやすい女性においてインスリン抵抗性を引き起こし得、典型的には、出産とともに消散する。しかしながら、I型およびI I型は慢性状態である。膵臓によってインスリンが分泌されない1型糖尿病は、インスリンで直接治療可能であるが、食事および他の生活様式の調整は疾患管理の一部である。I I型糖尿病には、食習慣および医薬生成物(例えば薬剤)の組合せ、ならびに高頻度でインスリン補充によって対処することができる。糖尿病は、多くの合併症を引き起こし得る。急性合併症は、低血糖、高血糖、ケトアシドーシスまたは非ケトン性高浸透圧性昏睡を包含する。重篤な長期合併症は、心臓血管疾患、腎不全、網膜損傷、血液循環の減少、神経損傷および高血圧を包含するがこれらに限定されない。

【0092】

本発明のまた別の態様は、代謝症候群等の糖尿病関連障害の治療である。代謝症候群は、脂質異常症、高血圧、インスリン抵抗性、冠動脈疾患、肥満および心不全等の疾患、状態または障害を包含する。代謝症候群についてのより詳細な情報は、例えば、Zimmet, P. Z.ら、「The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth - Where Does the International Diabetes Federation Stand?」、Diabetes & Endocrinology、7(2)、(2005)、およびAlberti, K. G.ら、「The Metabolic Syndrome - A New Worldwide Definition」、Lancet、366、1059~62(2005)を参照されたい。好ましくは、本発明の化合物の投与は、薬物を含有しないビヒクル対照と比較して、血漿レプチン、C反応性タンパク質(CRP)および/またはコレステロールの低下等の少なくとも1つの心臓血管疾患危険因子における統計的に有意な($p < 0.05$)低減を提供する。本発明の化合物の投与は、グルコース血清レベルにおける統計的に有意な($p < 0.05$)低減も提供し得る。

【0093】

約100kgの体重を有する正常な成人では、典型的には体重1キログラムにつき約0.001mg~約10mg、好ましくは約0.01mg/kg~約5.0mg/kg、より好ましくは約0.01mg/kg~約1mg/kgの範囲の投薬量で十分である。しかしながら、治療されている対象の年齢および重量、意図されている投与経路、投与されている特定の化合物等に応じて、一般的な投薬量範囲における若干の変動性が必要となり得る。特定の患者のための投薬量範囲および最適投薬量の決定は、本開示の利益を有する当業者の能力内に十分入るものである。本発明の化合物は、持続放出、制御放出および遅延放出製剤中に使用され得、これらの形態も当業者に周知であることにも留意されたい。

【0094】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、本明細書において記載されている疾患、状態および/または障害の治療用の他の医薬品と併せて使用してもよい。したがって、本発明の化合物を他の医薬品と組み合わせて投与するステップを包含する治療方法も提供される。本発明の化合物と組み合わせて使用され得る適切な医薬品は、抗肥満剤（食欲抑制剤を包含する）、抗糖尿病剤、抗高血糖剤、脂質低下剤および抗高血圧剤を包含する。

【0095】

適切な抗肥満剤は、カンナビノイド-1 (CB-1) アンタゴニスト (リモナバン等)、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ-1 (11 β -HSD 1型) 阻害剤、ステアロイル-CoA デサチュラーゼ-1 (SCD-1) 阻害剤、MCR-4 アゴニスト、コレシストキニン-A (CCK-A) アゴニスト、モノアミン再取り込み阻害剤 (シブトラミン等)、交感神経様作用剤、 α_3 アドレナリンアゴニスト、ドーパミンアゴニスト (プロモクリプチン等)、メラニン細胞刺激ホルモン類似体、5HT_{2c} アゴニスト、メラニン凝集ホルモンアンタゴニスト、レプチン (OBタンパク質)、レプチン類似体、レプチンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、リパーゼ阻害剤 (テトラヒドロリプスタチン、すなわちオルリスタット等)、食欲低下剤 (ボンベシニアゴニスト等)、ニューロペプチド-Y アンタゴニスト (例えばNPY Y5 アンタゴニスト)、PYY₃₋₃₆ (その類似体を包含する)、甲状腺ホルモン様剤、デヒドロエピアンドロステロンまたはその類似体、グルココルチコイドアゴニストまたはアンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、毛様体神経栄養因子 (Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY および Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH から入手可能な Axokine (商標) 等)、ヒトアグーチ関連タンパク質 (AGRP) 阻害剤、グレリンアンタゴニスト、ヒスタミン3 アンタゴニストまたは逆アゴニスト、ニューロメジンU アゴニスト、MTP/ApoB 阻害剤 (例えば、ジルロタピド等の腸選択的MTP 阻害剤)、オピオイドアンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト等を包含する。

【0096】

本発明の併用態様において使用するための好ましい抗肥満剤は、CB-1 アンタゴニスト (例えば、リモナバン、タラナバン、スリナバン、オテナバン (otenabant)、SLV319 (CAS 番号 464213-10-3) および AVE1625 (CAS 番号 358970-97-5))、腸選択的MTP 阻害剤 (例えば、ジルロタピド、ミトラタピドおよびインプリタピド、R56918 (CAS 番号 403987) および CAS 番号 913541-47-6)、CCKa アゴニスト (例えば、PCT 公開第 WO2005/116034 号または米国公開第 2005-0267100A1 号において記載されている N-ベンジル-2-[4-(1H-インドール-3-イルメチル)-5-オキソ-1-フェニル-4,5-ジヒドロ-2,3,6,10b-テトラアザ-ベンゾ[e]アズレン-6-イル]-N-イソプロピル-アセトアミド)、5HT_{2c} アゴニスト (例えばロルカセリン)、MCR4 アゴニスト (例えばUS6,818,658 において記載されている化合物)、リパーゼ阻害剤 (例えばセチリスタット)、PYY₃₋₃₆ (本明細書において使用される場合、「PYY₃₋₃₆」は、ペグ化 PYY₃₋₃₆、例えば、米国公開第 2006/0178501 号において記載されているもの等の類似体を包含する)、オピオイドアンタゴニスト (例えばナルトレキソン)、オレオイル-エストロン (CAS 番号 180003-17-2)、オビネピチド (obinipitide) (TM30338)、プラムリンチド (Symlin (登録商標))、テソフェンシン (NS2330)、レプチン、リラグルチド、プロモクリプチン、オルリスタット、エキセナチド (Byetta (登録商標))、AOD-9604 (CAS 番号 221231-10-3) およびシブトラミンを包含する。好ましくは、本発明の化合物および併用療法は、運動および健康的な食習慣と併せて適用される。

【0097】

適切な抗糖尿病剤は、アセチル-CoA カルボキシラーゼ-2 (ACC-2) 阻害剤、ホスホジエステラーゼ (PDE) -10 阻害剤、ジアシルグリセロールアシルトランスフ

10

20

30

40

50

エラーゼ (D G A T) 1 または 2 阻害剤、スルホニル尿素 (例えば、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、ダイアピネス、グリベンクラミド、グリピジド、グリブリド、グリメピリド、グリクラジド、グリペンチド、グリキドン、グリソラミド、トラザミドおよびトルブタミド)、メグリチニド、 α -アミラーゼ阻害剤 (例えば、テンダミスタット、トレスタチンおよび A L - 3 6 8 8)、 α -グルコシド (g l u c o s i d e) ヒドロラーゼ阻害剤 (例えば、アカルボース)、 β -グルコシダーゼ阻害剤 (例えば、アジポシン、カミグリボース、エミグリテート、ミグリトール、ボグリボース、プラディマイシン - Q およびサルボスタチン)、P P A R アゴニスト (例えば、パラグリタゾン、シグリタゾン、ダルグリタゾン、エングリタゾン、イサグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンおよびトログリタゾン)、P P A R / アゴニスト (例えば、C L X - 0 9 4 0、G W - 1 5 3 6、G W - 1 9 2 9、G W - 2 4 3 3、K R P - 2 9 7、L - 7 9 6 4 4 9、L R - 9 0、M K - 0 7 6 7 および S B - 2 1 9 9 9 4)、ピグアニド (例えばメトホルミン)、グルカゴン様ペプチド 1 (G L P - 1) アゴニスト (例えば、エキセンディン - 3 およびエキセンディン - 4)、タンパク質チロシンホスファターゼ - 1 B (P T P - 1 B) 阻害剤 (例えば、トロズスクエミン、ヒルチオサル抽出物、および Z h a n g , S . ら、D r u g D i s c o v e r y T o d a y , 1 2 (9 / 1 0) , 3 7 3 ~ 3 8 1 (2 0 0 7) によって開示されている化合物)、S I R T - 1 阻害剤 (例えばレスベラトロール (r e s e r v a t r o l))、ジペプチジルペプチダーゼ (p e p t i d e a s e) I V (D P P - I V) 阻害剤 (例えば、シタグリブチン、ビルダグリブチン、アログリブチンおよびサクサグリブチン)、インスリン分泌促進物質 (s e c r e a t a g o g u e)、脂肪酸酸化阻害剤、A 2 アンタゴニスト、c - j u n アミノ末端キナーゼ (J N K) 阻害剤、インスリン、インスリン模倣物質、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、V P A C 2 受容体アゴニストおよびグルコキナーゼ活性化因子を包含する。好ましい抗糖尿病剤は、メトホルミンおよび D P P - I V 阻害剤 (例えば、シタグリブチン、ビルダグリブチン、アログリブチンおよびサクサグリブチン) である。

【 0 0 9 8 】

適切な抗高血糖剤は、アルファ - グルコシダーゼ阻害剤 (すなわちアカルボース)、ピグアニド、インスリン、インスリン分泌促進物質 (すなわちスルホンウレア (s u l f o n u r e a s) (すなわち、グリクラジド、グリメピリド、グリブリド) および非スルホニルウレア (すなわち、ナテグリニドおよびレパグリニド))、チアゾリジンジオン (すなわち、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン) 等を包含するがこれらに限定されない。

【 0 0 9 9 】

適切な脂質低下剤は、H M G C o A レダクターゼ阻害剤、フィブレート、ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質阻害剤、コレステロール転送タンパク質阻害剤、アシル転送タンパク質阻害剤、低密度脂質抗酸化剤等を包含するがこれらに限定されない。

【 0 1 0 0 】

適切な抗高血圧剤は、利尿薬、アドレナリンベータアンタゴニスト、アドレナリンアルファアンタゴニスト、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、カルシウムチャンネル遮断薬、神経節遮断薬、血管拡張剤等を包含するがこれらに限定されない。

【 0 1 0 1 】

本発明の方法によれば、本発明の化合物および少なくとも 1 種の他の医薬品と一緒に投与される場合、そのような投与は、時間内に順次であってよく、または同時であってよく、同時法が概して好ましい。順次投与について、本発明の化合物および追加の医薬品は、任意の順序で投与され得る。そのような投与は経口であるのが概して好ましい。そのような投与は経口かつ同時であるのが特に好ましい。本発明の化合物および追加の医薬品が順次に投与される場合、それぞれの投与は、同じ方法、または異なる方法、例えば、錠剤およびシロップ剤もしくはカプセル剤および非経口注射剤もしくは注入剤によるものであってよい。投与および投薬は、処方医師によって決定されることになる。

【 0 1 0 2 】

これらの化合物を調製するのに使用される出発材料および試薬は、A l d r i c h C

10

20

30

40

50

hemical Company (Milwaukee, WI)、Bachem (Torrance, CA)、Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)、Acros Organics (Geel, Belgium)もしくはLancaster Synthesis Ltd. (Morecambe, United Kingdom)等の商業的供給業者から入手可能であるか、または当業者に周知の方法により、FieserおよびFieser著、Reagents for Organic Synthesis、1~17巻、John Wiley and Sons、New York、NY (1991)、Rodd's Chemistry of Carbon compounds、1~5巻および付録、Elsevier Science Publishers (1989)、Organic Reactions、1~40巻、John Wiley and Sons、New York、NY (1991)、March J.、Advanced Organic Chemistry、第4版、John Wiley and Sons、New York、NY、ならびにLarock、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers、New York (1989)等の標準的な参考文献において記載されている手順に準じて調製できるかのいずれかである。無水テトラヒドロフラン (THF)、塩化メチレン (CH_2Cl_2) およびN,N-ジメチルホルムアミドは、Aldrichからシュアシールボトル入りのものを購入し、そのまま使用することができる。溶媒は、別段の指示がない限り、当業者に既知の標準的な方法を使用して精製してよい。さらに、出発材料は、商業的供給業者から取得し、別段の指示がない限り、さらに精製することなく使用した。

【0103】

以下で説明する反応は、概して、アルゴンもしくは窒素の陽圧下でまたは乾燥管を用い、(別段の定めがない限り)周囲温度にて、無水溶媒中で行い、反応フラスコには、シリンジを介して基質および試薬を導入するためのゴム隔膜を取り付けた。ガラス製品は、オープン乾燥および/または加熱乾燥させた。分析用薄層クロマトグラフィー (TLC) は、ガラス裏打ちシリカゲル60F254プレコートプレート (Merck Art 5719) を使用して実施し、適切な溶媒比 (v/v) で溶離した。反応をTLCまたはLCMSによってアッセイし、出発材料の消費によって判断される通りに終了した。TLCプレートの可視化はUV光 (254 nm波長) または適切なTLC可視化溶媒を用いて行い、熱で活性化させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー (Stillら、J. Org. Chem.、43、2923 (1978)) は、シリカゲル60 (Merck Art 9385)、またはBiotageもしくはISCO精製システム等の種々のMPLCシステムを使用して実施した。

【0104】

当業者に既知である分離および精製の従来の方法および/または技術を使用して、本発明の化合物およびそれに関連する種々の中間体を単離することができる。そのような技術は、当業者に周知となり、例えば、あらゆる種類のクロマトグラフィー (高圧液体クロマトグラフィー (HPLC)、シリカゲル等の一般的な吸着剤を使用するカラムクロマトグラフィー、および薄層クロマトグラフィー (TLC))、再結晶および差分 (すなわち、液液) 抽出技術を包含し得る。Biotage材料は、Biotage AB (Charlottesville, VA) から購入した。

【0105】

以下の実施例における化合物構造は、下記の方法の1つまたは複数によって確認した：プロトン磁気共鳴分光、質量分析および微量元素分析。プロトン磁気共鳴 (^1H NMR) スペクトルは、300または400メガヘルツ (MHz) の電界強度で動作するBrukerまたはVarian分光計を使用して決定した。化学シフトは、内部テトラメチルシラン標準から低磁場の100万分の1 (PPM、) で報告される。代替として、 ^1H NMRスペクトルは、次のような重水素化溶媒中の残留プロトンからのシグナルを参照した： $\text{CDCl}_3 = 7.25 \text{ ppm}$ 、 $\text{DMSO}-d_6 = 2.49 \text{ ppm}$ 、 $\text{C}_6\text{D}_6 = 7.$

16 ppm、 $CD_3OD = 3.30$ ppm。質量スペクトル (MS) データは、Agilent 質量分析計または Waters マイクロ質量分析計を使用し、大気圧化学または電子スプレーイオン化によって取得した。方法：クロマトグラフィーとともにアクイティ UPLC を Waters BEH C18 カラム (2.1×30 mm、 $1.75 \mu m$) 上で 60 にて実施した。移動相は、アセトニトリル (0.05% トリフルオロ酢酸を含有) と水 (5~95%) との二成分勾配とした。微量元素分析は、Atlantic Micro Lab Inc. によって実施され、理論値の $\pm 0.4\%$ 以内と定められた元素についての結果を得た。

【0106】

本発明の実施形態を下記の実施例によって例証する。しかしながら、本発明の実施形態は、それらの他の変形形態が当業者に既知である、または本開示を考慮して明らかであるため、これらの実施例の具体的詳細に限定されないことを理解されたい。

10

【0107】

上記で列挙した米国特許および刊行物はすべて、参照により本明細書に組み込まれる。

【0108】

主要な中間体の調製

下記の間体は、処理条件のより詳細な記述を提供するものである。しかしながら、本発明は、本明細書において完全に記述され、請求項において列挙されている通り、下記のスキームまたは調製モードの詳細によって限定されることを意図されないことを理解されたい。下記の間体において、Boc は 1-tert-ブチルオキシカルボニルを指し、Tf はトリフレートを指す。

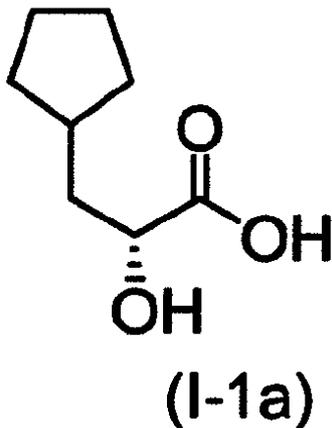
20

【0109】

中間体：(R) - メチル 3 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシプロパン酸 (I - 1 a)

【0110】

【化13】



30

0 の (R) - 2 - アミノ - 3 - シクロペンチルプロパン酸 (5.0 グラム、Chem - Impex International, Inc., Wood Dale, IL) および $1 M H_2SO_4$ (45.1 mL) の攪拌溶液に、 H_2O (15.6 mL) 中の $NaNO_2$ (3.12 g) の溶液を 10 分間かけて滴下添加した。反応混合物を、0 で 3 時間、次いで室温で 2 時間攪拌した。次いで、溶液をジエチルエーテルで抽出した (3 回)。合わせた有機抽出物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、2.36 g の (I - 1 a) を生じさせた。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 4.26-4.28 (1 H), 1.99-2.07 (1H), 1.76-1.81 (4 H), 1.60-1.62 (4 H), 1.12-1.16 (2H); LCMS: $C_8H_{14}O_3$ m/z 157.1 (M-H) $^-$.

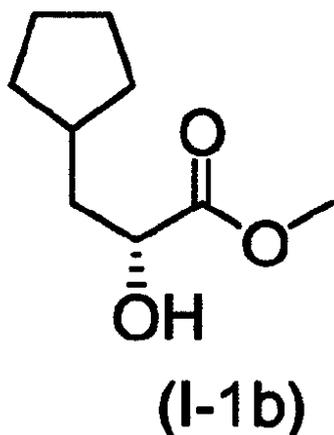
40

【0111】

中間体：(R) - メチル 3 - シクロペンチル - 2 - ヒドロキシプロパノエート (I - 1 b)

50

)
 【0112】
 【化14】



10

室温の無水メタノール(15 mL)中の2.36 gの(I-1a)の攪拌溶液に、 SOCl_2 (1.64 mL)を添加した。得られた混合物を2時間加熱還流した。次いでこれを冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチルと飽和 NaHCO_3 水溶液とに分配した。二相混合物を分離し、水性分を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘプタン/酢酸エチル)によって精製して、1.5 gの(I-1b)を透明油として生じさせた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.15-4.20 (1 H), 3.77 (3H), 2.62-2.63 (1 H), 1.97-2.05 (1 H), 1.49-1.86 (8 H), 1.06-1.17 (2 H); LCMS: $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ m/z 171.6 (M)⁺.

20

【0113】

中間体(I-1b)は、代替として、以下に記載する方法によって調製できる。

【0114】

Li_2CuCl_4 の0.2 M溶液を、次のように調製した。無水 CuCl_2 (26.9 g、200 mmol)および無水 LiCl (17.0 g、400 mmol)をTHF(1000 mL)に溶解した。固体を完全に溶解するために、混合物を穏やかに加熱する必要があった。冷却後、溶液は使用できるようになる。

30

【0115】

Li_2CuCl_4 の溶液(THF中0.2 M、125 mL、25.0 mmol)を、臭化シクロペンチルマグネシウム(ジエチルエーテル中2 M、135 mL、270 mmol、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI)およびTHF(500 mL)の懸濁液に-50 で2~3分間かけてゆっくり添加した。次いで、淡灰色/褐色懸濁液を30分間かけて-10 にゆっくり加温し、この時まで暗灰色に発色した。混合物を-78 に再冷却し、(R)-メチルオキシラン-2-カルボキシレート(25.0 g、245 mmol、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI)をシリンジにより90秒間かけて未希釈で添加した。次いで、反応物を-78 で20分間攪拌した後、氷浴を除去し、30分間かけて約-50 に加温した。次いで、飽和 NH_4Cl (水溶液、700 mL)を添加し、混合物を30分間攪拌した。有機層を収集し、水層をジエチルエーテル(2 x 250 mL)で抽出した。合わせた有機物を飽和 NH_4Cl (水溶液、350 mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させた。粗残留物の蒸留(0.8ミリバールで68~70)により、65~70%の(I-1b)を淡黄色油として産出した。少量の揮発性の低い材料が蒸留釜内に残っていた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): 4.17 (1 H), 3.76 (3 H), 2.67 (1 H), 2.01

40

50

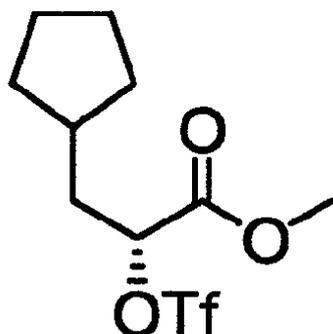
(1 H), 1.48-1.88 (8 H), 1.11 (2 H).

【0116】

中間体：(R)-メチル3-シクロペンチル-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)プロパノエート(I-1c)

【0117】

【化15】



(I-1c)

10

中間体(I-1b)(6.37g、37.0mmol)を乾燥ジクロロメタン(260mL)に溶解し、窒素下、氷浴中で撹拌した。2,6-ルチジン(9.0mL、77mmol)を添加した。乾燥ジクロロメタン(75mL)中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物(11mL、65mmol)を滴下添加した。反応物を氷浴中で60分間撹拌し、減圧下で濃縮し、1N HClおよびメチルト-ブチルエーテルに溶かした。水層を分離し、有機層を追加の1N HClで洗浄して、すべてのルチジンの除去を確実にした。次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させて(I-1c)(11.3g、37mmol、100%)を生じさせ、これをさらに精製することなく直ちに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

20

5.10 - 5.14 (1 H), 3.82 (3 H), 2.02 - 2.12

(1 H), 1.79 - 1.98 (4 H), 1.51 - 1.66 (4 H), 1.08 - 1.18 (2 H).

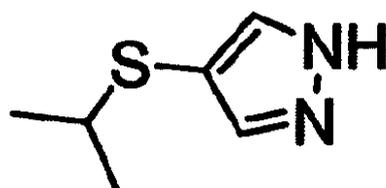
30

【0118】

中間体：4-(イソプロピルチオ)-1H-ピラゾール(I-2a)

【0119】

【化16】



(I-2a)

40

0、窒素下のTHF中の4-ブロモ-1H-ピラゾール(2.49g、16.9mmol、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI)の撹拌溶液に、n-ブチルリチウム(34.9mL、ヘキサン中1.6M)を滴下添加した。反応混合物を室温にゆっくり加温し、1時間撹拌した。次いでこれを0に冷却し、ジイソプロピルジスルフィド(2.70mL、16.9mmol)を滴下添加し、撹拌を同じ温度で2時間続けた。反応混合物を、100mLの酢酸エチルおよび50mLの氷水の二相混合物に注ぎ入れた。混合物のpHを約6に調整し、有機分を分離し、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下

50

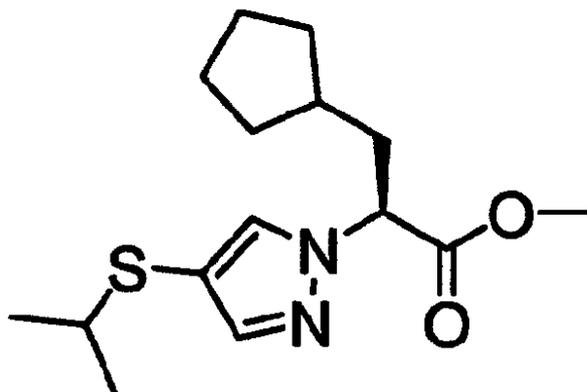
で濃縮して、1.88 gの(I-2a)を生じさせた。

【0120】

中間体：(S)-メチル3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルチオ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(I-3a)

【0121】

【化17】



(I-3a)

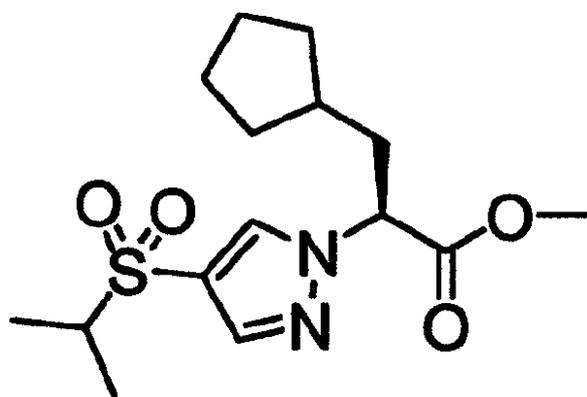
窒素下、9 mLの無水THF中の124 mgの(I-2a)の攪拌溶液に、リチウムピ
ス(トリメチルシリル)アミドの溶液(0.784 mL、ヘキサン中1 M)を添加した。
45分後、中間体(I-1c)の溶液(6 mLの無水THF中265 mg)を滴下添加し
、攪拌を室温で2時間続けた。次いでこれを飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、酢酸エ
チルで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得ら
れた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ(silica)ゲル、ヘプタン中0
~100%酢酸エチル)によって精製して、(I-3a)を生じさせた。m/z 297.1 (M+H)
⁺。

【0122】

中間体：(S)-メチル3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-
1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(I-4a1)

【0123】

【化18】



(I-4a1)

0 の5 mLのジクロロメタン中の0.157 gの(I-3a)の攪拌溶液に、トリフ
ルオロ酢酸(0.041 mL)、続いてm-クロロ過安息香酸(0.229 g)を添加し
た。30分後、氷浴を除去し、反応物を室温でもう30分間攪拌した後、酢酸エチルと飽
和NaHCO₃水溶液とに分配した。水性分を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物をM

10

20

30

40

50

g SO₄ で乾燥させた。次いでこれを濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘプタン中 0 ~ 100 % 酢酸エチル）によって精製して、0.167 g の (I-4a1) を白色固体として生じさせた。m/z 329.2 (M+H)⁺.

【0124】

中間体 (S) - メチル 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパノエート (I-4a2) (m/z 301.2 (M+H)⁺) および (S) - メチル 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (エチルスルホニル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) プロパノエート (I-4a3) (m/z 315.4 (M+H)⁺) は、中間体 (I-4a1) の合成について記載したのと類似の方式で、4 - ブロモ - 1H - ピラゾールから、適切な出発材料（例えば、それぞれジメチルジスルフィドまたはジエチルジスルフィドを使用して調製した。

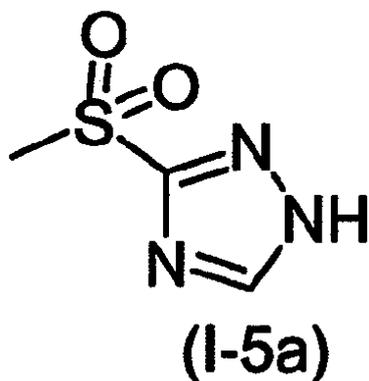
10

【0125】

中間体：3 - (メチルスルホニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール (I-5a)

【0126】

【化19】



20

THF (20 mL) および水 (20 mL) 中の 3 - メチルチオ - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール (1.00 g、Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC) の攪拌溶液に、ペルオキソー硫酸カリウム (Oxone (登録商標)、DuPont Specialty Chemicals, Deepwater, NJ, USA) (10.7 g) を添加した。室温で1日間攪拌後、反応混合物を濾過し、濾過ケーキをTHFで洗浄した。濾液を水と酢酸エチルとに分配し、二重層を分離し、水性分を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、酢酸エチル/メタノール、0 ~ 10 %）によって精製して、0.496 g の (I-5a) を白色固体として生じさせた。m/z 148.1 (M+H)⁺.

30

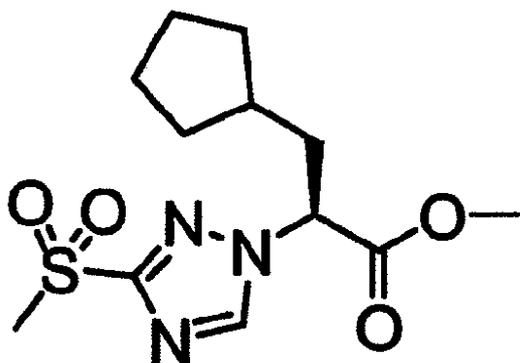
【0127】

中間体：(S) - メチル 3 - シクロペンチル - 2 - (3 - (メチルスルホニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパノエート (I-5b)

40

【0128】

【化20】



(I-5b)

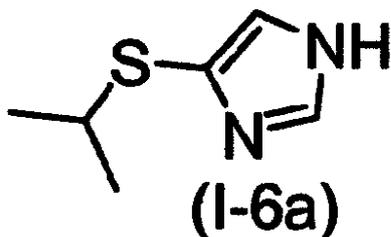
窒素下、無水THF（4 mL）中の42.7 mgの（I-5a）の攪拌溶液に、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（0.261 mL、THF中1 M）を添加した。30分間攪拌後、無水THF（10 mL）中の中間体（I-1c）（88.3 mg）の溶液を滴下添加した。1時間後、反応物を水でクエンチし、ブラインを添加し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー（40 + M、75 : 25、60 : 40、50 : 50、0 : 100 ヘプタン : 酢酸エチル）によって精製して、0.0447 gの（I-5b）を透明油として得た。m/z 302.2 (M+H)⁺

【0129】

中間体：4 - (イソプロピルチオ) - 1H - イミダゾール (I-6a)

【0130】

【化21】



(I-6a)

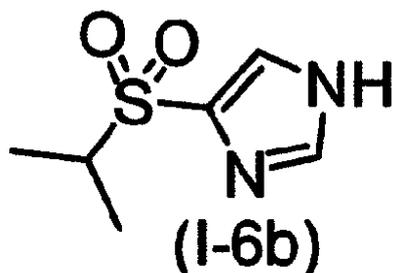
オープン乾燥させた500 mLの3口丸底フラスコ内、-78 の100 mLの無水THF中の4 - ブロモ - 1H - イミダゾール（5.0 g、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI）の攪拌溶液に、t - ブチル - リチウム（48.0 mL、ペンタン中1.7 M）を、滴下漏斗により45分間かけて滴下添加した。完全添加後、混合物を約10 ~ 15 に2時間加温し、次いでこれを - 78 に冷却し、30 mLのTHF中のジイソプロピルジスルフィド（6.78 mL）の冷（-78）溶液をカニューレによって添加した。浴を加温しながら、反応物を16時間攪拌した。淡黄色溶液を飽和NH₄Clによってクエンチし、続いて10% HClで中和した。層を分離し、水性物をTHFで3回抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー（40 + M、100 : 0、95 : 5、90 : 10 酢酸エチル / メタノール）によって精製して、3.3767 gの（I-6a）を生じさせた。m/z 143.0 (M+H)⁺。

【0131】

中間体：4 - (イソプロピルスルホニル) - 1H - イミダゾール (I-6b)

【0132】

【化22】



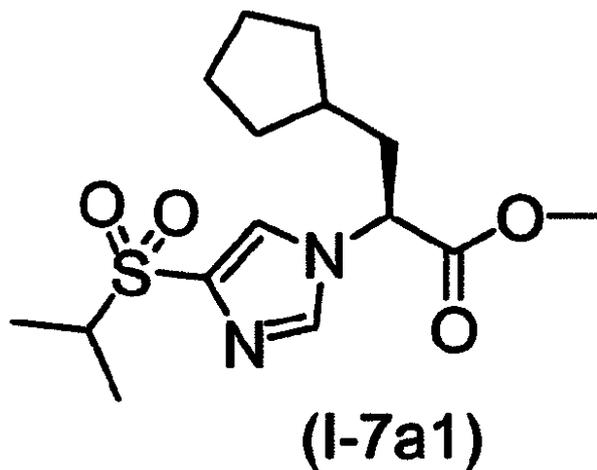
0 のジクロロメタン (14 mL) 中の 1.00 g の (I-6a) の攪拌溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.54 mL) を添加し、続いて m-クロロ過安息香酸 (6.07 g) を小分けにして添加した。追加で 10 mL のジクロロメタンを混合物に添加し、攪拌を続けた。20 分後、氷浴を除去し、反応物を室温でもう 30 分間攪拌した後、1 当量の 1 N NaOH (7.03 mL) を添加した。混合物を濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル/ヘプタン 0~10%) によって精製して、1.19 g の (I-6b) を生じさせた。m/z 175.1(M+H)⁺.

【0133】

中間体：(S)-メチル 3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート (I-7a1)

【0134】

【化23】



窒素下、無水 THF (4 mL) 中の 50 mg の (I-6a) の攪拌溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (0.260 mL、THF 中 1 M) を添加した。30 分間攪拌後、中間体 (I-1c) の溶液 (3 mL の無水 THF 中 88 mg) を滴下添加した。75 分後、反応物を水でクエンチし、ブラインを添加し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル/ヘプタン、25~100%) によって精製して、53 mg の (I-7a1) を生じさせた。m/z 329.1 (M+H)⁺.

【0135】

中間体 (S)-メチル 3-シクロペンチル-2-(4-(エチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート (I-7a2) m/z 315.4 (M+H)⁺ および (S)-メチル 3-シクロペンチル-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート (I-7a3) m/z 301.4 (M+H)⁺ は、上記の中間体 I-7a1 の合成について記載したのと類似の方式で、4-ブromo-1H-イミダゾールから、適切な出発材料 (例えば、それぞれジエチルジスルフィドまたはジメチルジスルフィド) を使

10

20

30

40

50

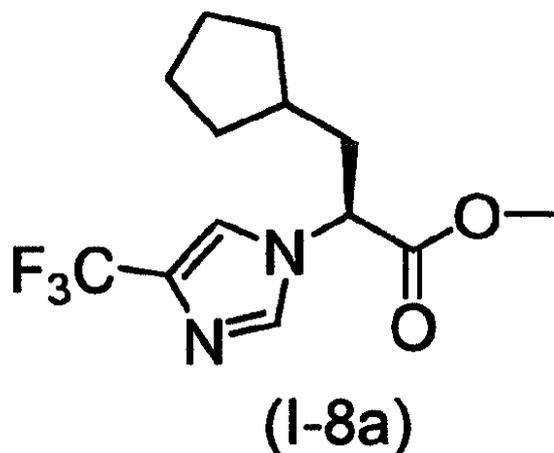
用して調製した。

【0136】

中間体：(S)-メチル3-シクロペンチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート(I-8a)

【0137】

【化24】



10

20

4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール(5.0g、37.0mmol、Apollo Scientific Ltd.、Bredbury、Cheshire、UK)を、乾燥THF(180mL)中、窒素下室温で撹拌した。ヘキサメチルジシラジドリチウム(THF中1M、33.4mL、33.4mmol)を添加漏斗によって滴下添加した。混合物を室温で50分間撹拌し、次いで、氷浴中で冷やした。氷浴中で冷やした乾燥THF(45mL)中の(I-1c)(11.3g、37mmol)の溶液を、一度に添加した。反応物を室温に加温し、2時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)でクエンチし、終夜撹拌させた。水層を分離し、有機層を濃縮し、次いで、水および酢酸エチルで希釈した。有機層を、リン酸希釈水溶液、10%炭酸カリウム水溶液およびブラインで連続して洗浄した。次いで、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して褐色油とした。望ましくない位置異性体を少量不純物として含有する粗材料を、10%酢酸エチル/ヘプタン、線形勾配~70%酢酸エチル/ヘプタンで溶離する330gプレパックシリカゲルカラム上でのクロマトグラフィーによって精製した。生成物画分を、シリカTLCプレート上にスポットティングし、KMnO₄染色剤で可視化することによって位置付けた。TLC(1:1 酢酸エチル/ヘプタン、過マンガン酸カリウム中に展開したもの)により、純粋な画分および混合した画分を位置付けた。清浄な生成物画分を合わせ、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、(I-8a)を透明油(6.61g、22.4mmol、67%)として生じさせた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.57(1H), 7.38(1H), 4.71-4.74(1H), 3.76(3H), 2.01-2.14(2H), 1.45-1.79(7H), 1.03-1.18(2H); m/z 291.4 (M+H)⁺.

30

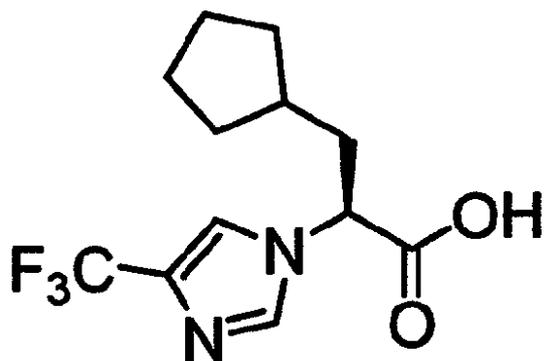
40

【0138】

中間体：(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン酸(I-8b)

【0139】

【化25】



(I-8b)

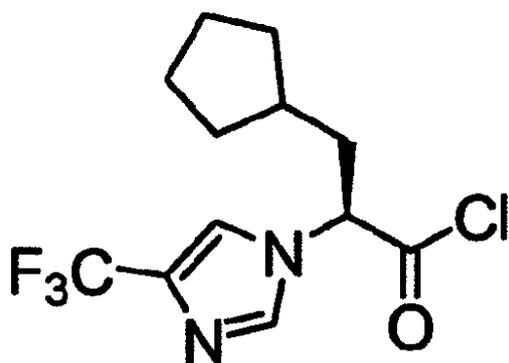
6 N HCl (140 mL) を (I-8a) (6.61 g、22.4 mmol) に添加し、混合物を 95 に 16 時間加温し、次いで冷却させた。固体炭酸カリウム (58 g) を小分けにして添加して、pH を約 4 にした。沈殿物を潰した。酢酸エチルを添加し、混合物をすべてが溶解するまで攪拌した。水層を酢酸エチルで 1 回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させて、(I-8b) を透明ガラス (6.15 g、21.9 mmol、98%) として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.73 (1 H), 7.34 (1 H), 6.85 - 7.15 (1 H), 4.66 - 4.70 (1 H), 1.98 - 2.17 (2 H), 1.41 - 1.75 (7 H), 1.01 - 1.19 (2 H); m/z 277.4 (M+H)⁺.

【0140】

中間体：(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノイルクロリド (I-8c)

【0141】

【化26】



(I-8c)

ジクロロメタン (5 mL) 中の中間体 (I-8b) (0.25 g、0.9 mmol) の懸濁液に、塩化オキサリル (0.35 g、2.7 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を室温で添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をジクロロメタンで 2 回追跡し、真空濃縮して、(I-8c) (0.27 g、100%) を油として生じさせ、これを次のステップにおいて直接使用した。

【0142】

中間体：(S)-メチル 3-シクロペンチル-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H

10

20

30

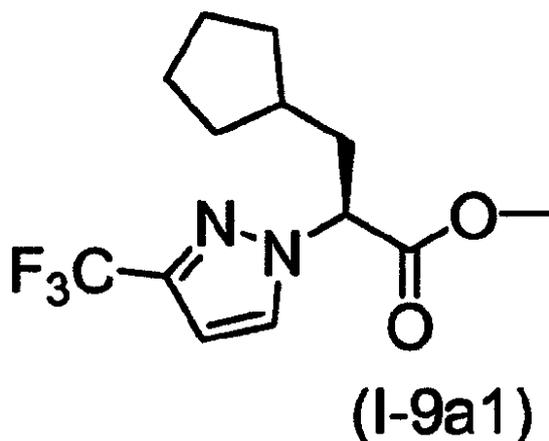
40

50

- ピラゾール - 1 - イル) プロパノエート (I - 9 a 1)

【 0 1 4 3 】

【 化 2 7 】



10

窒素下、10 mLの無水THF中の3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(500 mg、3.67 mmol、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI)の攪拌溶液に、ヘキサメチルジシラジドリチウムの溶液(3.30 mL、ヘキサン中1 M、3.3 mmol)を添加した。室温で40分間攪拌後、中間体(I-1c)の溶液(2 mLの無水THF中1.12 g(3.67 mmol))を滴下添加し、攪拌を室温で2時間続けた。次いでこれを飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ジクロロメタン/メタノール、0~10%)によって精製して、(I-9a1)を生じさせた。m/z 291.0 (M+H)⁺.

20

【 0 1 4 4 】

中間体(S)-メチル-3-シクロペンチル-2-(4-ジメチルカルバモイル)-1H-ピラゾール-1-イル)-プロパノエート(I-9a2)、m/z 294.2 (M+H)⁺は、中間体(I-9a1)の合成について記載したのと類似の方式で、1H-ピラゾール-4-カルボン酸(Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI)ジメチルアミドおよび中間体(I-1c)から調製した。

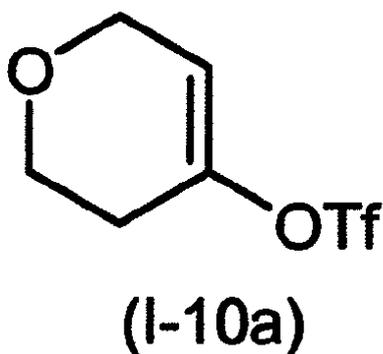
30

【 0 1 4 5 】

中間体：3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(I-10a)

【 0 1 4 6 】

【 化 2 8 】



40

アルゴン下、ジイソプロピルアミン(66.8 g(92.5 mL)、0.66 mol)をTHF(1 L)に溶解し、氷/メタノール浴中で-5℃に冷却した。温度を1℃未満に

50

維持しながら、30分間かけてn-ブチル-リチウム(2.34M、290mL、0.66mol)を添加した。混合物を約0 ~ 約-5 で15分間攪拌し、アセトンおよび乾燥氷浴で-72 に冷却した。温度を-78 に1時間維持しながら、ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI)を15分間かけてゆっくり添加した。N-フェニル-ビス-(トリフルオロメチルスルホンイミド、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI)をTHF(500mL)に懸濁させ、温度を-60 未満に維持しながら、混合物にゆっくり添加した。混合物を冷却浴中で攪拌したまま放置し、室温に終夜加温した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を50のヘキサン(1Lおよび250mL)中でスラリー化し、液を減圧下で濃縮して、(I-10a)を生じさせた。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 5.74 (1H), 4.19 (2H), 3.80 (2H), 2.39 (2H).

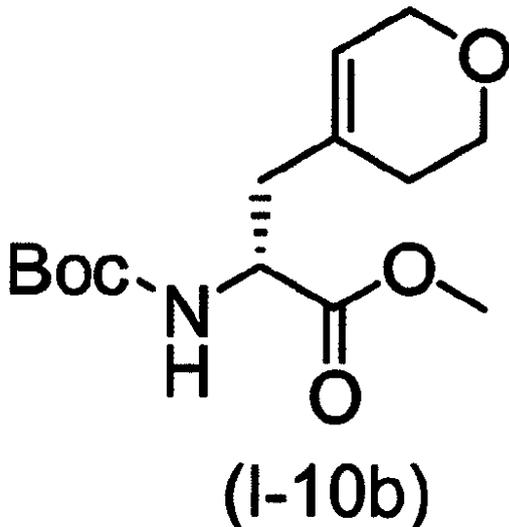
10

【0147】

中間体：(R)-メチル2-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパノエート(I-10b)

【0148】

【化29】



20

30

厳密に嫌気性条件において、亜鉛末(72.7g、1.11mol)を無水N,N-ジメチルホルムアミド(100mL)に懸濁させ、この攪拌溶液に、塩化トリメチルシリル(23mL、0.18mol)を添加した(55 に発熱)。混合物を20分間攪拌し、この時間中に上清の色が褐色になった。混合物を沈降させ、真空を使用して上清をデカント除去した。活性化した亜鉛粉末を、上清溶媒が無色になるまでN,N-ジメチルホルムアミド(4x50mL)で洗浄した。

【0149】

(R)-メチル2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヨードプロパノエート(Oakwood Products, West Columbia, SC)(85g、0.26mol)を、アルゴン下、N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、活性化した亜鉛粉末に一度に添加し、手早く攪拌した。約5分後、混合物が急速に自己発熱した(約15秒間かけて21~30)。攪拌を停止し、直ちに冷却浴を適用し、発熱反応を50 で中断させた。温度が落ち着いたら、冷却浴を除去し、混合物を周囲温度で20分間攪拌し、沈降させた。上清を、(I-10a)(60g、0.26mol)およびPdCl₂(PPh₃)₂(5.44g、7.75mmol)の予め調製した溶液にシリンジで加えた。金属固体をN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)で洗浄し、洗液をトリフレート/触媒混合物に添加し、これを50 で終夜攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、粗生成物を水(500mL)およびヘキサン中20%酢酸エチル(500mL)中でスラ

40

50

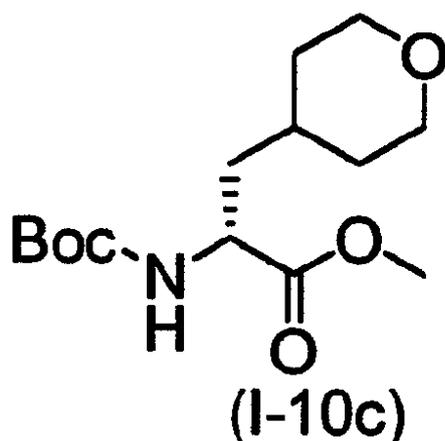
リー化した。混合物を濾過し、分配し、水層をヘキサン中20%酢酸エチル(500mL)で再抽出した。合わせた有機相をブライン(500mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。半粗製生成物(semi-crude product)が自由流動性の赤褐色油(81g)として取得され、これを乾燥フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、酢酸エチルおよびヘキサン、2~20%)によって2回精製し、続いて10%酢酸エチル/ヘキサン中で炭素処理して、(I-10b)を生じさせた。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 5.50 (1H), 4.95 (1H), 4.40 (1H), 4.10 (2H), 3.77 (2H), 3.73 (3H), 2.50 (1H), 2.31 (1H), 2.07 (2H), 1.43 (9H).

【0150】

中間体：(R)-メチル2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパノエート(I-10c)

【0151】

【化30】



ステンレス鋼製オートクレーブ中、22.83g(80.0mmol)の(I-10b)をメタノール(150mL)に溶解し、これに5%Pd/C(2.3g)をトルエン(10mL)中のスラリーとして添加した。オートクレーブに20パールまで水素を投入し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下

で濃縮して、(I-10c)を生じさせた。生成物をさらに精製することなく次のステップにおいて使用した。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 4.92 (1H), 4.38 (1H), 3.92 (2H), 3.73

(3H), 3.35 (2H), 1.5-1.8 (4H), 1.43 (9H), 1.2-1.4 (2H).

【0152】

中間体：(R)-2-アミノ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸(I-10d)

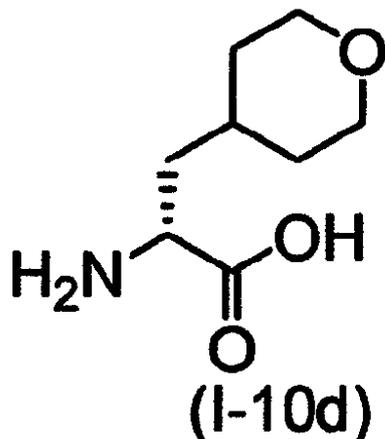
【0153】

10

20

30

【化 3 1】



10

最初に、中間体 (I - 10 c) (22.9 g、80.0 mmol) を 6 N HCl 水溶液 (200 mL) に懸濁させ、100 で終夜加熱した。混合物を室温に冷却し、20% 酢酸エチル/ヘキサン (100 mL) で抽出して、あらゆる不要な有機物を除去した。水相を減圧下で濃縮し、トルエン (2 x 200 mL) と共蒸留して (I - 10 d) の HCl 塩を生じさせ、17.9 g の収量、108% (オフホワイトの粉末、水またはトルエンで湿っていると推定される) を得た。¹H NMR (d₆-DMSO, 300 MHz) 8.49 (3H), 3.79 (3H), 3.19 (2H), 2.44

20

(1H), 1.4-1.9 (5H), 1.12 (2H).

次に、(I - 10 d) の HCl 塩 (11.6 g、55.3 mmol) および酸化イソブチレン (5.33 mL) を、4つの Anton Paar 製 30 mL マイクロ波バイアル中の N, N - ジメチルホルムアミド (120 mL) に懸濁させた。混合物を 100 で 1 時間反応させ、冷却させた。混合物を酢酸エチル (各 50 mL) でバイアルから洗い流し、合わせ、さらなる酢酸エチル (総体積 500 mL) 中で手早く 10 分間攪拌し、この時間中に濃厚なクリーム色の懸濁液が形成された。固体を濾過除去し、スパチュラで碎き、真空オーブン中 50 で終夜乾燥させて、中間体 (I - 10 d) を生じさせた。

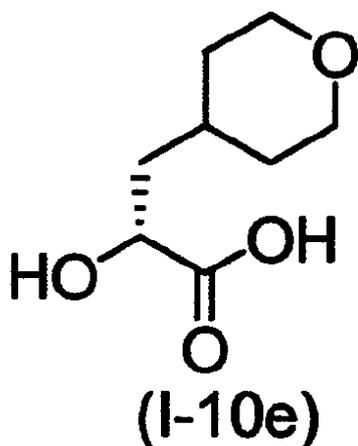
30

【0154】

中間体：(R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) プロパン酸 (I - 10 e)

【0155】

【化 3 2】



40

中間体 (I - 10 d) (7.68 g、44.3 mmol) を 1 N H₂SO₄ (140 mL) に溶解し、アルゴン下で 0 に冷却した。NaNO₂ (4.6 g、66.45 mmol) を水中溶液 (25 mL) として混合物の表面下に滴下導入し、全体を終夜攪拌した

50

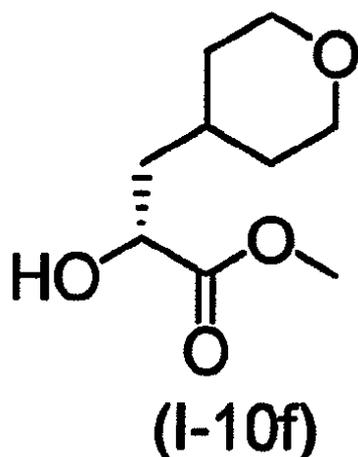
。混合物を酢酸エチル(100 mL)で抽出した。水相をさらなる酢酸エチル(5 × 100 mL)で抽出した。水相をアルゴン下で0 に冷却し、濃H₂SO₄(3.5 mL)および水中溶液(25 mL)としてのNaNO₂(4.6 g、66.45 mmol)を再追加(re-dose)し、終夜撹拌した。混合物を酢酸エチル(6 × 100 mL)で抽出し、上記の通り再追加し、終夜撹拌し、最後に酢酸エチル(6 × 100 mL)で3回目の抽出をした。1800 mLの有機物すべてを合わせ、揮散させて、7.0 g(91%)の収量を有する化合物(I-10e)を橙色油として生じさせた。¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz): 4.20 (1H), 3.92 (2H), 3.39 (2H), 1.7 (2H), 1.6 (2H), 1.27 (2H).

【0156】

中間体：(R)-メチル2-ヒドロキシ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパノエート(I-10f)

【0157】

【化33】



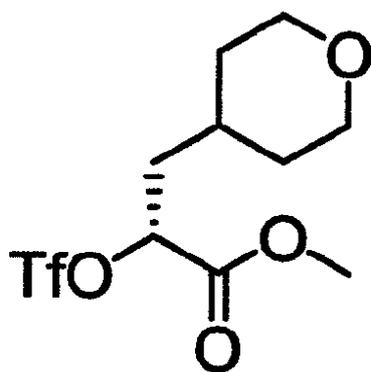
中間体(I-10e)(9.0 g、51 mmol)をメタノール(100 mL)に溶解し、撹拌した。HClを混合物中に15分間スパーズし(発熱20 ~ 65)、全体を7時間還流させ、冷却させた。混合物を揮散させて約1/3の体積とし、水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 × 100 mL)で抽出した。有機物を揮散させ、粗生成物を乾燥フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、酢酸エチルおよびヘキサン、10~20%)によって精製して、3.8 gの(I-10f)とした。水相を酢酸エチル(2 × 200 mL)で再抽出し、揮散させ、再精製して、さらに1.2 gの(I-10f)とした。¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz): 4.24 (1H), 3.95 (2H), 3.78 (3H), 3.39 (2H), 2.73 (1H), 1.83 (1H), 1.52-1.75 (4H), 1.22-1.42 (1H).

【0158】

中間体：(R)-メチル3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)プロパノエート(I-10g)

【0159】

【化34】



(I-10g)

10

中間体 (I - 10 f)、(1.21 g、6.43 mmol) を無水ジクロロメタン (60 mL) に窒素下で溶解した。混合物を氷浴中で攪拌し、ルチジン (1.6 mL) を添加した。トリフルック無水物 (1.95 mL、11.6 mmol) を滴下添加し、反応物を60分間攪拌し、次いでメチル tert - ブチルエーテルで希釈し、3 : 1 ブライン / 1 N HCl で3回洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、高真空下で乾燥させて (I - 10 g) を生じさせ、これをさらに精製することなく下記の反応において利用した。

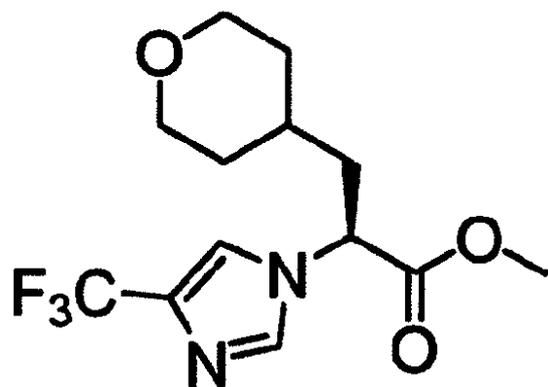
20

【0160】

中間体：(S) - メチル 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノエート (I - 10 h)

【0161】

【化35】



(I-10h)

30

4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール (Flourine Chemicals, Shanghai, China) (291 mg) を、20 mL の無水 THF 中、窒素下室温で攪拌した。リチウムビス(トリメチルシリル)アミド溶液 (1.96 mL、THF 中 1.0 M) を添加した。50分後、10 mL の無水 THF 中の中間体 (I - 10 g) (685 mg) の溶液を添加した。反応物を2時間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、ブラインおよび酢酸エチルで希釈した。水層を抽出し、乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。得られた残留物を精製 (コンビフラッシュ、レディセップ 40 g、30% 酢酸エチル / ヘプタン 勾配 ~ 100% 酢酸エチル / ヘプタン) して、(I - 10 h) を生じさせた。m/z 307.4 (M+H)⁺。

40

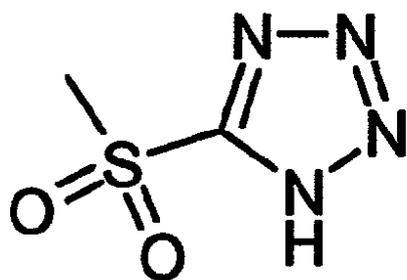
50

【0162】

中間体：5 - (メチルスルホニル) - 1H - テトラゾール (I - 11a)

【0163】

【化36】



(I-11a)

10

THF (15 mL) および水 (15 mL) 中の 5 - (メチルチオ) - 1H - テトラゾール (300 mg、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) の攪拌溶液に、ペルオキソ-硫酸カリウム (Oxone (登録商標)、DuPont Specialty Chemicals, Deepwater, NJ, USA) (3.18 g) を添加した。室温で 5 日間攪拌後、反応混合物を濾過し、濾過ケーキを THF で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗 NMR はこれが所望生成物と出発材料との混合物であることを示したため、混合物をメタノールに溶かし、ペルオキソ-硫酸カリウム (Oxone (登録商標)、DuPont Specialty Chemicals, Deepwater, NJ, USA) で処理した。室温で 5 日間攪拌後、反応混合物を濾過し、濾過ケーキをメタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、0.400 g の不純な (I - 11a) を固体として生じさせ、これを精製することなく次のステップにおいて使用した。m/z 146.9 (M-H)⁺.

20

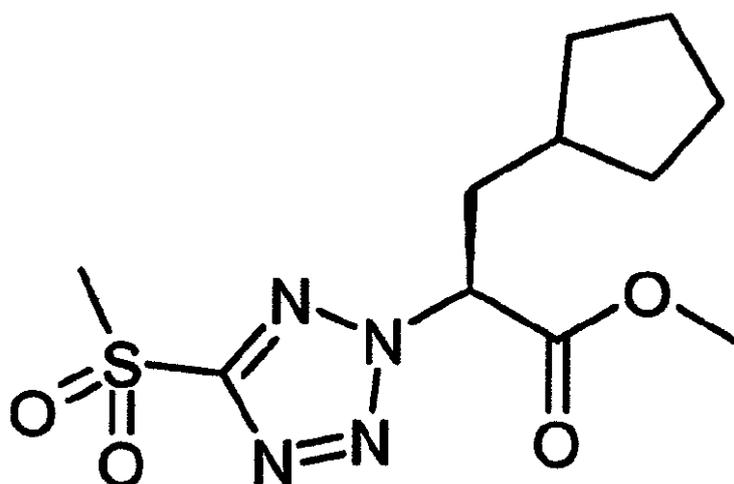
【0164】

中間体：(S) - メチル 3 - シクロペンチル - 2 - (5 - (メチルスルホニル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル) プロパノエート (I - 11b)

30

【0165】

【化37】



(I-11b)

40

50

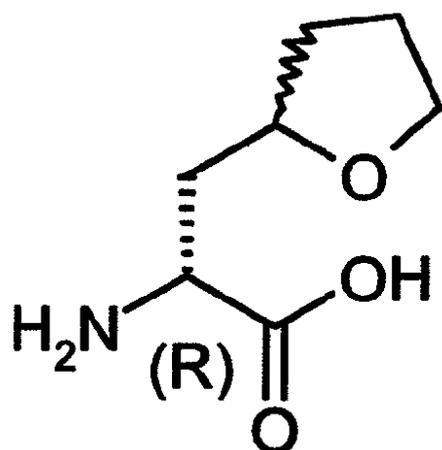
窒素下、無水THF (10 mL) 中の200 mgの(I-11a)の攪拌溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(0.276 mL、THF中1 M)を添加した。40分間攪拌後、無水THF (2 mL) 中の中間体(I-1c) (414 mg)の溶液を滴下添加した。2時間後、反応物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー(10 g スナップ Biota g e、ジクロロメタン中0~10%メタノール)によって精製して、0.180 gの(I-11b)を油として得た。m/z 303.1 (M+H)⁺.

【0166】

中間体：(R)-2-アミノ-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロパン酸(I-12a)

【0167】

【化38】



(I-12a)

400 mL ビーカー中、D-2-フリルアラニン(8.16 g、52.6 mmol、Chem-impex International, Inc., Wood Dale, IL)を、水(200 mL)中で10% Pd/C (0.85 g)とともにスラリー化した。ビーカーを2 L ステンレス鋼製オートクレーブの底面に入れ、20 パール(290 psi)まで水素を投入し、室温で5時間攪拌した。TLC (1:1:1:1:1 トルエン/アセトン/ブタン-1-オール/水/酢酸)は、若干の出発材料が残っていることを示した。反応物に20パールまで水素を再投入し、室温で終夜攪拌し、この時間の後、TLCは出発材料がもはや存在しないことを示した。混合物をセライトのパッドに通して濾過し(パッドは2 x 200 mLの水で洗浄した)、合わせた濾液を揮散させて、(I-12a)をジアステレオマーの混合物(8.4 g、52.8 mmol、100%)である褐色固体として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, TFA-d): 4.60 (2 H), 4.12 (2 H), 2.58 (1 H), 2.40

(2 H), 2.1 - 2.35 (4 H), 1.89 (2 H).

【0168】

中間体：(R)-2-ヒドロキシ-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロパン酸(I-12b)

【0169】

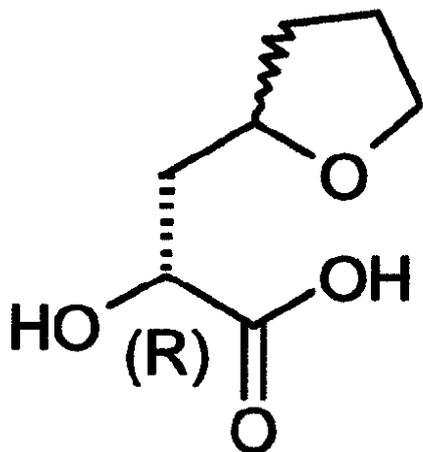
10

20

30

40

【化 3 9】



(I-12b)

10

中間体 (I - 1 2 a) (8 . 4 g、5 2 . 8 m m o l) を 1 N H_2SO_4 (1 6 0 m L) に溶解し、氷 / プライン浴中で 0 に冷却した。水中溶液 (2 0 m L) としての $NaNO_2$ (5 . 4 6 g、7 9 . 2 m m o l) を溶液の液面下に滴らせ、混合物を室温に次第に加温しながら終夜攪拌した。混合物を酢酸エチル ($6 \times 1 0 0 m L$) で抽出すると、TLC (T A B W A) は終わりに近づくとつれて各画分中の生成物が漸減しているのを示し、水相の TLC は出発材料が残っていることを示した。水相を 3 に冷却し、濃 H_2SO_4 (4 . 5 m L)、続いて水 (2 0 m L) 中のさらなる $NaNO_2$ (5 . 4 6 g、7 9 . 2 m m o l) を - 2 で慎重に再追加した。混合物を室温に終夜加温し、翌朝、さらに 3 回、上記の通り抽出および再追加した。最終抽出物は、水相中に有意な量の生成物も明白な出発材料も示さなかった。合わせた有機物を揮散させて、(I - 1 2 b) を、ジアステレオマーの混合物 (8 . 3 4 g、5 2 . 0 m m o l、9 8 %) である橙色油として生じさせ、NMR によってわずかに不純であることが判明した。 1H NMR (4 0 0 M H z、 CD_3OD) : 4 . 2 2 (1 H)、4 . 0 5 (1 H)、3 . 8 1 (1 H)、3 . 6 9 (1 H)、1 . 8 2 - 2 . 1 0 (5 H)、1 . 5 5 (1 H) .

20

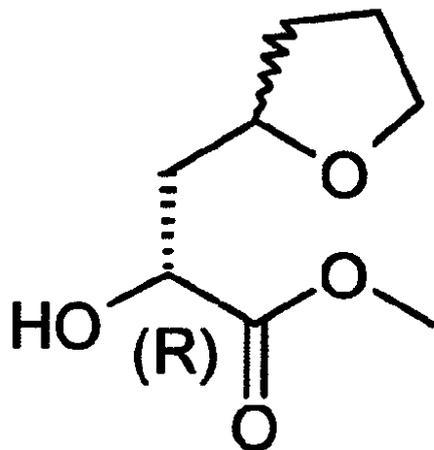
30

【 0 1 7 0 】

中間体 : (R) - メチル 2 - ヒドロキシ - 3 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) プロパノエート (I - 1 2 c)

【 0 1 7 1 】

【化 4 0】



(I-12c)

中間体 (I - 1 2 b) (4 . 2 3 g 、 2 6 . 4 m m o l) を H P L C グレードのメタノール (1 0 0 m L) に溶解し、これにアンパーリスト - 1 5 (4 . 2 3 g) を一度に添加し、混合物を 7 2 時間攪拌した。アリコートを通し、揮散させると、¹H NMR は生成物のみが存在することを示した。混合物を合わせてワークアップし、さらに 2 回実行した (1 g 、 6 . 2 m m o l の I - 1 2 b および 1 . 9 9 g 、 1 2 . 4 m m o l の I - 1 2 b) 。合わせた混合物をセライトのパッドに通して濾過し、パッドを酢酸エチル (2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、合わせた濾液を揮散させて、粗生成物を黄色油 (6 . 2 g 、 3 5 . 6 m m o l 、 7 9 %) として得た。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン 1 : 1) によって精製して、(I - 1 2 c) を、ジアステレオマーの混合物 (3 . 9 g 、 2 2 . 4 m m o l 、 4 3 %) である淡黄色油として生じさせた。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 4 . 3 3 (1 H) , 3 . 7 3 (1 H) , 3 . 7 3 (2 H) , 3 . 7 2 (3 H) , 1 . 8 - 2 . 1 (5 H) , 1 . 5 1 (1 H) .

【 0 1 7 2 】

中間体 : (2 R) - メチル 3 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) プロパノエート (I - 1 2 d)

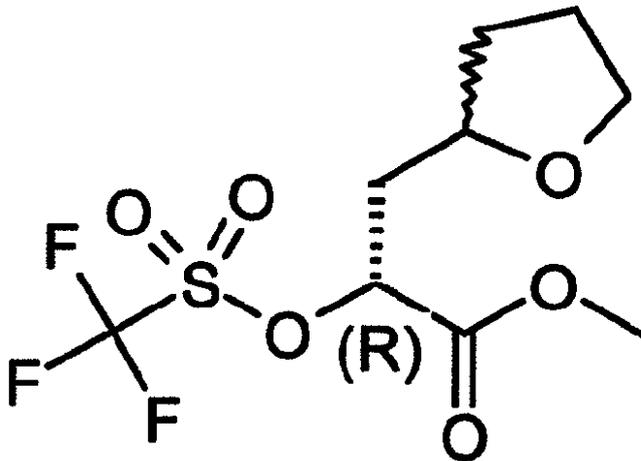
【 0 1 7 3 】

10

20

30

【化 4 1】



(I-12d)

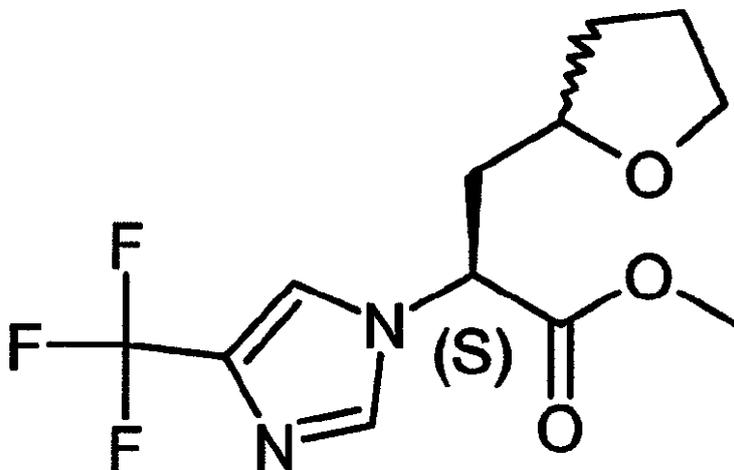
中間体 (I - 1 2 c) (1 . 5 7 g 、 9 m m o l) を、窒素でパージしたフラスコに添加し、18 mL の無水ジクロロメタンに溶解した。温度を 0 にし、2,6-ルチジン (1 . 8 m L 、 1 6 m m o l) を添加し、続いてトリフルック無水物 (2 . 4 8 m L 、 1 4 . 8 m m o l) を滴下添加した。この黄色溶液を 0 で 4 5 分間攪拌した後、エーテルを添加し、水と 1 N H C l (p H = 1) との混合物で洗浄した。有機層をブラインで洗浄し、次いで M g S O ₄ で乾燥させ、濃縮して、3 . 4 0 g の (I - 1 2 d) を、ジアステレオマーの混合物である黄色油として生じさせた。これを特徴付けせずに続行した。

【 0 1 7 4 】

中間体：(S) - メチル 3 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノエート (I - 1 2 e)

【 0 1 7 5 】

【化 4 2】



(I-12e)

4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール (3 9 7 m g 、 2 . 9 m m o l) を、窒素下、無水 T H F (4 m L) 中で攪拌し、ヘキサメチルジシラジドリチウム (2 . 9 0 m L 、 T H F 中 1 M 、 2 . 9 m m o l) を添加した。これを溶液として室温で 9 0 分間

攪拌した後、3 mLの無水THF中の中間体(I-12d)(900 mg、2.9 mmol)の溶液を滴下添加した。反応物を混合物として室温で3時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をクロマトグラフィー(Isco、30~50%酢酸エチル/ヘプタンで溶離する12グラムレディセツプカラム)にかけて、370 mg(43%)の(I-12e)を、ジアステレオマーの混合物である黄色固体として生じさせた。m/z 293.1 (M+H)⁺.

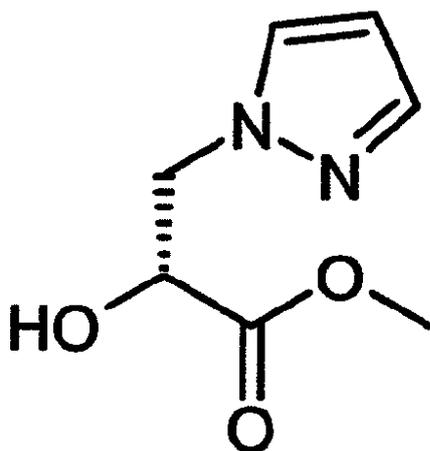
【0176】

中間体：(R)-メチル2-ヒドロキシ-3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(I-13a)

10

【0177】

【化43】



20

(I-13a)

50 mLの丸底フラスコ中、メチル-2R-グリシデート(2.5 g、24.5 mmol)およびピラゾール(4.17 g、61.2 mmol)を工業用変性アルコール(25 mL)に溶解し、5時間還流させた。0.2 mLの試料を採取し、揮散させ、¹H NMRによって試験すると、メチル-2R-グリシデートがすべて消費されたことを示した。反応物を冷却させ、揮散させ、メタノール(20 mL)と共蒸留した。粗材料である黄色油(6.67 g)を、先の実験からの130 mgの粗材料と合わせ、カラムクロマトグラフィー(20%~50%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製した。2つの画分を収集し、NMRによって分析すると、第一時点の材料は約5%のピラゾールを含有しており、第二時点は約27%であった。2つの画分を別個に再精製して、(I-13a)を黄色油(2.6 g、15.2 mmol、62%)として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 7.50 (1 H), 7.42 (1 H), 6.24 (1 H), 4.55 (1 H), 4.47 (2 H), 3.77 (3 H).

30

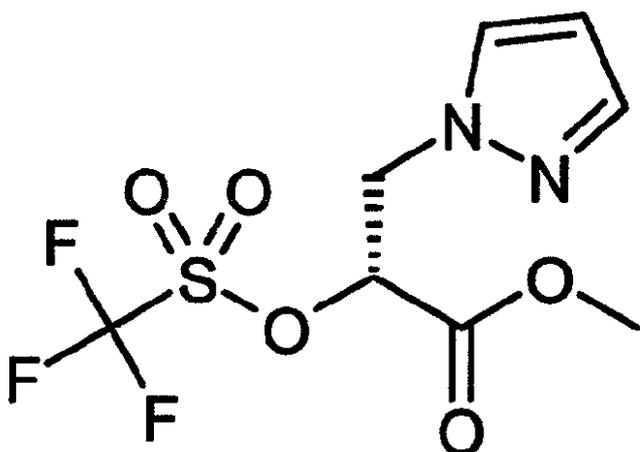
40

【0178】

中間体：(R)-メチル3-(1H-ピラゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)プロパノエート(I-13b)

【0179】

【化 4 4】



10

(I-13b)

中間体 (I - 1 3 a) (8 0 0 m g 、 4 . 7 m m o l) を秤量してフラスコに入れ、乾燥ジクロロメタン (6 0 m L) に窒素下で溶解した。混合物を氷浴中で攪拌し、2,6-
 ルチジン (1 . 2 m L 、 1 0 m m o l) を添加した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1 . 4 m L 、 8 . 5 m m o l) を滴下添加し、反応物を 6 0 分間攪拌し、メチル t e
 r t - ブチルエーテル (5 0 m L) で希釈し、3 : 1 ブライン : H C l で 3 回洗浄した。
 。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させて
 、 (I - 1 3 b) を薄褐色油 (1 . 4 2 g 、 4 . 7 m m o l 、 1 0 0 %) として生じさせ
 た。化合物を粗製のまま次のステップにおいて使用した。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7
 . 6 1 (1 H) , 7 . 4 7 (1 H) , 6 . 2 7 - 6 . 3 7 (1 H) ,
 5 . 5 0 - 5 . 5 4 (1 H) , 4 . 5 6 - 4 . 8 5 (2 H) , 3 . 8 8 (3 H) .

20

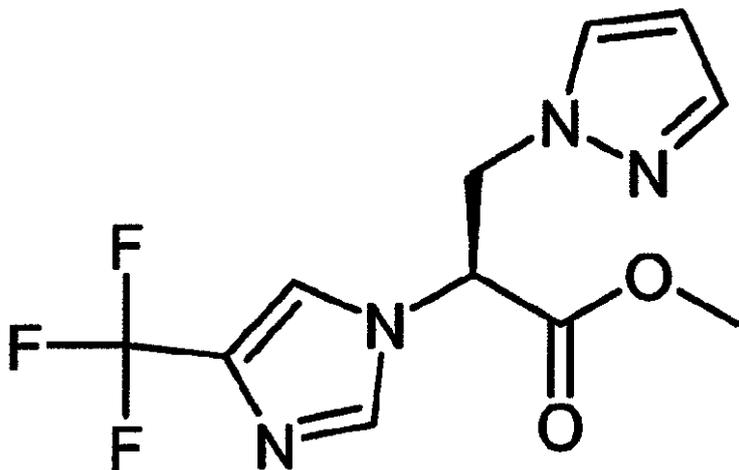
【 0 1 8 0 】

中間体 : (S) - メチル 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオ
 ロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノエート (I - 1 3 c)

30

【 0 1 8 1 】

【化 4 5】



10

(I-13c)

20

4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール(640 mg、4.7 mmol)を、乾燥THF(30 mL)中、窒素下室温で撹拌した。ヘキサメチルジシラジドリチウム(THF中1 M、4.2 mL、4.2 mmol)を添加した。45分後、乾燥THF(20 mL)中の中間体(I-13b)(1.42 g、4.7 mmol)の溶液を添加した。反応物を12時間撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、ブラインおよび酢酸エチルで希釈した。十分な水を添加して、沈殿した塩を溶解した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、100%ヘプタン勾配~80%酢酸エチル/ヘプタン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た。適切な画分を合わせ、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、(I-13c)を黄色油(689 mg、2.39 mmol、57%)として生じさせた。m/z 289.2 (M+H)⁺.

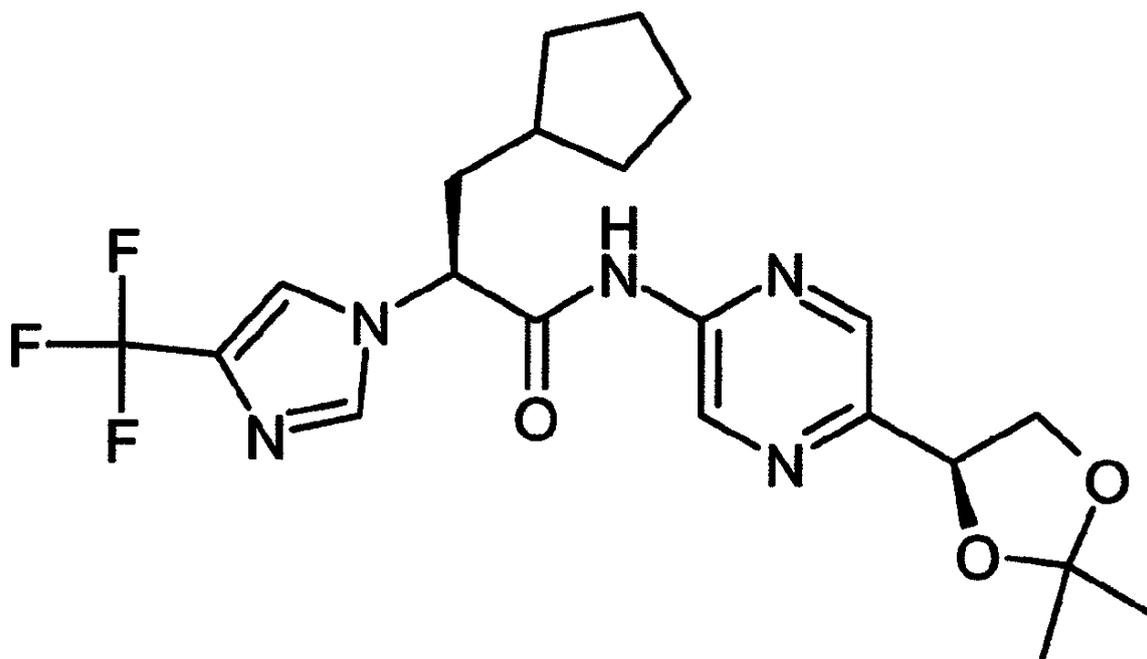
30

【0182】

中間体：(S)-3-シクロペンチル-N-(5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピラジン-2-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド(I-14a)

【0183】

【化 4 6】



(I-14a)

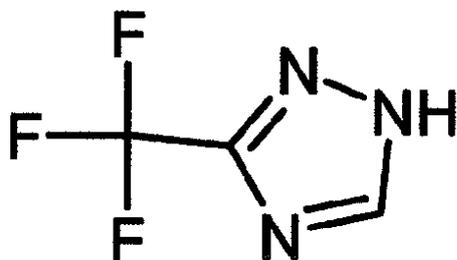
0 の 3 mL の無水ジクロロメタン中の (I - 8 b) (1 6 7 m g 、 0 . 6 0 5 m m o l) の溶液に、塩化オキサリル (0 . 1 2 9 m L 、 1 . 4 5 m m o l) 、続いて 2 滴の N , N - ジメチルホルムアミドを滴下添加した。これを 0 で 5 分間、次いで室温で 6 0 分間攪拌した後、減圧下で濃縮した。1 , 2 - ジクロロエタンを添加し、濃縮して、すべての塩化オキサリルが確実に除去されるようにした。次いで、この残留物を 3 mL の無水ジクロロメタンに溶解し、0 にした。別個のバイアル中、Chenら、US 2 0 0 4 / 0 1 4 7 7 4 8 の通りに調製した (S) - 5 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) ピラジン - 2 - アミン (1 1 8 m g 、 0 . 6 0 5 m m o l) を、ジクロロメタン (d i c h l o e o r o m e t h a n e) (2 m L) およびピリジン (0 . 1 4 7 m L 、 1 . 8 2 m m o l) と合わせた。次いで、アミン溶液を酸塩化物溶液に添加した。氷浴を溶融させ、反応物を 1 5 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (5 0 m L) および 1 N H C l (5 m L) で希釈し、層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機物を M g S O ₄ で乾燥させ、シリカゲルクロマトグラフィー (1 2 g スナップ B i o t a g e 、ヘプタン / 酢酸エチル) によって精製して、不純な所望材料の 3 つの画分を得た。これらを合わせ、ジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させた。これを濾過し、真空濃縮して、7 6 m g の (I - 1 4 a) を油として生じさせた。m/z 454.1 (M+H)⁺.

【 0 1 8 4 】

中間体 : 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (I - 1 5 a)

【 0 1 8 5 】

【化47】



(I-15a)

10

ヒドラジン-水合物 (4.8 g、96 mmol) を工業用変性アルコール (160 mL) に溶解し、0 に冷却した後、トリフルオロ酢酸エチル (14 g、100 mmol、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) を滴下添加した。次いで、得られた反応混合物を周囲温度に加熱し、1時間攪拌した。この時間の後、溶媒を真空下で除去し、残留物を工業用変性アルコール (100 mL) に再溶解した。次いで、酢酸ホルムアミジン (9.9 g、95 mmol、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) を添加し、反応混合物を 80 に 2.5 時間加熱した。次いで、反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を真空下で除去した。次いで、残留物に NaHCO_3 (水溶液) (100 mL) を添加し、生成物を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。次いで、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (1:3 ヘキサン/酢酸エチル) によって精製して約 10 g の淡桃色油を得、これを終夜静置して結晶化させた。次いで、結晶を濾過し、ヘキサンで洗浄し、オープン中で終夜乾燥させて、(I-15a) を無色結晶 (8.73 g、66% 収率) として生じさせた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.81 (1 H).

20

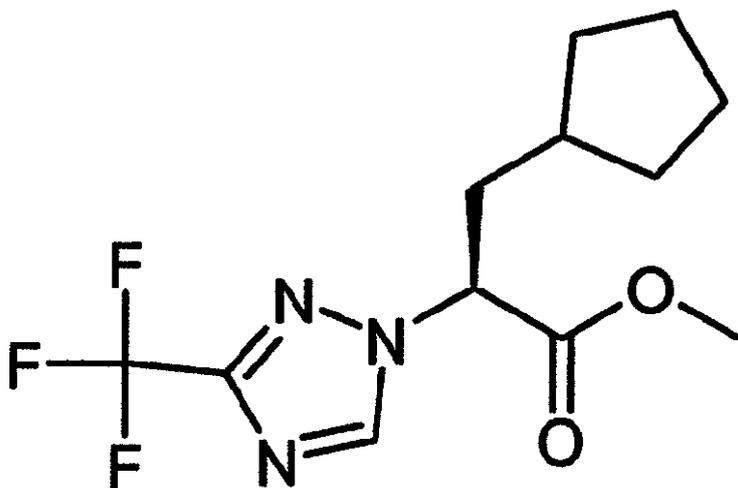
【0186】

中間体: (S) - メチル 3 - シクロペンチル - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパノエート (I-15b)

30

【0187】

【化48】



(I-15b)

40

中間体 (I-15a) (248 mg、1.8 mmol) を乾燥 THF (20 mL) にア

50

ルゴン下で溶解し、ヘキサメチルジシラジドリチウム (THF 中 1 M、1.62 mL、1.62 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した後、中間体 (I-1c) (550 mg、1.8 mmol) を THF 中溶液 (20 mL) として添加し、得られた反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。この時間の後、反応物を NH₄Cl (水溶液) (10 mL) の 0 での添加によってクエンチし、生成物を酢酸エチル (2 × 40 mL) で抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。次いで、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (2 : 1 ヘキサン / 酢酸エチル) によって精製して、(I-15b) を無色油 (198 mg、42% 収率) として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.34 (1 H), 5.10 (1 H), 3.78 (3 H), 2.28 - 2.16 (2 H), 1.83 - 1.76 (1 H), 1.74 - 1.47 (6 H), 1.21 - 1.04 (2 H).

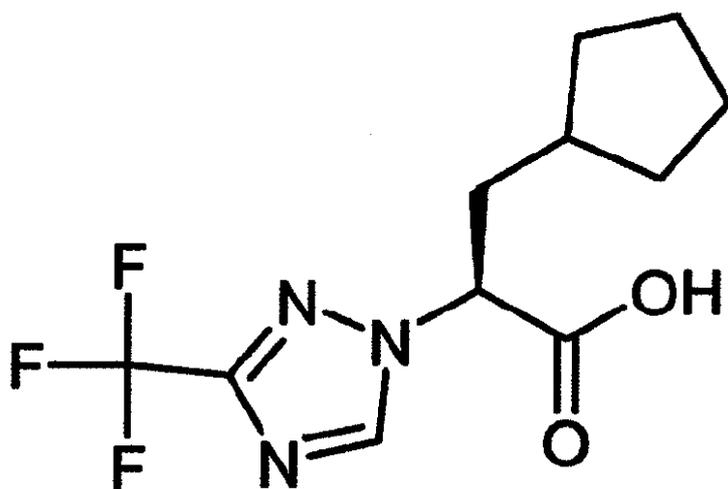
10

【0188】

中間体 : (S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパン酸 (I-15c)

【0189】

【化49】



20

(I-15c)

30

6 N HCl (10 mL) を中間体 (I-15b) (380 mg、1.30 mmol) に添加し、混合物を 95 に 16 時間加熱し、次いで冷却させた。固体炭酸カリウムを添加して、pH を約 4 にした。混合物を水および酢酸エチルで希釈した。水層を酢酸エチルで 1 回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、(I-15c) を生じさせた。m/z 277.9 (M+H)⁺

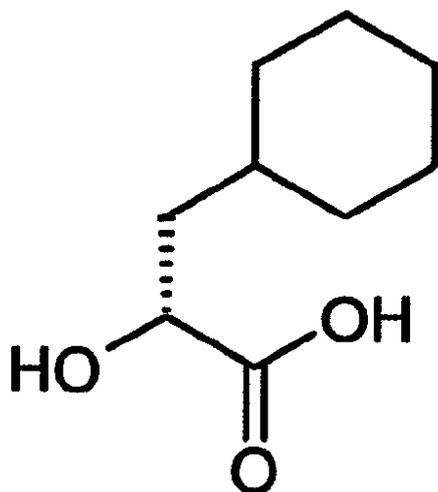
【0190】

中間体 : (R) - メチル 3 - シクロヘキシル - 2 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) プロパノエート (I-16a)

40

【0191】

【化50】



(I-16a)

10

D - シクロヘキシルアラニン塩酸塩 (10 g、48 mmol、Chem - Impex International, Inc.、Wood Dale、IL) を含有する 100 mL の丸底フラスコに、2 N H_2SO_4 (50 mL) を添加し、攪拌溶液を 0 に冷却した。この溶液に、 $NaNO_2$ (5 g、72.2 mmol) を H_2O 中溶液 (5 mL) として 5 分間かけて滴下添加した。反応混合物を 0 で 3 時間攪拌し、次いで、浴を溶融させ、終夜で室温にした。溶液を分液漏斗に移し、メチル tert - ブチルエーテルで 2 回抽出した。合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮して、生成物と出発材料との 6 g の混合物を淡色油として生じさせた。水層を元の丸底フラスコに入れ、もう 4 mL の濃 H_2SO_4 を添加した。0 に冷却後、 H_2O (0.5 mL) 中の $NaNO_2$ (2 g) の溶液を添加した。反応物を 0 で数時間攪拌した後、終夜でゆっくり室温にし、室温で 16 時間攪拌した。6 g の混合物を 2 N H_2SO_4 (50 mL) に溶解し、攪拌溶液を 0 に冷却した。この溶液に、 $NaNO_2$ (2.5 g、36.1 mmol) を H_2O 中溶液 (5 mL) として 5 分間かけて滴下添加した。反応混合物を 0 で 3 時間攪拌し、次いで、浴を溶融させ、終夜で室温にした。両方の反応物を合わせ、分液漏斗に移し、次いで、メチル tert - ブチルエーテルで 2 回抽出した。合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮して、(I - 16 a) (4.8 g) を淡色油として生じさせた。m/z 171.1 (M-H)⁻.

20

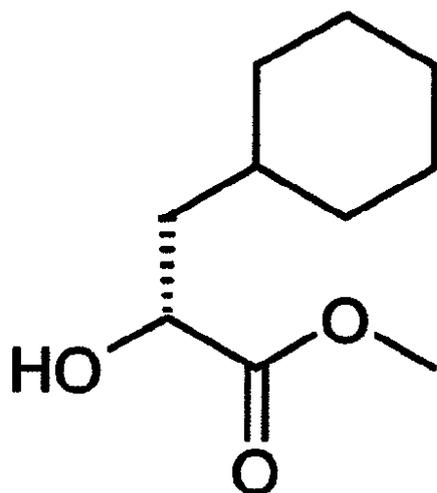
30

【0192】

中間体：(R) - メチル 3 - シクロヘキシル - 2 - ヒドロキシプロパノエート (I - 16 b)

【0193】

【化 5 1】



(I-16b)

10

無水メタノール (50 mL) 中の中間体 (I-16a) (6.3 g、36.58 mmol) の溶液に、塩化チオニル (4 mL、54.9 mmol) を滴下添加し、次いで反応物を 60 分間還流させた。次いでこれを冷却し、真空濃縮した。残留物を酢酸エチルと飽和 NaHCO_3 とに分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗油を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (Biotage 40 + M、0 ~ 30% (3 CV)、30% (3 CV)、30 ~ 100% (1 CV)、100% (2 CV) 酢酸エチル / ヘプタンで溶離) で精製して、(I-16b) (2.4 g) を無色油として生じさせた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 4.12-4.34 (1 H), 3.77 (3 H), 2.45-2.72 (1 H), 1.80 (1 H), 1.42-1.75 (7 H), 1.04-1.35 (3 H), 0.71-1.01 (2 H).

20

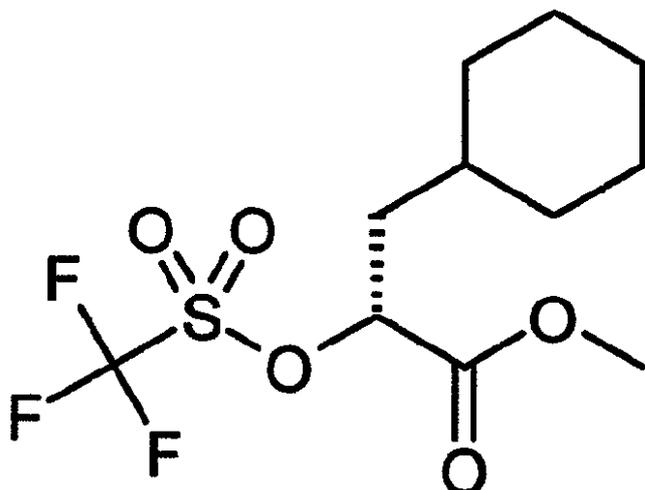
【0194】

中間体: (R) - メチル 3 - シクロヘキシル - 2 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) プロパノエート (I-16c)

30

【0195】

【化52】



(I-16c)

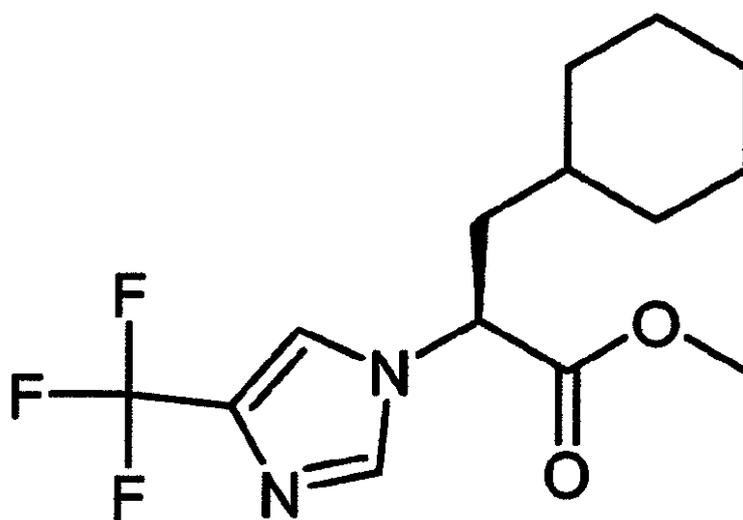
2,6-ルチジン(0.354 mL、3.04 mmol)を、0 に窒素でパージした無水ジクロロメタン(7 mL)中の中間体(I-16b)(298 mg、1.6 mmol)を含有するフラスコに添加した。これに、ビス(トリフルオロメタンスルホン酸)無水物(0.469 mL、2.72 mmol)を添加し、40分間撹拌した。溶液は薄黄色であることが観察された。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテルに溶かした。これをブライン(3x)および1N HCl水溶液(3x)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、(I-16c)(509 mg)を生じさせた。m/z 319.0 (M+H)⁺。

【0196】

中間体：(S)-メチル3-シクロヘキシル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート(I-16d)

【0197】

【化53】



(I-16d)

10

20

30

40

50

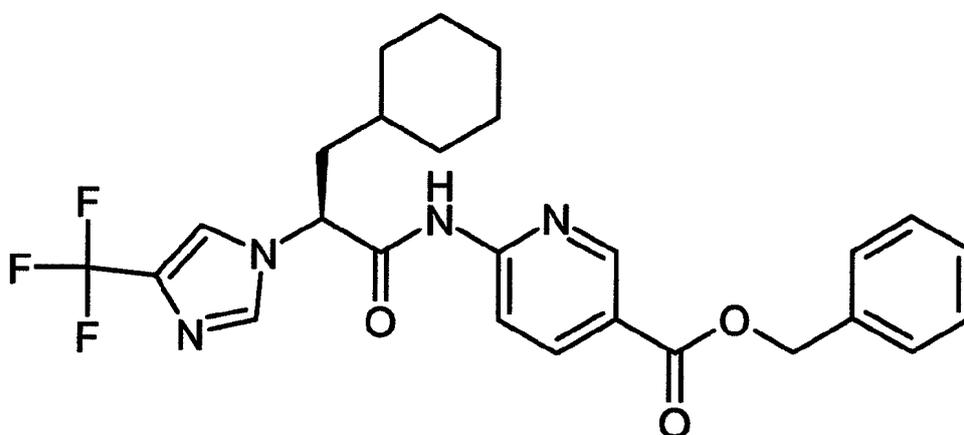
4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール (204 mg、1.50 mmol) を無水THFに溶かし、窒素でパージした。これに、ヘキサメチルジシラジドリチウム (1.50 mL、1.15 mmol、THF中1M) を添加し、反応物を溶液として室温で40分間撹拌した。40分後、2 mLの無水THF中の中間体 (I-16c) (478 mg、1.28 mmol) を滴下添加した。これを室温で2時間撹拌し、この時点で反応物は暗黄色になっていた。2時間後、反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチした。酢酸エチルを添加し、材料を分液漏斗に移した。有機層を、1M HCl水溶液 (3×)、水 (3×)、重炭酸ナトリウム水溶液およびブライン (2×) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗残留物とした。粗生成物の精製を、コンビフラッシュ/イスココンパニオンシステム (SiO₂、0~60%酢酸エチル/ヘプタンの勾配で) を使用して実施し、(I-16d) を黄色油として生じさせた。m/z 305.0 (M+H)⁺.

【0198】

中間体：(S) - ベンジル 6 - (3 - シクロヘキシル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチネート (I-16e)

【0199】

【化54】



(I-16e)

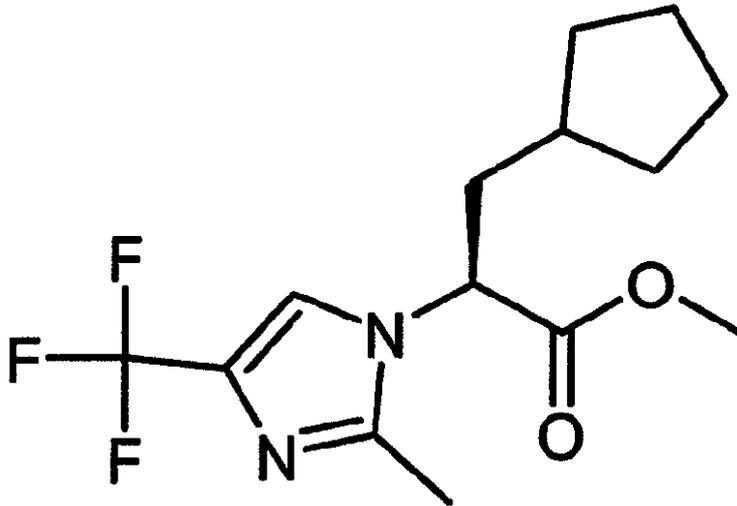
中間体 (I-28a) (272 mg、1.19 mmol) を4 mLのトルエンに溶かした。アミンは難溶性であることが観察された。塩化ジメチルアルミニウム (1.19 mL、1.19 mmol) をこの混合物に添加した。固体が溶解し、溶液は鮮黄色/緑色であることが観察された。1分以内に、この溶液を、3 mLのトルエン中の中間体 (I-16d) (250 mg、0.822 mmol) の50% 溶液に添加した。この黄色溶液を50% で2時間撹拌し、次いで、さらに0.3当量の塩化ジメチルアルミニウムを添加し、もう1時間撹拌した。加熱を中止し、飽和ロッシェル塩水溶液 (15 mL) を添加し、0.5時間撹拌した。15 mLの酢酸エチルを使用して分液漏斗に移した。有機層を水 (3×) およびブライン (2×) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗残留物とした。粗生成物の精製を、0~50%酢酸エチル/ヘプタンの勾配でコンビフラッシュ/イスココンパニオンシステムを使用して実施して、(I-16e) を透明な泡状物として生じさせた。m/z 501.0 (M+H)⁺.

【0200】

中間体：(S) - メチル 3 - シクロペンチル - 2 - (2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノエート (I-17a)

【0201】

【化55】



10

(I-17a)

N_2 下、無水 THF (8 mL) 中の 2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール (Chireach USA LLC, San Diego, CA) (197 mg、1.3 mmol) の攪拌溶液に、ヘキサメチルジシラジドリチウムの溶液 (1.24 mL、ヘキサン中 1 M、1.24 mmol) を添加した。室温で 45 分間攪拌後、8 mL の無水 THF 中の中間体 (I-1c) (400 mg、1.32 mmol) の溶液を滴下添加し、攪拌を室温で 4 時間続けた。次いでこれを飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン / 酢酸エチル、0 ~ 50%) によって精製して、(I-17a) を 47% 収率で生じさせた。m/z 305.4 (M+H)⁺。

20

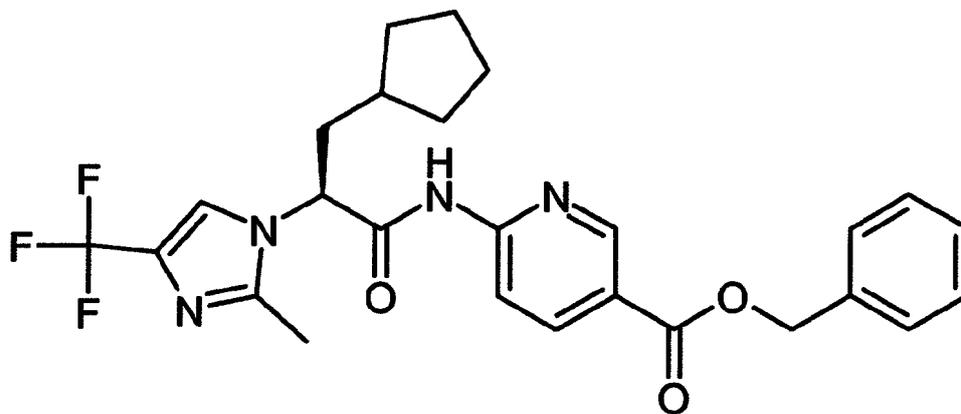
【0202】

中間体：(S) - ベンジル 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチネート (I-17b)

30

【0203】

【化56】



40

(I-17b)

中間体 (I-28a) を 3 mL のトルエンに溶かした。アミンは難溶性であることが観

50

察された。塩化ジメチルアルミニウム (0.44 mL、ヘキサン中 1.0 M、1.19 mmol) をこの混合物に添加した。固体が溶解し、溶液は鮮黄色 / 緑色であることが観察された。1分以内に、この溶液を、2 mL のトルエン中の中間体 (I-17a) の 50 溶液に添加した。この黄色溶液を 50 で 2 時間攪拌し、次いで、もう 0.3 当量の 1.0 M 塩化ジメチルアルミニウムを添加し、もう 1 時間攪拌した。反応物を 1 時間かけて室温に冷却し、次いで、飽和ロッシェル塩水溶液 (15 mL) を添加し、0.5 時間攪拌した。15 mL の酢酸エチルを使用して材料を分液漏斗に移した。有機層を水 (3 ×) およびブライン (2 ×) で順次に洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (20 ~ 80 % 酢酸エチル / ヘプタン) によって精製して、(I-17b) を生じさせた。m/z 501.4 (M+H)⁺.

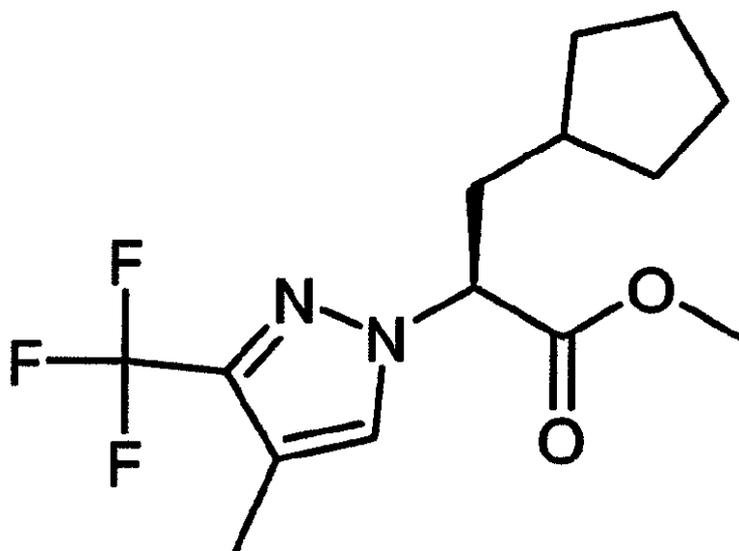
10

【0204】

中間体：(S)-メチル 3-シクロペンチル-2-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート (I-18a)

【0205】

【化57】



20

(I-18a)

30

窒素下、無水 THF (8 mL) 中の 4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (Ryan Scientific, Inc., Mt. Pleasant, SC) (197 mg, 1.3 mmol) の攪拌溶液に、ヘキサメチルジシラジドリチウムの溶液 (1.24 mL、ヘキサン中 1 M、1.24 mmol) を添加した。室温で 45 分間攪拌後、8 mL の無水 THF) 中の中間体 (I-1c) (400 mg, 1.32 mmol) の溶液を滴下添加し、攪拌を室温で 4 時間続けた。次いでこれを飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン / 酢酸エチル、0 ~ 50 %) によって精製して、(I-18a) を 70 % 収率で生じさせた。m/z 305.4 (M+H)⁺.

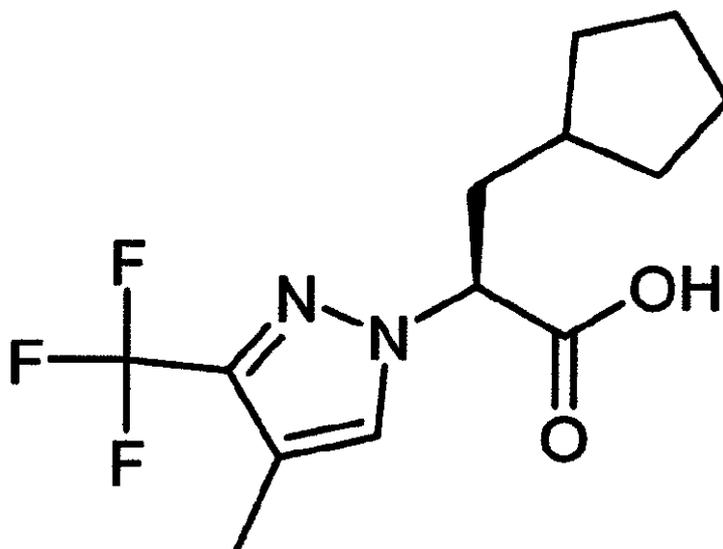
40

【0206】

中間体：(S)-3-シクロペンチル-2-(4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸 (I-18b)

【0207】

【化58】

**(I-18b)**

6 N HCl (2 mL) を中間体 (I - 18 a) (89 mg、0.29 mmol) に添加し、混合物を 95 に 16 時間加温し、次いで冷却させた。固体炭酸カリウムを添加して、pH を約 3 にした。沈殿物を潰した。酢酸エチルを添加し、混合物をすべてが溶解するまで攪拌した。水層を酢酸エチルで 1 回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、若干の出発材料が存在する不純な (I - 18 b) を生じさせた。m/z 290.9 (M⁺H)⁺.

【0208】

中間体：(2S)-3-シクロペンチル-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロパンアミド (I - 19 a)

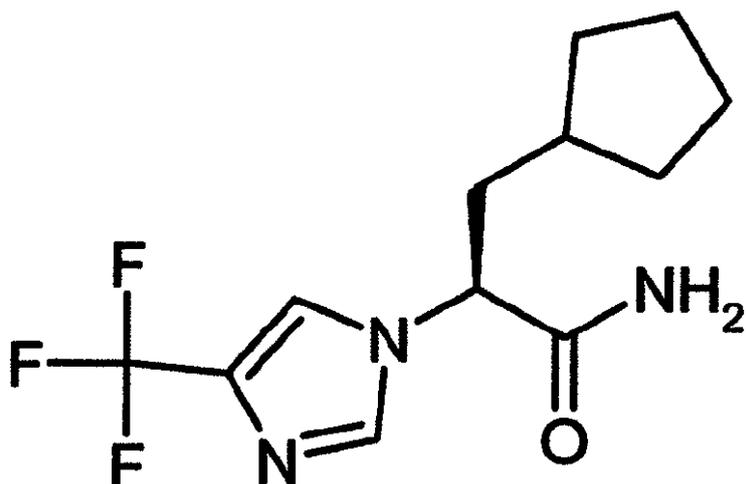
【0209】

10

20

30

【化59】



(I-19a)

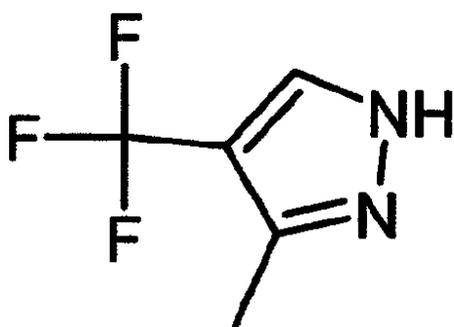
窒素下、ジクロロメタン中の中間体 (I-8b) (150 mg、0.54 mmol) を、塩化オキサリル (0.1 mL、1.1 mmol) および1滴のN,N-ジメチルホルムアミドで処理した。反応物を1時間攪拌し、次いで濃縮した。ジクロロメタンに溶解した残留物を、ジオキサン中のアンモニア (0.5 M、3 mL) で処理した。得られた混合物に蓋をし、終夜攪拌した。反応混合物を濃縮して、(I-19a) (80 mg、54%) を生じさせた。m/z 276.1 (M+H)⁺。

【0210】

中間体：3-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (I-20a)

【0211】

【化60】



(I-20a)

トルエン (13 mL) 中の4,4,4-トリフルオロブタン-2-オン (2.0 g、16 mmol、Alfa Aesar、Ward Hill、MA) および1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (4.2 mL、32 mmol、Aldrich Chemical Company、Inc.、Milwaukee、WI) の溶液を、4時間攪拌還流した。反応物を冷却し、混合物を真空濃縮した。粗残留物をエタノール (13 mL) に溶かし、ヒドラジン (3.7 mL) を添加した。混合物を室温で終夜攪拌した

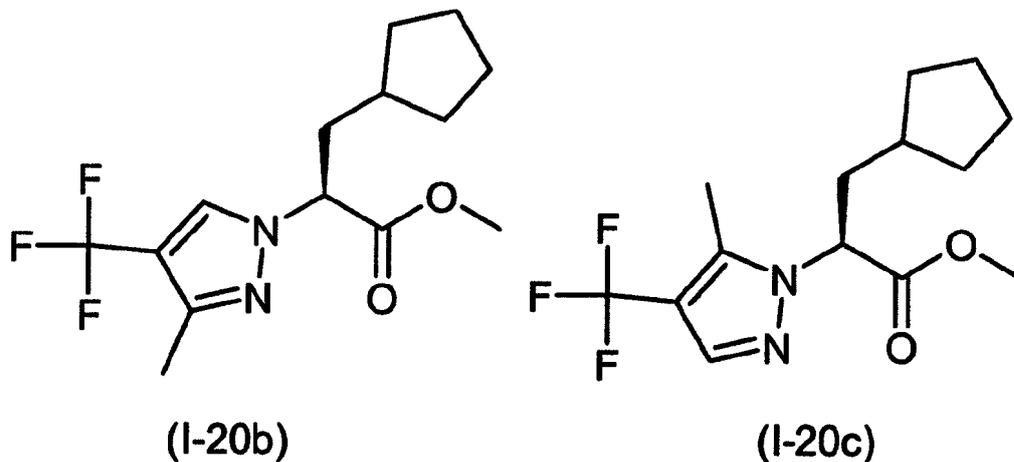
後、真空濃縮した。残留物を酢酸エチルに再溶解し、水で洗浄した。水層を酢酸エチルで3回再抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、不純な(I-20a)を赤色油(1.28g)として生じさせた。これをさらに精製することなく続行した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.73 (1 H), 2.42 (3 H).

【0212】

中間体：(S)-メチル3-シクロペンチル-2-(3-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(I-20b)、(S)-メチル3-シクロペンチル-2-(5-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(I-20c)

【0213】

【化61】



中間体(I-20a)(150.1mg、1.00mmol)を、5mLの乾燥THF中、窒素下室温で撹拌した。ヘキサメチルジシラジドリチウム溶液(THF中1.0M、0.91mL、0.909mmol)を滴下添加した。50分後、1mLの乾燥THF中の中間体(I-1c)(304mg、1.00mmol)の溶液を添加した。反応物を3時間撹拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ISCO12g、酢酸エチル/ヘプタン30~100%)によって精製して、(I-20b)と(I-20c)との混合物を黄色油(153mg)として生じさせた。 m/z 304.9 (M+H) $^+$.

【0214】

中間体：(S)-6-(3-シクロペンチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ニコチノイルクロリド(I-21a)

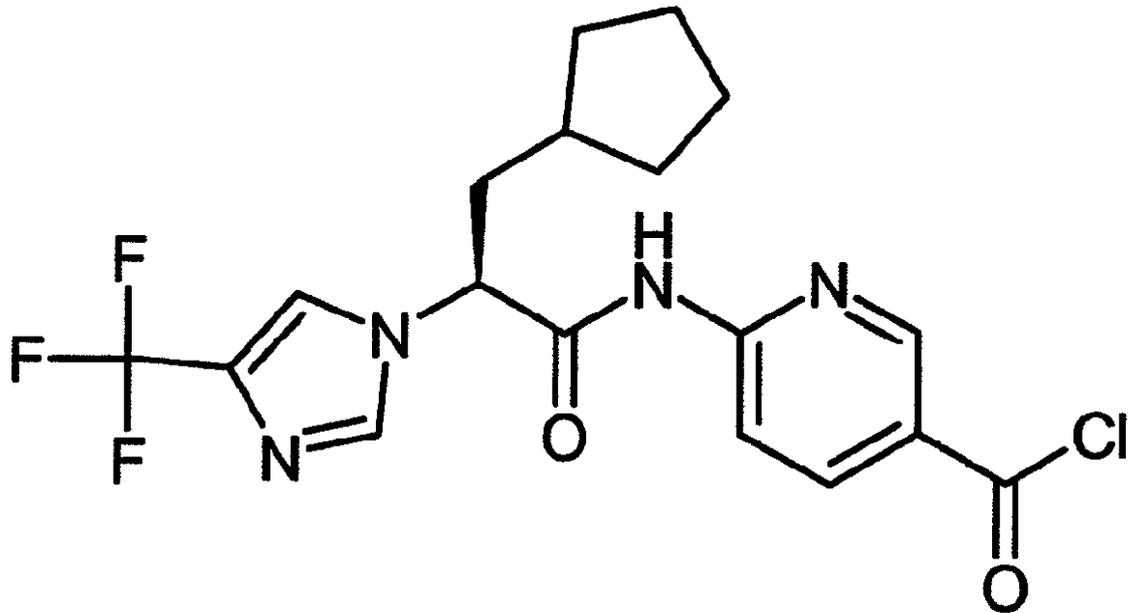
【0215】

10

20

30

【化62】



(I-21a)

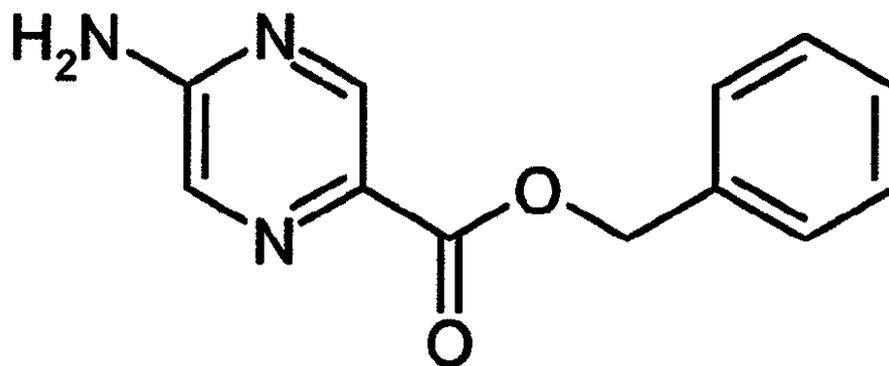
塩化チオニル (225 mg、1.89 mmol) を、ジクロロメタン (1.5 mL) 中の実施例 48 の化合物 (150 mg、0.387 mmol) の溶液に添加し、反応物を室温で 1 時間撹拌した。メタノール中のアリコート LCMS は、約 67% のメチルエステルを示した。反応混合物に、もう 25 μ L の塩化チオニルを添加し、これを室温でもう 30 分間撹拌した。溶媒を蒸発させて、157 mg (100%) の (I-21a) を帯灰白色固体として生じさせた。メチルエステルを生み出すためのメタノール中での LCMS により、 m/z 395.9 (M+H)⁺ が得られた。

【0216】

中間体：ベンジル 5 - アミノピラジン - 2 - カルボキシレート (I-22a)

【0217】

【化63】



(I-22a)

5 - アミノピラジン - 2 - カルボン酸 (493 mg、3.54 mmol、Ark Pharm, Inc., Libertyville, IL) を、乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 中、窒素下室温で撹拌した。固体炭酸カリウム (742 mg、5.37 mmol)、続いて臭化ベンジル (0.43 mL、3.6 mmol) を添加した。混合物を 22 時間撹拌し、次いで、酢酸エチルおよび水で希釈した。層を分離し、水層を酢

10

20

30

40

50

酸エチルで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、酢酸エチルで溶離する40gプレバックカラムを使用するシリカクロマトグラフィーによって精製した。生成物画分を合わせ、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、(I-22a) (161.2mg, 0.70mmol, 20%)を生じさせた。m/z 229.9 (M+H)⁺.

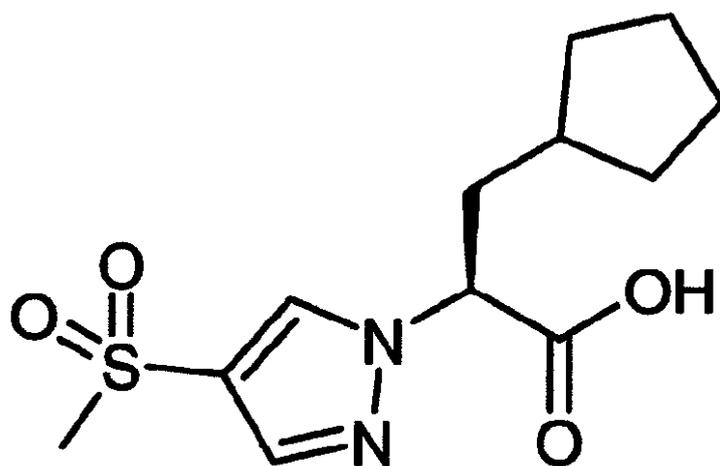
【0218】

中間体：(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸(I-23a)

【0219】

【化64】

10



(I-23a)

20

6N HCl (4mL)を中間体(I-4a2) (189mg, 0.629mmol)に添加し、混合物を95に16時間加温し、次いで室温に冷却させた。固体炭酸カリウムを添加して、pHを約3にした。酢酸エチルを添加し、混合物をすべてが溶解するまで攪拌した。水層を酢酸エチルで1回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、(I-23a)を生じさせた。m/z 286.8 (M+H)⁺.

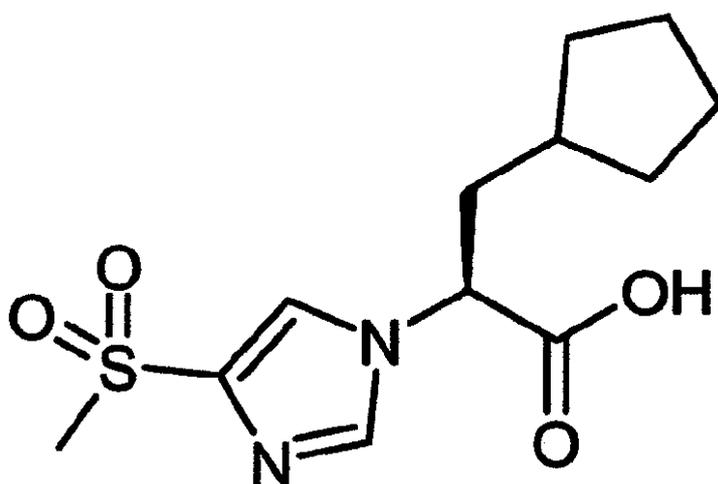
【0220】

中間体：(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン酸(I-24a)

【0221】

30

【化65】



(I-24a)

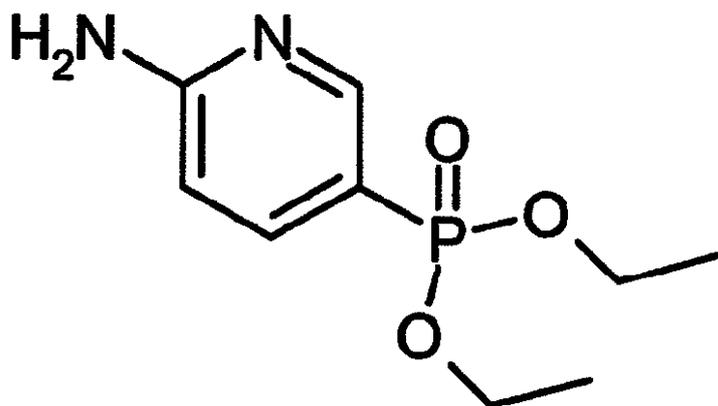
6 N HCl (1 mL) を中間体 (I - 7 a 3) (50 mg、0.17 mmol) に添加し、混合物を 95 に 16 時間加温し、次いで室温に冷却させた。固体炭酸カリウムを添加して、pH を約 3 にした。酢酸エチルを添加し、混合物をすべてが溶解するまで撹拌した。水層を酢酸エチルで 1 回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、(I - 24 a) を生じさせた。m/z 284.9 (M-H)⁻.

【0222】

中間体：ジエチル 6 - アミノピリジン - 3 - イルホスホネート (I - 25 a)

【0223】

【化66】



(I-25a)

エタノール (100 mL) 中の、2 - アミノ - 5 - ブロモピリジン (5 g、0.029 mol、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI)、リン酸ジエチル (5.02 g、0.036 mol)、トリエチルアミン (4.4 g、0.043 mol)、Pd(OAc)₂ (0.78 g、3.4 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.28 g、8.7 mmol) の混合物を、窒素下で 14 時間

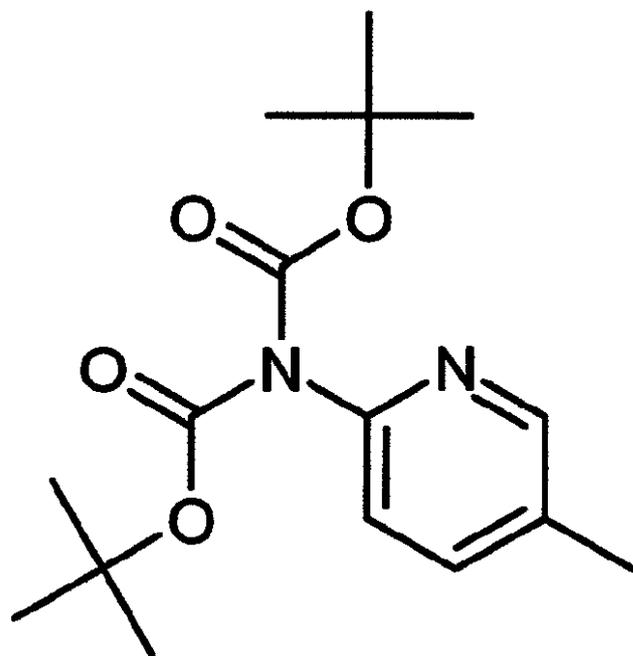
還流させた。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。得られた混合物を濾過し、濾液を真空濃縮し、残留物を分取HPLCによって精製して、(I-25a) (4.3 g、64.4%) を白色固体として生じさせた。m/z 231.3 (M+H)⁺。

【0224】

中間体：イミドジカルボン酸、N-(5-メチル-2-ピリジニル)-、C, C'-ビス(1,1-ジメチルエチル)エステル(I-26a)

【0225】

【化67】



(I-26a)

ジクロロメタン(200 mL)中の化合物2-アミノ-5-メチルピリジン(10.0 g、0.092 mol)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(23.86 g、0.185 mol)を0 で滴下添加した。添加後、ジクロロメタン(50 mL)中の(Boc)₂O(50.4 g、0.231 mol)の溶液、続いてN,N-ジメチルアミノピリジン(11.3 g、0.092 mol)を混合物に添加し、得られた混合物を室温で12時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物をNH₄Cl水溶液(50 mL)で洗浄し、残留物をジクロロメタン(50 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空蒸発させ、残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、(I-26a) (11.4 g、40%) を白色固体として生じさせた。

【0226】

中間体：イミドジカルボン酸、N-[5-(ブロモメチル)-2-ピリジニル]-、C, C'-ビス(1,1-ジメチルエチル)エステル(I-26b)

【0227】

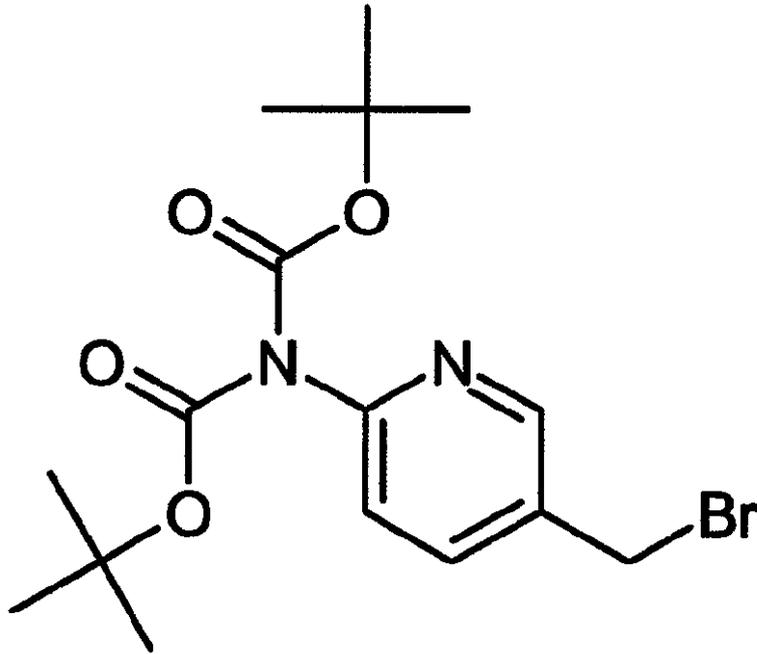
10

20

30

40

【化 6 8】



(I-26b)

四塩化炭素 (70 mL) 中の、中間体 (I - 26 a) (5 g、0.016 mol)、N - プロモコハク酸イミド (2.9 g、0.016 mol)、過酸化ベンゾイル (0.37 g、0.0016 mol) の混合物を、12 時間還流させた。TLC (石油エーテル / 酢酸エチル = 5 : 1) は、反応が完了していないことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、(I - 26 b) (3.1 g、49.5%) を白色固体として生じさせた。

【0228】

中間体：イミドジカルボン酸、N - [5 - [(ジエトキシホスフィニル)メチル] - 2 - ピリジニル] -、C, C' - ビス(1, 1 - ジメチルエチル)エステル (I - 26 c)

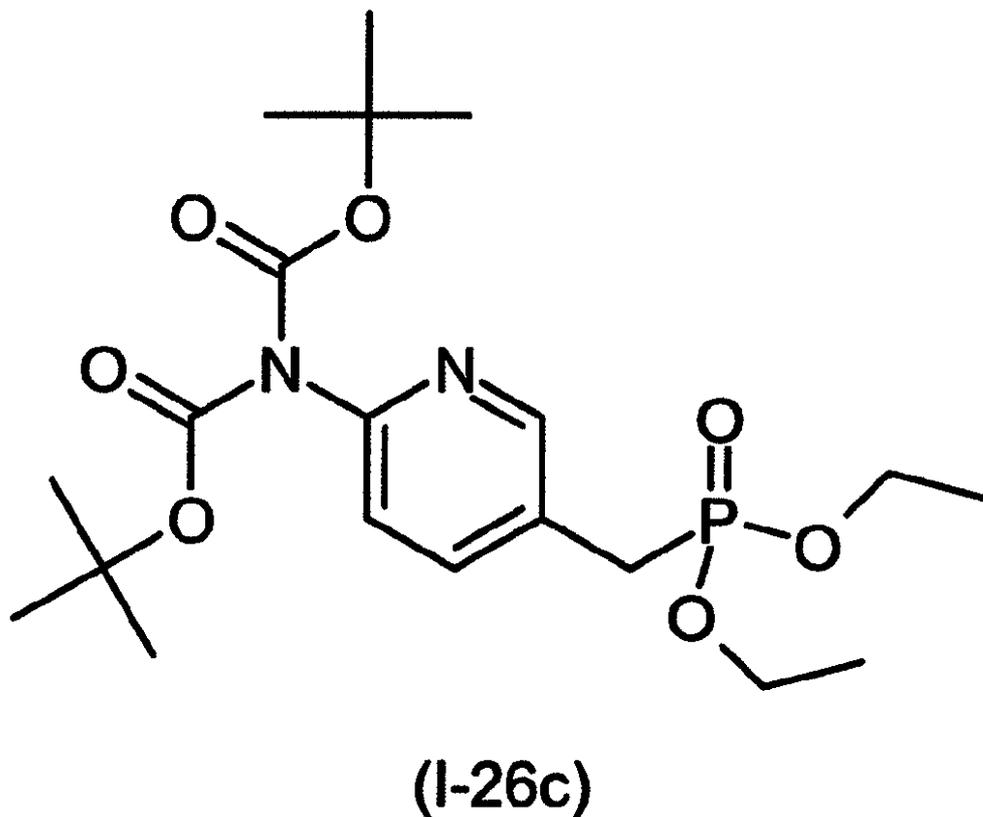
【0229】

10

20

30

【化69】



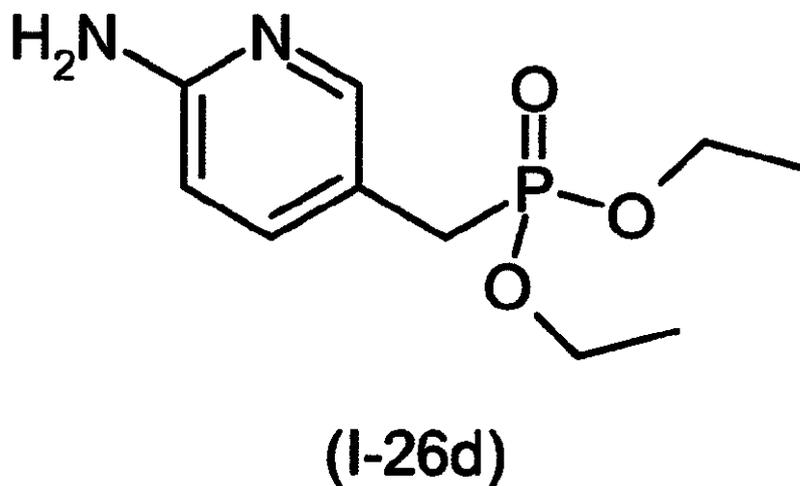
THF (100 mL) 中の、中間体 (I - 26 b) (4.0 g、0.01 mol)、亜リン酸トリエチル (5.2 g、31.2 mmol) の混合物を、72 時間還流させた。TLC (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 : 1) は、反応が完了していないことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、(I - 26 c) (4.4 g、95.6%) を油として生じさせた。

【0230】

中間体：ジエチル (6 - アミノピリジン - 3 - イル) メチルホスフェート (I - 26 d)

【0231】

【化70】



ジクロロメタン (60 mL) 中の中間体 (I - 26 c) (4.7 g、0.011 mol) およびトリフルオロ酢酸 (14 mL) の混合物を、室温で2時間攪拌した。TLC (石油エーテル / 酢酸エチル = 0 : 1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物をN

10

20

30

40

50

a HCO₃ 水溶液 (100 mL) で洗浄した。混合物をジクロロメタン (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮して、(I-26d) (1.8 g、69.7%) を白色固体として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.87 (1 H), 7.37 (1 H), 6.40 (1 H), 4.33

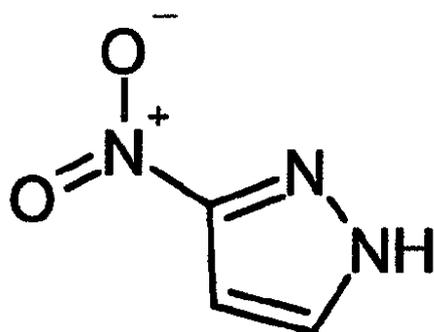
(2 H), 3.98 (4 H), 2.90 (2 H), 1.20 (6 H).

【0232】

中間体：3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (I - 27 a)

【0233】

【化71】



(I-27a)

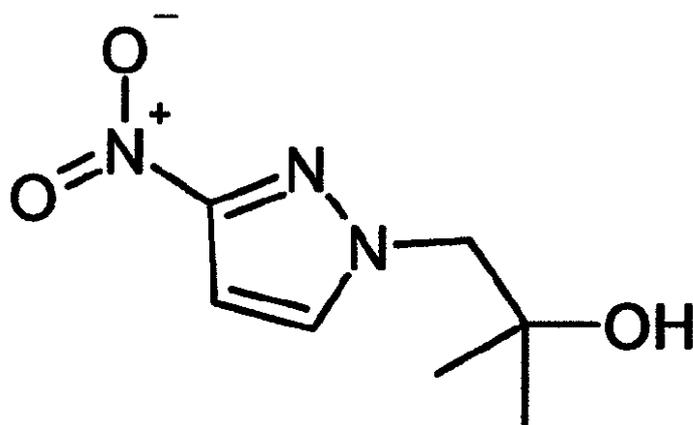
ベンズニトリル (42 mL) 中の 1 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (4.23 gm、37.4 mmol、Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC) の溶液を、2 時間加熱還流した。45 に冷却後、沈殿し始めていた反応混合物を 175 mL のヘキサンに注ぎ入れた。白色固体が沈殿した。これを真空濾過によって収集し、ヘキサンで繰り返しすすぎ、高真空下で乾燥させて、3.85 グラム (91%) の (I-27a) を白色固体として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.90 (1 H), 8.01 (1 H), 7.01 (1 H).

【0234】

中間体：3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (I - 27 b)

【0235】

【化72】



(I-27b)

中間体 (I - 27 a) (830 mg、7.0 mmol) を、厚肉の反応管中の無水 N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解した。炭酸カリウム (1.408 g、10.19 mmol) およびジメチルオキシラン (1.016 g、14.09 mmol、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) を添加し、管をテフロンネジ蓋で密閉し、1時間攪拌しながら 100 に加熱した。室温に冷却後、反応物を水 (40 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗材料をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (chromatography) (40分間かけて 50 ~ 60% 酢酸エチル / ヘプタン) によって精製して、985 mg (76%) の (I - 27 b) を透明無色油として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.59 (1 H), 6.90 (1 H), 4.17 (2 H), 2.11 (1 H), 1.23 (6 H).

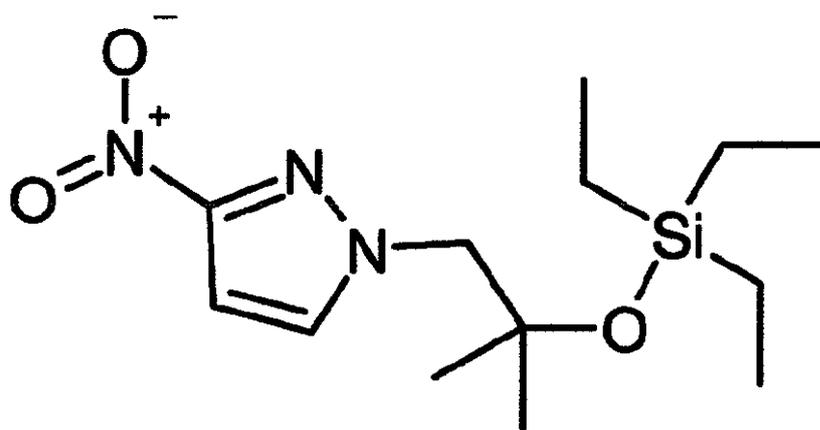
10

【0236】

中間体：1 - (2 - メチル - 2 - (トリエチルシリルオキシ) プロピル) - 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール (I - 27 c)

【0237】

【化73】



20

(I-27c)

30

中間体 (I - 27 b) (948 mg、5.12 mmol) を無水 N, N - ジメチルホルムアミド (25 mL) に溶解し、氷浴中で 0 に冷却した。これに、クロロトリエチルシラン (0.945 mL、5.63 mmol) およびイミダゾール (871 mg、12.8 mmol) を添加した。混合物を 0 で攪拌し、次いで、室温にゆっくり加温し、2日間攪拌した。反応物を酢酸エチル (75 mL) で希釈し、ブライン (50 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (2 × 75 mL) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、次いで、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (40分間かけて 5 ~ 25% 酢酸エチル / ヘプタン) によって精製して、1.133 g の (I - 27 c) を透明無色油として生じさせた。m/z 300.0 (M+H)⁺.

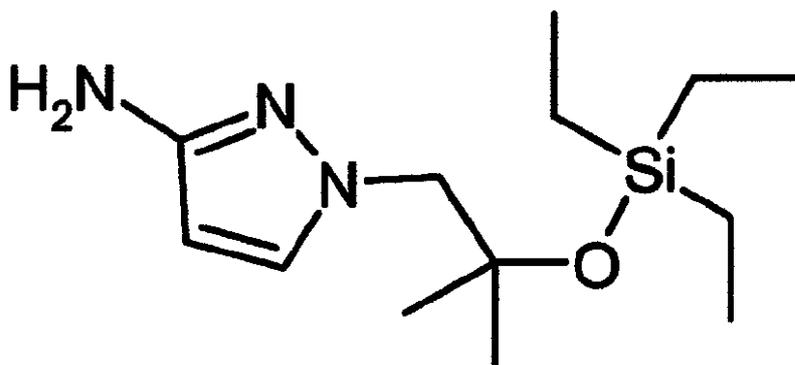
40

【0238】

中間体：1 - (2 - メチル - 2 - (トリエチルシリルオキシ) プロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン (I - 27 d)

【0239】

【化74】



(I-27d)

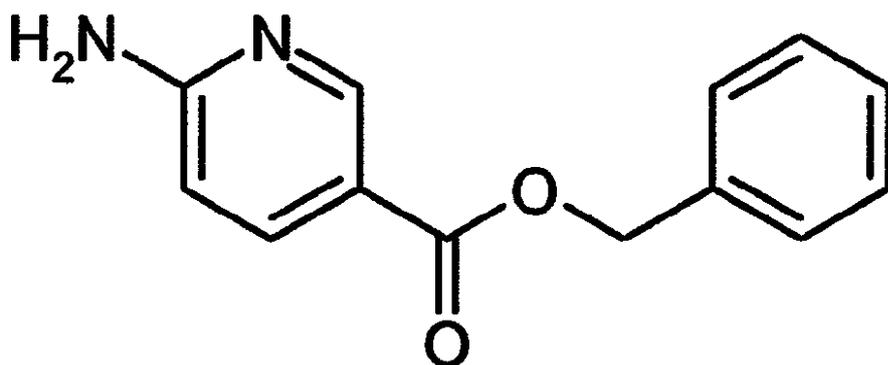
Parrシェーカーボトルに、10%パラジウム活性炭素(145mg)およびエタノール(10mL)、続いてエタノール(40mL)中の中間体(I-27c)(1.125g、0.65mmol)の溶液を入れた。次いで、ボトルをParrシェーカーに40psiの水素圧で1時間載置した。次いで、反応物をセライトのパッドに通して濾過し、エタノールで洗浄した。真空濃縮により、981mg(96.9%)の(I-27d)を透明淡緑色油として生じさせた。m/z 270.0 (M+H)⁺.

【0240】

中間体：ベンジル6-アミノニコチネート(I-28a)

【0241】

【化75】



(I-28a)

N,N-ジメチルホルムアミド(700mL)中の6-アミノニコチン酸(100g、0.72mol、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI)の攪拌懸濁液に、手早く機械的に攪拌しながら、炭酸カリウム(150g、1.08mol)を添加し、反応物を10分間攪拌した後、臭化ベンジル(95mL、0.80mol)を小分けにして添加した。反応物を室温で終夜攪拌し、次いで、固体を濾過除去し、酢酸エチルで徹底的に洗浄し、溶媒を真空下で除去した。濾過ケーキを水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。N,N-ジメチルホルムアミドの蒸発後、残留物を酢酸エチル抽出物(総体積2Lの酢酸エチル)と合わせ、合わせた有機抽出物をブライン(5x500mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を1:1 ジエチルエーテル:ヘキサンで30分間還流させ、次いで、固体を濾

10

20

30

40

50

過除去し（加温）、ジエチルエーテル：ヘキサン（1：1）で洗浄し、乾燥させた。この固体を熱トルエンから沈殿させ（熱濾過にはジベンジル化した材料を除去することが必要であった）、乾燥させて、(I-28a) (107.2 g, 65%) をオフホワイトの固体として生じさせた。¹H NMR (DMSO-d₆): 8.50 (1 H), 7.82 (1 H), 7.34-7.29 (5 H)

,
6.84 (2 H), 6.43 (1 H), 5.23 (2 H); m/z 229.4 (M+H)⁺.

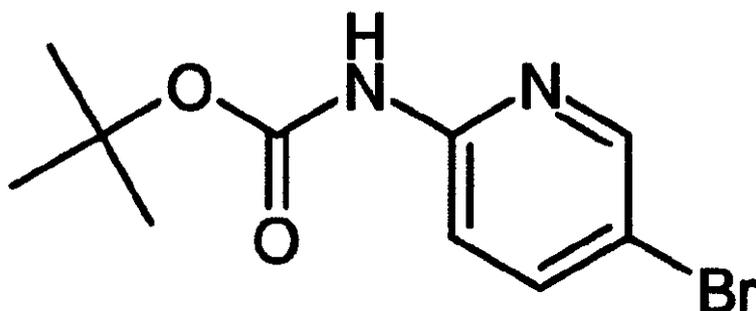
【0242】

中間体：tert-ブチル5-ブロモピリジン-2-イルカルバメート (I-29a)

【0243】

【化76】

10



(I-29a)

20

THF (100 mL) 中の2-アミノ-5-ブロモピリジン (8.65 g, 50 mmol) の溶液に、ヘキサメチルジシラジドリチウム (105 mL, 105 mmol) を窒素下で添加した。添加後、混合物を0 で30分間攪拌した。この時点で、(BOC)₂O (12 g, 55 mmol) を反応混合物に添加し、混合物を0 でもう30分間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を1N HCl (20 mL) で洗浄し、残留物を酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空蒸発させた。残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、(I-29a) (8

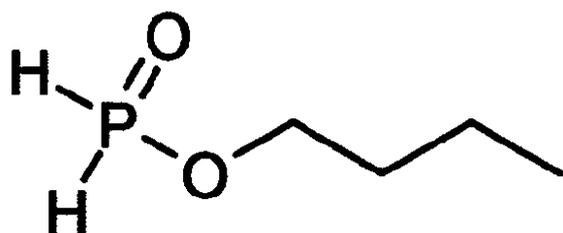
30

【0244】

中間体：ブチルホスフェナイト (phosphinite) (I-29b)

【0245】

【化77】



(I-29b)

40

THF (400 mL) 中の次亜リン酸アニリニウム (20 g, 0.131 mol, Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) およびオルトケイ酸テトラブチル (28.23 g, 0.088 mol, Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) の混合物を、窒素下で12時間還流させた。得られた混合物を冷却して (I-29b) を溶液とし

50

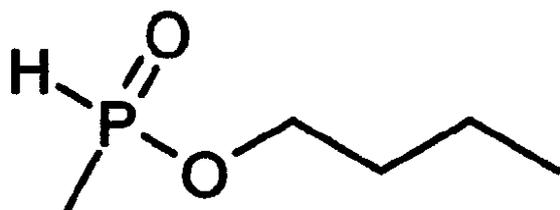
て得、これをさらに精製することなく次のステップにおいて直接使用した。

【0246】

中間体：メチルホスフィン酸ブチル (I-29c)

【0247】

【化78】



10

(I-29c)

粗中間体 (I-29b) の溶液 (400 mL の THF 溶液、0.131 mol) に、ヨウ化メチル (12.44 g、0.087 mol) および n-ブチルリチウム (42 mL、0.105 mol) を窒素下 -78 で滴下添加した。添加後、反応混合物を室温に次第に加温した。得られた混合物を室温で12時間撹拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 1:1) は、反応が完了したことを示した。混合物を重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄し、残留物を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空蒸発させた。残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、(I-29c) (4.3 g、24%) を油として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.82 (0.5 H), 6.48 (0.5 H), 3.88-4.09 (2 H), 1.59-1.66 (2 H), 1.45-1.53 (3 H), 1.32-1.44 (2 H), 0.84-0.90 (3 H).

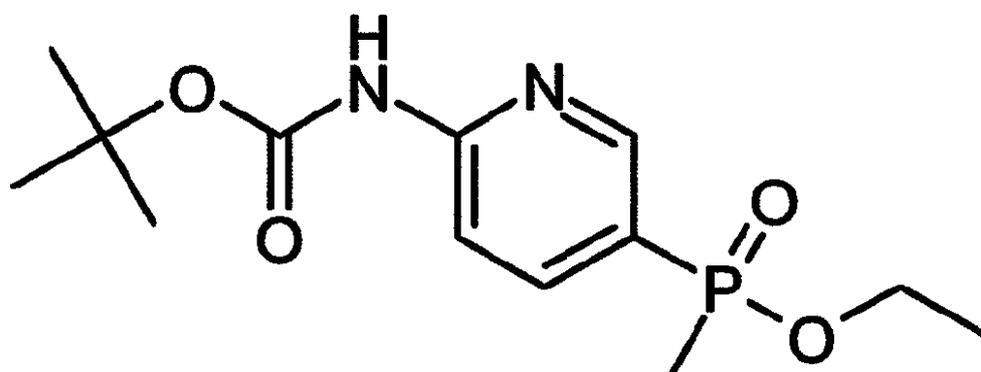
20

【0248】

中間体：tert-ブチル 5-(エトキシ(メチル)ホスホリル)ピリジン-2-イルカルバメート (I-29d)

【0249】

【化79】



40

(I-29d)

エタノール (100 mL) 中の、中間体 (I-29c) (2.7 g、19.8 mmol)、中間体 (I-29a) (5.4 g、19.8 mmol)、トリエチルアミン (3.0 g、29.7 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.533 g、2.38 mmol) および

50

トリフェニルホスフィン (1.56 g、5.94 mmol) の混合物を、窒素下で18時間還流させた。TLC (ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物を水で洗浄し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空蒸発させた。残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、(I-29d) (1.8 g、30.4%) を油として生じさせた。

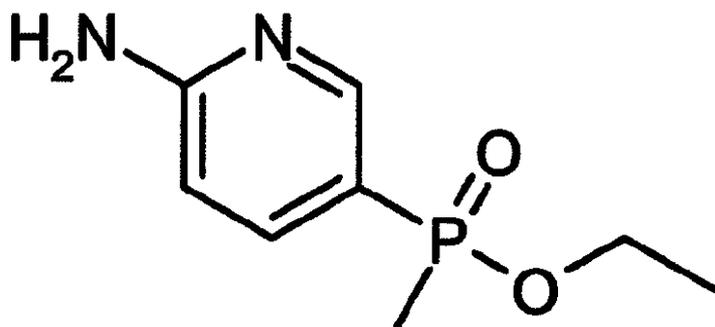
【0250】

中間体：エチル 6 - アミノピリジン - 3 - イル (メチル) ホスフィネート (I-29e)

【0251】

【化80】

10



(I-29e)

20

ジクロロメタン (30 mL) 中の中間体 (I-29d) (1.8 g、0.006 mol) およびトリフルオロ酢酸 (20 mL) の混合物を、室温で12時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、混合物をジクロロメタン (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮して、(I-29e) (1.1 g、91.7%) を薄黄色固体として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.26-8.27 (1 H), 7.73-7.79 (1 H), 6.57-6.60 (1 H), 5.88 (2 H), 3.96-4.06 (1 H), 3.77-3.85 (1 H), 1.56-1.60 (3 H), 1.18-1.25 (3 H).

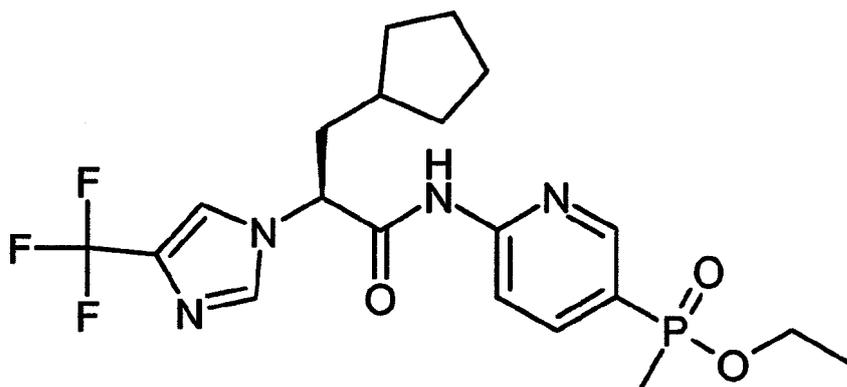
【0252】

中間体：エチル 6 - ((S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル (メチル) ホスフィネート (I-29f)

【0253】

30

【化 8 1】



(I-29f)

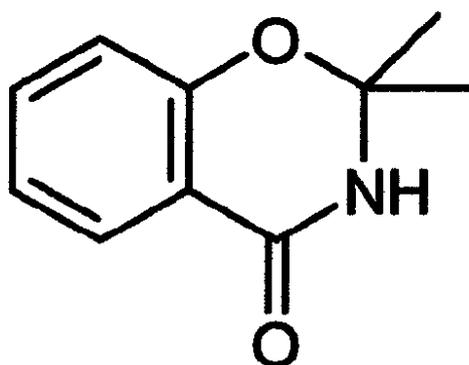
ジクロロメタン (20 mL) 中の中間体 (I - 8 c) (0.6 g、2.06 mmol) の溶液に、中間体 (I - 29 f) (0.41 g、2.06 mmol) およびトリエチルアミン (0.89 mL、6.18 mmol) を室温で添加し、混合物を窒素下室温で12時間撹拌した。TLC (ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、(I - 29 f) (250 mg、26.6%) を油として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.98 (1 H), 8.61 (1 H), 8.22 (1 H), 8.00 (1 H), 7.71 (1 H), 7.51 (1 H), 5.05 (1 H), 4.07 (1 H), 3.82 (1 H), 2.14 (2 H), 1.39-1.78 (10 H), 1.01-1.33 (5 H).

【0254】

中間体：2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ[e][1, 3]オキサジン - 4 - オン (I - 30 a)

【0255】

【化 8 2】



(I-30a)

2, 2 - ジメトキシプロパン (300 mL) 中のサリチルアミド (20.0 g、0.146 mol、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) の溶液に、ピリジニウム p - トルエンスルホネート (11.0 g、0.044 mol) を添加し、次いで2時間加熱還流した。TLC (ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1) は、反応が完了したことを示した。溶媒を除去し、次いで、残留物を酢酸エチル (150 mL) に溶かした。溶液を、重炭酸ナトリウムで2回およびブラインで1回洗浄した。有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮して、(I - 30 a) (26.0 g、

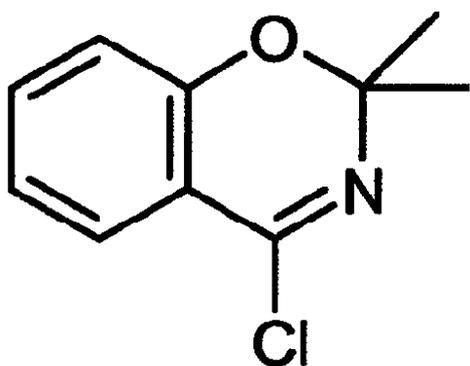
収率：93.4%)を黄色固体として生じさせ、これを何ら精製することなく次のステップに使用した。

【0256】

中間体：4-クロロ-2,2-ジメチル-2H-ベンゾ[e][1,3]オキサジン(I-30b)

【0257】

【化83】



(I-30b)

POCl_3 (200 mL) 中の中間体 (I-30a) (42.0 g, 0.237 mol) の溶液に、 PCl_5 (71.95 g, 0.356 mol) を添加し、室温で1時間撹拌した。次いで、混合物を終夜加熱還流した。溶媒を大気圧下で蒸留によって除去し、残留物を減圧下 (85~86、2.5 mmHg) で蒸留して、粗製の (I-30b) (10.2 g、収率：22.7%) を生じさせた。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.55-7.62 (1 H), 7.37-7.42 (1 H),

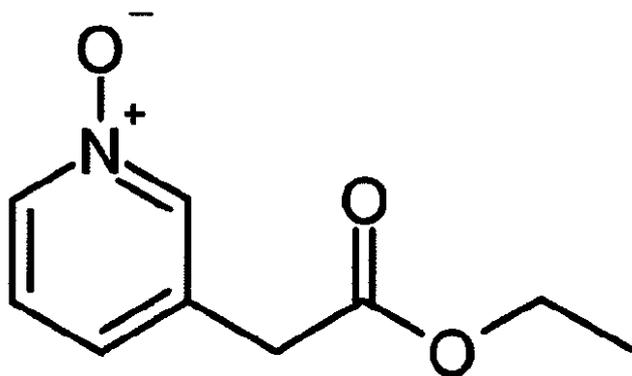
6.95-7.01 (1 H), 6.80-6.85 (1 H), 1.60-1.70 (6 H).

【0258】

中間体：(1-オキシ-ピリジン-3-イル)-酢酸エチルエステル (I-30c)

【0259】

【化84】



(I-30c)

ジクロロメタン (300 mL) 中の3-ピリジル酢酸エチル (10.0 g, 0.061 mol、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) およびm-クロロ過安息香酸 (36.87 g, 0.182 mol) の溶液

を、室温で終夜攪拌した。TLC (ジクロロメタン：メタノール = 15 : 1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を Na_2SO_3 でクエンチし、次いで、溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカ上でのクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール = 60 : 1 30 : 1 20 : 1) によって精製して、粗製の (I-30c) (15.2 g、LC-MS により純度 40.5%) を固体として得た。

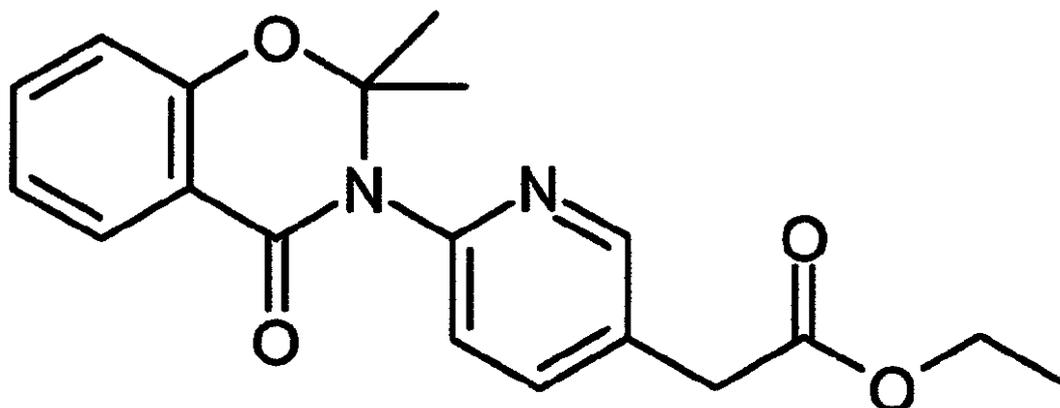
【0260】

中間体：エチル 2 - (6 - (2, 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 H - ベンゾ [e] [1, 3] オキサジン - 3 (4H) - イル) ピリジン - 3 - イル) アセテート (I-30d)

【0261】

【化85】

10



20

(I-30d)

1, 2 - ジクロロエタン (100 mL) 中の中間体 (I-30c) (10.0 g、55.19 mmol) および中間体 (I-30b) (10.0 g、46.36 mmol) の溶液を、3日間加熱還流した。TLC (ジクロロメタン：メタノール = 15 : 1) は、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で除去して粗製の (I-30d) (11.0 g、収率：69%) を油として生じさせ、これを何ら精製することなく次のステップにおいて使用した。

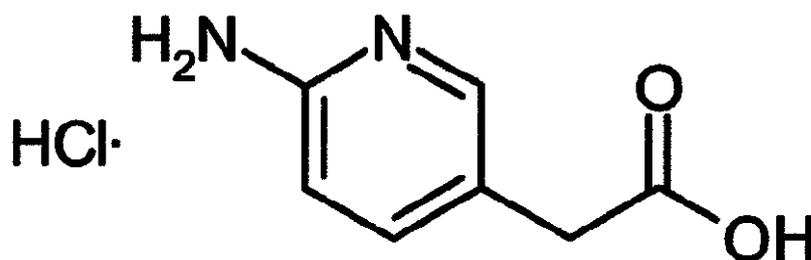
30

【0262】

中間体：2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) 酢酸塩酸塩 (I-30e)

【0263】

【化86】



40

(I-30e)

濃 HCl (75 mL) 中の中間体 (I-30d) (11.0 g、0.0324 mol) の溶液を終夜還流させた。溶媒を減圧下で除去した。残留物を凍結乾燥によって乾燥させ

50

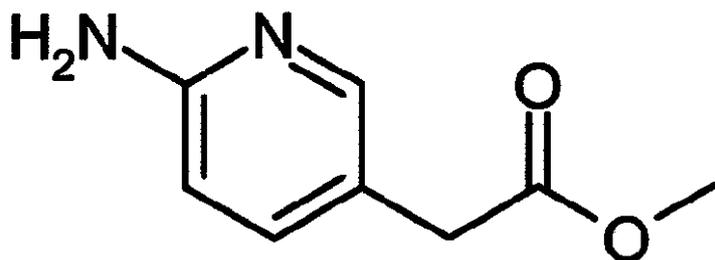
て粗中間体 (I-30e) (11.0 g) を固体として得、これを何ら精製することなく次のステップに持ち込んだ。

【0264】

中間体：メチル 2 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) アセテート (I-30f)

【0265】

【化87】



(I-30f)

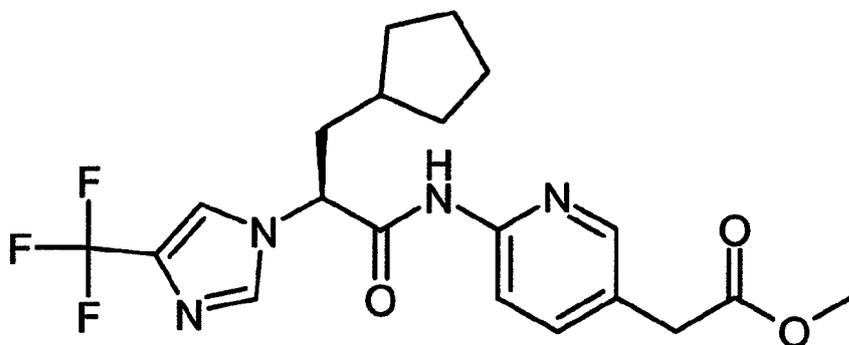
乾燥メタノール (80 mL) 中の中間体 (I-30e) (11.0 g、72.36 mmol) の溶液に、濃 H_2SO_4 (1.6 mL) を添加し、終夜加熱還流した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で pH 8.0 に塩基性化し、酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC によって精製して、(I-30f) (2.2 g、収率：18%) を白色固体として生じさせた。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.78-7.82 (1 H), 7.40-7.50 (1 H), 6.59-6.62 (1 H), 3.69-3.78 (3 H), 3.50-3.60 (2 H); m/z 167.3 (M+H)⁺.

【0266】

中間体：(S) - メチル 2 - (6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル) アセテート (I-30g)

【0267】

【化88】



(I-30g)

ジクロロメタン (20 mL) 中の中間体 (I-8c) (0.33 g、1.12 mmol) の溶液に、中間体 (I-30f) (0.223 g、0.9 mmol) およびトリエチルアミン (0.48 mL、3.36 mmol) を室温で添加し、混合物を窒素下室温で 12 時間撹拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 1:1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、(I-30h) (220 mg、46.4%) を油として生じさせた。 1H NMR (40

10

20

30

40

50

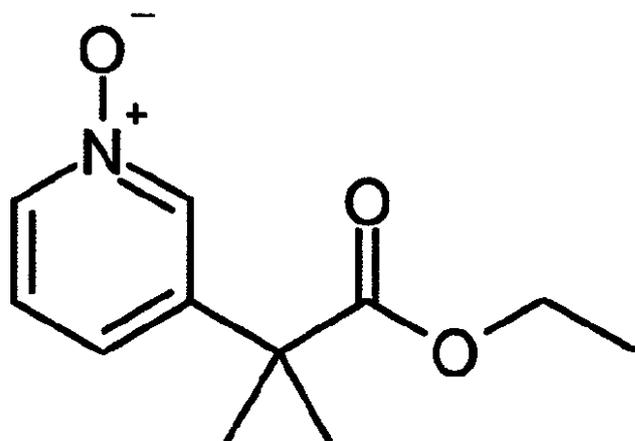
0 MHz, CD₃OD): 8.29
 (1 H), 8.12 (1 H), 8.00 (1 H), 7.77 (1 H), 7.45 (1 H), 5.21 (1 H), 3.74 (5 H),
 2.25 (2 H), 1.80 (1 H), 1.70 (1 H), 1.68 (3 H), 1.58 (2 H), 1.35 (1 H), 1.22 (1
 H).

【0268】

中間体：2 - メチル - 2 - (1 - オキシ - ピリジン - 3 - イル) - プロピオン酸エチルエ
 ステル (I - 3 1 a)

【0269】

【化89】



(I-31a)

THF (250 mL) 中の中間体 (I - 3 0 c) (1 5 . 2 g、0 . 0 8 4 m o l) の
 溶液に、カリウム t - ブトキシド (1 8 . 8 1 g、0 . 1 6 8 m m o l) を - 2 0 でゆ
 っくり添加し、30 分間攪拌した。内部温度を - 2 0 ~ - 1 5 に維持するように、ヨ
 ウ化メチル (2 3 . 8 6 g、0 . 1 6 8 m o l) を滴下添加した。次いで、混合物を 0
 で 1 2 時間攪拌した。LC - MS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、氷水
 (1 5 0 m L) および酢酸エチル (1 5 0 m L) に注ぎ入れた。有機層を分離し、水相を
 酢酸エチル (1 0 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、
 減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC によって精製して、(I - 3 1 a)
 (4 . 0 g、収率：23%) を油として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.40
 -8.47 (1 H), 8.30-8.37 (1 H),
 7.70-7.80 (1 H), 7.52-7.61 (1 H), 4.08-4.15 (2 H), 1.52-1.63 (6 H), 1.12-1.20
 (3 H).

【0270】

中間体：エチル 2 - (6 - (2 , 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 H - ベンゾ [e] [1 ,
 3] オキサジン - 3 (4 H) - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルプロパノエート
 (I - 3 1 b)

【0271】

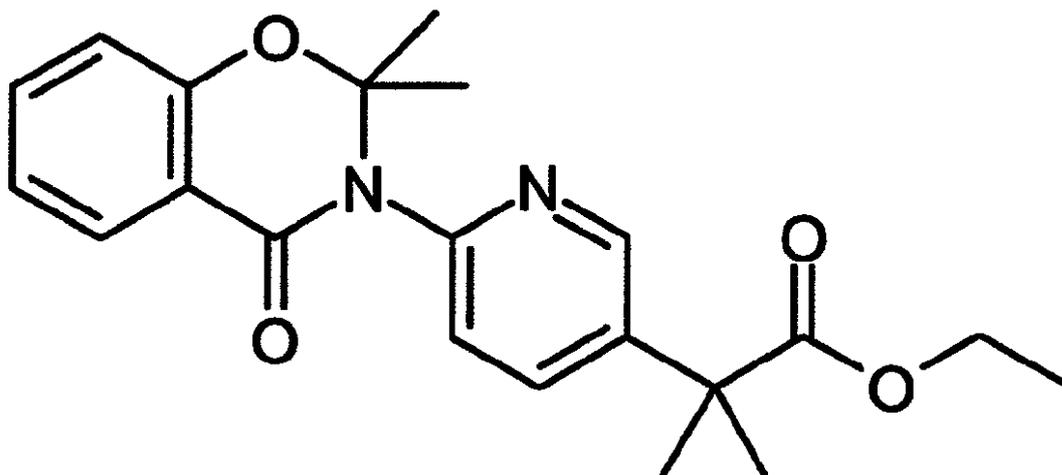
10

20

30

40

【化90】



10

(I-31b)

1,2-ジクロロエタン(50 mL)中の中間体(I-31a)(4.0 g、0.019 mol)および中間体(I-30b)(3.135 g、0.016 mol)の溶液を、3日間加熱還流した。TLC(ジクロロメタン:メタノール=15:1)は、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=80:1 60:1 30:1 20:1)によって精製して、不純な(I-31b)(3.68 g、LC-MSにより純度48.5%)を固体として生じさせた。

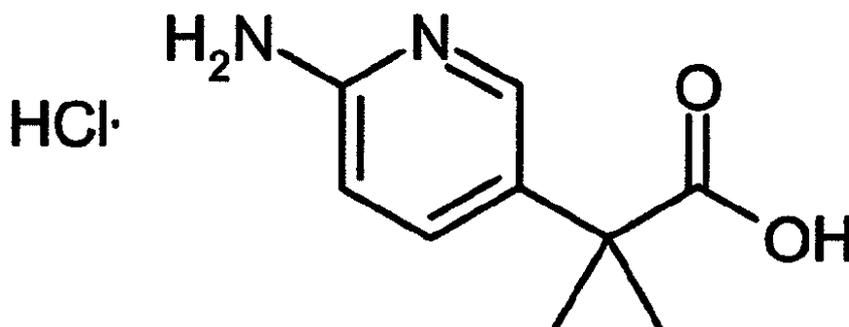
20

【0272】

中間体:2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-メチルプロパン酸塩酸塩(I-31c)

【0273】

【化91】



30

(I-31c)

濃HCl(30 mL)中の中間体(I-31b)(3.68 g、0.01 mol)の溶液を、終夜還流させた。溶媒を減圧下で除去した。残留物を凍結乾燥によって乾燥させて(I-31c)(3.4 g)を固体として生じさせ、これを何ら精製することなく次のステップに持ち込んだ。

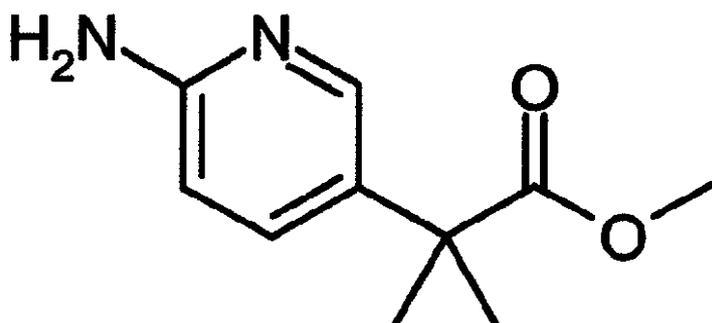
【0274】

中間体:メチル2-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-メチルプロパノエート(I-31d)

50

【 0 2 7 5 】

【 化 9 2 】



10

(I-31d)

乾燥メタノール (25 mL) 中の中間体 (I-31c) (3.4 g、0.019 mmol) の溶液に、濃 H_2SO_4 (0.5 mL) を添加し、終夜加熱還流した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で pH 8.0 に塩基性化し、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC によって精製して、(I-31d) (0.5 g、収率: 14%) を白色固体として生じさせた。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.80-7.90 (1 H), 7.46-7.51 (1 H), 6.53-6.60 (1 H), 3.60-3.70 (3 H), 1.48-1.60 (6 H); m/z 195.3 (M+H)⁺.

20

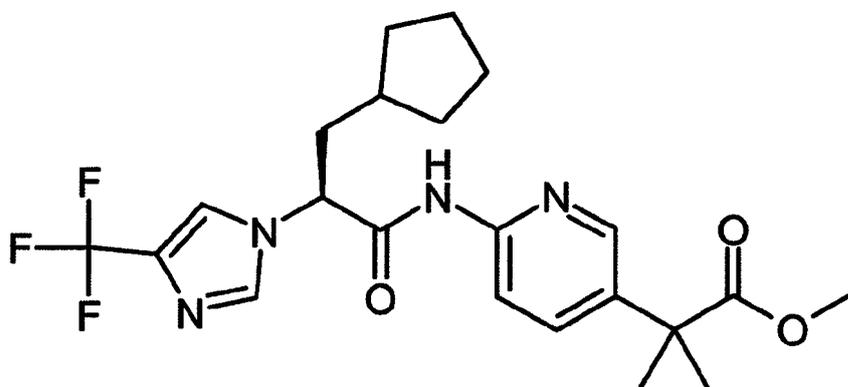
【 0 2 7 6 】

中間体: (S)-メチル 2-(6-(3-シクロペンチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパノエート (I-31e)

【 0 2 7 7 】

【 化 9 3 】

30



40

(I-31e)

ジクロロメタン (10 mL) 中の中間体 (I-8c) (0.26 g、0.88 mmol) の溶液に、中間体 (I-31d) (0.171 g、0.88 mmol) およびトリエチルアミン (0.38 mL、2.64 mmol) を室温で添加し、混合物を窒素下室温で 12 時間撈拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 1:1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、(I-31e) (240 mg、60.2%) を薄黄色固体として生じさせた。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.37 (1 H), 8.12 (1 H), 8.05 (1 H), 7.88

50

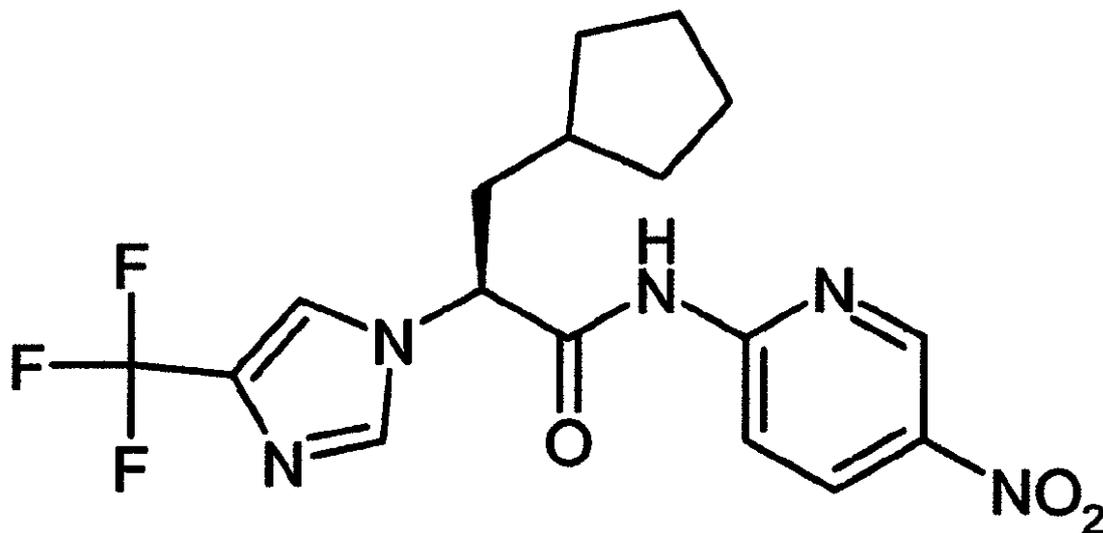
(1 H), 7.84 (1 H), 5.18 (1 H), 3.72 (3 H), 2.22 (2 H), 1.85 (1 H), 1.80 (1 H), 1.72 (3 H), 1.67 (6 H), 1.61 (2 H), 1.38 (1 H), 1.28 (1 H).

【0278】

中間体：(S)-3-シクロペンチル-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド(I-32a)

【0279】

【化94】



(I-32a)

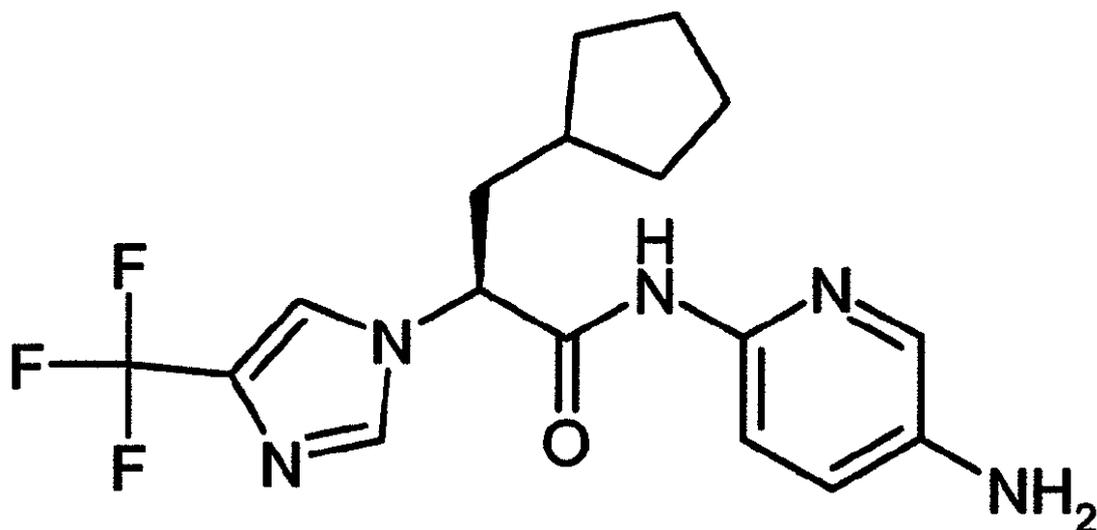
ジクロロメタン(40 mL)中の中間体(I-8c)(2.13 g、7.2 mmol)の溶液に、2-アミノ-5-ニトロピリジン(1.0 g、7.2 mmol、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI)およびトリエチルアミン(3.12 mL、21.6 mmol)を室温で添加し、混合物を窒素下室温で12時間攪拌した。TLC(石油エーテル/酢酸エチル=1:1)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、(I-32a)(1.1 g、38.7%)を薄黄色固体として生じさせた。

【0280】

中間体：(S)-N-(5-アミノピリジン-2-イル)-3-シクロペンチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド(I-32b)

【0281】

【化95】



10

(I-32b)

N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の中間体 (I-32a) (0.62 mg、1.56 mmol) の溶液に、亜鉛 (1.02 g、15.6 mmol) および水 (20 mL) 中の FeCl_3 (2.53 mg、15.6 mmol) の溶液を室温で添加した。混合物を窒素下 100 で 3 時間加熱した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 1:1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残留物を水 (20 mL) で洗浄し、混合物を酢酸エチル (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空蒸発させて粗製の (I-32b) (0.58 g、101.2%) を薄黄色固体として生じさせ、これを次のステップにおいて直接使用した。

20

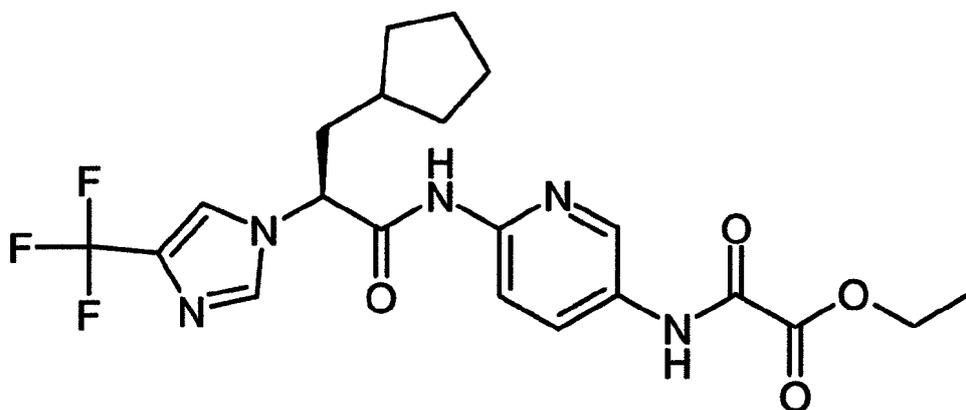
【0282】

中間体：(S)-エチル 2-(6-(3-シクロペンチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ピリジン-3-イルアミノ)-2-オキソアセテート (I-32c)

30

【0283】

【化96】



40

(I-32c)

ジクロロメタン (20 mL) 中の中間体 (I-32b) (粗製物 0.35 g、0.95 mmol) の溶液に、クロロオキソ酢酸エチル (130 mg、0.95 mmol、Ald

50

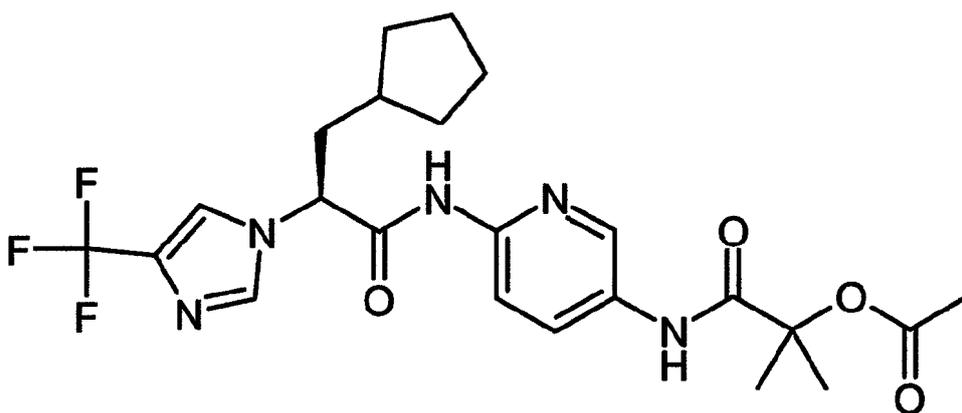
rich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) およびトリエチルアミン (0.41 mL、2.85 mmol) を室温で添加し、混合物を窒素下室温で12時間撹拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 1:1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、不純な (I-32c) (130 mg、29.2%) を油として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.83 (1 H), 8.52 (1 H), 8.20 (2 H), 8.02 (1 H), 7.63 (1 H), 7.45 (1 H), 4.69 (1 H), 4.40 (2 H), 2.15 (2 H), 1.40-1.65 (7 H), 1.35 (3 H), 1.14 (2 H).

【0284】

中間体: (S) - 1 - (6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イルアミノ) - 2 - メチル - 1 - オキソプロパン - 2 - イルアセテート (I-33a)

【0285】

【化97】



(I-33a)

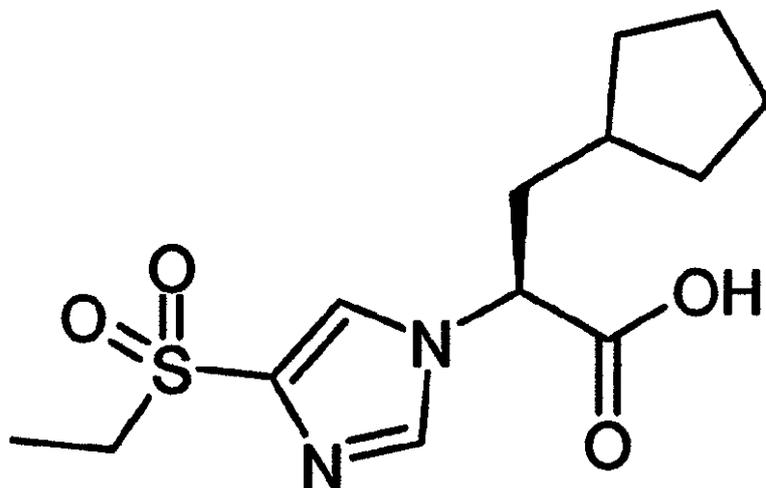
ジクロロメタン (20 mL) 中の中間体 (I-32b) (粗製物 1.0 g、2.72 mmol) の溶液に、1 - クロロカルボニル - 1 - メチルエチルアセテート (448 mg、2.72 mmol、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) およびトリエチルアミン (1.17 mL、8.16 mmol) を室温で添加し、混合物を窒素下室温で12時間撹拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 1:1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、(I-33a) (350 mg、26.1%) を油として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.51 (1 H), 8.09 (1 H), 7.95 (2 H), 7.86 (1 H), 5.13 (1 H), 2.20 (2 H), 2.10 (3 H), 1.82 (1 H), 1.75 (1 H), 1.52-1.74 (11 H), 1.37 (1 H), 1.18 (1 H).

【0286】

中間体: (S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (エチルスルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパン酸 (I-34a)

【0287】

【化98】



(I-34a)

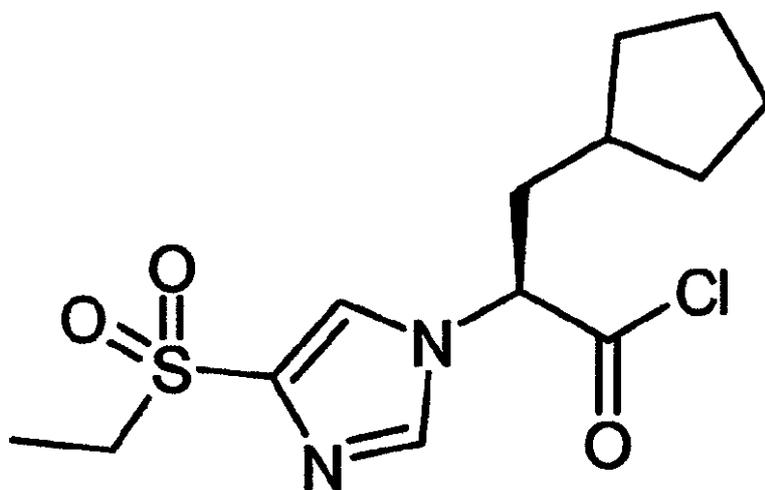
THF (6.3 mL) および水 (6.3 mL) 中の中間体 (I-7a2) (0.63 g、2.0 mmol) の溶液に、水酸化リチウム一水和物 (0.252 g、6.01 mmol) を室温で小分けにして添加した。添加後、混合物を室温で2時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 1:1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を0.5 N HCl 水溶液で酸性化し、混合物を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空蒸発させて粗製の (I-34a) (0.55 g、91.7%) を油として生じさせ、これを次のステップにおいて直接使用した。

【0288】

中間体：(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(エチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノイルクロリド (I-34b)

【0289】

【化99】



(I-34b)

10

20

30

40

50

ジクロロメタン (10 mL) 中の中間体 (I-34a) (0.35 g、1.17 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.443 g、3.49 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を室温で添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮した。残留物をジクロロメタンで 2 回追跡し、真空濃縮して粗製の (I-34b) (0.35 g、94.33%) を油として生じさせ、これを次のステップにおいて直接使用した。

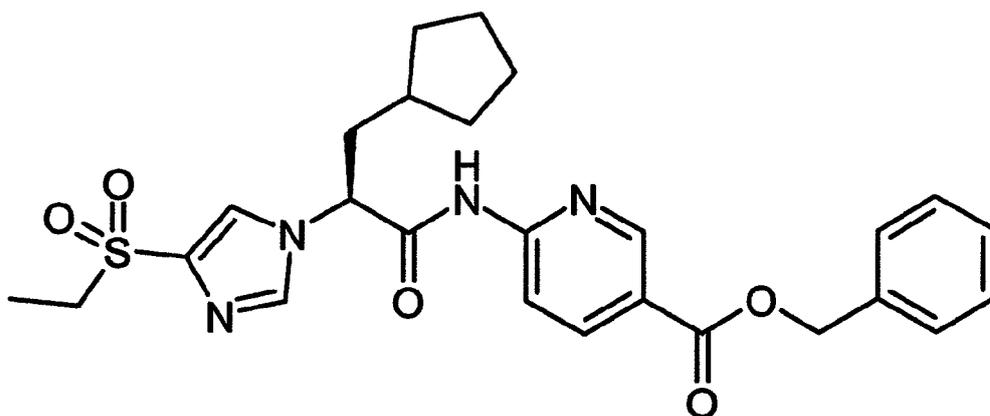
【0290】

中間体：(S)-ベンジル 6-(3-シクロペンチル-2-(4-(エチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ニコチネート (I-34c1)

10

【0291】

【化100】



20

(I-34c1)

ジクロロメタン (10 mL) 中の中間体 (I-34b) (0.35 g、1.09 mmol) の溶液に、中間体 (I-28a) (0.25 g、1.09 mmol) およびトリエチルアミン (0.47 mL、3.29 mmol) を室温で添加し、混合物を窒素下室温で 12 時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) は、反応が完了していないことを示した。反応混合物を真空濃縮し、0.5 N HCl 水溶液 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空蒸発させた。残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、(I-34c1) (100 mg、17.82%) を油として生じさせた。

30

【0292】

中間体 (S)-ベンジル 6-(3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ニコチネート (I-34c2) および (S)-ベンジル 6-(2-(4-(シクロブチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンアミド)ニコチネート (I-34c3) は、上記の中間体 I-34c1 の合成について記載したのと類似の方式で、適切な出発材料 (例えば、それぞれ I-7a1 または I-34e) を使用して調製した。

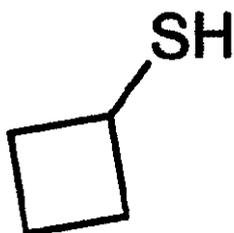
40

【0293】

中間体：シクロブタンチオール (I-34d)

【0294】

【化101】



(I-34d)

10

THF (20 mL) 中のマグネシウム (0.87 g、36.2 mmol) の溶液に、臭化シクロブチル (5.0 g、37 mmol、Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI) を 50 で滴下添加した。添加後、混合物を 2 時間還流させ、この時点でマグネシウムは完全に消費されていると思われた。混合物を 0 に冷却し、硫黄 (0.95 g、29.6 mmol) を小分けにして混合物に添加し、得られた混合物を 50 で 2 時間攪拌した。混合物を 0 に冷却し、水素化アルミニウムリチウム (0.76 g、19.95 mmol) を小分けにして混合物に添加した。得られた混合物を 30 分間還流させた。混合物を塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) でクエンチし、1 N HCl (20 mL) を添加し、ジエチルエーテル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、THF およびジエチルエーテル中の中間体 (I-34d) の粗溶液を得、これを次のステップにおいて直接使用した。

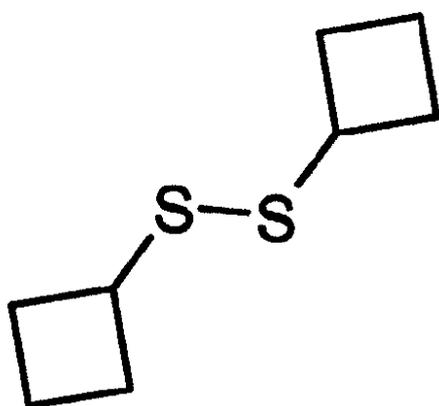
20

【0295】

中間体：1, 2 - ジシクロブチルジスルファン (I-34e)

【0296】

【化102】



(I-34e)

30

THF およびジエチルエーテル中の中間体 (I-34d) の粗溶液に、エタノール中のナトリウム (0.562 g、0.024 mol) の溶液を滴下、続いてヨウ素 (I₂、5.6 g、0.022 mol) を添加した。添加後、混合物を室温で 1 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / 酢酸エチル = 5 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を NaHSO₃ 水溶液 (50 mL) でクエンチし、ジエチルエーテル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空蒸発させた。残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、(I-34e) (2.1 g

40

50

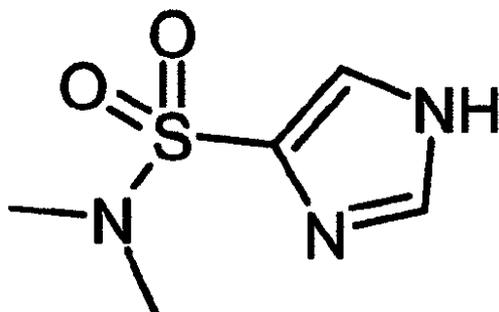
、 32.6%) を油として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.48 (2 H), 2.21 (4 H), 2.08 (4 H), 1.85 (4 H).

【0297】

中間体：N, N - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホンアミド (I - 35 a)

【0298】

【化103】



(I-35a)

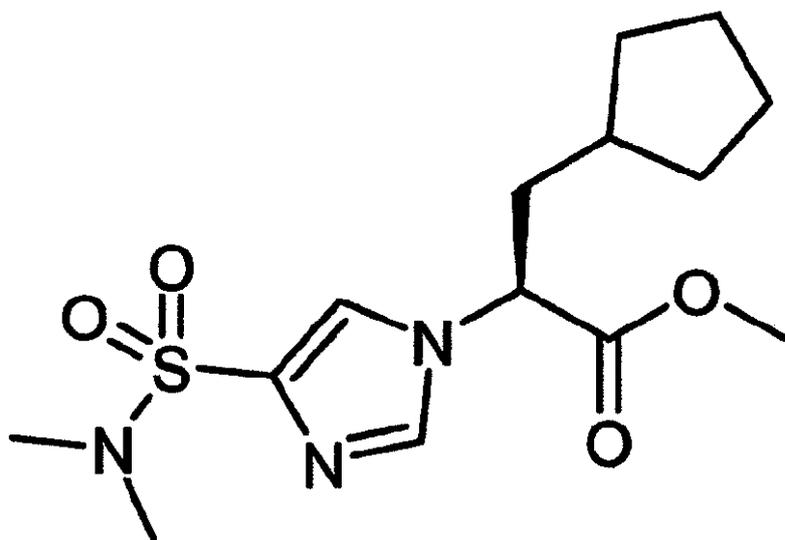
ジクロロメタン (10 mL) 中の 1 H - イミダゾール - 4 - スルホンイルクロリド (0.5 g, 3.0 mmol, Matrix Scientific, Columbia, SC) の溶液に、ジメチルアミン塩酸塩 (0.245 g, 3.0 mmol) およびトリエチルアミン (1.3 mL, 9.0 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / 酢酸エチル = 0 : 1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) で洗浄し、ジクロロメタン : メタノール = 4 : 1 (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を濃縮し、メタノールから沈殿させて、(I - 35 a) (0.36 g, 68.2%) を白色固体として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.74 (1 H), 7.61 (1 H), 2.68 (6 H).

【0299】

中間体：(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - ジメチルスルファモイル - イミダゾール - 1 - イル) - プロピオン酸メチルエステル (I - 35 b)

【0300】

【化104】



(I-35b)

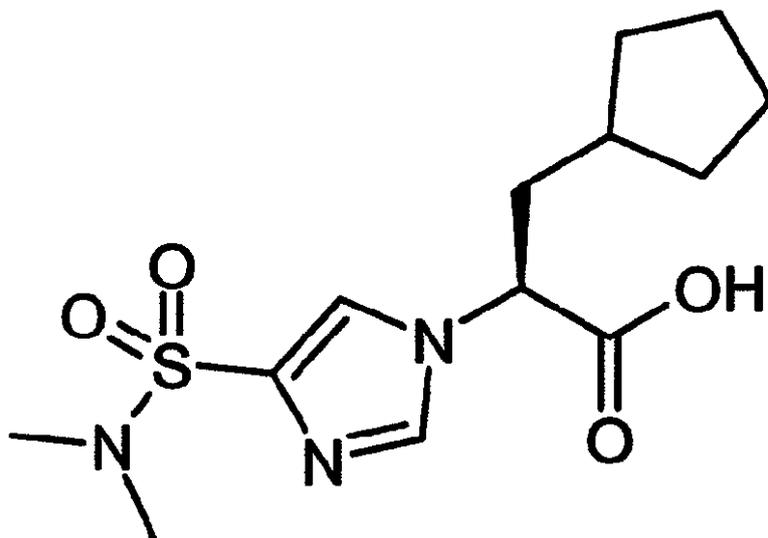
THF (10 mL) 中の中間体 (I-35a) (0.36 g、2.045 mmol) の溶液に、ヘキサメチルジシラジドリチウム (1.84 mL、1.84 mmol) を室温で滴下添加した。添加後、混合物を室温で1時間攪拌し、中間体 (I-1c) (0.622 g、2.045 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) でクエンチし、残留物を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空蒸発させた。残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、(I-35b) (580 mg、86.4%) を油として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.96 (1 H), 7.90 (1 H), 5.17 (1 H), 3.78 (3 H), 2.76 (6 H), 2.20 (2 H), 1.72 (1 H), 1.68 (3 H), 1.55 (3 H), 1.23 (1 H), 1.10 (1 H).

【0301】

中間体：(S)-3-シクロペンチル-2-(4-ジメチルスルファモイル-イミダゾール-1-イル)-プロピオン酸 (I-35c)

【0302】

【化 1 0 5】



(I-35c)

THF (3.5 mL) および水 (3.5 mL) 中の中間体 (I-35b) (0.35 g、1.06 mmol) の溶液に、水酸化リチウム一水和物 (133 mg、3.18 mmol) を室温で小分けにして添加した。添加後、混合物を室温で2時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 1:1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を0.5 N HCl 水溶液で酸性化し、混合物を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空蒸発させて、粗製の (I-35c) (0.32 g、95.5%) を薄黄色固体として生じさせた。

【0303】

中間体：(S)-3-シクロペンチル-2-(4-ジメチルスルファモイル-イミダゾール-1-イル)-プロピオンクロリド (I-35d)

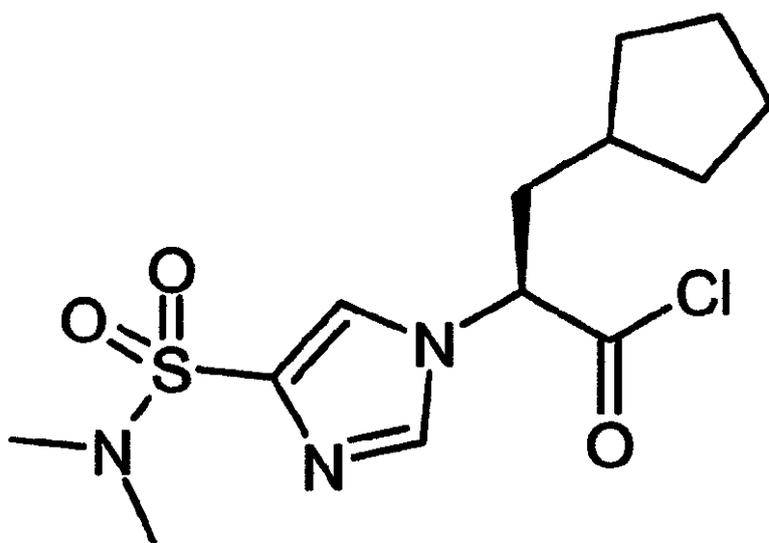
【0304】

10

20

30

【化106】



(I-35d)

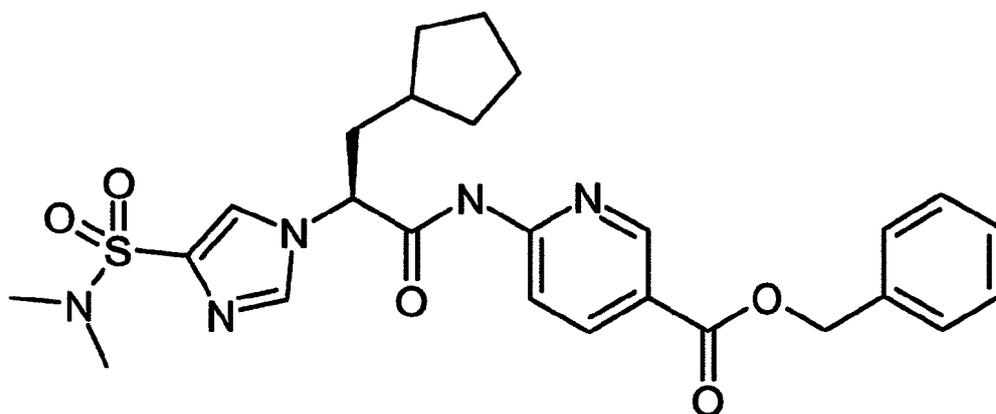
ジクロロメタン (10 mL) 中の中間体 (I-35c) (0.33 g、1.04 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.397 g、3.13 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (1 滴) を室温で添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をジクロロメタンで 2 回追跡し、真空濃縮して粗製の (I-35d) (0.35 g、100%) を油として生じさせ、これを次のステップにおいて直接使用した。

【0305】

中間体：6-[(S)-3-シクロペンチル-2-(4-ジメチルスルファモイル-イミダゾール-1-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸ベンジルエステル (I-35e)

【0306】

【化107】



(I-35e)

ジクロロメタン (15 mL) 中の中間体 (I-35d) (0.35 g、1.09 mmol) の溶液に、中間体 (I-28a) (0.24 g、1.04 mmol) およびピリジン

(0.25 mL, 3.13 mmol) を室温で添加し、混合物を窒素下室温で12時間撹拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) は、反応が完了していないことを示した。反応混合物を真空濃縮し、0.5 N HCl 水溶液 (10 mL) を添加し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空蒸発させた。残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、(I-35e) (80 mg, 14.6%) を油として生じさせた。

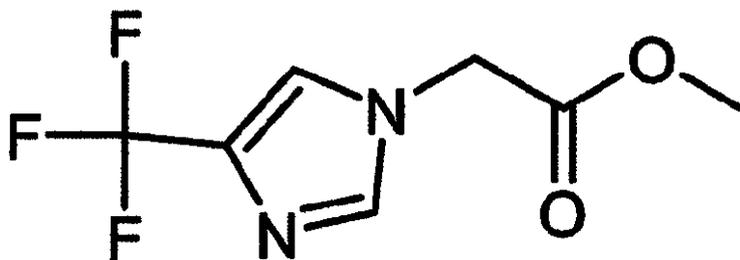
【0307】

中間体：メチル 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) アセテート (I-36a)

【0308】

【化108】

10



(I-36a)

20

0 の THF (75 mL) 中の 4 - (トリフルオロメチル (trifluoromethyl)) - 1H - イミダゾール (10.0 g, 73.5 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60%, 3.25 g, 80.8 mmol) を窒素下で添加した。混合物を 0 で 30 分間撹拌した。プロモ酢酸メチル (1.67 mL, 17.6 mmol) を添加し、反応物を室温で 3 時間撹拌した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。溶媒を減圧下で除去した。粗材料をジエチルエーテルに再溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液および 1 N HCl 水溶液で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチルで 3 回再抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、固体と油との混合物とした。粗製物を濾過して油のほとんどを除去し、固体をヘプタンで洗浄した。この黄色固体を最少量のジエチルエーテル中で粉碎して、黄色不純物を洗浄除去した。材料を濾過し、固体をジエチルエーテルでまた再粉碎した。濾液を濃縮し、先の粉碎ステップを繰り返した。これにより、(I-36a) を白色固体 (9.33 g, 61%) として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.53 (1 H), 7.30 (1 H), 4.73 (2 H), 3.81 (3 H); m/z 209.0 (M+H)⁺.

30

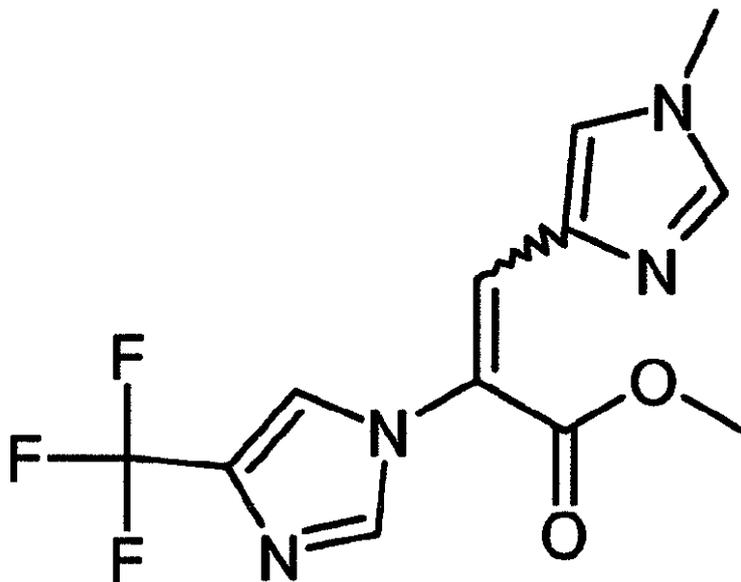
【0309】

中間体：メチル 3 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) アクリレート (I-36b)

【0310】

40

【化 1 0 9】



(I-36b)

THF中の中間体(I-36a)の0.2M溶液に、1.1当量の1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(Ryan Scientific, Inc., Mt. Pleasant, SC)を添加し、次いで、この溶液を0℃に冷却した。この溶液に、0.5当量のカリウムt-ブトキシドをTHF中1M溶液として添加し、反応物を室温にゆっくり加温した。18時間後、溶液を1N HClで酸性化し、ブラインを添加し、酢酸エチルで3回抽出した。次いで、得られた有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗製の(I-36b)を生じさせた。この材料を粗製のまま活用した。

【0311】

中間体：メチル3-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパノエート(I-36c1)

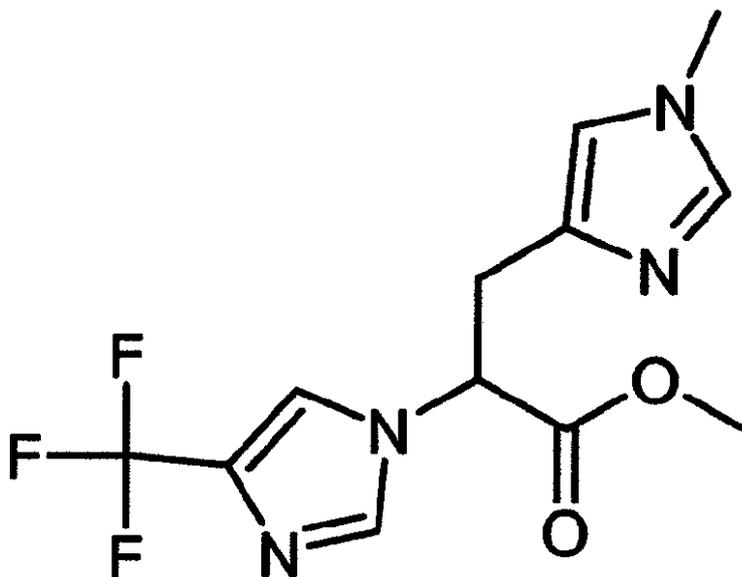
【0312】

10

20

30

【化 1 1 0】



(I-36c1)

粗中間体 (I - 3 6 b) を T H F に溶解した。次いで、この溶液に、3 0 当量の水、1 0 当量のギ酸アンモニウムおよび最後に 0 . 1 当量のパラジウム炭素 (1 0 %) を添加した。次いで、この混合物を加熱還流させた。6 0 分後、反応物を、シリンジフィルターに通して濾過し、エタノールで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮することによってワークアップして、粗製の (I - 3 6 c 1) を生じさせ、これを精製することなく次のステップにおいて使用した。

【 0 3 1 3 】

中間体メチル 3 - (4 - エチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノエート (I - 3 6 c 2) およびメチル 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパノエート (I - 3 6 c 3) は、中間体 (I - 3 6 c 1) の合成について記載したのと類似の方式で、それぞれ 4 - エチルチアゾール - 2 - カルバルデヒド (A c e s P h a r m a , I n c . , B r a n f o r d , C T) および 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルバルデヒド (R y a n S c i e n t i f i c , I n c . , M t . P l e a s a n t , S C) から調製した。

【実施例】

【 0 3 1 4 】

以下に提供される化合物は、市販されている適切な出発材料を使用し、本明細書において記載されている通りの手順を使用して調製でき、当業者に周知の調製法を使用して調製でき、または、本明細書において記載されている経路に類似する方式で調製できる。

【 0 3 1 5 】

一般式 (1 A - 1) の実施例 1 ~ 2 4 を以下に提供する。

【 0 3 1 6 】

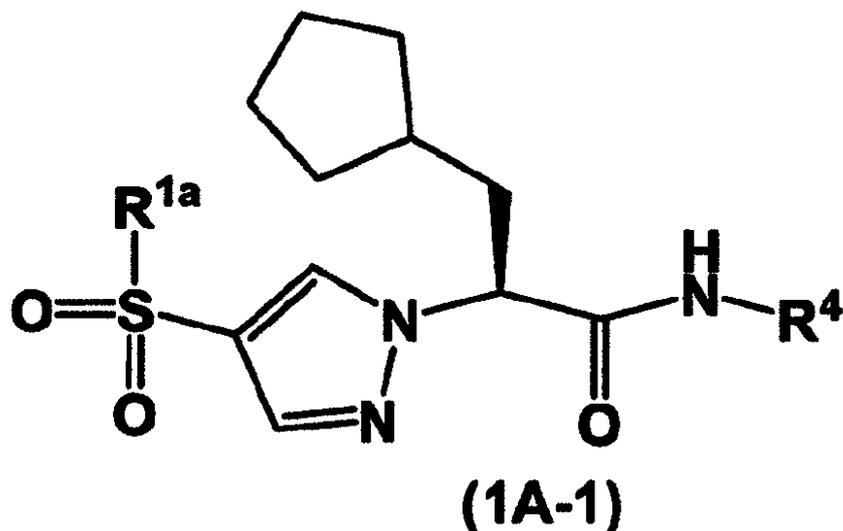
10

20

30

40

【化 1 1 1】



10

【 0 3 1 7 】

(実施例 1)

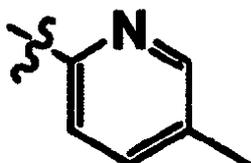
(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) プロパンアミド、

20

式 (1 A - 1) [式中、R^{1 a} はイソプロピルであり、かつ R⁴ は

【 0 3 1 8 】

【化 1 1 2】



30

である]。

無水トルエン中の 2 - アミノ - 5 - ピコリン (57 mg、0.531 mmol) の攪拌溶液に、AlMe₃ (トルエン中 2.0 M、0.284 mL、0.567 mmol) を添加した。混合物を室温で 35 分間攪拌し、次いで、ジクロロエタン (2 mL) 中の中間体 (I - 4 a 1) (83 mg、0.25 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を 80 °C で 48 時間加熱し、次いで室温に冷却し、飽和酒石酸カリウムナトリウム四水和物水溶液を添加した。混合物を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、0 ~ 100 % 酢酸エチル / ヘプタン) で溶離して、表題化合物を生じさせた。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.94 (1H), 8.52 (1H), 8.15 (1H), 7.85-7.89 (2H), 7.57-7.60 (1H), 5.33-5.37 (1H), 3.23-3.28 (1H), 2.22-2.29 (4H), 2.01-2.08 (1H), 1.43-1.65 (5H), 1.32-1.43 (2H), 1.20-1.29 (1H), 1.13-1.16 (6H), 1.02-1.10 (1H); m/z 405.0 (M+H)⁺, 403.1 (M-H)⁻.

40

【 0 3 1 9 】

(実施例 2)

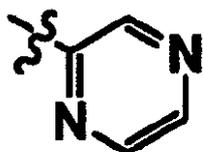
(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (ピラジン - 2 - イル) プロパンアミド、

式 (1 A - 1) [式中、R^{1 a} はイソプロピルであり、かつ R⁴ は

【 0 3 2 0 】

50

【化 1 1 3】



である]。実施例 2 は、実施例 1 のものと類似の方式で、中間体 I - 4 a 1 および 2 - アミノピラジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.48 (1 H), 9.37 (1 H), 8.3 10
8 (1 H), 8.27

(1 H), 8.09 (1 H), 7.98 (1 H), 5.03 (1 H), 4.11 (1 H), 3.14 (1 H), 2.20 - 2.39
(2 H), 2.04 (2 H), 1.45 - 1.69 (4 H), 1.33 (6H), 1.25 (2 H); m/z 392.2 (M+H)⁺.

【 0 3 2 1】

(実施例 3)

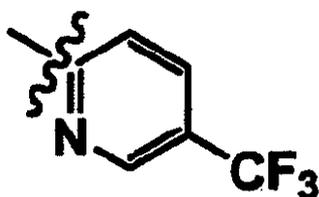
(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド、

式 (1 A - 1) [式中、R^{1 a} はイソプロピルであり、かつ R⁴ は

【 0 3 2 2】

【化 1 1 4】

20



である]。実施例 3 は、実施例 1 のものと類似の方式で、中間体 I - 4 a 1 および 2 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルピリジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.4 30
0 (1 H), 8.56 (1H), 8.30 (1H), 8.03 (2

H), 7.94 (1 H), 4.98 (1 H), 3.20 (1 H), 2.32 - 2.42 (1 H), 2.19 - 2.29 (1 H),
1.72 - 1.85 (1 H), 1.48 - 1.71 (4H), 1.30 - 1.38 (6 H), 1.17 - 1.30 (2 H), 1.04
- 1.16 (2 H); m/z 459.1 (M+H)⁺.

【 0 3 2 3】

(実施例 4)

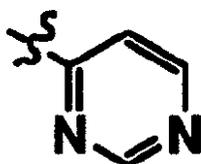
(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) プロパンアミド、

式 (1 A - 1) [式中、R^{1 a} はイソプロピルであり、かつ R⁴ は

【 0 3 2 4】

【化 1 1 5】

40



である]。実施例 4 は、実施例 1 のものと類似の方式で、中間体 I - 4 a 1 および 4 - ア 50

ミノピリミジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.39 (1 H), 8.88 (1 H), 8.65 (1 H), 8.10 (1 H), 8.01 (1 H), 7.98 (1 H), 4.95 (1 H), 3.20 (1 H), 2.37 (1 H), 2.20 (1 H), 1.76 (1H), 1.58 -170 (6H), 1.36 (6H), 1.18 (1 H), 1.02 (1 H); m/z 392.1 (M+H)⁺.

【0325】

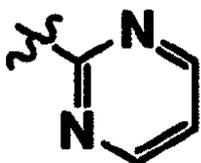
(実施例5)

(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(ピリミジン-2-イル)プロパンアミド、
式(1A-1) [式中、R^{1a}はイソプロピルであり、かつR⁴は

【0326】

【化116】

10



である]。実施例5は、実施例1のものと類似の方式で、中間体I-4a1および2-アミノピリミジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.91 (1 H), 8.67 (1 H), 8.66 (1 H), 8.18

(1 H), 7.86 (1 H), 7.08 (1 H), 3.20 (1 H), 2.22 (2 H), 1.81 (1H), 1.58 -166 (6H), 1.30 -132 (6H), 1.23 (2 H), 1.02 (1 H); m/z 392.2 (M+H)⁺.

【0327】

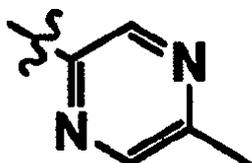
(実施例6)

(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(5-メチルピラジン-2-イル)プロパンアミド、
式(1A-1) [式中、R^{1a}はイソプロピルであり、かつR⁴は

【0328】

【化117】

30



である]。実施例6は、実施例1のものと類似の方式で、中間体I-4a1および2-アミノ-5-メチルピラジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.30 (1 H), 9.20 (1 H), 8.09 (1 H), 8.06

(1 H), 7.94 (1 H), 5.02 (1 H), 3.14 -3.19 (1 H), 2.49 (3 H), 2.21 - 2.35 (2 H), 1.76 (1H), 1.44 -1.60 (6H), 1.29 -131 (6H), 1.16 -1.20 (1H), 1.08 - 1.14 (1 H); m/z 406.2 (M+H)⁺.

【0329】

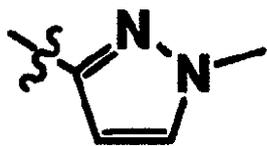
(実施例7)

(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド、
式(1A-1) [式中、R^{1a}はイソプロピルであり、かつR⁴は

【0330】

50

【化 1 1 8】



である]。実施例 7 は、実施例 1 のものと類似の方式で、中間体 I - 4 a 1 および 3 - ア
 ミノ - 1 - メチルピラゾールから合成した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.96 (1H), 10
 8.48 (1H), 7.83 (1H), 7.53
 (1H), 6.37 (1H), 5.20-5.23 (1H), 3.71 (3H), 3.22-3.28 (1H), 2.16-2.23 (1H),
 1.99-2.06 (1H), 1.44-1.64 (5H), 1.36-1.44 (2H), 1.20-1.26 (1H), 1.13-1.16 (6H),
 0.99-1.10 (1H); m/z 394.0 (M+H)⁺, 392.1 (M-H)⁻.

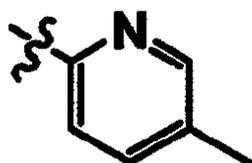
【 0 3 3 1】

(実施例 8)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (メ
 チルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンアミド、
 式 (1 A - 1) [式中、R^{1 a} はメチルであり、かつ R⁴ は

【 0 3 3 2】

【化 1 1 9】



である]。実施例 8 は、実施例 1 のものと類似の方式で、中間体 I - 4 a 2 および 2 - ア
 ミノ - 5 - メチルピリジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.97 (1H), 8
 .55 (1H), 8.16 (1H),
 7.88-7.91 (2H), 7.57-7.60 (1H), 5.34-5.36 (1H), 3.20 (3H), 2.11-2.24 (4H),
 2.01-2.08 (1H), 1.58-1.64 (2H), 1.44-1.58 (3H), 1.36-1.44 (2H), 1.20-1.30 (1H),
 1.04-1.11 (1H); m/z 376.9 (M+H)⁺, 375.1 (M-H)⁻.

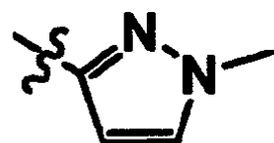
【 0 3 3 3】

(実施例 9)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 -
 (4 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンアミド、
 式 (1 A - 1) [式中、R^{1 a} はメチルであり、かつ R⁴ は

【 0 3 3 4】

【化 1 2 0】



である]。実施例 9 は、実施例 1 のものと類似の方式で、中間体 I - 4 a 2 および 3 - ア
 ミノ - 1 - メチルピラゾールから合成した。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.98 (1H), 50

8.51 (1H), 7.90 (1H),
7.53(1H), 6.38 (1H), 5.18-5.22 (1H), 3.71 (3H), 3.19 (3H), 2.11-2.19 (1H),
1.99-2.06 (1H), 1.60-1.68 (2H), 1.45-1.60 (3H), 1.17-1.45 (2H), 1.17-1.26 (1H),
1.03-1.10 (1H); m/z 366.0 (M+H)⁺, 364.1 (M-H)⁻.

【 0 3 3 5 】

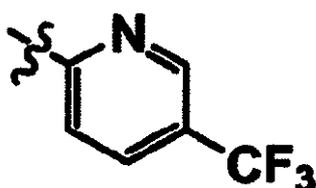
(実施例 1 0)

(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1
- イル) - N - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド、
式 (1 A - 1) [式中、R^{1 a} はメチルであり、かつ R⁴ は

【 0 3 3 6 】

【 化 1 2 1 】

10



20

である]。実施例 1 0 は、実施例 1 のものと類似の方式で、中間体 I - 4 a 2 および 2 -
アミノ - 5 - トリフルオロメチルピリジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9
.31 (1H), 8.55 (1H), 8.24-8.28 (1H),
8.02-8.07 (2H), 7.90-7.97 (1H), 4.89-4.96 (1H), 3.17 (3H), 2.30-2.40 (1H),
2.18-2.28 (1H), 1.44-1.85 (7H), 1.15-1.28 (1H), 1.03-1.17 (1H); m/z 430.9 (M+H)⁺
,
429.0 (M-H)⁻.

【 0 3 3 7 】

(実施例 1 1)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 -
(4 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンアミド、
式 (1 A - 1) [式中、R^{1 a} はメチルであり、かつ R⁴ は

【 0 3 3 8 】

【 化 1 2 2 】

30



40

である]。実施例 1 1 は、実施例 1 のものと類似の方式で、中間体 I - 4 a 2 および 3 -
アミノ - 1 - エチルピラゾールから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.81 (1H),
8.06 (1H), 7.98 (1H), 7.29
(1H), 6.60 (1H), 5.84-4.88 (1H), 4.00-4.08 (2H), 3.13 (3H), 2.18-2.35 (2H),
1.39-1.82 (10H), 1.01-1.24 (2H); m/z 380.0 (M+H)⁺, 378.1 (M-H)⁻.

【 0 3 3 9 】

(実施例 1 2)

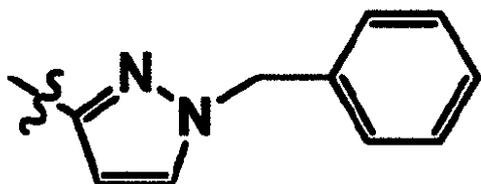
50

(S) - N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンアミド、

式(1A-1) [式中、R^{1a} はメチルであり、かつ R⁴ は

【0340】

【化123】



10

である]。実施例12は、実施例1のものと類似の方式で、中間体I-4a2および3-アミノ-1-ベンジルピラゾールから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.81 (1H), 8.03 (1H), 7.98 (1H), 7.28-7.36

(4H), 7.13-7.18 (1H), 6.64 (1H), 5.17 (2H), 4.83-4.88 (1H), 3.11 (3H),

2.18-2.31 (2H), 1.72-1.81 (1H), 1.42-1.71 (6H), 1.01-1.22 (2H); LCMS: C₂₂H₂₇N₅O₃ S₁

m/z 442.0 (M+H)⁺, 440.0 (M-H)⁻.

20

【0341】

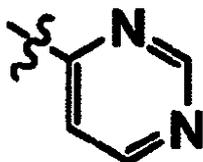
(実施例13)

(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (ピリミジン - 4 - イル) プロパンアミド、

式(1A-1) [式中、R^{1a} はメチルであり、かつ R⁴ は

【0342】

【化124】



30

である]。実施例13は、実施例1のものと類似の方式で、中間体I-4a2および4-アミノピリミジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.25 (1H), 8.88 (1H), 8.62-8.65 (1H),

8.09-8.11 (1H), 8.03 (2H), 4.86-4.91 (1H), 3.15 (3H), 2.30-2.39 (1H), 2.17-2.24

(1H), 1.75-1.83 (1H), 1.44-1.74 (6H), 1.02-1.23 (2H); m/z 364.0 (M+H)⁺,

362.0 (M-H)⁻.

40

【0343】

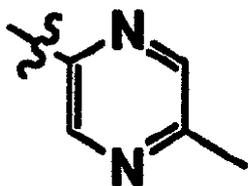
(実施例14)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンアミド、

式(1A-1) [式中、R^{1a} はメチルであり、かつ R⁴ は

【0344】

【化 1 2 5】



である]。実施例 1 4 は、実施例 1 のものと類似の方式で、中間体 I - 4 a 2 および 2 - 10
 アミノ - 5 - メチルピラジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.35 (1H), 9.
 01 (1H), 8.12 (1H), 8.07
 (1H), 8.02 (1H), 4.89-4.97 (1H), 3.12 (3H), 2.51 (3H), 2.28-2.40 (1H),
 2.19-2.25 (1H), 1.75-1.82 (1H), 1.42-1.75 (6H), 1.16-1.24 (1H), 1.02-1.16 (1H);
 m/z 378.0 (M+H)⁺, 376.0 (M-H)⁻.

【 0 3 4 5】

(実施例 1 5)

(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ピラゾー
 ル - 1 - イル) - N - (イソオキサゾール - 3 - イル) プロパンアミド、
 式 (1 A - 1) [式中、R^{1 a} はイソプロピルであり、かつ R⁴ は

20

【 0 3 4 6】

【化 1 2 6】



である]。実施例 1 5 は、実施例 1 のものと類似の方式で、中間体 I - 4 a 1 および 3 - 30
 アミノイソキサゾールから合成した。m/z 381 (M+H)⁺.

【 0 3 4 7】

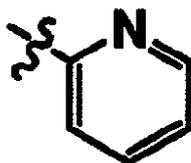
(実施例 1 6)

(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ピラゾー
 ル - 1 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド、
 式 (1 A - 1) [式中、R^{1 a} はイソプロピルであり、かつ R⁴ は

【 0 3 4 8】

【化 1 2 7】

40



である]。実施例 1 6 は、実施例 1 のものと類似の方式で、中間体 I - 4 a 1 および 2 -
 アミノピリジンから合成した。m/z 391 (M+H)⁺.

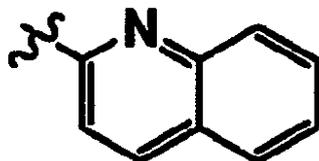
【 0 3 4 9】

(実施例 1 7)

(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ピラゾー

50

ル - 1 - イル) - N - (キノリン - 2 - イル) プロパンアミド、
式 (1 A - 1) [式中、R^{1 a} はイソプロピルであり、かつ R⁴ は
【0350】
【化128】



10

である]。実施例 17 は、実施例 1 のものと類似の方式で、中間体 I - 4 a 1 および 2 -
アミノキノリンから合成した。m/z 441 (M+H)⁺。

【0351】

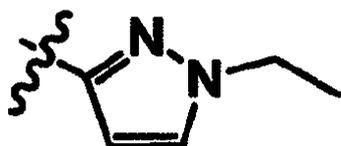
(実施例 18)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 -
(4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンアミド、
式 (1 A - 1) [式中、R^{1 a} はイソプロピルであり、かつ R⁴ は

【0352】

【化129】

20



である]。実施例 18 は、実施例 1 のものと類似の方式で、中間体 I - 4 a 1 および 3 -
アミノ - 1 - エチルピラゾールから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.16 (1 H),
9.12 (1 H), 8.05 (1 H), 7.90
(1 H), 7.26 (1 H), 6.59 (1 H), 5.27 (1 H), 4.93 -4.97 (1 H), 4.00 - 4.05 (2 H),
3.10 - 3.18 (1 H), 2.14 - 2.28 (2 H), 1.61 -1.74 (1H), 1.38 -1.55 (7H), 1.29 -
131 (6H), 1.12 -1.17 (1H), 1.01 - 1.10 (1 H); m/z 408.2 (M+H)⁺。

【0353】

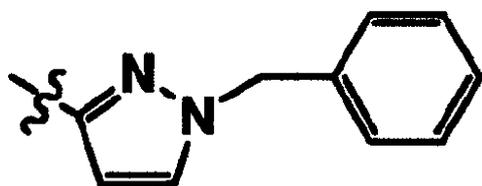
(実施例 19)

(S) - N - (1 - ベンジル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - シクロペンチル - 2 -
(4 - (イソプロピルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンアミド、
式 (1 A - 1) [式中、R^{1 a} はイソプロピルであり、かつ R⁴ は

【0354】

【化130】

40



である]。実施例 19 は、実施例 1 のものと類似の方式で、中間体 I - 4 a 1 および 3 -

50

アミノ - 1 - ベンジルピラゾールから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.00 (1 H), 8.00 (1 H), 7.90 (1 H), 7.28 - 7.79 (4 H), 7.14 - 7.16 (2 H), 6.67 (1 H), 5.28 (2 H), 4.88 - 4.92 (1 H), 3.11 - 3.18 (1 H), 2.02 - 2.30 (2 H), 1.67 - 1.76 (1H), 1.45 - 1.60 (6H), 1.30 - 1.32 (6H), 1.92 - 1.247? (1H), 1.06 - 1.18 (1 H); m/z 470.3 (M+H)⁺.

【 0 3 5 5 】

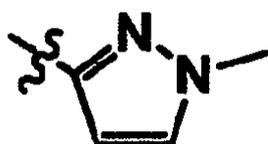
(実施例 2 0)

(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (エチルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロパンアミド、
式 (1 A - 1) [式中、R^{1 a} はエチルであり、かつ R⁴ は

10

【 0 3 5 6 】

【 化 1 3 1 】



である]。実施例 2 0 は、実施例 1 のものと類似の方式で、中間体 I - 4 a 3 および 3 - アミノ - 1 - メチルピラゾールから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.37 (1 H), 8.11 (1 H), 7.90 (1 H), 7.22 (1 H), 6.59 (1 H), 4.95 - 4.99 (1 H), 3.77 (3 H), 3.09 - 3.14 (2 H), 2.16 - 2.23 (2 H), 1.40 - 1.75 (7 H), 1.20 - 1.31 (3 H), 0.98 - 1.12 (2 H); m/z 380.5 (M+H)⁺.

20

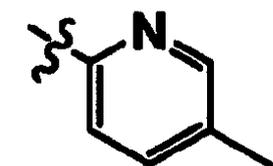
【 0 3 5 7 】

(実施例 2 1)

(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (エチルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) プロパンアミド、
式 (1 A - 1) [式中、R^{1 a} はエチルであり、かつ R⁴ は

【 0 3 5 8 】

30



である]。実施例 2 1 は、実施例 1 のものと類似の方式で、中間体 I - 4 a 3 および 2 - アミノ - 5 - メチルピリジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.42 (1 H), 8.13 (2 H), 8.03 (1 H), 7.94 (1 H), 7.49 (1 H), 4.96 - 4.99 (1 H), 3.10 - 3.16 (2 H), 2.27 (3 H), 2.14 - 2.25 (1 H), 1.40 - 1.72 (8 H), 1.29 - 1.33 (3 H), 1.00 - 1.16 (2 H); m/z 391.5 (M+H)⁺.

40

【 0 3 5 9 】

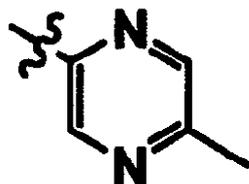
(実施例 2 2)

(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (エチルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) プロパンアミド、
式 (1 A - 1) [式中、R^{1 a} はエチルであり、かつ R⁴ は

50

【 0 3 6 0 】

【 化 1 3 3 】



10

である]。実施例 2 2 は、実施例 1 のものと類似の方式で、中間体 I - 4 a 3 および 2 - アミノ - 5 - メチルピラジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.31 (1 H), 9.21 (1 H), 8.08 (2 H), 7.97

(1 H), 4.97 - 5.00 (1 H), 3.11 - 3.17 (2 H), 2.50 (3 H), 2.24 - 2.32 (1 H), 1.44 - 1.77 (8 H), 1.28 - 1.32 (3 H), 1.07 - 1.21 (2 H); m/z 390.5 (M-H)⁺.

【 0 3 6 1 】

(実施例 2 3)

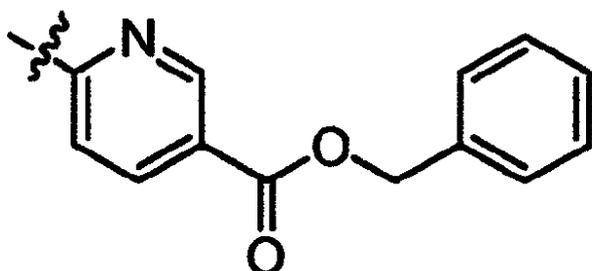
(S) - ベンジル 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチネート、

式 (1 A - 1) [式中、R^{1 a} はメチルであり、かつ R⁴ は

20

【 0 3 6 2 】

【 化 1 3 4 】



30

である]。中間体 (I - 2 3 a) (1 6 5 m g 、 0 . 5 7 6 m m o l) を、乾燥ジクロロメタン (6 m L) 中、窒素下室温で撹拌した。1 滴の DMF、続いて塩化オキサリル (0 . 1 0 m L 、 1 . 1 5 m m o l) を添加した。発泡が鎮静した後、反応物を 9 0 分間撹拌したまま放置し、次いで蒸発させた。残留物を、連続した 2 回分の 1 , 2 - ジクロロエタンに溶解し、蒸発させて過剰な塩化オキサリルを除去し、次いで乾燥ジクロロメタン (4 m L) に溶解した。中間体 (I - 2 8 a) (1 0 5 m g 、 0 . 4 6 m m o l) およびピリジン (0 . 1 0 m L 、 1 . 2 4 m m o l) を、乾燥ジクロロメタン (6 m L) 中で撹拌し、酸塩化物溶液に添加した。反応物を 1 8 時間撹拌させておき、ジクロロメタンおよび 1 0 % 炭酸カリウム水溶液で希釈し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、1 0 % 酢酸エチル / ヘプタン、線形勾配 ~ 7 0 % 酢酸エチルで溶離する 1 2 g プレパックカラムを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物画分を合わせ、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、表題化合物 (1 8 2 . 9 m g 、 0 . 3 6 8 m m o l 、 8 0 %) を白色ガラスとして生じさせた。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.28 (1 H), 8.93 (1 H), 8.30 - 8.33 (1 H), 8.19 - 8.21 (1 H), 8.07 (1 H), 8.03 (1 H), 7.34 - 7.44 (5 H), 5.36 (2 H), 4.90 - 4.94 (1 H), 3.13 (s, 3 H), 2.31 - 2.35 (1 H), 2.21 - 2.25 (1 H), 1.48 - 1.78 (7 H), 1.07 - 1.24 (2 H); m/z 497.2 (M+H)⁺.

50

【 0 3 6 3 】

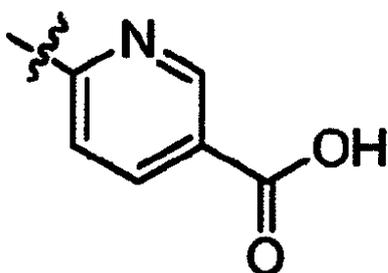
(実 施 例 2 4)

(S) - 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (メチルスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチン酸、

式 (1 A - 1) [式 中 、 R ^{1 a} はメチルであり、かつ R ⁴ は

【 0 3 6 4 】

【 化 1 3 5 】



10

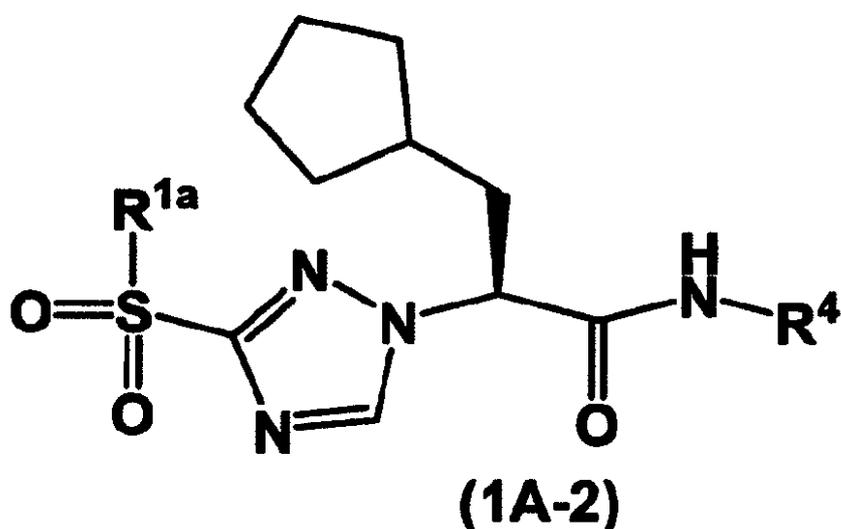
である]。実施例 2 3 の化合物 (1 8 2 m g 、 0 . 3 6 7 m m o l) を 、 2 5 0 m L の P a r r ボトル中の酢酸エチル (3 m L) およびエタノール (6 m L) に溶解した。10% 20
 パラジウム炭素 (2 0 m g) を添加し、混合物を 5 0 p s i の水素下で 9 0 分間振とうした。反応物を濾過し、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、表題化合物 (1 3 4 . 3 m g 、
 0 . 3 3 m m o l 、 9 0 %) を生じさせた。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 11.44 (1 H)
 , 8.83 (1 H) , 8.57 (1 H) , 8.23
 - 8.26 (1 H) , 8.09 - 8.11 (1 H) , 7.93 (1 H) , 5.38 - 5.42 (1 H) , 3.20 (3 H) ,
 2.21 - 2.29 (1 H) , 2.03 - 2.10 (1 H) , 1.38 - 1.88 (7 H) , 1.20 - 1.31 (1 H) , 1.04
 - 1.11 (1 H) ; m / z 404.9 (M - H) ⁻ .

【 0 3 6 5 】

一般式 (1 A - 2) の実施例 2 5 ~ 2 7 を以下に提供する。

【 0 3 6 6 】

【 化 1 3 6 】



40

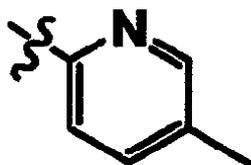
【 0 3 6 7 】

(実 施 例 2 5)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 - (メチルスルホニル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパンアミド、

50

式(1A-2) [式中、R^{1a}はメチルであり、かつR⁴は
【0368】
【化137】



10

である]。無水トルエン中の2-アミノ-5-ピコリン(33mg、0.307mmol)の攪拌溶液に、AlMe₃(トルエン中2.0M、0.164mL、0.327mmol)を添加した。混合物を室温で45分間攪拌し、次いで、ジクロロエタン(2mL)中の44mg(0.15mmol)の中間体I-5bの溶液を添加した。反応混合物を80度で18時間加熱し、次いで室温に冷却し、飽和酒石酸カリウムナトリウム四水和物水溶液を添加した。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた抽出物をMgSO₄で乾燥させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、ヘプタン/酢酸エチル、25~80%)により、表題化合物を生じさせた。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 11.13 (1H), 9.08 (1H), 8.18 (1H), 7.85-7.92 (1H), 7.58-7.63 (1H), 5.41-5.50 (1H), 3.28 (3H), 2.20-2.31 (4H), 2.11-2.20 (1H), 1.46-1.68 (5H), 1.38-1.46 (2H), 1.21-1.32 (1H), 1.02-1.19 (1H); m/z 378.1 (M+H)⁺, 376.1 (M-H)⁻.

20

【0369】

(実施例26)

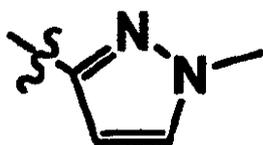
(S)-3-シクロペンチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(3-(メチルスルホニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパンアミド、

式(1A-2) [式中、R^{1a}はメチルであり、かつR⁴は

【0370】

【化138】

30



である]。実施例26は、実施例25のものと同様の方式で、中間体I-5bおよび3-アミノ-1-メチルピラゾールから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.18 (1H) 8.59 (1H) 7.25 (1H) 6.57 (1H) 5.24 - 5.28 (1H) 3.79 (3H) 3.30 (3H) 2.19 - 2.29 (2H) 1.42 - 1.76 (5H) 1.02 - 1.15 (2H); m/z 365.4 (M-H)⁺.

40

【0371】

(実施例27)

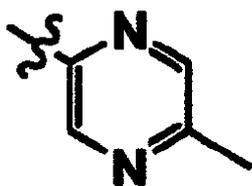
(S)-3-シクロペンチル-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-2-(3-(メチルスルホニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパンアミド、

式(1A-2) [式中、R^{1a}はメチルであり、かつR⁴は

【0372】

50

【化 1 3 9】



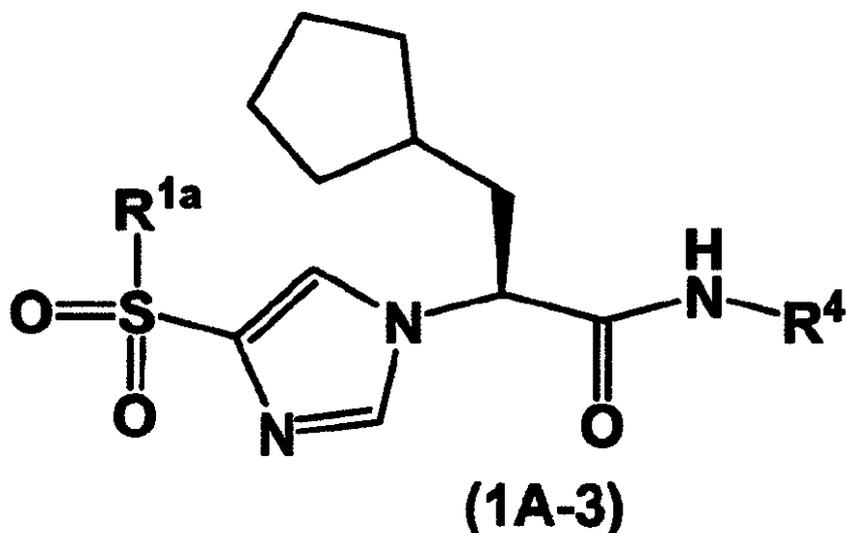
である]。実施例 27 は、実施例 25 のものと類似の方式で、中間体 I - 5 b および 2 - アミノ - 5 - メチルピラジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.123 (1 H), 9.03 (1 H), 8.57 (1 H), 8.08 (1 H), 5.44 - 5.248 (1 H), 3.33 (3 H), 2.49 (3 H), 2.27 - 2.32 (2 H), 1.42 - 1.81 (7 H), 1.08 - 1.24 (2 H); m/z 377.4 (M-H)⁺.

【 0 3 7 3】

一般式 (1 A - 3) の実施例 28 ~ 42 を以下に提供する。

【 0 3 7 4】

【化 1 4 0】



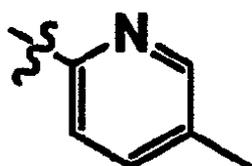
【 0 3 7 5】

(実施例 28)

(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (イソプロピルスルホニル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) プロパンアミド、式 (1 A - 3) [式中、R^{1a} はイソプロピルであり、かつ R⁴ は

【 0 3 7 6】

【化 1 4 1】



である]。無水トルエン中の 2 - アミノ - 5 - ピコリン (36 mg、0.332 mmol) の攪拌溶液に、AlMe₃ (トルエン中 2.0 M、0.177 mL、0.354 mmol) 50

1) を添加した。混合物を室温で45分間攪拌し、次いで、ジクロロエタン(2 mL)中の52 mg (0.158 mmol)の中間体 I - 7 a 1 の溶液を添加した。反応混合物を80 °C で16時間加熱し、次いで室温に冷却し、飽和酒石酸カリウムナトリウム四水和物水溶液を添加した。混合物をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた抽出物をMgSO₄で乾燥させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、酢酸エチル/ヘプタン、50 ~ 100%)により、表題化合物を生じさせた。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 10.97 (1H), 9.08 (1H), 8.17 (1H), 7.97-8.02 (2H), 7.85-7.89 (1H), 7.56-7.61 (1H), 5.18-5.5.23 (1H), 3.22-3.30 (1H), 2.22 (3H), 2.02-2.22 (2H), 1.32-1.64 (7H), 1.24-1.32 (1H), 1.10-1.15 (6H), 0.97-1.07 (1H); m/z 404.9 (M+H)⁺, 403.0 (M-H)⁻.

10

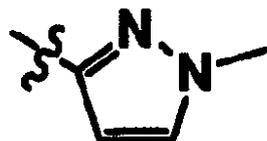
【0377】

(実施例29)

(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド、式(1A-3) [式中、R^{1a}はイソプロピルであり、かつR⁴は

【0378】

【化142】



20

である]。実施例29は、実施例28のものと類似の方式で、中間体 I - 7 a 1 および3-アミノ-1-メチルピラゾールから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.78 (1H), 7.90 (2H), 7.26 (2H), 6.60 (1H), 6.52 (1H), 5.31 (2H), 3.79 (3H), 2.15 (2H), 1.63 - 1.77 (2H), 1.59 (2H), 1.47 (2H), 1.34 - 1.40 (6H), 1.04 - 1.20 (1H); m/z 394.2 (M+H)⁺.

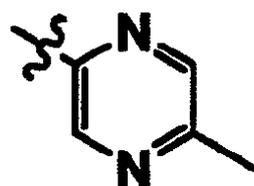
【0379】

(実施例30)

(S)-3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N-(5-メチルピラジン-2-イル)プロパンアミド、式(1A-3) [式中、R^{1a}はイソプロピルであり、かつR⁴は

【0380】

【化143】



40

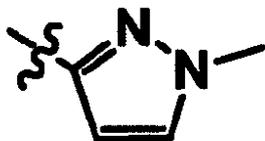
である]。実施例30は、実施例28のものと類似の方式で、中間体 I - 7 a 1 および2-アミノ-5-メチルピラジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.36 (1H), 9.29 (1H), 8.10 (1H), 8.03 (2H), 5.26 - 5.29 (1H), 3.38 - 3.45 (1H), 2.50 (3H), 2.08 - 2.19 (2H), 1.43 - 1.64 (5H), 1.32 - 1.41 (8H), 1.06 - 1.17 (2H); m/z 406.2 (M+H)⁺.

【0381】

(実施例31)

50

(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (エチルスルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロパンアミド、
式 (1 A - 3) [式中、R^{1 a} はエチルであり、かつ R⁴ は
【 0 3 8 2 】
【 化 1 4 4 】



10

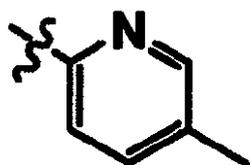
である]。実施例 3 1 は、実施例 2 8 において記載されている手順に従って、中間体 I - 7 a 2 および 3 - アミノ - 1 - メチルピラゾールから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.45 (1 H) 7.92 (2 H) 7.26 (1 H) 6.56 (1 H) 4.96 - 4.99 (1 H) 3.75 (3 H) 3.24 - 3.29 (2 H) 2.13 - 2.19 (1 H) 1.40 - 1.69 (8 H) 1.25 - 1.31 (3 H) 1.04 - 1.12 (2 H); m/z 380.5 (M+H)⁺.

【 0 3 8 3 】

(実施例 3 2)

(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (エチルスルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) プロパンアミド、
式 (1 A - 3) [式中、R^{1 a} はエチルであり、かつ R⁴ は
【 0 3 8 4 】
【 化 1 4 5 】

20



30

である]。実施例 3 2 は、実施例 2 8 において記載されている手順に従って、中間体 I - 7 a 2 および 2 - アミノ - 5 - ピコリンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.20 (2 H), 7.86 - 7.94 (3 H), 5.45 - 5.52 (1 H), 3.23 (2 H), 2.40 (3 H), 2.20 - 2.31 (1 H), 2.07 - 2.17 (1 H), 1.38 - 1.92 (7 H), 1.20 - 1.34 (4 H), 1.00 - 1.15 (1 H); m/z 391.5 (M+H)⁺.

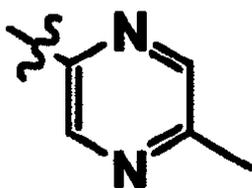
【 0 3 8 5 】

(実施例 3 3)

(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (エチルスルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) プロパンアミド、
式 (1 A - 3) [式中、R^{1 a} はエチルであり、かつ R⁴ は
【 0 3 8 6 】

40

【化 1 4 6】



である]。実施例 3 3 は、実施例 2 8 において記載されている手順に従って、中間体 I - 7 a 2 および 2 - アミノ - 5 - メチルピラジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.31 (1 H), 9.06 (1 H), 8.11 (1 H), 7.95 (1 H), 7.92 (1 H), 5.11 (1 H), 3.30 (2 H), 2.52 (3 H), 2.08 - 2.24 (2 H), 1.38 - 1.79 (7 H), 1.32 (3 H), 1.04 - 1.20 (2 H); m/z 390.4 (M-H)⁺.

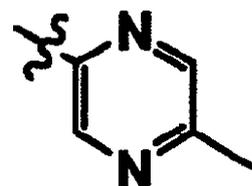
【 0 3 8 7】

(実施例 3 4)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド、式 (1 A - 3) [式中、R^{1 a} はメチルであり、かつ R⁴ は

【 0 3 8 8】

【化 1 4 7】



である]。実施例 3 4 は、実施例 2 8 において記載されている手順に従って、中間体 I - 7 a 3 および 2 - アミノ - 5 - メチルピラジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.15 (1 H), 8.30 - 8.36 (1 H), 8.02 - 8.07 (2 H), 5.27 (1 H), 3.13 (3 H), 2.45 (3 H), 2.17 - 2.27 (1 H), 2.05 - 2.16 (1 H), 1.38 - 1.73 (7 H), 1.25 - 1.36 (1 H), 1.00 - 1.15 (1 H); m/z 376.4 (M-H)⁺.

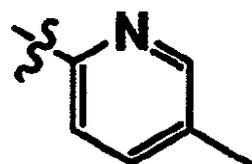
【 0 3 8 9】

(実施例 3 5)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド、式 (1 A - 3) [式中、R^{1 a} はメチルであり、かつ R⁴ は

【 0 3 9 0】

【化 1 4 8】



である]。実施例 3 5 は、実施例 2 8 において記載されている手順に従って、中間体 I - 7 a 3 および 2 - アミノ - 5 - ピコリンから合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8 50

.17 - 8.19 (1 H), 8.03 (1 H), 8.00 (1 H),
7.93 (1 H), 7.60 - 7.65 (1 H), 5.23 (1 H), 3.13 (3 H), 2.25 (3 H), 2.05 - 2.21
(2 H), 1.36 - 1.71 (7 H), 1.24 - 1.35 (1 H), 1.04 - 1.14 (1 H); m/z 377.5 (M+H)⁺

【0391】

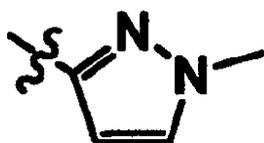
(実施例36)

(S)-3-シクロペンチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド、
式(1A-3) [式中、R^{1a}はメチルであり、かつR⁴は

【0392】

【化149】

10



である]。実施例36は、実施例28において記載されている手順に従って、中間体I-7a3および3-アミノ-1-メチルピラゾールから合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.02 (1 H) 7.99 (1 H) 7.57 (1 H) 6.41 (1 H) 5.09 (1 H) 3.74 (3 H) 3.12 (3 H) 2.00 - 2.19 (2 H) 1.37 (9 H); m/z 364.4 (M-H)⁻.

20

【0393】

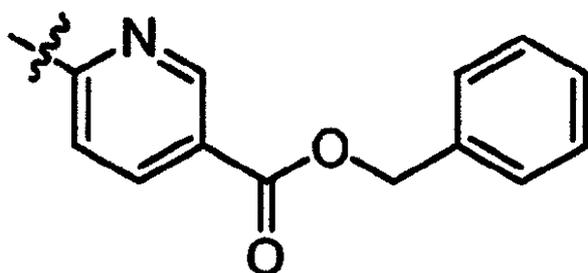
(実施例37)

(S)-ベンジル6-(3-シクロペンチル-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ニコチネート、
式(1A-3) [式中、R^{1a}はメチルであり、かつR⁴は

【0394】

【化150】

30



である]。中間体(I-24a)(852 mg、2.98 mmol)を、乾燥ジクロロメタン(50 mL)中、窒素下室温で撹拌した。1滴のDMF、続いて塩化オキサリル(0.65 mL、7.5 mmol)を添加した。発泡が鎮静した後、反応物を90分間撹拌したまま放置し、次いで蒸発させた。残留物を再溶解し、連続した2回分の1,2-ジクロロエタンとともに再蒸発させて、未反応の塩化オキサリルを除去した。次いで、残留物を乾燥ジクロロメタン(60 mL)に溶解し、中間体(I-28a)(816 mg、3.58 mmol)およびピリジン(0.65 mL、8.0 mmol)を添加した。反応物を窒素下室温で18時間撹拌し、水で2回およびブラインで1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、プレパック80 gカラムを使用し、線形勾配の10%酢酸エチル/ヘプタン~70%酢酸エチル/ヘプタンで溶離するシリカゲルクロマ

40

50

トグラフィーによって精製した。生成物画分を合わせ、蒸発させ、高真空下60 で乾燥させて、表題化合物(1.08 g、2.17 mmol、73%)を白色ガラスとして生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.92 (1 H), 8.88 (1 H), 8.31 - 8.34 (1 H), 8.19 - 8.22 (1 H), 7.89 (1 H), 7.83 (1 H), 7.33 - 7.44 (5 H), 5.36 (2 H), 4.92 - 4.95 (1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.15 - 2.19 (2 H), 1.45 - 1.76 (7 H), 1.09 - 1.18 (2 H); m/z 496.9 (M+H)⁺.

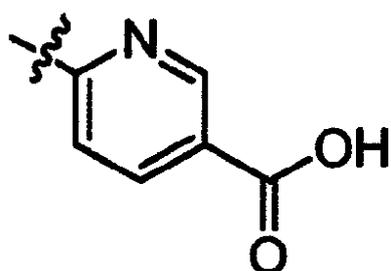
【0395】

(実施例38)

(S)-6-(3-シクロペンチル-2-(4-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ニコチン酸、
式(1A-3) [式中、R^{1a}はメチルであり、かつR⁴は

【0396】

【化151】



である]。実施例37の化合物(1.08 g、2.18 mmol)を、Parrボトル中の酢酸エチル(10 mL)およびエタノール(20 mL)に溶解した。10%パラジウム炭素を添加し(200 mg)、混合物を30 psiの水素下で90分間振とうした。混合物を濾過し、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、透明ガラスとした。ガラスをジエチルエーテルで粉砕し、1時間攪拌した。得られた材料を濾過し、エーテルで洗浄し、高真空下60 で乾燥させて、表題化合物(651.1 mg、1.60 mmol、73%)を白色粉末として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.45 (1 H), 8.83 (1 H), 8.26 - 8.28 (1

H), 8.09 - 8.12 (1 H), 8.00 - 8.02 (2 H), 5.24 - 5.28 (1 H), 3.10 (3 H), 2.10 - 2.19 (2 H), 1.29 - 1.64 (8 H), 1.01 - 1.08 (1 H); m/z 406.9 (M+H)⁺.

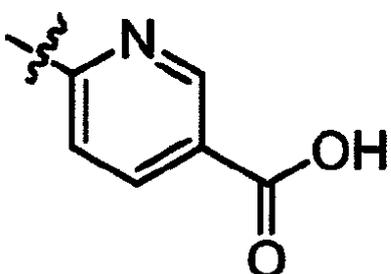
【0397】

(実施例39)

(S)-6-(3-シクロペンチル-2-(4-(エチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ニコチン酸、
式(1A-3) [式中、R^{1a}はエチルであり、かつR⁴は

【0398】

【化152】



である]。エタノール：酢酸エチルの%：1混合物30 mL中の中間体(I-34c1)

(100 mg、0.196 mmol)の溶液に、Pd(OH)₂/C(50 mg)を室温で添加し、混合物を50 psiのH₂下で12時間撹拌した。TLC(1:1 石油エーテル/酢酸エチル)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製して、表題化合物(17.5 mg、21.2%)を白色固体として生じさせた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 8.81(1 H), 8.23(1 H), 8.10(1 H), 7.95(2 H), 5.11(1 H), 3.13(2 H), 2.11(2 H), 1.71(1 H), 1.58(4 H), 1.41(2 H), 1.24(1 H), 1.12(3 H), 1.08(1 H); m/z 421.3 (M+H)⁺.

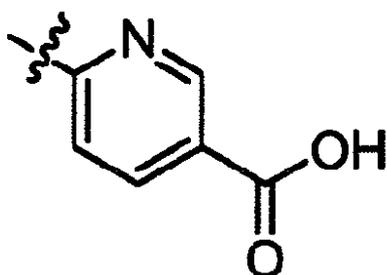
【0399】

(実施例40)

(S)-6-(3-シクロペンチル-2-(4-(イソプロピルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ニコチン酸、
式(1A-3) [式中、R^{1a}はイソプロピルであり、かつR⁴は

【0400】

【化153】



である]。エタノール:酢酸エチルの5:1混合物20 mL中の中間体(I-34c2)(80 mg、0.153 mmol)の溶液に、Pd(OH)₂/C(40 mg)を室温で添加し、混合物を50 psiのH₂下で12時間撹拌した。TLC(1:1 石油エーテル/酢酸エチル)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製して、表題化合物(22.7 mg、34.3%)を白色固体として生じさせた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 8.90(1 H), 8.32(1 H), 8.19(1 H), 8.03(2 H), 5.21(1 H), 3.31(1 H), 2.21(2 H), 1.80(1 H), 1.65(4 H), 1.50(2 H), 1.30(7 H), 1.12(1 H); m/z 435.5 (M+H)⁺.

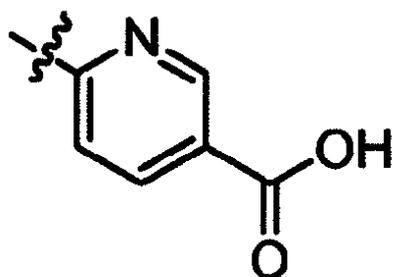
【0401】

(実施例41)

(S)-6-(2-(4-(シクロブチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル)-3-シクロペンチルプロパンアミド)ニコチン酸、
式(1A-3) [式中、R^{1a}はシクロブチルであり、かつR⁴は

【0402】

【化154】



10

である]。エタノール：酢酸エチルの5：1混合物30mL中の中間体(I-34c3)(200mg、0.373mmol)の溶液に、Pd(OH)₂/C(100mg)を室温で添加し、混合物を50psiのH₂下で12時間攪拌した。TLC(1：1石油エーテル/酢酸エチル)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製して、表題化合物(66.5mg、39.9%)を白色固体として生じさせた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 8.89(1H), 8.31(1H), 8.20(1H), 8.02(2H), 5.21(1H), 4.04(1H), 2.49(2H), 2.21(4H), 1.98(2H), 1.80(1H), 1.60(6H), 1.30(1H), 1.11(1H); m/z 447.5 (M+H)⁺.

20

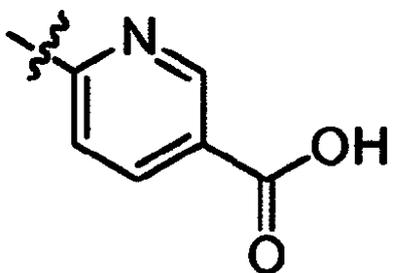
【0403】

(実施例42)

6-[(S)-3-シクロペンチル-2-(4-ジメチルスルファモイル-イミダゾール-1-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸、
式(1A-3)[式中、R^{1a}はジメチルアミノであり、かつR⁴は

【0404】

【化155】



30

である]。5：1のエタノール：酢酸エチル20mL中の中間体(I-35e)(80mg、0.152mmol)の溶液に、Pd(OH)₂/C(40mg)を室温で添加し、混合物を50psiのH₂下で12時間攪拌した。TLC(1：1石油エーテル/酢酸エチル)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製して、表題化合物(5.3mg、14.6%)を白色固体として生じさせた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) 8.80(1H), 8.22(1H), 8.08(1H), 7.85(2H), 5.11(1H), 2.65(6H), 2.11(2H), 2.21(4H), 1.71(1H), 1.58(4H), 1.42(2H), 1.21(1H), 1.08(1H); m/z 436.4 (M+H)⁺.

40

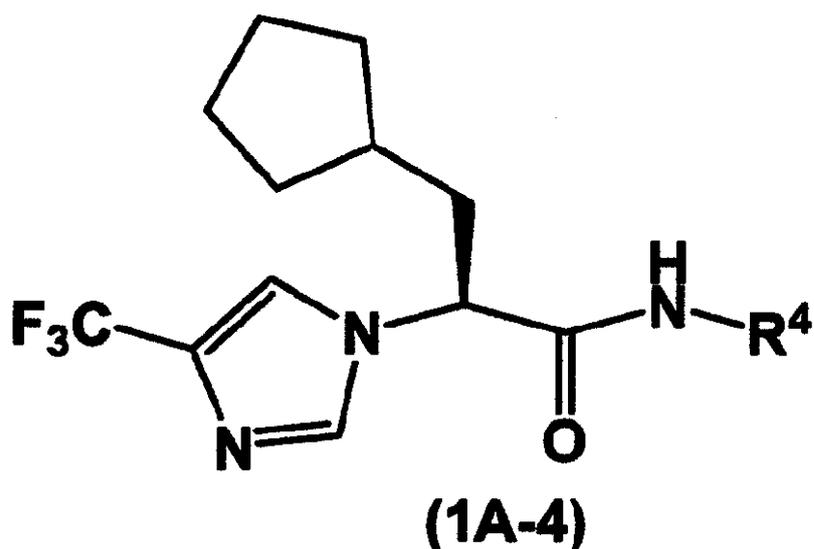
【0405】

一般式(1A-4)の実施例43~67を以下に提供する。

50

【 0 4 0 6 】

【 化 1 5 6 】



10

【 0 4 0 7 】

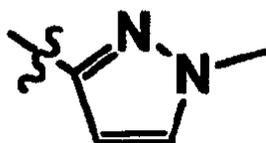
(実 施 例 4 3)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド、
式 (1 A - 4) [式 中 、 R ⁴ は

20

【 0 4 0 8 】

【 化 1 5 7 】



30

である]。3 mL の無水トルエン中の 2 - アミノ - N - メチル - ピラゾール (49 . 1 mg、0 . 506 mmol) の攪拌溶液に、AlMe₃ の溶液 (0 . 270 mL、トルエン中 2 . 00 M、0 . 54 mmol) を添加した。室温で 35 分間攪拌後、2 mL の無水ジクロロエタン中の 70 mg の中間体 I - 8 a の溶液を添加した。反応物を 80 °C に 18 時間加熱した。反応混合物を冷却し、飽和ロッシェル塩とともに数分間攪拌し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を Biotage カラム上でのフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、酢酸エチル / ヘプタン (heptane)、50 ~ 100 %) によって精製した。精製画分を収集し、濃縮し、残留物をジエチルエーテル中で粉碎して、表題化合物を生じさせた。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 10.97 (1 H), 7.91 (1H), 7.89 (1H), 7.54 (1 H), 6.38 (1 H), 5.02 - 5.05 (1 H), 3.71 (3 H), 2.01 - 2.08 (2 H), 1.40 - 1.62 (7 H), 1.20 - 1.22 (1 H), 1.04 - 1.07 (1 H); m/z 356.2 (M+H)⁺.

40

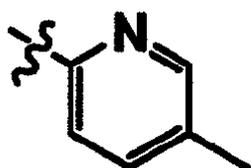
【 0 4 0 9 】

(実 施 例 4 4)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド、
式 (1 A - 4) [式 中 、 R ⁴ は

【 0 4 1 0 】

【化 1 5 8】



である]。実施例 4 4 は、実施例 4 3 のものと類似の方式で、中間体 I - 8 a および 2 -
 アミノ - 5 - メチルピリジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.02 (1 H), 8 10
 .07 (2H), 7.69 (1 H), 7.54 (2
 H), 4.73 - 4.77 (1 H), 2.28 (3 H), 2.13 - 2.20 (2 H), 1.45 - 1.67 (7 H), 1.10 -
 1.12 (2 H); m/z 367.0 (M+H)⁺.

【 0 4 1 1】

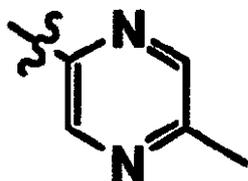
(実施例 4 5)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - (4 - (ト
 リフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド、
 式 (1 A - 4) [式中、R⁴ は

【 0 4 1 2】

【化 1 5 9】

20



である]。実施例 4 5 は、実施例 4 3 のものと類似の方式で、中間体 I - 8 a および 2 -
 アミノ - 5 - メチルピラジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.34 (1 H), 8 30
 .65 (1H), 8.11 (1 H), 7.72 (1
 H), 7.53 (1 H), 4.83 - 4.86 (1 H), 2.52 (3 H), 2.21 - 2.24 (2 H), 2.17 (1 H),
 1.27 - 1.50 (6 H), 1.08 - 1.14 (2 H); m/z 368.0 (M+H)⁺.

【 0 4 1 3】

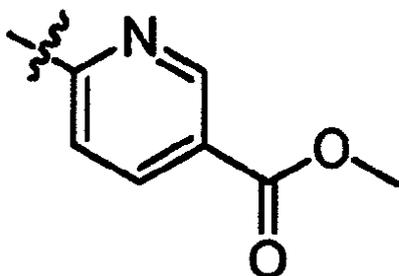
(実施例 4 6)

(S) - メチル 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H -
 イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチネート、
 式 (1 A - 4) [式中、R⁴ は

【 0 4 1 4】

【化 1 6 0】

40



である]。窒素下室温の、無水ジクロロメタン (12 mL) 中の中間体 (I - 8 b) (3
 28.5 mg, 1.189 mmol) の攪拌溶液に、塩化オキサリル、続いて 1 滴の DM
 F を添加した。反応物は発泡し、次いで鎮静した。これを 90 分間攪拌したまま放置し、 50

次いで減圧下で蒸発させた。1, 2 - ジクロロエタンを添加し、2回濃縮した。次いで、残留物を無水ジクロロメタン (10 mL) に溶解した。6 - アミノニコチン酸メチル (221 mg、1.45 mmol、Aldrich Chemical Company, Inc.、Milwaukee, WI)、続いてピリジン (0.21 mL、2.6 mmol) を添加した。反応物を室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルおよび水で希釈した。1 M リン酸二水素カリウム水溶液を添加した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を精製 (コンピフラッシュ、レディセップ 40 g、45% 酢酸エチル/ヘプタン) して、表題化合物をオフホワイトのガラスとして生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.89 (1 H), 8.57 (1 H), 8.31 - 8.33 (1 H), 8.24 (1 H), 7.70 (1 H), 7.51 (1 H), 4.76 - 4.82 (1 H), 3.92 (3 H), 2.16 - 2.21 (2 H), 1.48 - 1.79 (7 H), 1.11 - 1.17 (2 H); m/z 411.1 (M+H)⁺.

10

【0415】

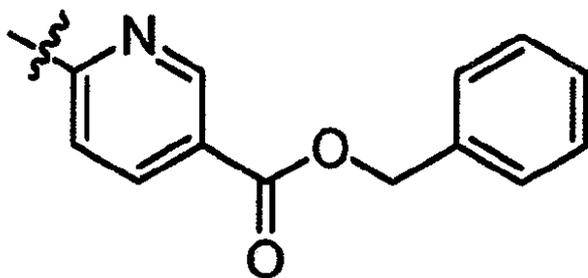
(実施例47)

(S) - ベンジル 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチネート、
式 (1A - 4) [式中、R⁴ は

【0416】

【化161】

20



である]。窒素下室温の乾燥ジクロロメタン (400 mL) 中で攪拌している中間体 (I - 8b) (16.28 g、59.8 mmol) に、2滴のDMFを添加した。塩化オキサリル (11 mL、130 mmol) を滴下添加した。発泡が鎮静した後、反応物を90分間攪拌したまま放置し、次いで減圧下で濃縮した。連続した2回分の1, 2 - ジクロロエタンを添加し、蒸発させてすべての過剰な塩化オキサリルを除去した。粗酸塩化物をジクロロメタン (150 mL) に溶かし、室温で攪拌した。中間体 (I - 28a) (14.3 g、62.5 mmol) およびピリジン (10 mL、130 mmol) を、400 mLの乾燥ジクロロメタン中で攪拌した。これを酸塩化物溶液に添加し、もう50 mLの乾燥ジクロロメタンを使用して移動を完了させた。混合物を、窒素下室温で18時間攪拌したまま放置した。反応物をジクロロメタンおよび水で希釈し、1 M リン酸水溶液を添加した。有機層を分離し、希釈炭酸カリウム水溶液およびブラインで順次に洗浄した。次いで、これを硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮してガラスとし、これを熱酢酸エチルに溶かし、室温で攪拌した。約30分で沈殿物が現れた。混合物を16時間攪拌し、次いで濾過した。沈殿物を、酢酸エチル、次いでジエチルエーテルで洗浄し、高真空下60で乾燥させて、表題化合物を白色固体 (17.8 g、36.6 mmol、61%) として生じさせた。母液を蒸発させ、40% 酢酸エチル/ヘプタンで溶離する120 gプレパックカラム上でのシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物画分を合わせ、減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させてガラスとし、先に記載した通り、追加生成物 (3.5 g、7.2 mmol、12%、全収率73%) に変換した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.50 (1 H), 8.87 - 8.88 (1 H), 8.29 - 8.32 (1 H), 8.12 - 8.14 (1 H), 7.93 - 7.94 (2 H), 7.39 - 7.46 (2 H), 7.30 -

30

40

50

7.37 (3 H), 5.32 (2 H), 5.21 - 5.25 (1 H), 2.06 - 2.19 (2 H), 1.26 - 1.63 (8 H), 1.01 - 1.06 (1 H); m/z 487.5 (M+H)⁺.

【0417】

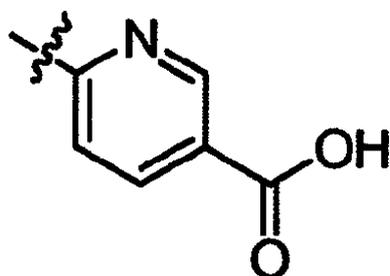
(実施例48)

(S)-6-(3-シクロペンチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ニコチン酸、

式(1A-4) [式中、R⁴は

【0418】

【化162】



10

である]。実施例47の化合物(4.07g、8.35mmol)、続いて酢酸エチル(50mL)およびエタノール(100mL)を、500mLのParrrボトルに添加した。混合物を、固体がすべて溶解するまで加温し、次いで室温に冷却した。10%Pd/C(450mg)を添加し、混合物を50psiの水素下で90分間振とうした。反応物をマイクロファイバーフィルターに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、高真空下50で乾燥させて、生成物をガラス状固体(3.0g、7.75mmol、90.6%)として生じさせた。ガラス状固体をジエチルエーテル中で終夜攪拌した。白色固体沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、吸引乾燥させ、高真空下50で乾燥させて、表題化合物を白色固体として生じさせた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 13.10 - 13.25 (1 H), 11.44 (1 H), 8.83 (1 H), 8.23 - 8.26 (1 H), 8.09 - 8.12 (1 H), 7.94 - 7.95 (2 H), 5.22 - 5.26 (1 H), 2.06 - 2.17 (2 H), 1.29 - 1.64 (8 H), 1.04 - 1.07 (1 H); m/z 397.3 (M+H)⁺.

20

30

【0419】

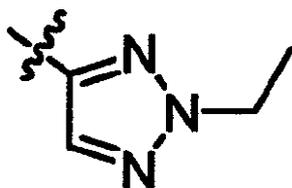
(実施例49)

(S)-3-シクロペンチル-N-(2-エチル-2H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-2-(4-トリフルオロメチル-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド、

式(1A-4) [式中、R⁴は

【0420】

【化163】



40

である]。実施例49は、実施例43のものと類似の方式で、中間体I-8aおよび2-エチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-アミン(Chembridge Corporation, San Diego, CA)から合成した。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.19 (1 H), 7.93 (1 H), 7.67 (1 H), 7.49

50

(1 H), 4.74 (1 H), 4.34 (2 H), 2.04 - 2.34 (2 H), 1.67 - 1.84 (2 H), 1.57 - 1.63 (4 H), 1.43 - 1.54 (4 H), 1.07 - 1.22 (2 H); m/z 371.2 (M+H⁺).

【0421】

(実施例50)

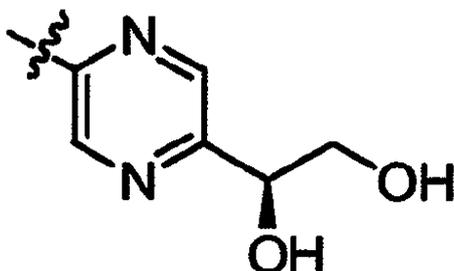
(S)-3-シクロペンチル-N-(5-(S)-1,2-ヒドロキシエチル)ピラジン-2-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド、

式(1A-4) [式中、R⁴は

【0422】

【化164】

10



である]。THF (2.5 mL) 中の中間体 (I-14a) (75 mg、0.16 mmol) の溶液に、1 N HCl (2.4 mL) を添加し、これを室温で18時間攪拌した。1日後、反応物を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機物を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー (12 g スナップ Biota ge、ヘプタン/酢酸エチル) による精製により、30 mg の実施例50を油として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.28 (1 H), 8.50 (1 H), 7.94 (1 H), 7.82

20

(1 H), 5.16 (1 H), 4.83 (2 H), 4.77 (1 H), 3.77 - 3.94 (1 H), 3.66-3.77 (1 H), 2.10 - 2.34 (2 H), 1.40 - 1.89 (7 H), 1.22 - 1.36 (2 H); m/z 414.1 (M+H⁺).

【0423】

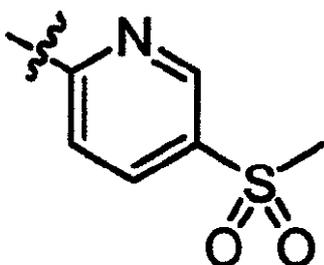
(実施例51)

(S)-3-シクロペンチル-N-[5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル]-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロパンアミド、式(1A-4) [式中、R⁴は

【0424】

【化165】

30



40

である]。中間体 (I-19a) (80 mg、0.29 mmol)、2-ブromo-5-(メチルスルホニル)ピリジン (69 mg、0.29 mmol)、炭酸セシウム (144 mg、0.44 mmol)、キサントホス (26.2 mg、0.04 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (14 mg、0.015 mmol) を、無水脱気トルエン (4 mL) 中で合わせた。混合物を100 で12時間攪拌した。反応物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、H₂O (10 mL)、NaHCO₃ (飽和水溶液、10 mL

50

) およびブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、濃縮した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中 0 ~ 100% EtOAc 勾配) によって精製してゴム状残留物を得、これを、(Et₂O / ヘプタン / ジクロロメタン) を使用して沈殿させて、表題化合物を白色固体 (55 mg, 44%) として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.80 (1 H), 8.45 (1 H), 8.35 (1 H), 8.22 (1 H), 7.70 (1 H), 7.50 (1 H), 4.80 (1 H), 2.16 - 2.25 (2 H), 1.68 - 1.86 (2 H), 1.60 - 1.67 (2 H), 1.45 - 1.56 (3 H), 1.08 - 1.28 (5 H); m/z 430.9 (M+H)⁺.

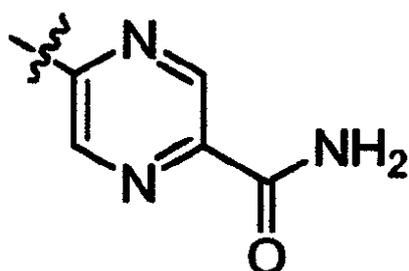
【0425】

(実施例 52)

6 - [(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - 1H - イミダゾール - 1 - イル) - プロピオニルアミノ] - ニコチンアミド、
式 (1A - 4) [式中、R⁴ は

【0426】

【化166】



10

20

である]。中間体 (I - 21a) (157 mg, 0.378 mmol) を THF (1.2 mL) に溶かし、氷水浴中で冷却した。これに NH_4OH (0.8 mL) を添加し、これを室温に終夜ゆっくり加温した。反応混合物を水と酢酸エチルとに分配した。水層を 2 回自分の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、蒸発させて、粗材料を得た。この材料をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ジクロロメタン / メタノール、4 ~ 10%) によって精製して、67.7 mg (45.3%) の実施例 52 を黄褐色固体として生じさせた。¹H

NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.70 - 8.73 (1 H), 8.09 - 8.19 (2 H), 7.68 (1 H), 7.53 (1 H), 4.96

(1 H), 3.30 - 3.33 (1 H), 2.98 (2 H), 2.01 - 2.17 (1 H), 1.69 (1 H), 1.40 - 1.62 (4 H), 1.02 - 1.26 (4 H); m/z 396.0 (M+H)⁺.

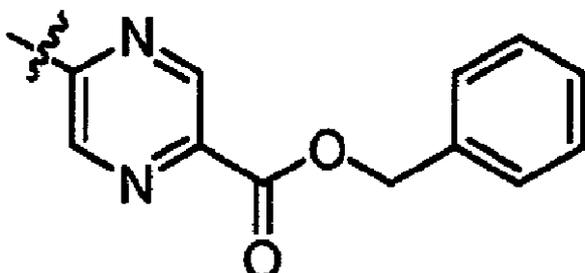
【0427】

(実施例 53)

(S) - ベンジル 5 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピラジン - 2 - カルボキシレート、
式 (1A - 4) [式中、R⁴ は

【0428】

【化167】



である]。中間体 (I - 8b) (157.5 mg, 0.57 mmol) を乾燥ジクロロメ

30

40

50

タン (6 mL) に溶解し、窒素下室温で撹拌した。1 滴の DMF、続いて塩化オキサリル (0.10 mL、1.18 mmol) を添加した。発泡が鎮静した後、混合物を 90 分間撹拌したまま放置し、次いで蒸発させた。残留物を、連続した 2 回分の 1, 2 - ジクロロエタンに溶解し、蒸発させて過剰な塩化オキサリルを除去し、残留物を乾燥ジクロロメタン (4 mL) に溶解した。中間体 (I - 22a) (161 mg、0.70 mmol) およびピリジン (0.10 mL、1.24 mmol) を乾燥ジクロロメタン (5 mL) に溶解し、酸塩化物の溶液に添加した。反応物を、窒素下室温で 2 日間撹拌した。次いで、反応物をジクロロメタンおよび水で希釈し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、25% 酢酸エチル/ヘプタン、線形勾配 ~ 100% 酢酸エチルを使用する 40 g プレバックカラム上でのシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物画分を合わせ、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、表題化合物 (145 mg、0.3 mmol、52%) を黄色ガラスとして生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.57 (1 H), 8.96 - 8.97 (1 H), 8.30 - 8.32 (1 H), 7.69 (1 H), 7.50 (1 H), 7.39 - 7.47 (2 H), 7.32 - 7.38 (3 H), 5.45 (2 H), 4.80 - 4.85 (1 H), 2.04 - 2.25 (2 H), 1.49 - 1.81 (7 H), 1.11 - 1.18 (2 H); m/z 487.9 (M+H)⁺.

10

【0429】

(実施例 54)

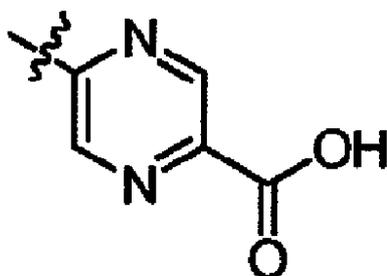
(S) - 5 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピラジン - 2 - カルボン酸、

20

式 (1A - 4) [式中、R⁴ は

【0430】

【化168】



30

である]。実施例 53 の化合物 (145 mg、0.3 mmol) を、250 mL の Parr ボトル中のエタノール (6 mL) および酢酸エチル (3 mL) に溶解した。10% パラジウム炭素 (20 mg) を添加し、反応物を 50 psi の水素下で 90 分間振とうした。混合物を濾過し、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、表題化合物 (109.2 mg、0.27 mmol、92%) を生じさせた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.76 (1 H), 9.33 (1 H), 8.95 (1 H), 7.97 (2 H), 5.25 - 5.29 (1 H), 2.17 - 2.25 (1 H), 2.05 - 2.15 (1 H), 1.28 - 1.64 (8 H), 1.01 - 1.08 (1 H); m/z 398.3 (M+H)⁺.

40

【0431】

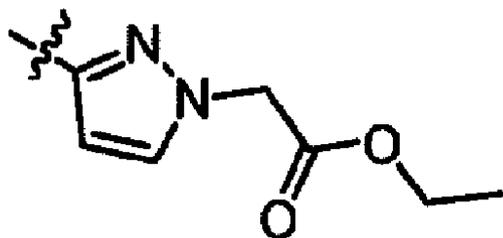
(実施例 55)

(S) - エチル 2 - (3 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート、

式 (1A - 4) [式中、R⁴ は

【0432】

【化169】



である]。中間体 (I - 8 b) (145 mg、0.525 mmol) を乾燥ジクロロメタン (5 mL) に溶解し、窒素下室温で撹拌した。1 滴の DMF、続いて塩化オキサリル (0.095 mL、1.1 mmol) を添加した。発泡が鎮静した後、混合物を 90 分間撹拌したまま放置し、次いで蒸発させた。残留物を、連続した 2 回分の 1, 2 - ジクロロエタンに溶解し、蒸発させて過剰な塩化オキサリルを除去し、残留物を乾燥ジクロロメタン (4 mL) に溶解した。エチル 2 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) アセテート塩酸塩 (Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC) (130 mg、0.630 mmol) およびピリジン (0.130 mL、1.61 mmol) を乾燥ジクロロメタン (5 mL) に溶解し、酸塩化物の溶液に添加した。反応物を、窒素下室温で 1 日間撹拌した。次いで、反応物をジクロロメタンおよび水で希釈し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、50% 酢酸エチル/ヘプタン、線形勾配 ~ 75% 酢酸エチルを使用する 12 g プレパックカラム上でのシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物画分を合わせ、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、表題化合物 (153 mg、68%) を白色ガラスとして生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.36 (1 H), 7.71 (1 H), 7.50 (1 H), 7.36 (1 H), 6.74 (1 H), 4.70 - 4.75 (3 H), 4.20 - 4.25 (2 H), 2.06 - 2.20 (2 H), 1.43 - 1.77 (7 H), 1.25 - 1.29 (3 H), 1.07 - 1.15 (2 H); m/z 428.0 (M+H)⁺.

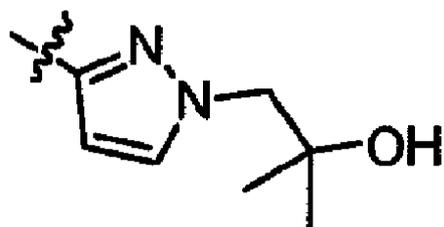
【0433】

(実施例 56)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド、
式 (1A - 4) [式中、R⁴ は

【0434】

【化170】



である]。窒素雰囲気下、中間体 (I - 27 d) を無水トルエン (4 mL) に溶解した。トリメチルアルミニウム (トルエン中 2.00 M、0.488 mL) を滴下添加した。この混合物を室温で 30 分間撹拌した後、4 mL の 1, 2 - ジクロロエタン中の中間体 (I - 8 a) の溶液を添加した。次いで、反応物を 80 で撹拌した。21 時間後、反応物を飽和ロッシェル塩水溶液でクエンチした。これをジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して、ヒドロキシ生成物とシリル保護生成物との混合物である可能性が高い材料を生じさせた。次いで、この材料を無水 THF (10 mL) に溶解し、フッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中 1.00 M、3.77 mL) を

添加した。これを室温で2日間攪拌した後、酢酸エチルと水とに分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー(40g ISCO、ヘプタン中20~100% EtOAc)による精製、続いて粗いフリットに通して濾過してあらゆる固体を除去し、ジクロロメタン/エーテル、次いでエーテルで数回粉碎することにより、表題化合物を白色固体(0.1563g)として生じさせた。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 9.03 (1 H), 7.80 (1 H), 7.56 (1 H), 7.33 (1 H), 6.74 (1 H), 4.83 (1 H), 3.99 (2 H), 3.93 (1 H), 2.20 - 2.30 (1 H), 2.07 - 2.18 (1 H), 1.49 - 1.88 (7 H), 1.09 - 1.21 (8 H); m/z 413.9 (M+H) $^+$.

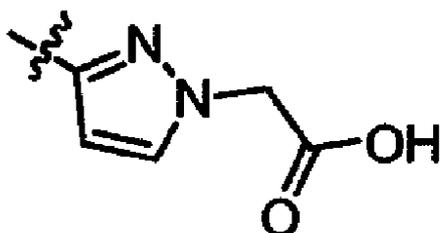
【0435】

(実施例57)

(S)-2-(3-(3-シクロペンチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸、式(1A-4) [式中、 R^4 は

【0436】

【化171】



である]。実施例55の化合物(153mg、0.358mmol)および水酸化リチウム(50.6mg、1.18mmol)を、THF/メタノール/水(1:1:1、3mL)中、室温で2時間攪拌した。反応物を濃縮し、水および1N HClを添加して約4のpHを実現した。濃厚な沈殿物が沈降した。酢酸エチルを添加し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を濾過し、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、表題化合物(31.5mg、22%)を生じさせた。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.91 (1 H), 7.78 (1 H), 7.52 (1 H), 6.56 (1 H), 5.01 - 5.05 (1 H), 4.81 (2 H), 2.13 - 2.17 (2 H), 1.50 - 1.81 (7 H), 1.21 - 1.28 (1 H), 1.11 - 1.18 (1 H); m/z 398.0 (M-H) $^-$.

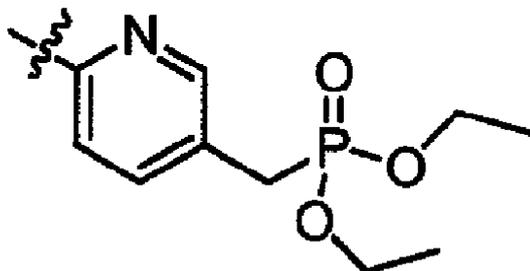
【0437】

(実施例58)

(S)-ジエチル(6-(3-シクロペンチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)メチルホスフェート、式(1A-4) [式中、 R^4 は

【0438】

【化172】



である]。ジクロロメタン(10mL)中の中間体(I-8c)(0.27g、0.9mmol)の溶液に、中間体(I-26d)(0.223g、0.9mmol)およびピリ

10

20

30

40

50

ジン (0.22 g, 2.74 mmol) を室温で添加した。混合物を窒素下室温で12時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 1 : 1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (270 mg, 58.7%) を薄黄色固体として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.79 (1 H), 8.09 (1 H), 8.03 (1 H), 7.62 (1 H), 7.58 (1 H), 7.45 (1 H), 4.73 (1 H), 4.01 (4 H), 3.06 (2 H), 2.08 (2 H), 1.70 (2 H), 1.58 (3 H), 1.48 (2 H), 1.20 (6 H), 1.10 (2 H); m/z 503.3 (M+H)⁺.

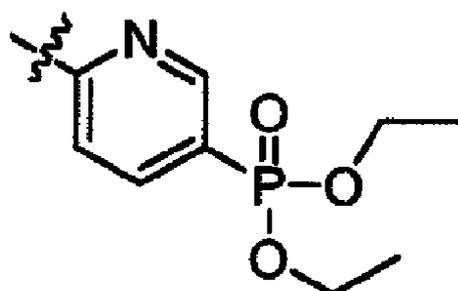
【0439】

(実施例59)

(S) - ジエチル 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イルホスホネート、
式(1A-4) [式中、R⁴は

【0440】

【化173】



20

である]。ジクロロメタン (8 mL) 中の中間体 (I - 8c) (0.329 g, 1.12 mmol) の溶液に、中間体 (I - 25a) (0.257 g, 1.12 mmol) およびピリジン (0.265 g, 3.36 mmol) を室温で添加した。混合物を窒素下室温で12時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル = 0 : 1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (360 mg, 66.2%) を薄黄色固体として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.61 (1 H), 8.39 (1 H), 8.15 (1 H), 8.10 (1 H), 7.63 (1 H), 7.44 (1 H), 4.71 (1 H), 4.07 (4 H), 2.10 (2 H), 1.70 (2 H), 1.58 (2 H), 1.48 (3 H), 1.28 (6 H), 1.10 (2 H); m/z 489.5 (M+H)⁺.

30

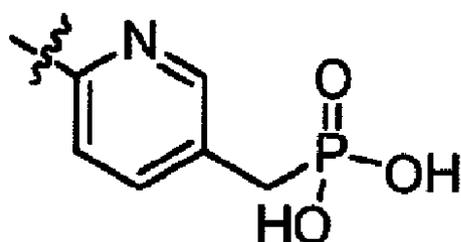
【0441】

(実施例60)

(S) - (6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル) メチルホスホン酸、
式(1A-4) [式中、R⁴は

【0442】

【化174】



40

である]。ジクロロメタン (2 mL) 中の実施例58の化合物 (138 mg, 0.27 mmol) の溶液に、プロモトリメチルシラン (2 mL) を室温で添加した。混合物を窒素下室温で12時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をメ

50

タノール (2 mL) でクエンチし、混合物を真空濃縮し、残留物を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (54.3 mg, 47.4%) を白色固体として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.23 (1 H), 8.00 (1 H), 7.98 (1 H), 7.81 (1 H), 7.73 (1 H), 5.12 (1 H), 3.06 (2 H), 2.18 (2 H), 1.75 (1 H), 1.70 (1 H), 1.61 (3 H), 1.51 (2 H), 1.30 (1 H), 1.18 (1 H); m/z 445.5 (M-H)⁻.

【0443】

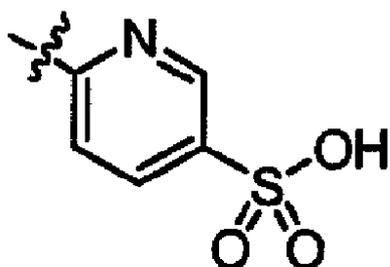
(実施例 61)

(S)-6-(3-シクロペンチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ピリジン-3-スルホン酸、

式(1A-4) [式中、R⁴は

【0444】

【化175】



である]。ジクロロメタン (10 mL) 中の中間体 (I-8c) (0.40 g, 1.35 mmol) の溶液に、6-アミノピリジンスルホン酸 (0.236 g, 1.35 mmol, Toronto Research Chemicals, North York, Ontario, Canada) およびピリジン (0.32 mL, 4.1 mmol) を室温で添加した。混合物を窒素下で12時間還流させた。LCMSは、出発材料が完全には消費されていないことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (47.2 mg, 8.1%) を白色固体として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.18 (1 H), 8.50 (1 H), 7.98 (4 H), 7.03

(1 H), 5.22 (1 H), 2.18 (2 H), 1.60 (4 H), 1.48 (3 H), 1.31 (1 H), 1.11 (1 H); m/z 431.4 (M-H)⁻.

【0445】

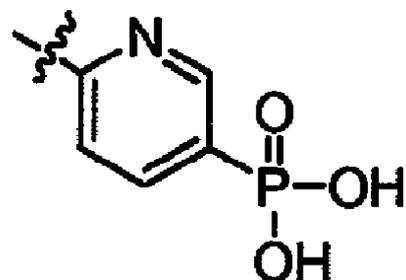
(実施例 62)

(S)-6-(3-シクロペンチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ピリジン-3-イルホスホン酸、

式(1A-4) [式中、R⁴は

【0446】

【化176】



である]。ジクロロメタン (2 mL) 中の実施例 59 の化合物 (170 mg, 0.348 mmol) の溶液に、プロトトリメチルシラン (2 mL) を室温で添加し、混合物を窒素下室温で12時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をメ

10

20

30

40

50

タノール (2 mL) でクエンチし、混合物を真空濃縮した。残留物を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (47.1 mg, 30.0%) を白色固体として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.64 (1 H) 8.15 (2 H) 7.93 (1 H) 7.81 (1 H) 5.12 (1 H) 2.18 (2 H) 1.80 (1 H) 1.70 (4 H) 1.55 (2 H) 1.30 (1 H) 1.25 (1 H); m/z 431.4 (M-H)⁻.

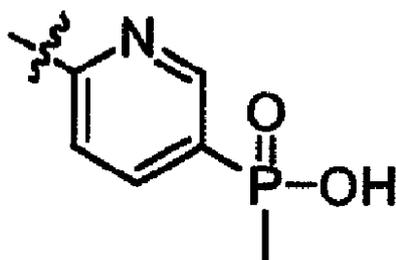
【0447】

(実施例 63)

6 - ((S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル (メチル) ホスフィン酸、
式 (1A - 4) [式中、R⁴ は

【0448】

【化177】



である]。ジクロロメタン (4 mL) 中の中間体 (I - 29f) (300 mg, 0.655 mmol) の溶液に、プロトトリメチルシラン (2 mL) を室温で添加し、混合物を窒素下室温で 12 時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン/メタノール = 10 : 1) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物を水 (5 mL) で洗浄し、ジクロロメタン (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空蒸発させた。残留物をシリカ上でのクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (132.3 mg, 46.9%) を白色固体としておよびジアステレオマーの混合物として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.70 (1 H), 8.28 (1 H), 8.16 (1 H), 8.00 (1 H), 7.88 (1 H), 5.21 (1 H), 2.20 (2 H), 1.84 (1 H), 1.75 (1 H), 1.70 (6 H), 1.60 (2 H), 1.46 (1 H), 1.28 (1 H); m/z 431.4 (M+H)⁺.

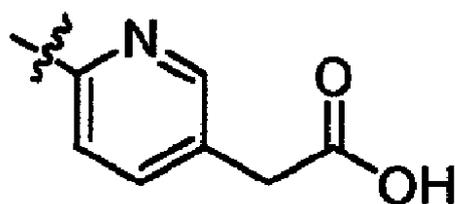
【0449】

(実施例 64)

((S) - 2 - (6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ピリジン - 3 - イル) 酢酸、
式 (1A - 4) [式中、R⁴ は

【0450】

【化178】



である]。酢酸エチル (5 mL) 中の中間体 (I - 30g) (207 mg, 0.488 mmol) およびヨウ化リチウム (649 mg, 4.88 mmol) の溶液を、24 時間還流させた。LCMS は、出発材料が完全には消費されていないことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物を分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (36.9 mg, 18.45%) を白色固体として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.14 (1 H), 7.99 (1 H), 7.85 (1 H), 7.73

(1 H), 7.68 (1 H), 5.10 (1 H), 3.54 (2 H), 2.11 (2 H), 1.75 (1 H), 1.63 (1 H), 1.55 (3 H), 1.48 (2 H), 1.21 (1 H), 1.18 (1 H); m/z 441.4 (M+H)⁺.

【0451】

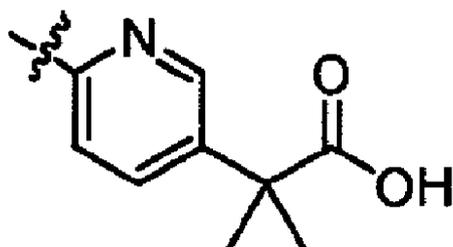
(実施例65)

(S)-2-(6-(3-シクロペンチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパン酸、

式(1A-4) [式中、R⁴は

【0452】

【化179】



10

である]。EtOAc(11mL)中の中間体(I-31e)(220mg、0.486mmol)およびLiI(647mg、4.86mmol)の溶液を、72時間還流させた。LCMSは、出発材料が完全には消費されていないことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物を分取HPLCによって精製して、実施例65(45.6mg、21.3%)を白色固体として生じさせた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): 8.25 (1 H), 7.94 (1 H), 7.85 (1 H), 7.73

20

(2 H), 5.04 (1 H), 2.10 (2 H), 1.73 (1 H), 1.65 (1 H), 1.55 (3 H), 1.50 (6 H), 1.48 (2 H), 1.23 (1 H), 1.09 (1 H); m/z 439.4 (M+H)⁺.

【0453】

(実施例66)

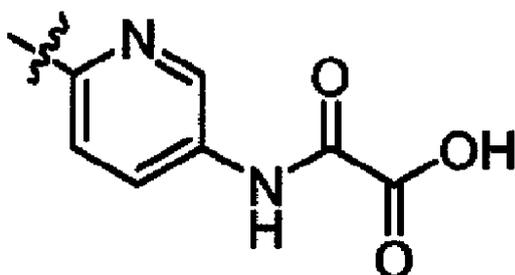
(S)-2-(6-(3-シクロペンチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド)ピリジン-3-イルアミノ)-2-オキソ酢酸、

30

式(1A-4) [式中、R⁴は

【0454】

【化180】



40

である]。酢酸エチル(14mL)中の中間体(I-32c)(280mg、0.599mmol)およびヨウ化リチウム(796mg、5.99mmol)の混合物を、24時間還流させた。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空濃縮し、残留物を分取HPLCによって精製して、表題化合物(119.1mg、45.3%)を白色固体として生じさせた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): 8.72 (1 H), 8.16 (2 H), 7.97 (1 H), 7.85

(1 H), 5.17 (1 H), 2.21 (2 H), 1.84 (1 H), 1.75 (1 H), 1.70 (3 H), 1.60 (2 H), 1.32 (1 H), 1.18 (1 H); m/z 440.2 (M+H)⁺.

50

【 0 4 5 5 】

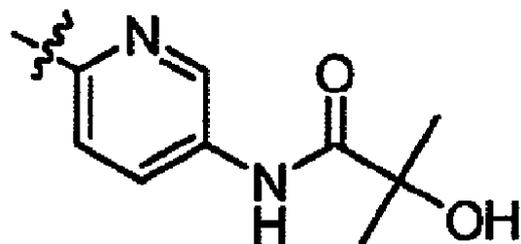
(実 施 例 6 7)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - [5 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピオニル
アミノ) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - イミダゾール - 1 -
イル) - プロピオンアミド、

式 (1 A - 4) [式 中 、 R ⁴ は

【 0 4 5 6 】

【 化 1 8 1 】



10

である]。メタノール (8 . 7 5 m L) および水 (8 . 7 5 m L) 中 の 中 間 体 (I - 3 3
a) (3 5 0 m g 、 0 . 7 0 m m o l) の 溶 液 に 、 炭 酸 カ リ ウ ム (1 4 6 . 4 m g 、 1 .
0 5 m m o l) を 室 温 で 添 加 し 、 混 合 物 を 室 温 で 1 2 時 間 攪 拌 し た 。 T L C (石 油 エ ー テ
ル / 酢 酸 エ チ ル = 1 : 1) は 、 反 応 が 完 了 し た こ と を 示 し た 。 反 応 混 合 物 を 塩 化 ア ン モ ニ
ウ ム 水 溶 液 (2 0 m L) で 洗 浄 し 、 混 合 物 を 酢 酸 エ チ ル (1 0 m L × 3) で 抽 出 し た 。 合
わ せ た 有 機 層 を プ ラ イ ン で 洗 浄 し 、 N a ₂ S O ₄ で 乾 燥 さ せ 、 真 空 蒸 発 さ せ た 。 残 留 物 を
シ リ カ 上 で の ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ っ て 精 製 し て 、 表 題 化 合 物 (1 7 7 . 9 m g 、 5 5
. 6 %) を 白 色 固 体 と し て 生 じ さ せ た 。 ¹H N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 8 . 6 3 (1 H) , 8 . 1 0
(2 H) , 7 . 9 7 (1 H) , 7 . 8 6

20

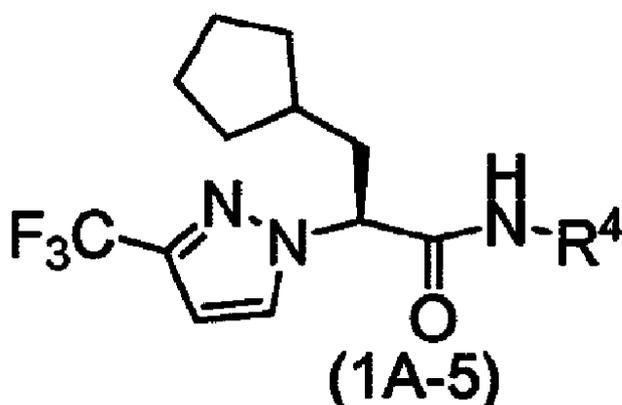
(1 H) , 5 . 1 4 (1 H) , 2 . 0 4 (2 H) , 1 . 8 5 (1 H) , 1 . 8 0 (1 H) , 1 . 7 0 (3 H) , 1 . 5 8 (2 H) ,
1 . 4 7 (6 H) , 1 . 3 5 (1 H) , 1 . 2 0 (1 H) ; m / z 4 5 4 . 2 (M + H) ⁺ .

【 0 4 5 7 】

式 (1 A - 5) の 実 施 例 6 8 ~ 7 0 を 以 下 に 提 供 す る 。

【 0 4 5 8 】

【 化 1 8 2 】



40

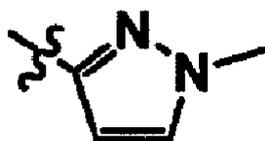
【 0 4 5 9 】

(実 施 例 6 8)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 -
(3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンアミド、
式 (1 A - 5) [式 中 、 R ⁴ は

【 0 4 6 0 】

【化 1 8 3】



である]。0 のジクロロエタン (2 mL) 中の 1 - メチル - 3 - アミノピラゾール (1 . 2 1 9 g、1 . 2 5 m m o l) の攪拌溶液に、Al (C H ₃)₂ C l (1 . 0 M、1 . 2 5 m L、1 . 2 5 m m o l) を添加し、1 5 分間攪拌した。次いで、0 . 5 m L の 1 , 2 - ジクロロエタン中の中間体 I - 9 a 1 (5 0 m g、0 . 1 6 m m o l) の溶液を添加し、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。混合物を 2 0 % 酒石酸カリウムナトリウム四水和物 (5 m L) でゆっくりクエンチし、次いで、水 (3 0 m L) で希釈し、C H C l₃ (3 0 m L) で抽出した。有機層を N a₂ S O₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物を B i o t a g e カラム上で精製 (S i O₂、ジクロロメタン/メタノール、0 ~ 8 %) して、表題化合物を生じさせた。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) 8 . 9 9 (1 H) , 7 . 6 4 (1 H) , 7 . 2 2 (1 H) , 6 . 6 0 (2 H) , 4 . 9 9 (1 H) , 3 . 8 5 (3 H) , 2 . 2 2 (2 H) , 1 . 7 3 (1 H) , 1 . 4 4 - 1 . 5 8 (6 H) , 1 . 1 0 - 1 . 2 0 (1 H) , 1 . 0 2 - 1 . 0 7 (1 H) ; m / z 3 5 6 . 2 (M + H)⁺.

10

【 0 4 6 1】

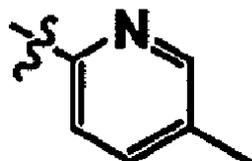
(実施例 6 9)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンアミド、式 (1 A - 5) [式中、R⁴ は

20

【 0 4 6 2】

【化 1 8 4】



30

である]。実施例 6 9 は、実施例 6 8 のものと類似の方式で、中間体 I - 9 a 1 および 2 - アミノ - 5 - メチルピリジンから合成した。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) 9 . 3 1 (1 H) , 8 . 9 4 (1 H) , 8 . 1 2 (1 H) , 7 . 6 3 (1 H) , 6 . 6 2 (1 H) , 4 . 9 5 - 4 . 9 9 (1 H) , 2 . 5 0 (3 H) , 2 . 2 1 - 2 . 3 8 (2 H) , 1 . 6 8 - 1 . 8 1 (1 H) , 1 . 4 4 - 1 . 6 4 (4 H) , 1 . 0 7 - 1 . 3 0 (4 H) ; m / z 3 6 7 . 0 (M + H)⁺.

【 0 4 6 3】

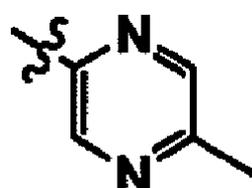
(実施例 7 0)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンアミド、式 (1 A - 5) [式中、R⁴ は

40

【 0 4 6 4】

【化 1 8 5】



である]。実施例 7 0 は、実施例 6 8 のものと類似の方式で、中間体 I - 9 a 1 および 2

50

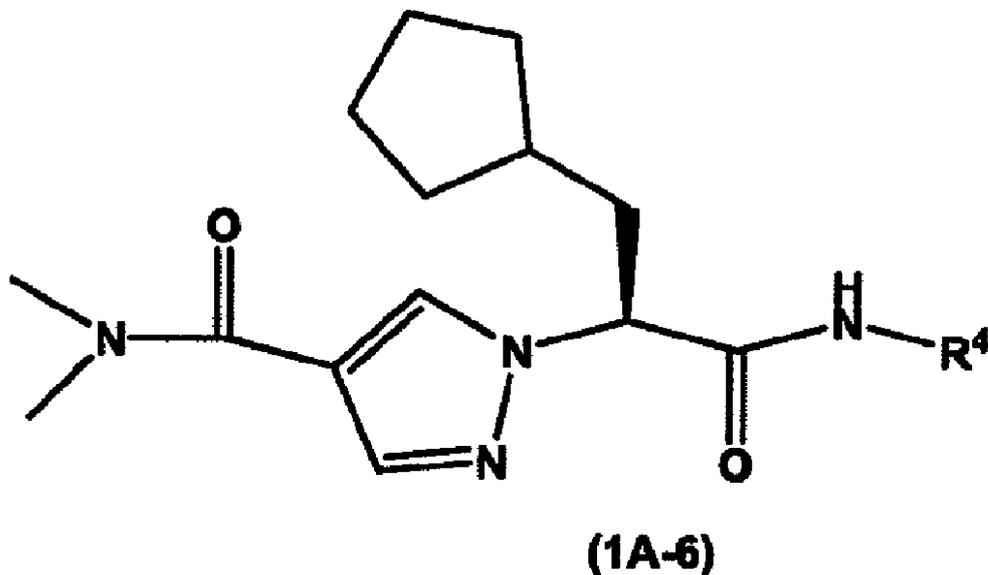
- アミノ - 5 - メチルピラジンから合成した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.31 (1 H), 8.94 (1H), 8.12 (1 H), 7.63 (1 H), 6.62 (1 H), 4.95 - 4.99 (1 H), 2.50 (3 H), 2.21 - 2.38 (2 H), 1.68 - 1.81 (1 H), 1.44 - 1.64 (4 H), 1.07 - 1.30 (4 H); m/z 368.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 6 5 】

式 (1 A - 6) の実施例 7 1 ~ 7 3 を以下に提供する。

【 0 4 6 6 】

【 化 1 8 6 】



【 0 4 6 7 】

(実施例 7 1)

(S) - 1 - (3 - シクロペンチル - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N , N - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

式 (1 A - 6) [式中、 R^4 は

【 0 4 6 8 】

【 化 1 8 7 】



である]。実施例 7 1 は、実施例 6 8 のものと類似の方式で、中間体 I - 9 a 2 および 3 - アミノ - 1 - メチルピラゾールから合成した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.46 (1 H), 7.93 (1H), 7.82 (1 H), 7.17 (1H), 6.55 (1 H), 4.87 - 4.91 (1 H), 3.72 (3 H), 3.15 (3 H), 3.03 (3 H), 2.19 - 2.49 (2 H), 1.38 - 1.68 (7 H), (1 H), 1.08 - 1.17 (1 H), 0.97 - 1.02 (1 H); m/z 359.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【 0 4 6 9 】

(実施例 7 2)

(S) - 1 - (3 - シクロペンチル - 1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N , N - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

式 (1 A - 6) [式中、 R^4 は

10

20

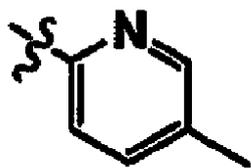
30

40

50

【 0 4 7 0 】

【 化 1 8 8 】



である]。実施例 7 2 は、実施例 6 8 のものと類似の方式で、中間体 I - 9 a 2 および 2 - アミノ - 5 - メチルピリジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 12.61 (1 H), 8.48 (1H), 8.17 (2 H), 8.03

(1 H), 7.79 (1 H), 5.28 (1 H), 3.24 (3 H), 3.08 (3 H), 2.43 (3 H), 2.16 - 2.32 (2 H), 1.44 - 1.77 (6 H), 1.26 (2 H), 1.08 - 1.14 (1 H); m/z 370.1 (M+H)⁺.

【 0 4 7 1 】

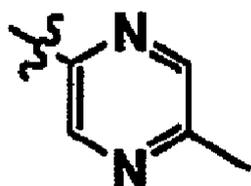
(実施例 7 3)

(S) - 1 - (3 - シクロペンチル - 1 - (5 - メチルピラジン - 2 - イルアミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - N , N - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、

式 (1 A - 6) [式中、R⁴ は

【 0 4 7 2 】

【 化 1 8 9 】



である]。実施例 7 3 は、実施例 6 8 のものと類似の方式で、中間体 I - 9 a 2 および 2 - アミノ - 5 - メチルピラジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.61 (1 H), 9.32(1H), 8.08 (1 H), 7.95 (1

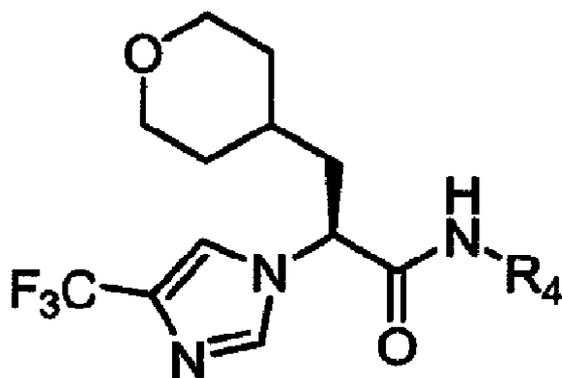
H), 7.88 (1 H), 4.94 - 4.98 (1 H), 3.19 (3 H), 3.07 (3 H), 2.49 (3 H), 2.29 - 2.37 (2 H), 1.40 - 1.76 (7 H), 1.05 - 1.19 (2 H); m/z 371.1 (M+H)⁺.

【 0 4 7 3 】

式 (1 A - 7) の実施例 7 4 ~ 7 8 を以下に提供する。

【 0 4 7 4 】

【 化 1 9 0 】



(1A-7)

【 0 4 7 5 】

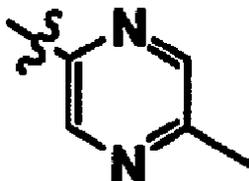
(実施例 74)

(S)-N-(5-メチルピラジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド、

式(1A-7) [式中、R⁴は

【0476】

【化191】



10

である]。2-アミノ-5-メチルピラジン (Ani chem LLC、North Brunswick、NJ) (48.2 mg、0.44 mM) を秤量して 8 ドラム Arquele バイアルに入れ、無水トルエン (0.5 mL) 中で攪拌した。トリメチルアルミニウム溶液 (0.23 mL、トルエン中 2.0 M) を添加し、反応物を密閉し、室温で 45 分間攪拌した。1 mL アリコート ジクロロエタンを、63 mg (0.21 mmol) の中間体 I-10 h に添加し、反応物を密閉し、80 で攪拌した。反応物を冷却し、残留物をジクロロメタンおよび 0.5 M ロッセル塩で希釈し、振とうし、90 分間静置させた。混合物をオートバイアルフィルターに通して濾過して、難溶性材料を除去した。有機層を Alltech フィルターに通して濾過し、窒素下で乾燥させた。粗生成物のクロマトグラフィー (カラム: Phenomenex ルナ(2) C18、150 x 4.6 mm、5 μ (21.2 x 150 mm 5 μ)、勾配 水中 0.1% ギ酸およびアセトニトリル中 0.1% ギ酸 (5~95%) 精製により、表題化合物を生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.38 (1 H), 9.05 (1 H), 8.06 (1 H), 7.70 (1 H), 7.50 (1 H), 4.92 (1 H), 3.89-3.94 (2 H), 3.27-3.33 (2 H), 2.53 (3 H), 2.04-2.18 (2 H), 1.33-1.62 (5 H); m/z 384.2 (M+H)⁺.

20

【0477】

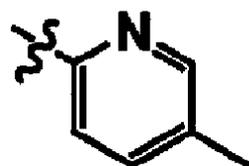
(実施例 75)

(S)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド、

式(1A-7) [式中、R⁴は

【0478】

【化192】



40

である]。実施例 75 は、実施例 74 のものと類似の方式で、中間体 I-10 h および 2-アミノ-5-メチルピリジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.62 (1 H), 8.09-8.11 (1 H), 8.02 (1 H), 7.70 (1 H), 7.58-7.60 (1 H), 7.51 (1 H), 4.87-4.91 (1 H), 3.89-3.95 (2 H), 3.26-3.33 (2 H), 2.31 (3 H), 2.02-2.17 (2 H), 1.34-1.64 (5 H); m/z 383.2 (M+H)⁺.

【0479】

(実施例 76)

(S)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(テトラヒドロ-2H

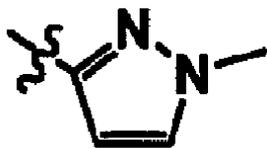
50

-ピラン-4-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド、

式(1A-7) [式中、R⁴は

【0480】

【化193】



10

である]。実施例76は、実施例74のものと類似の方式で、中間体I-10hおよび3-アミノ-1-メチルピラゾールから合成した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.91 (1 H), 7.78 (1 H), 7.42 (1 H), 6.47

(1 H), 5.10-5.14 (1 H), 3.85-3.91 (2 H), 3.78 (3 H), 3.28-3.35 (2 H), 2.07-2.10 (2 H), 1.31-1.69 (5 H); m/z 372.2 (M+H)⁺.

【0481】

(実施例77)

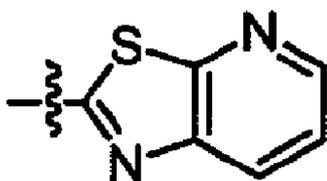
(S)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパンアミド、

20

式(1A-7) [式中、R⁴は

【0482】

【化194】



である]。実施例77は、実施例74のものと類似の方式で、中間体I-10hおよびチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イルアミン(AstaTech, Inc., Bristol, PA)から合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.49 - 8.51 (1 H), 7.89 - 7.91 (1 H), 7.71

30

(1 H), 7.55 (1 H), 7.35 - 7.38 (1 H), 5.12 - 5.17 (1 H), 3.91 - 3.94 (2 H),

3.28 - 3.53 (2 H), 2.24 - 2.31 (1 H), 2.06 - 2.11 (1 H), 1.34 - 1.62 (5 H); m/z 426.1 (M+H)⁺.

【0483】

(実施例78)

(S)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-イミ

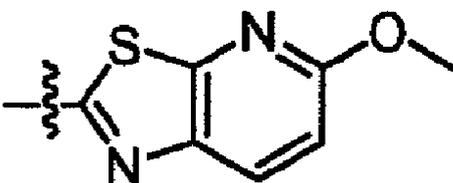
40

ダゾール-1-イル)プロパンアミド、

式(1A-7) [式中、R⁴は

【0484】

【化195】



50

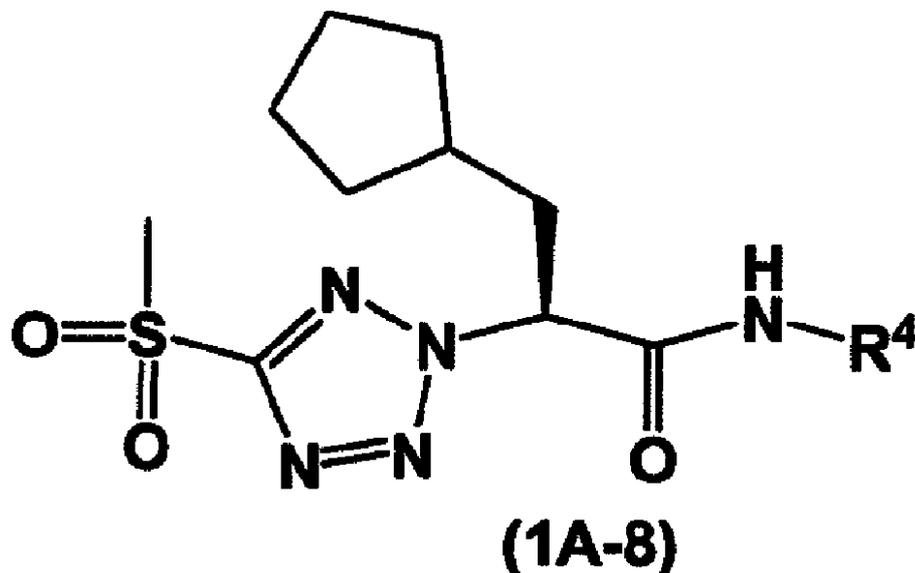
である]。実施例 78 は、実施例 74 のものと類似の方式で、中間体 I - 10 h および 5 - メトキシチアゾロ [5, 4 - b] ピリジン - 2 - アミン (Maybridge, Tevillet, Cornwall, UK) から合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.79 - 7.81 (1 H), 7.78 (1 H), 7.54 (1 H), 6.79 - 6.81 (1 H), 5.06 - 5.11 (1 H), 3.98 (3 H), 3.91 - 3.97 (2 H), 3.28 - 3.35 (2 H), 2.21 - 2.28 (1 H), 2.06 - 2.12 (1 H), 1.31 - 1.62 (5 H); m/z 456.1 (M+H)⁺.

【0485】

式 (1A - 8) の実施例 79 ~ 81 を以下に提供する。

【0486】

【化196】



【0487】

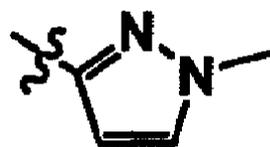
(実施例 79)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (5 - (メチルスルホニル) - 2H - テトラゾール - 2 - イル) プロパンアミド、

式 (1A - 8) [式中、R⁴ は

【0488】

【化197】



である]。3 - アミノ - 1 - メチルピラゾール (38.9 mg, 0.40 mmol) を無水トルエン (2 mL) 中で撹拌した。トリメチルアルミニウム溶液 (0.21 mL、トルエン中 2.0 M) を添加し、反応物を室温で 35 分間撹拌した。2 mL アリコート のジクロロエタンを、60 mg (0.20 mmol) の中間体 I - 11 b に添加した。この溶液を添加し、80 °C で 16 時間撹拌した。反応物を冷却し、飽和ロッシェル塩水溶液とともに数分間撹拌した。これをジクロロメタンで 2 回抽出し、合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物のクロマトグラフィー精製により、13.5 mg の表題化合物を生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.67 (1 H), 7.26 (1 H), 6.60 (1 H), 5.67

(1 H), 3.80 (3 H), 3.42 (3 H), 2.54 - 2.64 (1 H), 2.38 - 2.48 (1 H), 1.76 -

1.86 (1 H), 1.55 - 1.76 (4 H), 1.44 - 1.54 (2 H), 1.02 - 1.27 (2 H); m/z 366.4

(M-H)⁻.

【 0 4 8 9 】

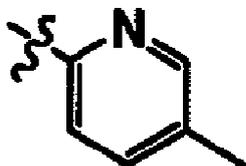
(実施例 8 0)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 2 - (5 - (メチルスルホニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) プロパンアミド、

式 (1 A - 8) [式中、R⁴ は

【 0 4 9 0 】

【 化 1 9 8 】



10

である]。実施例 8 0 は、実施例 7 9 のものと類似の方式で、中間体 I - 1 1 b および 2 - アミノ - 5 - メチルピリジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.02 (1 H), 8.17 (1 H), 7.97 (1 H), 6.96

(1 H), 5.62 - 5.74 (1 H), 3.43 (3 H), 2.58 - 2.71 (1 H), 2.39 - 2.48 (1 H), 2.37 (3 H), 1.45 - 1.85 (7 H), 1.05 - 1.25 (2 H); m/z 379.5 (M+H)⁺.

【 0 4 9 1 】

20

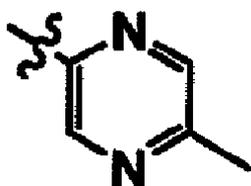
(実施例 8 1)

(S) - 3 - シクロペンチル - N - (5 - メチルピラジン - 2 - イル) - 2 - (5 - (メチルスルホニル) - 2 H - テトラゾール - 2 - イル) プロパンアミド、

式 (1 A - 8) [式中、R⁴ は

【 0 4 9 2 】

【 化 1 9 9 】



30

である]。実施例 8 1 は、実施例 7 9 のものと類似の方式で、中間体 I - 1 1 b および 2 - アミノ - 5 - メチルピラジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.31 (1 H), 8.43 (1 H), 8.14 (1 H), 5.75

(1 H), 3.45 (3 H), 2.62 - 2.72 (1 H), 2.55 (3 H), 2.40 - 2.51 (1 H), 1.46 - 1.90 (7 H), 1.07 - 1.31 (2 H); m/z 378.4 (M-H)⁻.

【 0 4 9 3 】

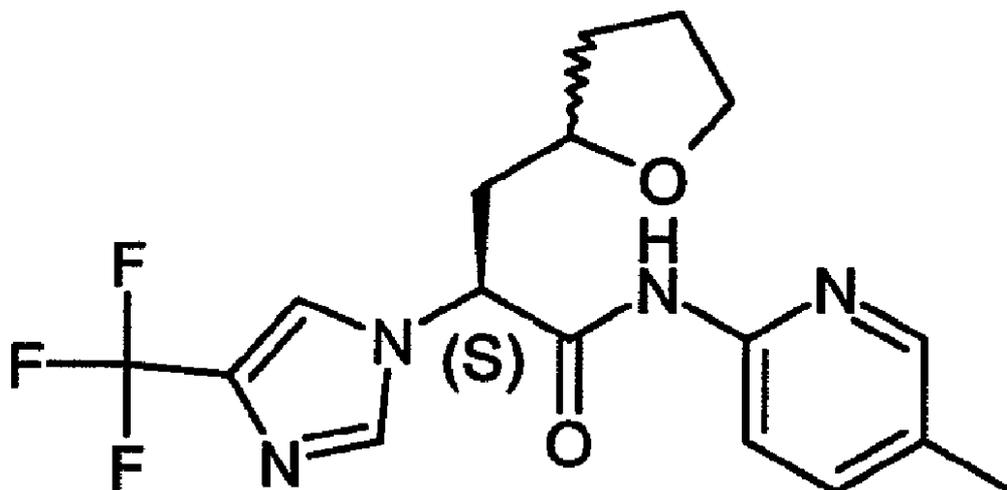
(実施例 8 2)

(S) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド。

【 0 4 9 4 】

40

【化200】



10

1A-9

4 mL のジメトキシエタン中の 5 - メチルピリジン - 2 - アミン (205 mg、1.9 mmol) の溶液に、塩化ジメチルアルミニウム (ヘキサン中 1.0 M、3.8 mL、1.8 mmol) を添加した。薄黄色溶液を 0.5 時間攪拌した後、2.3 mL のジメトキシエタン中の中間体 (I - 12 e) (185 mg、0.63 mmol) の溶液を混合物に添加した。反応物を混合物として 90 ° で終夜加熱した後、室温に冷却した。粗反応混合物を酢酸エチルに溶かし、0.5 M ロッセル塩水溶液で洗浄した。水層を酢酸エチルで 2 回再抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO 12 g、30 ~ 60 % 酢酸エチル / ヘプタン) によって精製して、表題化合物を黄色固体としておよびジアステレオマーの混合物 (85 mg、収率 36 %) として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.093 (1 H), 8.16 - 8.20 (1 H), 7.88 - 7.97 (3 H), 7.59 - 7.65 (1 H), 5.29 - 5.40 (1 H), 3.71 - 3.80 (1 H), 3.44 - 3.66 (2 H), 2.28 - 2.46 (1 H), 2.25 (3 H), 2.12 - 2.22 (1 H), 1.38 - 1.99 (6 H); m/z 369.1 (M+H)⁺.

20

30

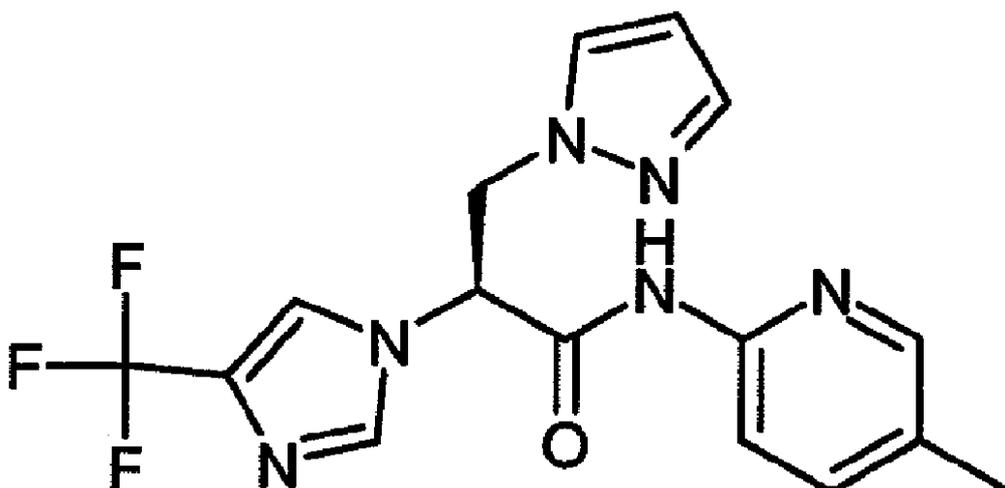
【0495】

(実施例 83)

式 (1A - 10) の、(S) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド。

【0496】

【化201】



1A-10

5 - メチルピリジン - 2 - アミン (97 mg、0.9 mmol) を秤量して 8 ドラム Arqule バイアルに入れ、乾燥トルエン (1.0 mL) 中で撹拌した。トリメチルアルミニウム (0.44 mL、トルエン中 2.0 M、0.88 mmol) を添加し、反応物を密閉し、室温で 45 分間撹拌した。1, 2 - ジクロロエタン (2.0 mL) 中の中間体 (I - 13c) (116.3 mg、0.40 mmol) を添加し、反応物を密閉し、80 に 16 時間加温した。反応物を冷却し、0.5 M ロッセル塩水溶液 (1 mL) とともに振とうした。ジクロロメタン (1 mL) を添加し、混合物を 40 分間撹拌した。混合物を吸引濾過し、濾液の有機相を Alltech フィルターに通過させ、蒸発させた。材料を精製 (コンピフラッシュ、レディセップ 40 g、1 : 1 酢酸エチル / ヘプタン 勾配 ~ 100 % 酢酸エチル) し、推定される生成物画分を合わせ、蒸発させた。TLC (5 % メタノール / ジクロロメタン) は、残留物が 2 つの成分を含有していることを示した。材料を、6 % メタノール / ジクロロメタンで展開するシリカ分取 TLC によって精製した。3 つの狭く緊密なバンドをかき取って破碎し、化合物を 1 : 1 酢酸エチル / メタノールで浸出させ、濾過した。溶媒を窒素気流下で除去した。残留物を LC - MS によって調べて、所望生成物塊を位置付けた。生成物を含有する材料を、LC (Phenomenex ジェミニ C18 21.2 x 150 mm、5 μm、重合調整剤 0.1 % 水酸化アンモニウム、95 % 水 / 5 % アセトニトリル線形勾配 ~ 5 % 水 / 95 % アセトニトリル) によって精製して、表題化合物 (19.2 mg、0.053 mmol、13 %) を生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.06 - 8.08 (2 H), 7.55 - 7.60 (2 H), 7.42 - 7.45 (2 H), 7.13 - 7.14 (1 H), 6.16 - 6.17 (1 H), 5.47 - 5.51 (1 H), 4.86 - 4.91 (1 H), 4.54 - 4.59 (1 H), 2.31 (3 H); m/z 365.0 (M+H)⁺.

【0497】

式 (1A - 11) によって表される実施例 84 ~ 89 を以下に提供する。

【0498】

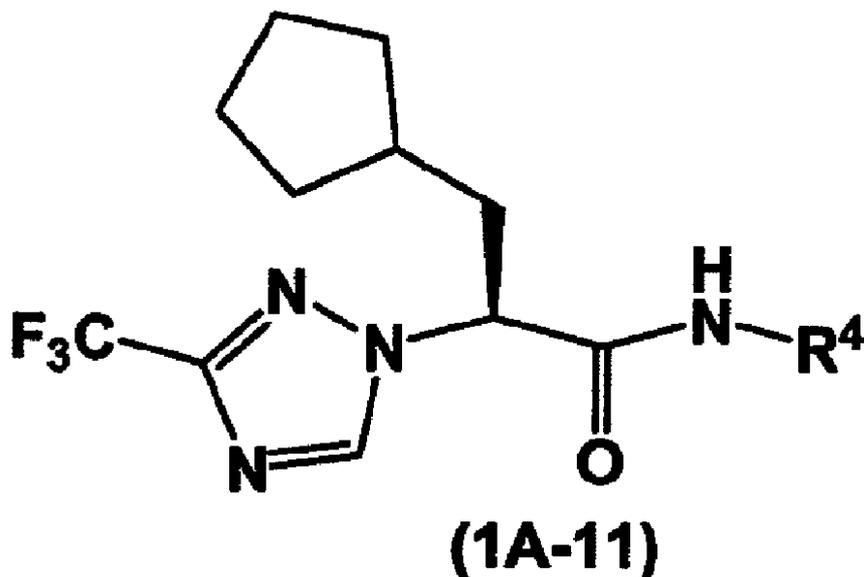
10

20

30

40

【化202】



10

【0499】

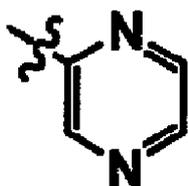
(実施例84)

(S)-3-シクロペンチル-N-(ピラジン-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパンアミド、
式(1A-11) [式中、R⁴は

20

【0500】

【化203】



30

である]。トリメチルアルミニウム(ヘプタン中2M、0.510mL、1.02mmol)を、乾燥トルエン(4mL)中の2-アミノピラジン(97mg、1.02mmol)の溶液にアルゴン下0で添加し、得られた反応混合物を周囲温度に加温し、30分間攪拌した。この時間の後、テトラヒドロフラン(4mL)中の中間体(I-15b)(99mg、0.34mmol)の溶液を反応混合物に滴下添加し、反応物を終夜加熱還流した。周囲温度に冷却後、反応物を塩化アンモニウム(水溶液)(5mL)の添加によってクエンチし、生成物を酢酸エチル(2×10mL)で抽出し、ブライン(10mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で除去した。次いで、フラッシュクロマトグラフィー(2:1ヘキサン/酢酸エチル)によって精製を実現して、表題化合物を無色粘性油(81mg、67%収率)として生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)
9.46 (1 H), 8.63 (1 H), 8.41 (1 H), 8.38
(1 H), 8.29 (1 H), 5.10 (1 H), 2.39 - 2.27 (2 H), 1.66 - 1.79 (1 H), 1.75 -
1.49 (6 H), 1.27 - 1.10 (2 H); m/z 354.9 (M+H)⁺.

40

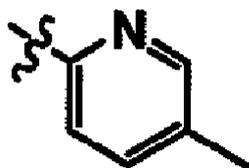
【0501】

(実施例85)

(S)-3-シクロペンチル-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパンアミド、
式(1A-11) [式中、R⁴は

【0502】

【化204】



である]。

実施例85は、実施例84のものと類似の方式で、中間体I-15bおよび2-アミノ-5-メチルピリジンから合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.54 (1 H), 8.41 (1 H), 8.13 (1 H), 8.01 (1 H), 7.53 (1 H), 5.04 (1 H), 2.31 - 2.27 (2 H), 2.30 (3 H), 1.83 - 1.77 (1 H), 1.75 - 1.58 (4 H), 1.54 - 1.47 (2 H), 1.23 - 1.08 (2 H); m/z 367.9 (M+H)⁺.

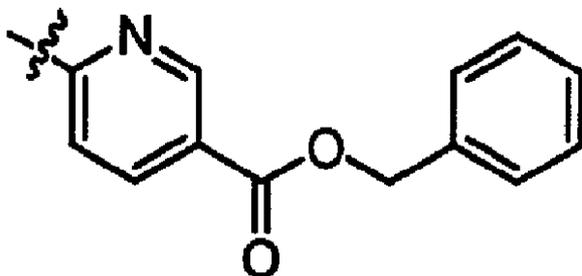
【0503】

(実施例86)

(S)-ベンジル6-(3-シクロペンチル-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパンアミド)ニコチネート、式(1A-11) [式中、R⁴は

【0504】

【化205】



である]。中間体(I-15c) (180 mg、0.65 mmol)を、乾燥ジクロロメタン(5 mL)中、窒素下室温で撹拌した。1滴のジメチルホルムアミド、続いて塩化オキサリル(0.12 mL、1.3 mmol)を添加した。発泡が鎮静した後、反応物を90分間撹拌したまま放置し、次いで蒸発させた。残留物を1,2-ジクロロエタンに再溶解し、2回再蒸発させて未反応の塩化オキサリルを除去し、次いで、残留物を乾燥ジクロロメタン(5 mL)に溶解した。中間体(I-28a) (180 mg、0.789 mmol)およびピリジン(0.11 mL、1.36 mmol)を酸塩化物溶液に添加し、反応物を18時間撹拌した。反応物をジクロロメタンおよび水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させ、残留物を、25%酢酸エチル/ヘプタンで溶離する12 gプレパックカラムを使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物画分を合わせ、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、表題化合物(262 mg、0.537 mmol、83%)を白色ガラスとして生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.95 (1 H), 8.82 (1 H), 8.39 (1 H), 8.32 - 8.34 (1 H), 8.17 - 8.19 (1 H), 7.34 - 7.44 (5 H), 5.36 (2 H), 5.08 - 5.11 (1 H), 2.28 - 2.33 (2 H), 1.49 - 1.81 (7 H), 1.08 - 1.21 (2 H); m/z 488.0 (M+H)⁺.

【0505】

(実施例87)

(S)-エチル2-(3-(3-シクロペンチル-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパンアミド)-1H-ピラゾール-1-イル)アセテート、

式(1A-11) [式中、R⁴は

【0506】

10

20

30

40

50

【 0 5 0 9 】

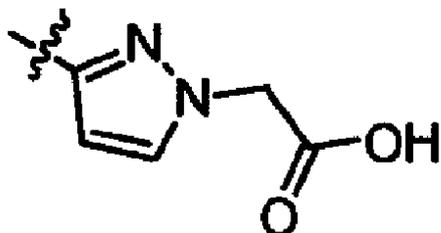
(実 施 例 8 9)

(S) - 2 - (3 - (3 - シクロペンチル - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロパンアミド) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸、

式 (1 A - 1 1) [式 中 、 R ⁴ は

【 0 5 1 0 】

【 化 2 0 8 】



10

である]。実施例 8 7 の化合物 (1 7 4 m g 、 0 . 4 0 6 m m o l) および水酸化リチウム (5 7 . 4 m g 、 1 . 3 4 m m o l) を、テトラヒドロフラン (2 m L)、メタノール (2 m L) および水 (2 m L) 中、室温で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、水および 1 N H C l を添加して約 p H 4 に到達させた。高密度固体を潰した。酢酸エチルを添加し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を濾過し、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、表題化合物 (1 6 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l 、 9 9 %) を白色ガラスとして生じさせた。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 10.21 (1 H) , 8.40 (1 H) , 7.35 (1 H) , 6.78 (1 H) , 5.03 - 5.07 (1 H) , 4.75 (2 H) , 2.03 - 2.24 (2 H) , 1.41 - 1.75 (7 H) , 1.01 - 1.26 (2 H) ; m / z 399.0 (M - H) ⁻ .

20

【 0 5 1 1 】

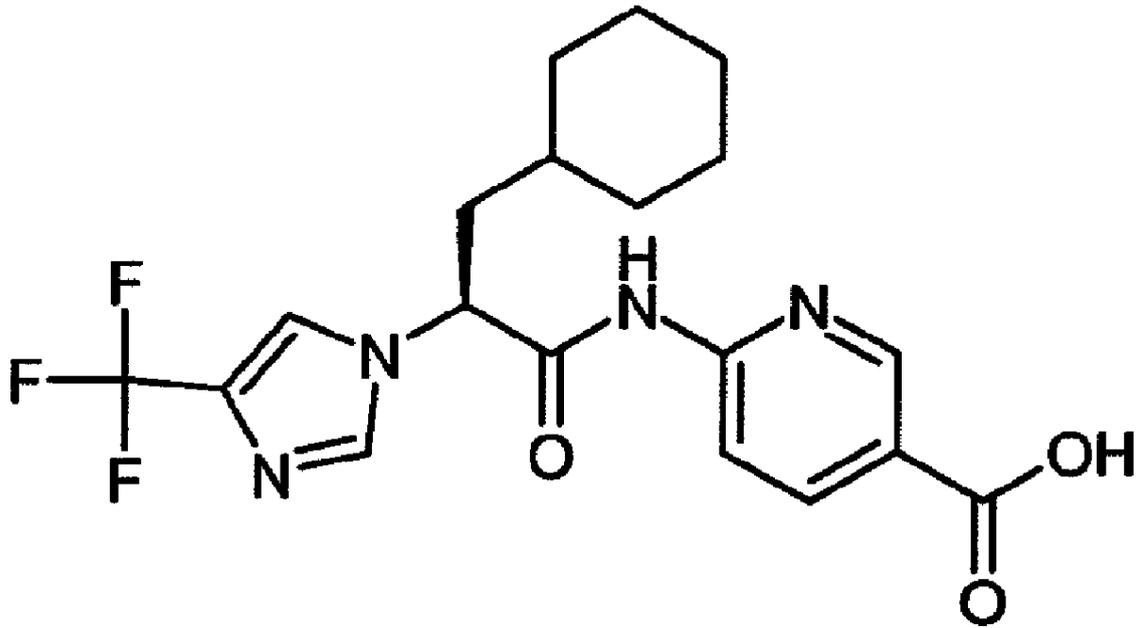
(実 施 例 9 0)

式 (1 A - 1 2) の、(S) - 6 - (3 - シクロヘキシル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチン酸。

【 0 5 1 2 】

30

【化 2 0 9】



10

(1A-12)

20

中間体 (I - 1 6 e) (0 . 1 4 5 m g 、 2 9 0 m m o l) を 3 0 m L のメタノールに溶かし、H - C u b e (商標) に注入した。水素化は、H₂の連続流下、10% Pd / C カートリッジ上において流速 1 m L / 分で発生した。濾液を収集し、濃縮して、表題化合物を生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.90 - 8.89 (1 H), 8.32 - 8.29 (1 H), 8.20

- 8.17 (1 H), 7.93 (1 H), 7.81 (1 H), 5.28 - 5.24 (1 H), 2.08 - 2.04 (2 H), 1.84 - 1.81 (1 H), 1.73 - 1.63 (4 H), 1.18 - 1.16 (3 H), 1.07 - 0.99 (3 H); m/z 411 (M+H)⁺.

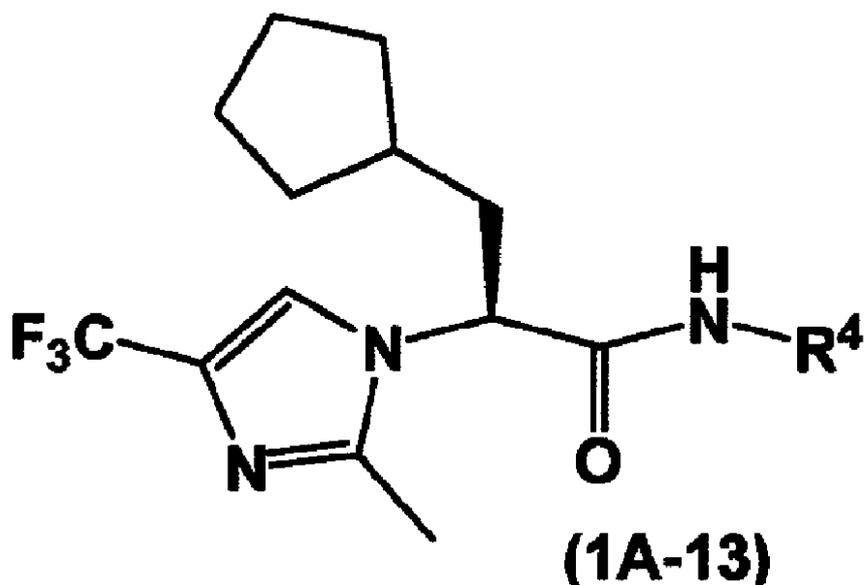
30

【 0 5 1 3 】

式 (1 A - 1 3) の実施例 9 1 ~ 9 2 を以下に提供する。

【 0 5 1 4 】

【化 2 1 0】



10

【 0 5 1 5】

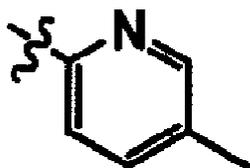
(実施例 9 1)

(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) プロパンアミド、式 (1 A - 1 3) [式中、R⁴ は

20

【 0 5 1 6】

【化 2 1 1】



30

である]。5 - メチルピリジン - 2 - アミン (9 6 m g , 0 . 8 8 m m o l) を 4 m L のジメトキシエタンに溶かし、0 に冷却した。塩化ジメチルアルミニウム (D i m e t h y a l u m i n i u m) (1 . 4 8 m m o l 、ヘキサン中 1 M) を滴下添加した。得られた混合物を周囲温度まで加温し、30 分間攪拌した。次いで、ジメトキシエタン (2 m L) 中の中間体 (I - 1 7 a) (9 0 m g , 0 . 3 m m o l) の溶液を、活性化したアミン溶液にカニューレによって添加した。合わせた溶液を終夜加熱還流した。反応物を室温に冷却し、ロッシェル塩水溶液 (濃縮、1 0 m L) の滴下添加によってゆっくりクエンチした。混合物を 2 0 分間攪拌した後、層を分離した。有機層を、ロッシェル塩水溶液 (1 0 m L) 、次いでブライン (3 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘプタン中酢酸エチル 2 0 ~ 1 0 0 % の勾配) によって精製して、表題化合物を 1 1 % 収率で生じさせた。¹H NMR (4 0 M H z , C D C l ₃) 8.19 (1 H) , 7.96 - 8.10 (2 H) , 7.53 (1 H) , 7.46 (1 H) , 4.64 (1 H) , 2.42 (3 H) , 2.25 - 2.32 (3 H) , 2.14 - 2.25 (1 H) , 2.00 - 2.13 (1 H) , 1.43 - 1.78 (7 H) , 1.04 - 1.30 (2 H) ; m / z 381.4 (M + H) ⁺.

40

【 0 5 1 7】

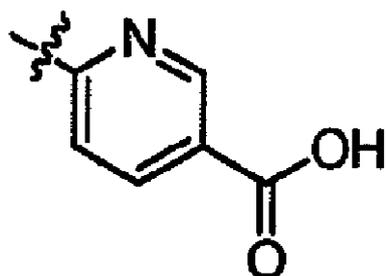
(実施例 9 2)

(S) - 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (2 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチン酸、式 (1 A - 1 3) [式中、R⁴ は

50

【 0 5 1 8 】

【 化 2 1 2 】



10

である]。中間体 (I - 1 7 b) をメタノール (2 m L) に溶解し、次いで、P d - C カートリッジ上、完全 H₂ および 1 m L / 分の H - C u b e (商標) で水素化した。T L C (1 0 % メタノール / ジクロロメタン) は、出発材料のほとんどが反応したことを示した。反応溶液を濃縮し、粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー (4 g カラム、ジクロロメタン中 0 ~ 1 5 % メタノール) によって精製して、表題化合物を生じさせた。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l₃) 11.73 (1 H) , 9.01 (1 H) , 8.54 (2 H) , 7.58 (1 H) , 5.04 (1 H) , 2.54 (3 H) , 2.17 - 2.31 (1 H) , 2.03 - 2.17 (1 H) , 1.76 - 1.91 (2 H) , 1.45 - 1.74 (6 H) , 1.27 - 1.44 (1 H) , 1.07 - 1.24 (1 H) ; m / z 411.4 (M + H)⁺.

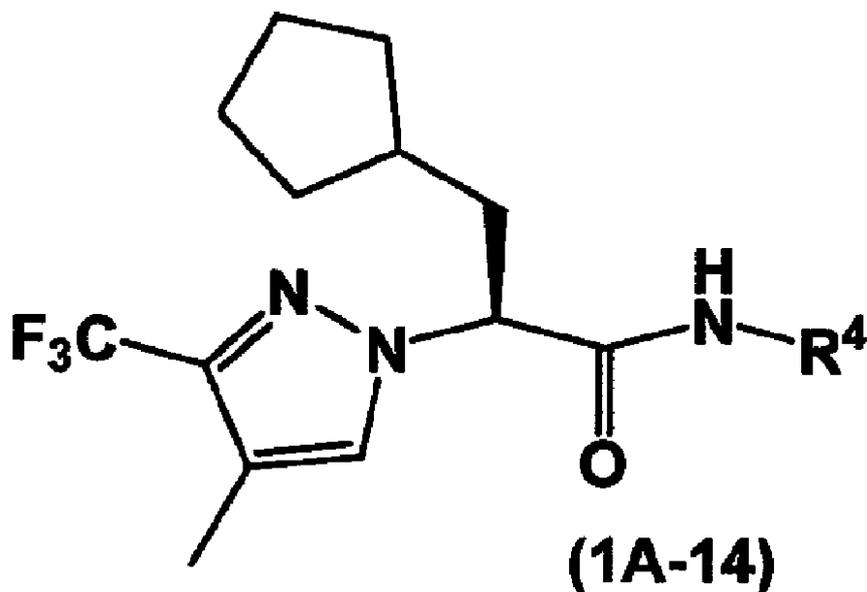
【 0 5 1 9 】

20

式 (1 A - 1 4) の実施例 9 3 ~ 9 5 を以下に提供する。

【 0 5 2 0 】

【 化 2 1 3 】



30

【 0 5 2 1 】

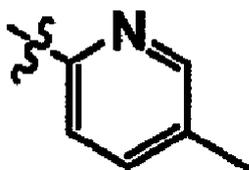
(実施例 9 3)

(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) プロパンアミド、
式 (1 A - 1 4) [式中、R⁴ は

【 0 5 2 2 】

40

【化 2 1 4】



である]。5 - メチルピリジン - 2 - アミン (1 4 4 m g 、 1 . 3 3 m m o l) を 4 m L のジメトキシエタンに溶かし、0 に冷却した。塩化ジメチルアルミニウム (2 . 2 2 m m o l 、ヘキサン中 1 M) を滴下添加した。得られた混合物を周囲温度まで加温し、3 0 10
分間攪拌した。次いで、ジメトキシエタン (2 m L) 中の中間体 (I - 1 8 a) (1 3 5 m g 、 0 . 4 4 m m o l) の溶液を、活性化したアミン溶液にカニューレによって添加した。合わせた溶液を終夜加熱還流した。反応物を室温に冷却し、ロッシェル塩水溶液 (濃縮、1 0 m L) の滴下添加によってゆっくりクエンチした。混合物を 2 0 分間攪拌した後、層を分離した。有機層を、ロッシェル塩水溶液 (1 0 m L) 、次いでブライン (3 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (シリカゲル、ヘプタン中酢酸エチル 2 0 ~ 1 0 0 % の勾配) によって精製して、表題化合物を 4 1 % 収率で生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.56 (1 H), 8.06 - 8.11 (1 H), 7.99 (1 H), 7.45 - 7.50 (1 H), 7.39 (1 H), 4.84 (1 H), 3.66 - 3.74 (1 H), 2.16 - 2.33 (5 20
H), 2.13 - 2.16 (3 H), 1.42 - 1.84 (6 H), 1.01 - 1.21 (2 H); m/z 381.4 (M+H)⁺.

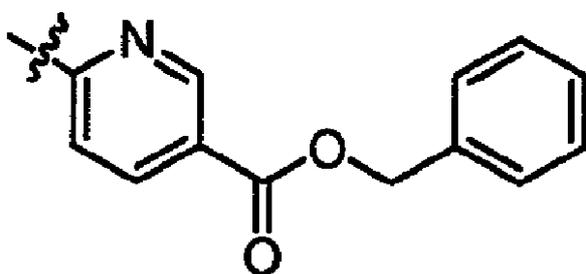
【 0 5 2 3】

(実施例 9 4)

(S) - ベンジル 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチネート、
式 (1 A - 1 4) [式中、R⁴ は

【 0 5 2 4】

【化 2 1 5】



である]。中間体 (I - 1 8 b) (6 5 m g 、 0 . 2 2 m m o l) を、乾燥ジクロロメタン (5 m L) 中、窒素下室温で攪拌した。1 滴のジメチルホルムアミド、続いて塩化オキサリル (0 . 0 4 m L 、 0 . 4 6 m m o l) を添加した。発泡が鎮静した後、反応物を 9 0 分間攪拌し、次いで蒸発させた。残留物を 1 , 2 - ジクロロエタンに再溶解し、2 回再蒸発させて未反応の塩化オキサリルを除去し、次いで、残留物を乾燥ジクロロメタン (2 . 5 m L) に溶かした。中間体 (I - 2 8 a) (6 1 . 4 m g 、 0 . 2 6 9 m m o l) およびピリジン (0 . 0 4 8 m L 、 0 . 4 8 m m o l) を添加し、反応物を 1 8 時間攪拌させておいた。溶媒を蒸発させ、残留物を、線形勾配の 1 0 % 酢酸エチル / ヘプタン ~ 5 0 % 酢酸エチルで溶離するプレバック 1 2 g カラムを使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製した。生成物画分を合わせ、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、表題化合物 (6 8 . 4 m g 、 0 . 1 4 m m o l 、 6 2 %) を白色ガラスとして生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.10 (1 H), 8.93 (1 H), 8.28-8.31 (1 H), 8.18 - 8.20 (1 H), 7.33 - 7.43 (6 H), 5.33 (2 H), 4.87 - 4.91 (1 H), 2.16 - 2.35 (5 H), 1.46 - 1.79 (7 H), 1.05 - 1.20 (2 H); m/z 500.9 (M+H)⁺. 40
50

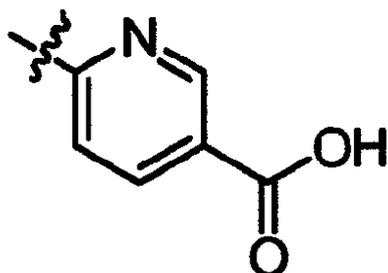
【 0 5 2 5 】

(実 施 例 9 5)

(S) - 6 - (3 - シクロペンチル - 2 - (4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパンアミド) ニコチン酸、
式 (1 A - 1 4) [式 中 、 R ⁴ は

【 0 5 2 6 】

【 化 2 1 6 】



10

である]。実施例 9 4 の化合物 (6 8 m g 、 0 . 1 4 m m o l) を、小型 P a r r ボトル中の酢酸エチル (2 m L) およびエタノール (4 m L) に溶解した。10 % パラジウム炭素 (2 0 m g) を添加し、反応物を 3 0 p s i の水素下で 9 0 分間振とうした。混合物を濾過し、蒸発させ、高真空下で乾燥させて、表題化合物 (4 7 m g 、 0 . 1 1 m m o l 、 8 2 %) を透明ガラスとして生じさせた。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) 8 . 8 8 (1 H) , 8 . 2 8 - 8 . 3 0 (1 H) , 8 . 1 6 - 8 . 1 8 (1 H) , 7 . 7 7 (1 H) , 5 . 1 9 - 5 . 2 3 (1 H) , 2 . 1 5 - 2 . 2 9 (5 H) , 1 . 4 5 - 1 . 8 3 (7 H) , 1 . 0 8 - 1 . 3 0 (2 H) ; m / z 4 1 0 . 9 (M + H) ⁺ .

20

【 0 5 2 7 】

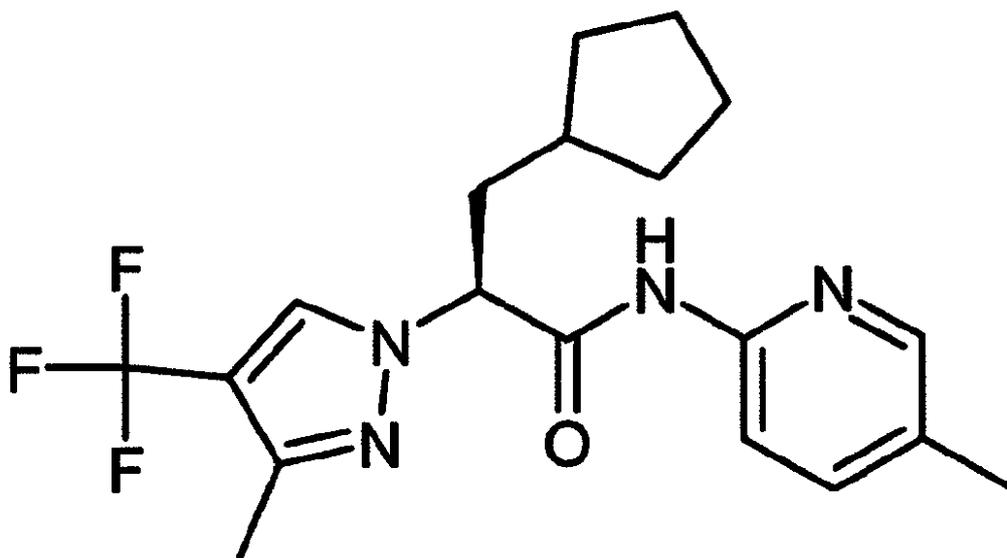
(実 施 例 9 6)

式 (1 A - 1 5) の、(S) - 3 - シクロペンチル - 2 - (3 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) プロパンアミド。

【 0 5 2 8 】

【 化 2 1 7 】

30



40

(1 A - 1 5)

1 . 4 m L のジメトキシエタン中の 5 - メチルピリジン - 2 - アミン (6 3 . 6 m g 、

50

0.59 mmol) の溶液に、塩化ジメチルアルミニウム (ヘキサン中 1.0 M、1.2 mL、1.2 mmol) を添加した。0 で 1 時間攪拌後、これを、1.5 mL のジメトキシエタン中の中間体 (I-20b) および (I-20c) (合わせて、89.4 mg、0.29 mmol) の溶液に注ぎ入れた。混合物を 3 時間加熱還流した後、冷却し、濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶かし、飽和ロッシェル塩水溶液とともに 1 時間攪拌した。層を分離し、水層をジクロロメタンで 2 回再抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー (ISCO 12 g、30~60% 酢酸エチル/ヘプタン) によって精製して、実施例 96 および実施例 97 を生じさせた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.18 (1 H), 8.10 - 8.14 (1 H), 8.02 (1 H), 7.73 (1 H), 7.49 (1 H), 4.73 - 4.82 (1 H), 2.40 (3 H), 2.27 (3 H), 2.24 - 2.27 (1 H), 2.13 - 2.22 (1 H), 1.37 - 1.81 (5 H), 1.01 - 1.29 (4 H); m/z 381.0 (M+H)⁺

10

【0529】

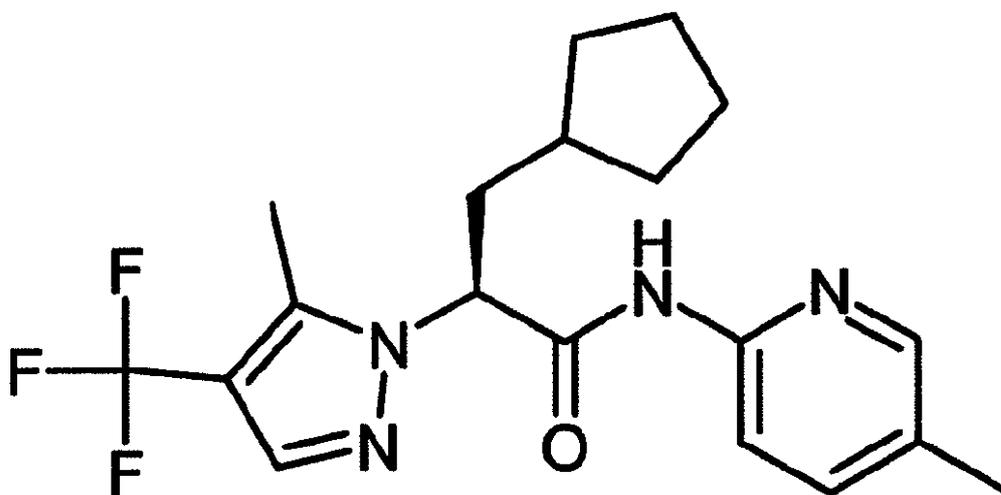
(実施例 97)

式 (1A-16) の、(S)-3-シクロペンチル-2-(5-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)プロパンアミド。

【0530】

【化218】

20



30

(1A-16)

実施例 96 について上記した反応によって調製して、表題化合物を提供した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.24 (1 H), 8.08 (1 H), 8.01 (1 H), 7.84 (1 H), 7.48 (1 H), 4.80 (1 H), 2.42 - 2.51 (1 H), 2.41 (3 H), 2.26 (3 H), 2.14 - 2.24 (1 H), 1.42 - 1.76 (5 H), 0.97 - 1.32 (4 H); m/z 380.9 (M+H)⁺.

40

【0531】

生物学的アッセイ

完全長グルコキナーゼ (ベータ細胞アイソフォーム) の N 末端に His 標識し、Ni カラム、続いてサイズ排除クロマトグラフィーによって精製した。320 mL のカラムは、スーパーデックス 75 (Amersham Pharmacia, Carlsbad, CA) 調製グレード樹脂を使用して屋内で充填した。グルコースは Calbiochem (San Diego, CA) から取得し、他の試薬は Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) から購入した。

【0532】

50

すべてのアッセイは、Corning 384 ウェルプレート中、スペクトラマックスプラス分光光度計 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) を使用して室温で実施した。最終アッセイ体積は 40 μ L であった。このアッセイにおいて使用した緩衝液条件は次の通りであった: 50 mM の HEPES、5 mM のグルコース、2.5 mM の ATP、3.5 mM の $MgCl_2$ 、0.7 mM の NADH、2 mM のジチオスレイトール、1 単位/mL のピルビン酸キナーゼ / 乳酸デヒドロゲナーゼ (PK/LDH)、0.2 mM のホスホエノールピルビン酸塩および 25 mM の KCl。緩衝液の pH は 7.1 であった。ジメチルスルホキシド溶液中の試験化合物を緩衝液に添加し、プレートシェーカーによって 7.5 分間混合した。アッセイに導入されたジメチルスルホキシドの最終濃度は 0.25 % であった。

10

【0533】

グルコキナーゼを緩衝液混合物に添加して、化合物の存在下および不在下で反応を開始した。反応は、NADH の欠乏を原因とする 340 nm における吸光度によってモニターした。初期反応速度は、0 ~ 300 秒の線形経時変化の傾斜によって計測した。最大活性化のパーセンテージは、下記の方程式によって算出した。

$$\% \text{最大活性化} = (V_a / V_o - 1) \times 100$$

[式中、 V_a および V_o のそれぞれは、試験化合物の存在下および不在下における初期反応速度としてそれぞれ定義される]

【0534】

EC_{50} (半数有効濃度) および % 最大活性化を決定するために、化合物をジメチルスルホキシド中で 3 倍に連続希釈した。グルコキナーゼ活性を、化合物濃度の関数として計測した。データを以下の方程式に当てはめて、 EC_{50} および % 最大活性化値を取得した。

20

$$V_a / V_o = 1 + (\% \text{最大活性化} / 100) / (1 + EC_{50} / \text{化合物濃度})$$

【0535】

ベータ細胞グルコキナーゼ His 標識精製

成長および誘導条件:

pBCGK (C または N His) ベクターを含有する BL21 (DE3) 細胞 (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA) を、OD600 が 0.6 ~ 1.0 となるまで 37 (2XYT 中) で成長させた。イソプロピルチオガラクトシドを 0.1 ~ 0.2 mM の最終濃度まで細胞に添加することによって発現が誘導され、次いで、この細胞を 23 で終夜インキュベートした。翌日、4 における 5000 rpm での 15 分間の遠心分離によって細胞を収穫した。細胞ペレットをこの後の精製のために -80 で保存した。

30

【0536】

精製:

分離には、Ni-NTA (Quigan, Germantown, MD) カラム (15 ~ 50 mL) を使用した。2 種の緩衝液、1) 融解 / ニッケル平衡化および洗浄緩衝液、ならびに 2) ニッケル溶出緩衝液を調製した。融解 / 平衡化 / 洗浄緩衝液は、最終濃度で、pH 7.5 の 25 mM の HEPES 緩衝液、250 mM の NaCl、20 mM のイミダゾールおよび 14 mM の β -メルカプトエタノールとなるように調製した。溶出緩衝液は、最終濃度で、pH 7.5 の 25 mM の HEPES、250 mM の NaCl、400 mM のイミダゾールおよび 14 mM の β -メルカプトエタノールとなるように調製した。緩衝液を使用前に 0.22 μ m フィルターでそれぞれ濾過した。細胞ペレット (1 L 培養物) を、300 mL の融解 / 平衡化緩衝液に再懸濁させた。次いで、細胞を Microfluidics モデル 110 Y マイクロフルイダイザー (Microfluidics Corporation, Newton, MA) で融解 (3 回) した。スラリーを、Beckman Coulter モデル LE-80K 超遠心分離機 (Beckman Coulter, Fullerton, CA) により、4 において 40,000 rpm で 45 分間遠心分離した。冷やしたフラスコに上清を移した。20 μ L の体積をゲル分析用に確保し

40

50

た。分離には、ファルマシアAKTA (GMI, Inc., Ramsey, MN) 精製システムを使用した。初代系統 (prime line) を融解 / 平衡化緩衝液でパージした。Ni-NTAカラムを、200 mLの融解 / 平衡化緩衝液により流速5 mL / 分で平衡化した。上清を4 mL / 分でカラムに装填し、フロースルーをフラスコ中に収集した。非結合タンパク質を、融解 / 平衡化緩衝液により流速5 mL / 分で、紫外線がベースラインに到達するまで洗浄した。次いで、イミダゾール溶出緩衝液により、20 mM ~ 400 mMのイミダゾール勾配320 mL超を介してタンパク質をカラムから溶離した。次いで、80 mLの溶出緩衝液によりカラムからあらゆる追加のタンパク質を剥離させた。溶出画分は、50試料の全収率についてそれぞれ8 mLであった。画分をドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミド (SDS-PAGE) によって分析し、関心対象のタンパク質を含有する画分をプールし、10,000分画分子量 (MWCO) のミリポア膜を有する限外濾過細胞 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) を使用して、窒素ガス (60 psi) 下で10 mLに濃縮した。タンパク質を、セデックス75蒸発光散乱検出器 (320 mL) (Amersham Pharmacia, Uppsala, Sweden) を使用するサイズ排除クロマトグラフィー (SEC) によってさらに精製した。SECを、25 mMのHEPES、pH 7.0、50 mMのNaClおよび5 mMのジチオスレイトールを含有する450 mLのサイジング緩衝液 (sizing buffer) で平衡化した。次いで、濃縮タンパク質をSECに装填し、400 mLのサイジング緩衝液による溶出を0.5 mL / 分で終夜実施した。溶出画分はそれぞれ5 mLであった。画分をSDS-PAGEによって分析し、タンパク質含有画分をプールした。濃度はブラッドフォードアッセイ / BSA標準を使用して計測した。精製タンパク質を小アリコートで-80において保存した。

10

20

【0537】

生物学的データ

上記で定義した通りの生物学的手順から取得した実施例1~97についてのEC₅₀ (μM) およびパーセント最大活性化データは、以下の表において単一値または範囲として提示され、ここで、試料サイズ (N) は1より大きい。

【0538】

生物学的データ表：上記した方法によって決定された通りのEC₅₀ および最大活性化パーセント

30

【0539】

【表 1 - 1】

実施例	EC ₅₀ (μM)	最大活性化 (%)	N
1	0.3~0.6	38~50	2
2	9.0~16.5	84~90	4
3	0.7~1.9	15~23	3
4	0.9~2.2	57~90	4
5	>100	該当なし	2
6	4.8~5.6	70~76	2
7	3.5~6.0	39~40	2
8	3.8	100	1
9	55	174	1
10	4.8	56	1
11	32	110	1
12	>100	該当なし	1
13	32	100	1
14	11	122	1
15	60	89	1
16	1.9	48	1
17	8.2	23	1
18	15.7	24	1
19	1.3~1.7	33~39	2
20	7.2	80	1
21	2.9	65	1
22	25	144	1
24	7.0	145	1
25	3.9	116	1
26	33	89	1
27	22	120	1
28	>100	該当なし	1
29	17	112	1
30	10	100	1
31	11	125	1
33	16	136	1
34	62	236	1
35	0.8	100	1
36	23	125	1
38	2.3	160	1
43	2.9~3.5	147~166	2
44	1.1	111	1
45	2	161	1
48	0.2~0.7	144~223	6
49	2.2	168	1
50	2.6~4.2	121~140	2

【 0 5 4 0 】

10

20

30

40

【表 1 - 2】

51	6.7~8.8	90~113	2
52	0.4	110	1
54	28	123	1
56	5.2	167	1
57	8.2	138	1
58	3.4	129	1
59	14	81	1
60	4.6	112	1
61	5.1	123	1
62	>50	該当なし	1
64	4.2	163	1
65	17	84	1
66	1.6	131	1
67	2.8	104	1
68	>100	該当なし	1
69	5.5	90	1
70	24	124	1
71	>30	該当なし	1
72	>100	該当なし	1
73	>100	該当なし	1
74	8.7	115	1
75	0.8~2.0	51~78	4
76	18	138	1
77	18	139	1
78	4.2~4.4	109~114	2
79	40	99	1
80	32	86	1
81	>50	該当なし	1
82	5.0	115	1
83	>100	該当なし	1
84	10	171	1
85	0.8~1.0	125~147	2
88	0.7	150	1
89	45	183	1
90	0.2~0.3	120~138	2
91	0.4	120	1
92	0.4~1.2	158~168	2
93	4.0~5.4	92~95	2
95	8.0	128	1
96	2.8	123	1
97	28	136	1

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192
A 6 1 K 31/429 (2006.01)	A 6 1 K 31/429
C 0 7 F 9/09 (2006.01)	C 0 7 F 9/09
A 6 1 K 31/662 (2006.01)	A 6 1 K 31/662
C 0 7 D 231/38 (2006.01)	C 0 7 D 231/38
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/455
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506

Z

(72)発明者 ジョン ウィリアム ベンボウ

アメリカ合衆国 0 6 3 6 0 コネチカット州 ノーウィッチ市 ハーランド・ロード 2 1 1

(72)発明者 ジホン グルー

アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ市 センダ・アクアリオ 1 0 6
3 6

(72)発明者 ジェフリー アレン プフェッフェルコルン

アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

(72)発明者 メイヒュア マイク トゥ

アメリカ合衆国 0 6 3 4 0 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

審査官 熊谷 祥平

(56)参考文献 国際公開第09/140624(WO, A1)

特表2004-521095(JP, A)

特表2007-524577(JP, A)

特表2004-517087(JP, A)

特表2007-530632(JP, A)

特表2007-512264(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/12

A61K 31/4178

A61K 31/4192

A61K 31/429

A61K 31/4439

A61K 31/497

A61K 31/662

A61P 3/10
C07D 401/14
C07D 403/12
C07D 405/14
C07D 513/04
C07F 9/09
A61K 31/4155
A61K 31/4196
A61K 31/422
A61K 31/437
A61K 31/455
A61K 31/4709
A61K 31/506
C07D 231/38
C07D 413/12
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)