

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02008/156174

発行日 平成22年8月26日 (2010. 8. 26)

(43) 国際公開日 平成20年12月24日 (2008. 12. 24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14	4C063
C07D 417/14 (2006.01)	C07D 417/14	4C086
A61K 31/497 (2006.01)	A61K 31/497	
A61K 31/501 (2006.01)	A61K 31/501	
C07D 403/14 (2006.01)	C07D 403/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 58 頁) 最終頁に続く

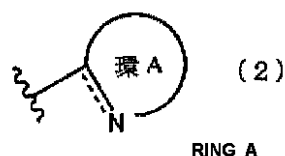
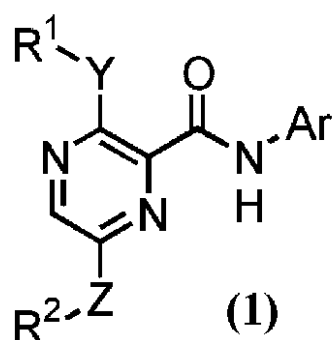
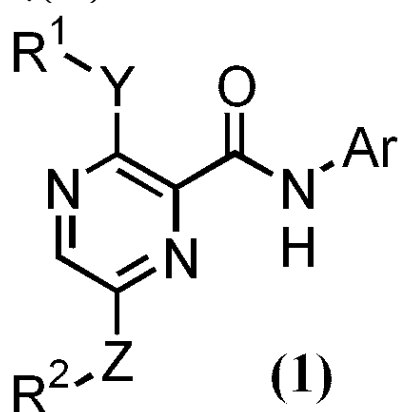
出願番号 特願2009-520563 (P2009-520563)	(71) 出願人 000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田 3丁目24番1号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2008/061355	
(22) 国際出願日 平成20年6月20日 (2008. 6. 20)	
(31) 優先権主張番号 特願2007-163860 (P2007-163860)	(71) 出願人 000003986 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町 3丁目7番地 1
(32) 優先日 平成19年6月21日 (2007. 6. 21)	
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	(74) 代理人 110000855 特許業務法人浅村特許事務所
	(74) 代理人 100066692 弁理士 浅村 皓
	(74) 代理人 100072040 弁理士 浅村 肇
	(74) 代理人 100107504 弁理士 安藤 克則

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ピラジンアミド化合物

(57) 【要約】

式(1)



(式(1)中、

R¹は水素、C₁ - 8 アルキル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、C₂ - 9 ヘテロシクリル基、フェニル基、C₁ - 9 ヘテロアリール基、又はC₇ - 14 アリールアルキル基等を示し、

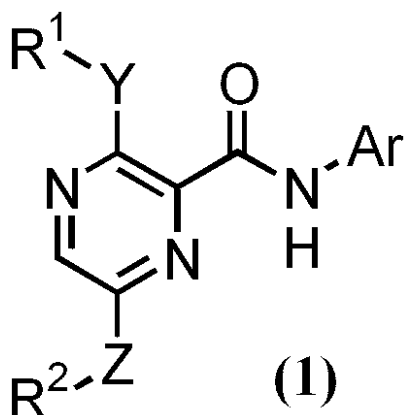
R²はC₁ - 8 アルキル基、C₂ - 9 ヘテロシクリル

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1)

【化 1】



10

(式 (1) 中、

R^1 は水素原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基 (該 C_{3-8} シクロアルキル基は置換されていないか、又は 1 個のヒドロキシ基で置換されている。)、 C_{2-9} ヘテロシクリル基 (該 C_{2-9} ヘテロシクリル基は置換されていないか、又は C_{1-6} アルキル基、及びオキソ基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 3 個の基で置換されている。)、フェニル基 (該フェニル基は置換されていないか、又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、カルボキシ基、及び C_{2-6} アルコキシカルボニル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 3 個の基で置換されている。)、 C_{1-9} ヘテロアリール基 (該 C_{1-9} ヘテロアリール基は置換されていないか、又はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、及びヒドロキシ C_{1-8} アルキル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 3 個の基で置換されている。)、又は C_{7-14} アリールアルキル基 (該 C_{7-14} アリールアルキル基は置換されていないか、又はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ基、及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 3 個の基で置換されている。)を示し、

20

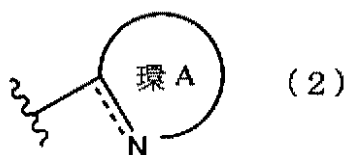
30

R^2 は C_{1-8} アルキル基 (該 C_{1-8} アルキル基は置換されていないか、又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 3 個の基で置換されている。)、 C_{2-9} ヘテロシクリル基 (該 C_{2-9} ヘテロシクリル基は置換されていないか、又は 1 から 2 個のオキソ基で置換されている。)、フェニル基 (該フェニル基は置換されていないか、又は 1 から 3 個のハロゲン原子で置換されている。)、又は C_{1-9} ヘテロアリール基 (該 C_{1-9} ヘテロアリール基は置換されていないか、又はヒドロキシ基、アミノ基、及び C_{1-6} アルキル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 3 個の基で置換されている。)を示し、

40

Ar は、式 (2)

【化 2】



で示される単環系又は縮合多環系 C_{1-9} ヘテロアリール基 (該式 (2) 中、環 A は置換されていないか、又は C_{1-6} アルキル基、カルボキシ基、カルボキシ C_{1-6} アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル基

50

、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-8} アルキル基、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルコシカルボニル基、 C_{2-6} アルコシカルボニル C_{1-6} アルキル基、及びジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-8} アルキル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 3 個の基で置換されている。) 、又は C_{2-9} ヘテロシクリル基を示し、

Y は - S - 、 - O - 、又は - NH - を示し、

Z は - S - 、 - O - 、又は - CH₂ - を示す。)

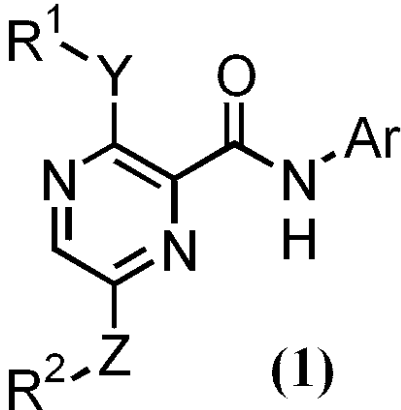
で表されるピラジニアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 2】

式 (1)

10

【化 3】



20

(式 (1) 中、

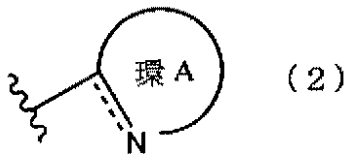
R^1 は水素原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-9} ヘテロシクリル基 (該 C_{2-9} ヘテロシクリル基は置換されていないか、又は 1 個の C_{1-6} アルキル基で置換されている。) 、フェニル基 (該フェニル基は置換されていないか、又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 2 個の基で置換されている。) 、 C_{1-9} ヘテロアリール基、又は C_{7-14} アリールアルキル基 (該 C_{7-14} アリールアルキル基は置換されていないか、又は 1 個の C_{1-6} アルキル基で置換されている。) を示し、

30

R^2 は C_{2-9} ヘテロシクリル基 (該 C_{2-9} ヘテロシクリル基は置換されていないか、又は 1 個のオキソ基で置換されている。) 、フェニル基 (該フェニル基は置換されていないか、又は 1 個のハロゲン原子で置換されている。) 、又は C_{1-9} ヘテロアリール基 (該 C_{1-9} ヘテロアリール基は置換されていないか、又はヒドロキシ基、アミノ基、及び C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。) を示し、

Ar は、式 (2)

【化 4】



40

で示される単環系 C_{1-6} ヘテロアリール基 (該式 (2) 中、環 A は置換されていないか、又は C_{1-6} アルキル基、カルボキシ基、カルボキシ C_{1-6} アルキル基、カルバモイル基、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-8} アルキル基、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルコシカルボニル基、 C_{2-6} アルコシカルボニル C_{1-6} アルキル基、及びジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-8} アルキル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 2 個の基で置換されている。) 、又は C_{2-9} ヘテロシクリ

50

ル基を示し、

Yは - S -、 - O -、又は - NH - を示し、

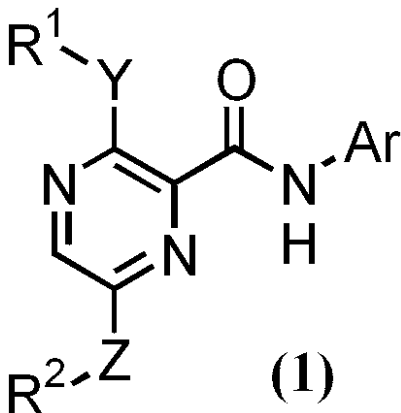
Zは - S -、又は - CH₂ - を示す。))

で表される請求項1に記載のピラジニアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項3】

式(1)

【化5】



10

(式(1)中、

20

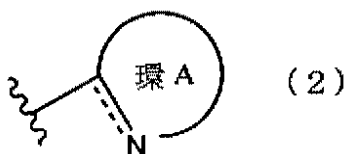
R¹はC₁-₈アルキル基、C₃-₈シクロアルキル基、C₂-₉ヘテロシクリル基(該C₂-₉ヘテロシクリル基は置換されていないか、又は1個のC₁-₆アルキル基で置換されている。)、フェニル基(該フェニル基は置換されていないか、又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、C₁-₆アルキル基、C₁-₆アルコキシ基、C₁-₆アルキルチオ基、及びC₁-₆アルキルスルホニル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる1から2個の基で置換されている。)、C₁-₉ヘテロアリール基(該C₁-₉ヘテロアリール基は置換されていないか、又は1個のC₁-₆アルキル基で置換されている。)、又はC₇-₁₄アリールアルキル基(該C₇-₁₄アリールアルキル基は置換されていないか、又は1個のC₁-₆アルキル基で置換されている。)を示し、

R²はC₂-₉ヘテロシクリル基(該C₂-₉ヘテロシクリル基は置換されていないか、又は1個のオキソ基で置換されている。)、フェニル基(該フェニル基は置換されていないか、又は1個のハロゲン原子で置換されている。)、又はC₁-₉ヘテロアリール基(該C₁-₉ヘテロアリール基は置換されていないか、又はヒドロキシ基、アミノ基、及びC₁-₆アルキル基からなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)を示し、

30

Arは、式(2)

【化6】



40

で示される単環系C₁-₆ヘテロアリール基(該式(2)中、環Aは置換されていないか、又はC₁-₆アルキル基、カルボキシ基、カルボキシC₁-₆アルキル基、カルバモイル基、ヒドロキシC₁-₈アルキル基、C₁-₆アルコキシC₁-₈アルキル基、ハロゲン原子、C₂-₆アルコキシカルボニル基、C₂-₆アルコキシカルボニルC₁-₆アルキル基、及びジ(C₁-₆アルキル)アミノC₁-₈アルキル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる1から2個の基で置換されている。)、又はC₂-₉ヘテロシクリル基を示し、

Yは - S -、又は - O - を示し、

50

Zは - S -、又は - CH₂ - を示す、
但し、Zが - CH₂ - を示すとき、式(2)で示される単環系 C₁₋₆ ヘテロアリアル基
にピリジン-2-イル基は含まれない。))

で表される請求項1に記載のピラジンアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体
、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項4】

R²が C₁₋₉ ヘテロアリアル基(該 C₁₋₉ ヘテロアリアル基は置換されていないか
、又はヒドロキシ基、アミノ基、及び C₁₋₆ アルキル基からなる群より選ばれる1個の
基で置換されている。)であり、Zが - S - である請求項2に記載のピラジンアミド化合
物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれら
の溶媒和物。

10

【請求項5】

R²が C₁₋₉ ヘテロアリアル基(該 C₁₋₉ ヘテロアリアル基は置換されていないか
、又はヒドロキシ基、アミノ基、及び C₁₋₆ アルキル基からなる群より選ばれる1個の
基で置換されている。)であり、Zが - S - である請求項3に記載のピラジンアミド化合
物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれら
の溶媒和物。

【請求項6】

R²がトリアゾリル基(該トリアゾリル基は置換されていないか、又はアミノ基、及び
C₁₋₆ アルキル基からなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)である請求項
4に記載のピラジンアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬
学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

20

【請求項7】

R²がトリアゾリル基(該トリアゾリル基は置換されていないか、又はアミノ基、及び
C₁₋₆ アルキル基からなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)である請求項
5に記載のピラジンアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬
学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項8】

R²が1,6-ジヒドロピリダジニル基(該1,6-ジヒドロピリダジニル基は1個の
オキソ基で置換されている。)であり、Zが - CH₂ - である請求項2に記載のピラジン
アミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩
又はそれらの溶媒和物。

30

【請求項9】

R²が1,6-ジヒドロピリダジニル基(該1,6-ジヒドロピリダジニル基は1個の
オキソ基で置換されている。)であり、Zが - CH₂ - である請求項3に記載のピラジン
アミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩
又はそれらの溶媒和物。

【請求項10】

R¹が C₁₋₈ アルキル基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₂₋₉ ヘテロシクリル基、
フェニル基(該フェニル基は置換されていないか、又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、ト
リフルオロメチル基、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキルチ
オ基、及び C₁₋₆ アルキルスルホニル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる
1から2個の基で置換されている。)、C₁₋₉ ヘテロアリアル基、又は C₇₋₁₄ アリ
ールアルキル基(該 C₇₋₁₄ アリアルアルキル基は置換されていないか、又は1個の C
1-6 アルキル基で置換されている。)であり、

40

Yが - S - 又は - NH - である請求項2、4、6又は8のいずれか1項に記載のピラジ
ンアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される
塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項11】

R¹が C₁₋₈ アルキル基、C₃₋₈ シクロアルキル基、C₂₋₉ ヘテロシクリル基、

50

フェニル基（該フェニル基は置換されていないか、又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる1から2個の基で置換されている。）、 C_{1-9} ヘテロアリール基（該 C_{1-9} ヘテロアリール基は置換されていないか、又は1個の C_{1-6} アルキル基で置換されている。）、又は C_{7-14} アリールアルキル基（該 C_{7-14} アリールアルキル基は置換されていないか、又は1個の C_{1-6} アルキル基で置換されている。）であり、

Yが-S-である請求項3、5、7又は9のいずれか1項に記載のピラジンアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

10

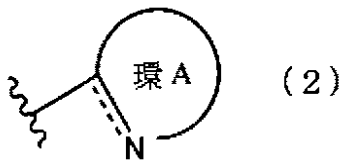
【請求項12】

Yが-S-である請求項10記載のピラジンアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項13】

Arが、式(2)

【化7】



20

で示される単環系 C_{1-6} ヘテロアリール基（該式(2)中、環Aは置換されていないか、又は C_{1-6} アルキル基、カルボキシ基、カルボキシ C_{1-6} アルキル基、カルバモイル基、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-8} アルキル基、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、及び C_{2-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる1個の基で置換されている。）、又は C_{2-9} ヘテロシクリル基である請求項2から12のいずれか1項に記載のピラジンアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

30

【請求項14】

Arが1H-ピラゾール-3-イル基、1,3-チアゾール-2-イル基、ピリジン-2-イル基、ピラジン-2-イル基、イソオキサゾール-3-イル基（該1H-ピラゾール-3-イル基、1,3-チアゾール-2-イル基、ピリジン-2-イル基、ピラジン-2-イル基及びイソオキサゾール-3-イル基は置換されていないか、又は C_{1-6} アルキル基、カルボキシ基、カルボキシ C_{1-6} アルキル基、カルバモイル基、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-8} アルキル基、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、及び C_{2-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる1個の基で置換されている。）、又は4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル基である、請求項13記載のピラジンアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

40

【請求項15】

以下に記載のピラジンアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

3-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ピラジン-2-カルボキシアミド

3-[(4-フルオロフェニル)スルファニル]-N-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ピラジン-2-カルボキシアミド

50

- 3 - [(1 - メチルエチル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- 3 - (シクロヘキシルスルファニル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- 3 - [(4 - メチルフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- 3 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド 10
- N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - { [4 - (メチルスルファニル) フェニル] スルファニル } - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- 3 - (ベンジルスルファニル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - { [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スルファニル } - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド 20
- 3 - { [(1 S) - 1 - メチル - 2 - フェニルエチル] スルファニル } - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- 6 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル
- { 3 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } 酢酸エチルエステル 30
- 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - [1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- N - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) - 3 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スルファニル } ピラジン - 2 - カルボキシアミド 40
- 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 - イルスルファニル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- 3 - [(3 , 4 - ジメトキシフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- 3 - [(3 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジ 50

ン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(2 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イルスルファニル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

N - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

N - (5 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

N - (5 - カルバモイルピリジン - 2 - イル) - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (ピラジン - 2 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - [1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - (5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - ヒドロキシフェニル) スルファニル] - N - (5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

6 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸

{ 3 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } 酢酸

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - [(5 - ヒドロキシ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

6 - [(5 - アミノ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - 3

10

20

30

40

50

イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2
- カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6H) - イル) メチル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6H) - イル) メチル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) ピラジン - 2
- カルボキシアミド

【請求項 16】

以下に記載のピラジンアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物。

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(1 - メチルエチル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - (シクロヘキシルスルファニル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - メチルフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - {[4 - (メチルスルファニル) フェニル] スルファニル} - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - (ベンジルスルファニル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - {[4 - (メチルスルホニル) フェニル] スルファニル} - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - {[(1S) - 1 - メチル - 2 - フェニルエチル] スルファニル } - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

6 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル

{ 3 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] - 1H - ピラゾール - 1 - イル } 酢酸エチルエステル

10

20

30

40

50

- 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - [1 - (2 - ヒドロキシエチル)
- 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルス
スルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - [1 - (2 - メトキシエチル) -
1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスル
ファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- N - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - [(4 - フルオロフェニ
ル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)
ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾ
ール - 3 - イルスルファニル) - 3 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スル
ファニル } ピラジン - 2 - カルボキシアミド 10
- 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 - イルスルファニル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスル
ファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- 3 - [(3 , 4 - ジメトキシフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラ
ゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)
ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- 3 - [(3 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール
- 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジ
ン - 2 - カルボキシアミド 20
- 3 - [(2 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール
- 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジ
ン - 2 - カルボキシアミド
- N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イルスル
ファニル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2
- カルボキシアミド
- N - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 - [(4 - フルオロフェ
ニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスル
ファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド 30
- N - (5 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 - [(4 - フルオロフェニル)
スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラ
ジン - 2 - カルボキシアミド
- 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (5 - メチルイソオキサゾール -
3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン
- 2 - カルボキシアミド
- N - (5 - カルバモイルピリジン - 2 - イル) - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スル
ファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン -
2 - カルボキシアミド
- 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (ピラジン - 2 - イル) - 6 - (4
H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシア
ミド 40
- 3 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - (5 - メチル - 1 , 3 - チアゾ
ール - 2 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラ
ジン - 2 - カルボキシアミド
- 3 - [(4 - ヒドロキシフェニル) スルファニル] - N - (5 - メチル - 1 , 3 - チアゾ
ール - 2 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピ
ラジン - 2 - カルボキシアミド
- 6 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 -
トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] ピリ 50

ジン - 3 - カルボン酸

{ 3 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } 酢酸

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - [(5 - ヒドロキシ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

6 - [(5 - アミノ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) アミノ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6 H) - イル) メチル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6 H) - イル) メチル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

【請求項 17】

請求項 1 から 16 のいずれか 1 項に記載のピラジンアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬。

【請求項 18】

グルコキナーゼ活性化作用により改善しうる疾患又は状態を予防若しくは治療するための請求項 17 に記載の医薬。

【請求項 19】

糖尿病または肥満の予防・治療薬である請求項 18 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、グルコキナーゼ (g l u c o k i n a s e) 活性化作用を有する新規ピラジンアミド化合物およびそれらを有効成分として含有する医薬に関する。

【背景技術】

【0002】

10

20

30

40

50

グルコキナーゼ (glucokinase: 以下 GK と記載する) はヘキソキナーゼファミリーに属し、膵β細胞や肝細胞などで、細胞内に取り込まれたグルコースのリン酸化を触媒する。肝臓と膵臓β細胞の GK は、それぞれスプライシングの違いにより N 末 15 アミノ酸の配列が異なっているが、酵素学的には同一である。GK は、グルコースに対する親和性 $S_{0.5}$ が 10 mM 前後と高く、かつ、生成物であるグルコース 6 リン酸の抑制は受けないため、その反応速度は血糖値の生理的な変動域に敏感に反応する。膵β細胞ではグルコース依存的なインスリン分泌を調節し、一方、肝臓では、解糖系あるいはグリコーゲン合成を調節し、血糖値を維持・調節している。このため、GK は、血糖値恒常性維持のためのグルコースセンサーとして機能していると考えられている (非特許文献 1 参照)。

10

GK が生体内グルコースセンサーとして機能するという仮説は、遺伝子操作マウスやヒトの遺伝子変異の発見によって支持されている。GK ホモ欠損マウスは、生後まもなく高血糖を呈して死亡し、またヘテロ欠損マウスでは、高血糖、耐糖能不全が観察されている (非特許文献 2 参照)。一方、GK 過剰発現マウスでは、血糖低下が確認されている (非特許文献 3 参照)。さらに、GK 遺伝子変異が認められるヒト MODY 2 (maturity onset diabetes of the young) では若年から糖尿病を発症する (非特許文献 4 参照)。この遺伝子変異では、GK の活性低下が確認されている。一方、GK 活性を亢進させる遺伝子変異を有する家系も報告されている (非特許文献 5 参照)。この遺伝子変異では、GK のグルコースに対する親和性が亢進し、血中インスリン濃度上昇を伴う絶食時低血糖症状が認められる。

20

このように、GK は、ヒトを含む哺乳類においてグルコースセンサーとして機能することが示されている。

【0003】

GK 活性を増大させる物質 (以下 GK 活性化物質と記載する) は、肝臓での糖代謝やグリコーゲン合成、膵β細胞からのグルコース誘導性インスリン分泌を増大させることで、高血糖を是正することが可能と考えられる。高血糖是正により、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動脈硬化などの糖尿病性慢性合併症の治療および予防、さらには肥満症、高脂血症、高血圧症、メタボリックシンドロームなどの糖尿病関連疾患の治療および予防につながることも期待できる。よって GK 機能を増大させる化合物は、有効な糖尿病治療薬となることが期待される。

30

【0004】

一方、GK は、膵臓や肝臓だけでなく、摂食中枢にも発現し、かつグルコースによる摂食抑制作用において重要な機能を有していることが報告されている (非特許文献 6 参照)。従って、GK 活性化物質は、摂食中枢に作用し、摂食抑制作用を有することも考えられ、糖尿病治療だけでなく、肥満治療薬としても期待できる。

従来、GK 活性化物質として、ある種のプロピオンアミド化合物、ピコリン酸アミド化合物、ベンズアミド化合物、ベンズイミダゾール化合物が報告されているが、本発明の化合物の開示はない (特許文献 1, 2, 3 及び 4 参照)。また、構造的に類似したピラジンアミド化合物が報告されているが、本発明化合物の開示は無く、それぞれ用途を統合失調症治療薬、除草剤としている点で本発明化合物の用途とは異なる (特許文献 5 及び 6 参照)。

40

【0005】

【非特許文献 1】Matschinsky F. M. and Magnuson M. A., *Frontiers in Diabetes*, 16, 2004

【非特許文献 2】Grupe A. et al. *Cell*, 83, 1, 69 - 78, 1995

【非特許文献 3】Ferre T. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93, 14, 7225 - 7230, 1996

【非特許文献 4】Vioneet N. et al. *Nature*, 356, 6371, 721 - 722, 1992

50

【非特許文献5】Glaser B. et al. N. Engl. J. Med. 338, 4, 226 - 230, 1998

【非特許文献6】Kang L. et al, Diabetes, 55, 2, 412 - 420, 2006

【特許文献1】WO01/085707

【特許文献2】WO04/081001

【特許文献3】WO05/044801

【特許文献4】WO07/007910

【特許文献5】WO05/079802

【特許文献6】WO94/027974

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は、優れたGK活性化作用を有し医薬品として有用な化合物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、GK活性化作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を進めた結果、一般式(1)で表されるピラジンアミド化合物又はその薬学的に許容される塩がこの目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

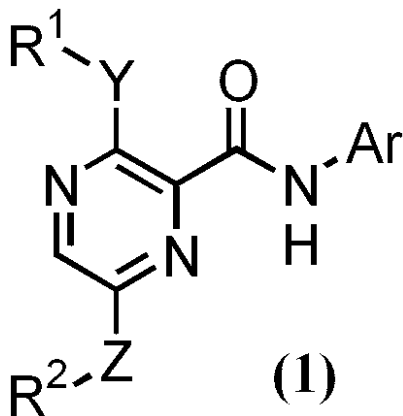
20

【0008】

すなわち、本発明は、

(I)式(1)

【化1】



30

(式(1)中、

R¹は水素原子、C₁-₈アルキル基、C₃-₈シクロアルキル基(該C₃-₈シクロアルキル基は置換されていないか、又は1個のヒドロキシ基で置換されている。)、C₂-₉ヘテロシクリル基(該C₂-₉ヘテロシクリル基は置換されていないか、又はC₁-₆アルキル基、及びオキソ基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる1から3個の基で置換されている。)、フェニル基(該フェニル基は置換されていないか、又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、C₁-₆アルキル基、ヒドロキシC₁-₈アルキル基、C₁-₆アルコキシ基、C₁-₆アルキルチオ基、C₁-₆アルキルスルホニル基、カルボキシ基、及びC₂-₆アルコキシカルボニル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる1から3個の基で置換されている。)、C₁-₉ヘテロアリアル基(該C₁-₉ヘテロアリアル基は置換されていないか、又はハロゲン原子、C₁-₆アルキル基、及びヒドロキシC₁-₈アルキル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる1から3個の基で置換されている。)、又はC₇-₁₄アリアルアルキル基(該C₇-₁₄アリアルアルキル基は置換されていないか、又はハロゲン原子、C₁-₆アルキル基、ヒドロキシ基、及びC₁-₆アルコキシ基からなる群より同一若しくは異なって選ばれ

40

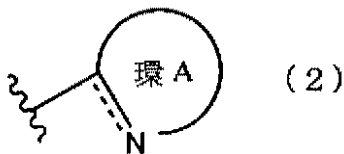
50

る 1 から 3 個の基で置換されている。)を示し、

R^2 は C_{1-8} アルキル基 (該 C_{1-8} アルキル基は置換されていないか、又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、及び C_{1-6} アルコキシ基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 3 個の基で置換されている。)、 C_{2-9} ヘテロシクリル基 (該 C_{2-9} ヘテロシクリル基は置換されていないか、又は 1 から 2 個のオキシ基で置換されている。)、フェニル基 (該フェニル基は置換されていないか、又は 1 から 3 個のハロゲン原子で置換されている。)、又は C_{1-9} ヘテロアリール基 (該 C_{1-9} ヘテロアリール基は置換されていないか、又はヒドロキシ基、アミノ基、及び C_{1-6} アルキル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 3 個の基で置換されている。)を示し、

Ar は、式 (2)

【化 2】



で示される単環系又は縮合多環系 C_{1-9} ヘテロアリール基 (該式 (2) 中、環 A は置換されていないか、又は C_{1-6} アルキル基、カルボキシ基、カルボキシ C_{1-6} アルキル基、カルバモイル基、カルバモイル C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-8} アルキル基、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、及びジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-8} アルキル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 3 個の基で置換されている。)、又は C_{2-9} ヘテロシクリル基を示し、

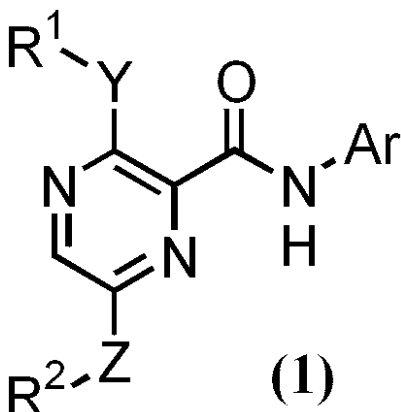
Y は -S-、-O-、又は -NH- を示し、

Z は -S-、-O-、又は -CH₂- を示す。

で表されるピラジンアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を提供することである。

(II) 本発明の他の態様としては、式 (1)

【化 3】



(式 (1) 中、

R^1 は水素原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-9} ヘテロシクリル基 (該 C_{2-9} ヘテロシクリル基は置換されていないか、又は 1 個の C_{1-6} アルキル基で置換されている。)、フェニル基 (該フェニル基は置換されていないか、又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 2 個の基で置換されている。)、 C_{1-9} ヘテロアリール基、又は C_{7-14} アリールアルキル基 (該 C_{7-14} アリールアルキル基は置換されていないか、又は 1 個の C_{1-6} アルキル基で置換されている。)を示し、

10

20

30

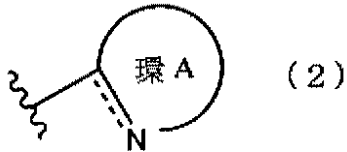
40

50

R^2 は C_{2-9} ヘテロシクリル基 (該 C_{2-9} ヘテロシクリル基は置換されていないか、又は 1 個のオキソ基で置換されている。)、フェニル基 (該フェニル基は置換されていないか、又は 1 個のハロゲン原子で置換されている。)、又は C_{1-9} ヘテロアリアル基 (該 C_{1-9} ヘテロアリアル基は置換されていないか、又はヒドロキシ基、アミノ基、及び C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。) を示し、

Ar は、式 (2)

【化 4】



10

で示される単環系 C_{1-6} ヘテロアリアル基 (該式 (2) 中、環 A は置換されていないか、又は C_{1-6} アルキル基、カルボキシ基、カルボキシ C_{1-6} アルキル基、カルバモイル基、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-8} アルキル基、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、及びジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-8} アルキル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 2 個の基で置換されている。)、又は C_{2-9} ヘテロシクリル基を示し、

20

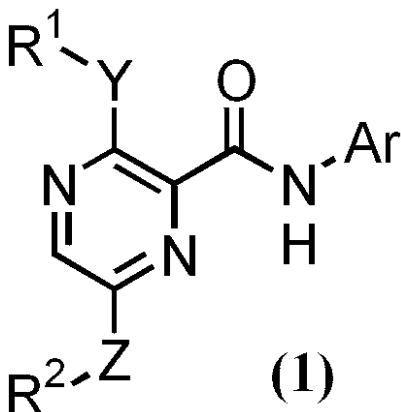
Y は - S -、- O -、又は - NH - を示し、

Z は - S -、又は - CH₂ - を示す。)

で表される (I) に記載のピラジニアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を提供することである。

(III) 本発明の他の態様としては、式 (1)

【化 5】



30

(式 (1) 中、

R^1 は C_{1-8} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-9} ヘテロシクリル基 (該 C_{2-9} ヘテロシクリル基は置換されていないか、又は 1 個の C_{1-6} アルキル基で置換されている。)、フェニル基 (該フェニル基は置換されていないか、又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 2 個の基で置換されている。)、 C_{1-9} ヘテロアリアル基 (該 C_{1-9} ヘテロアリアル基は置換されていないか、又は 1 個の C_{1-6} アルキル基で置換されている。)、又は C_{7-14} アリアルアルキル基 (該 C_{7-14} アリアルアルキル基は置換されていないか、又は 1 個の C_{1-6} アルキル基で置換されている。) を示し、

40

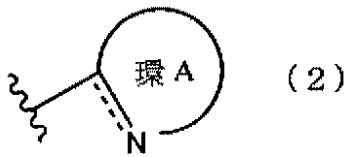
R^2 は C_{2-9} ヘテロシクリル基 (該 C_{2-9} ヘテロシクリル基は置換されていないか、又は 1 個のオキソ基で置換されている。)、フェニル基 (該フェニル基は置換されていないか、又は 1 個のハロゲン原子で置換されている。)、又は C_{1-9} ヘテロアリアル基

50

(該 C_{1-9} ヘテロアリール基は置換されていないか、又はヒドロキシ基、アミノ基、及び C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。) を示し、

Ar は、式 (2)

【化 6】



で示される単環系 C_{1-6} ヘテロアリール基 (該式 (2) 中、環 A は置換されていないか、又は C_{1-6} アルキル基、カルボキシ基、カルボキシ C_{1-6} アルキル基、カルバモイル基、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-8} アルキル基、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、及びジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-8} アルキル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 2 個の基で置換されている。) 、又は C_{2-9} ヘテロシクリル基を示し、

Y は - S - 、又は - O - を示し、

Z は - S - 、又は - CH₂ - を示す、

但し、Z が - CH₂ - を示すとき、式 (2) で示される単環系 C_{1-6} ヘテロアリール基にピリジン - 2 - イル基は含まれない。) 20

で表される (I) に記載のピラジニアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を提供することである。

(IV) 本発明の他の態様としては、式 (1) において、

R² が C_{1-9} ヘテロアリール基 (該 C_{1-9} ヘテロアリール基は置換されていないか、又はヒドロキシ基、アミノ基、及び C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。) であり、Z が - S - である (III) に記載のピラジニアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を提供することである。

(V) 本発明の他の態様としては、式 (1) において、 30

R² が C_{1-9} ヘテロアリール基 (該 C_{1-9} ヘテロアリール基は置換されていないか、又はヒドロキシ基、アミノ基、及び C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。) であり、Z が - S - である (III) に記載のピラジニアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を提供することである。

(VI) 本発明の他の態様としては、式 (1) において、

R² がトリアゾリル基 (該トリアゾリル基は置換されていないか、又はアミノ基、及び C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。) である (IV) に記載のピラジニアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を提供することである。 40

(VII) 本発明の他の態様としては、式 (1) において、

R² がトリアゾリル基 (該トリアゾリル基は置換されていないか、又はアミノ基、及び C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。) である (V) に記載のピラジニアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を提供することである。

(VIII) 本発明の他の態様としては、式 (1) において、

R² が 1, 6 - ジヒドロピリダジニル基 (該 1, 6 - ジヒドロピリダジニル基は 1 個のオキソ基で置換されている。) であり、Z が - CH₂ - である (III) に記載のピラジニアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を提供することである。 50

(IX) 本発明の他の態様としては、式(1)において、

R^2 が 1, 6 - ジヒドロピリダジニル基 (該 1, 6 - ジヒドロピリダジニル基は 1 個のオキソ基で置換されている。) であり、Z が $-CH_2-$ である (III) に記載のピラジニアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を提供することである。

(X) 本発明の他の態様としては、式(1)において、

R^1 が C_{1-8} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-9} ヘテロシクリル基、フェニル基 (該フェニル基は置換されていないか、又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 2 個の基で置換されている。)、 C_{1-9} ヘテロアリール基、又は C_{7-14} アリールアルキル基 (該 C_{7-14} アリールアルキル基は置換されていないか、又は 1 個の C_{1-6} アルキル基で置換されている。) であり、

10

Y が $-S-$ 又は $-NH-$ である (II)、(IV)、(VI) 又は (VII) のいずれか 1 つに記載のピラジニアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を提供することである。

(XI) 本発明の他の態様としては、式(1)において、

R^1 が C_{1-8} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-9} ヘテロシクリル基、フェニル基 (該フェニル基は置換されていないか、又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる 1 から 2 個の基で置換されている。)、 C_{1-9} ヘテロアリール基 (該 C_{1-9} ヘテロアリール基は置換されていないか、又は 1 個の C_{1-6} アルキル基で置換されている。)、又は C_{7-14} アリールアルキル基 (該 C_{7-14} アリールアルキル基は置換されていないか、又は 1 個の C_{1-6} アルキル基で置換されている。) であり、

20

Y が $-S-$ である (III)、(V)、(VII) 又は (IX) のいずれか 1 つに記載のピラジニアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を提供することである。

(XII) 本発明の他の態様としては、式(1)において、

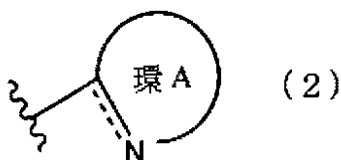
Y が $-S-$ である (X) に記載のピラジニアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を提供することである。

30

(XIII) 本発明の他の態様としては、式(1)において、

Ar が、式(2)

【化7】



40

で示される単環系 C_{1-6} ヘテロアリール基 (該式(2)中、環 A は置換されていないか、又は C_{1-6} アルキル基、カルボキシ基、カルボキシ C_{1-6} アルキル基、カルバモイル基、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-8} アルキル基、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、及び C_{2-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。)、又は C_{2-9} ヘテロシクリル基である (II) から (XII) のいずれか 1 つに記載のピラジニアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を提供することである。

(XIV) 本発明の他の態様としては、式(1)において、

50

Ar が 1H - ピラゾール - 3 - イル基、1, 3 - チアゾール - 2 - イル基、ピリジン - 2 - イル基、ピラジン - 2 - イル基、イソオキサゾール - 3 - イル基 (該 1H - ピラゾール - 3 - イル基、1, 3 - チアゾール - 2 - イル基、ピリジン - 2 - イル基、ピラジン - 2 - イル基及びイソオキサゾール - 3 - イル基は置換されていないか、又は C₁ - 6 アルキル基、カルボキシ基、カルボキシ C₁ - 6 アルキル基、カルバモイル基、ヒドロキシ C₁ - 8 アルキル基、C₁ - 6 アルコキシ C₁ - 8 アルキル基、ハロゲン原子、C₂ - 6 アルコキシカルボニル基、及び C₂ - 6 アルコキシカルボニル C₁ - 6 アルキル基からなる群より選ばれる 1 個の基で置換されている。)、又は 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル基である、(XIII) に記載のピラジニアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を提供することである。

(XV) 本発明の他の態様としては、

以下に記載のピラジニアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物、

3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - (5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(1 - メチルエチル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - (シクロヘキシルスルファニル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - メチルフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - メトキシフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド

N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - { [4 - (メチルスルファニル)フェニル]スルファニル} - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - (ベンジルスルファニル) - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド

N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - { [4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルファニル} - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - { [(1S) - 1 - メチル - 2 - フェニルエチル]スルファニル} - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド

6 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル

{ 3 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] - 1H - ピラゾール - 1 - イル } 酢酸エチルエステル

10

20

30

40

50

- 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - [1 - (2 - ヒドロキシエチル)
- 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルス
スルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - [1 - (2 - メトキシエチル) -
1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスル
ファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- N - (1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - [(4 - フルオロフェニ
ル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)
ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾ
ール - 3 - イルスルファニル) - 3 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] スル
ファニル } ピラジン - 2 - カルボキシアミド 10
- 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 - イルスルファニル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスル
ファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- 3 - [(3 , 4 - ジメトキシフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラ
ゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスル
ファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- 3 - [(3 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール
- 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスル
ファニル) ピラジ
ン - 2 - カルボキシアミド 20
- 3 - [(2 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール
- 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスル
ファニル) ピラジ
ン - 2 - カルボキシアミド
- N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - [(6 - メチルピリジン - 3 -
イル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスル
ファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イルスル
ファニル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスル
ファニル) ピラジン - 2
- カルボキシアミド 30
- N - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 - [(4 - フルオロフェ
ニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスル
ファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- N - (5 - クロロ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 - [(4 - フルオロフェニル)
スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスル
ファニル) ピラ
ジン - 2 - カルボキシアミド
- 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (5 - メチルイソキサゾール -
3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスル
ファニル) ピラジン
- 2 - カルボキシアミド
- N - (5 - カルバモイルピリジン - 2 - イル) - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スル
ファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスル
ファニル) ピラジン -
2 - カルボキシアミド 40
- 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (ピラジン - 2 - イル) - 6 - (4
H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスル
ファニル) ピラジン - 2 - カルボキシア
ミド
- 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - [1 - (2 - メトキシエチル) -
1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール
- 3 - イル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド
- 3 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - (5 - メチル - 1 , 3 - チアゾ
ール - 2 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスル
ファニル) ピラ 50

ジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - ヒドロキシフェニル) スルファニル] - N - (5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

6 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸

{ 3 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } 酢酸

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - [(5 - ヒドロキシ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

6 - [(5 - アミノ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド

6 - [(5 - エチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - 3 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

6 - [(5 - アミノ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - 3 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - ピラジン - 2 - イル - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - N - ピラジン - 2 - イルピラジン - 2 - カルボキシアミド

6 - [(5 - アミノ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - 3 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - ピラジン - 2 - イルピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - { [4 - (メチルスルファニル) フェニル] スルファニル } - N - ピラジン - 2 - イル - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - { [4 - (メチルスルファニル) フェニル] スルファニル } - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - N - ピラジン - 2 - イル

10

20

30

40

50

ピラジン - 2 - カルボキシアミド

6 - [(5 - アミノ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - 3 - { [4 - (メチルスルファニル) フェニル] スルファニル } - N - ピラジン - 2 - イル
ピラジン - 2 - カルボキシアミド

N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - { [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スルファニル } - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド

6 - [(5 - アミノ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - { [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スルファニル } ピラジン - 2 - カルボキシアミド

N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - 3 - (ピリジン - 4 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

6 - [(5 - アミノ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) アミノ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6 H) - イル) メチル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6 H) - イル) メチル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド

を提供することである。

(X V I) 本発明の他の態様としては、(I) から (X V) のいずれかに記載のピラジンアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬を提供することである。

(X V I I) 本発明の他の態様としては、グルコキナーゼ活性化作用により改善しうる疾患又は状態を予防若しくは治療するための (X V I) に記載の医薬を提供することである。

(X V I I I) 本発明の他の態様としては、糖尿病または肥満の予防・治療薬である (X V I I) に記載の医薬を提供することである。

【発明の効果】

【 0 0 0 9 】

本発明により、優れた G K 活性化作用を有する化合物を提供することができた。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 0 】

以下に、本発明について詳細に説明するが、例示されたものに特に限定されない。

本発明において、「n」はノルマルを、「i」はイソを、「s」はセカンダリーを、「t」はターシャリーを、「c」はシクロを、「o」はオルトを、「m」はメタを、「p」はパラを示す。

「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素原子を1から6個有する直鎖状又は分岐状のアルキ

10

20

30

40

50

ル基を示し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*i*-プロピル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、*s*-ブチル基、*i*-ペンチル基、ネオペンチル基、*t*-ペンチル基を挙げることができ、メチル基、エチル基がより好ましい。

「 C_{1-8} アルキル基」とは、炭素原子を1から8個有する直鎖状又は分岐状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基、*i*-プロピル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、*s*-ブチル基、*i*-ペンチル基、ネオペンチル基、*t*-ペンチル基を挙げることができ、メチル基、エチル基、*i*-プロピル基がより好ましい。

「ヒドロキシ C_{1-8} アルキル基」とは、ヒドロキシ基を置換基として有する「 C_{1-8} アルキル基」を示し、例えばヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシ-*n*-プロピル基、2-ヒドロキシ-*n*-プロピル基、4-ヒドロキシ-*n*-ブチル基、2-ヒドロキシ-*i*-プロピル基を挙げることができ、2-ヒドロキシエチル基がより好ましい。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子であり、フッ素原子、塩素原子がより好ましい。

「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、炭素原子を3から8個有するシクロアルキル基を示し、例えば*c*-プロピル基、*c*-ブチル基、*c*-ペンチル基、*c*-ヘキシル基、*c*-ヘプチル基、*c*-オクチル基を挙げることができ、*c*-ヘキシル基がより好ましい。

「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、炭素原子を1から6個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*s*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基を挙げることができ、メトキシ基がより好ましい。

「 C_{1-6} アルコキシ C_{1-8} アルキル基」とは、「 C_{1-6} アルコキシ基」を置換基として有する「 C_{1-8} アルキル基」を示し、例えば2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-*i*-プロポキシ-2-メチル-*n*-プロピル基を挙げることができ、2-メトキシエチル基がより好ましい。

「 C_{2-6} アルコキシカルボニル基」とは、炭素原子を1から5個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基を有するカルボニル基を示し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*i*-プロポキシカルボニル基を挙げることができ、メトキシカルボニル基がより好ましい。

【0011】

「 C_{1-6} アルキルチオ基」とは、炭素原子を1から6個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキルチオ基を示し、たとえばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*s*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基を挙げることができ、メチルチオ基がより好ましい。

「 C_{1-6} アルキルスルホニル基」とは、炭素原子を1から6個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキルスルホニル基を示し、例えばメチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*i*-ブチルスルホニル基、*n*-ヘキシルスルホニル基を挙げることができ、メチルスルホニル基がより好ましい。

「 C_{2-9} ヘテロシクリル基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群から選ばれる1つ以上の原子と2から9個の炭素原子からなる、5から7員環の単環系複素環基又は10から14の原子から構成される縮合多環系複素環基を示し、例えばテトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、イソチアゾリジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリニル基、ペペリジニル基、ペペラジニル基、モルホリニル基、1,3-オキサゾリジニル基、1,6-ジヒドロピリダジニル基、チアゾリジニル基、インドリニル基、1,6-ジヒドロピリミジニル基、1,2,3,4-テトラヒドロピリミジニル基、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル基を挙げることができ、テトラヒドロピラニル基、1,6-ジヒドロピリダジニル基、4,5-ジヒドロ-1,3-チ

10

20

30

40

50

アゾール - 2 - イル基がより好ましい。

【 0 0 1 2 】

「 C_{7-14} アリールアルキル基」とは、単環式もしくは多環式の芳香族炭化水素基を置換基として有する直鎖状もしくは分岐状の総炭素原子数が 7 から 14 個であるアルキル基、又は単環式もしくは多環式の芳香族炭化水素基と直鎖状もしくは分岐状のアルキル基が縮環した、総炭素原子数が 7 から 14 個である基を示し、例えばベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、ナフチルメチル基、インダニル基、(2H) - インデニル基、テトラヒドロナフチル基を挙げることができ、ベンジル基、フェネチル基がより好ましい。

「 C_{1-9} ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群から選ばれる 1 つ以上の原子と 1 から 9 個の炭素原子からなる、5 から 7 員環の単環系芳香族複素環基又は 10 から 14 の原子から構成される縮合多環系芳香族複素環基を示し、例えばイミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピロリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、キノリル基、チアジアゾリル基を挙げることができ、ピラゾリル基、チアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、イソオキサゾリル基、ピラジニル基、チアジアゾリル基がより好ましい。

「カルボキシ C_{1-6} アルキル基」とは、カルボキシ基を置換基として有する「 C_{1-6} アルキル基」を示し、例えばカルボキシメチル基、2 - カルボキシエチル基、3 - カルボキシ - *n* - プロピル基、2 - カルボキシ - *n* - プロピル基、2 - カルボキシ - *i* - プロピル基、4 - カルボキシ - *n* - ブチル基を挙げることができ、カルボキシメチル基がより好ましい。

「 C_{2-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基」とは、「 C_{2-6} アルコキシカルボニル基」を置換基として有する「 C_{1-6} アルキル基」を示し、例えばメトキシカルボニルメチル基、2 - (メトキシカルボニル)エチル基、3 - (メトキシカルボニル) - *n* - プロピル基、2 - (メトキシカルボニル) - *n* - プロピル基、2 - (メトキシカルボニル) - *i* - プロピル基、エトキシカルボニルメチル基、2 - (エトキシカルボニル)エチル基を挙げることができ、エトキシカルボニルメチル基がより好ましい。

「カルバモイル C_{1-6} アルキル基」とは、カルバモイル基を置換基として有する「 C_{1-6} アルキル基」を示し、例えばカルバモイルメチル基、2 - カルバモイルエチル基、3 - カルバモイル - *n* - プロピル基、2 - カルバモイル - *n* - プロピル基、2 - カルバモイル - *i* - プロピル基、4 - カルバモイル - *n* - ブチル基を挙げることができ、カルバモイルメチル基がより好ましい。

「ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基」とは、同一又は異なる 2 個の「 C_{1-6} アルキル基」を置換基として有するアミノ基を示し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ - *n* - プロピルアミノ基、ジ - *i* - プロピルアミノ基、ジ - *i* - ブチルアミノ基、ジ - *s* - ブチルアミノ基、ジ - *t* - ブチルアミノ基、エチル (メチル) アミノ基、メチル (*n* - プロピル) アミノ基を挙げることができる。

「ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-8} アルキル基」とは、「ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基」を置換基として有する「 C_{1-8} アルキル基」を示し、例えば (ジメチルアミノ)メチル基、2 - (ジメチルアミノ)エチル基、2 - {ジ (*n* - プロピル) アミノ}エチル基、ジ (*i* - プロピル) アミノメチル基、2 - (エチルメチルアミノ)エチル基、2 - {(メチル) - (*n* - プロピル) アミノ}エチル基を挙げることができ、2 - (ジメチルアミノ)エチル基がより好ましい。

式 (2)

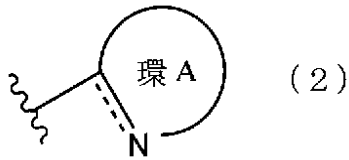
10

20

30

40

【化 8】



で示される単環系又は縮合多環系 C_{1-9} ヘテロアリアル基とは、式 (1) 中で該基と隣接するアミド基の窒素原子と、該基が有する

10

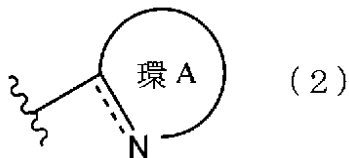


結合を形成する炭素原子とが結合する、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群から選ばれる 1 つ以上の原子と 1 から 9 個の炭素原子からなる、5 から 7 員環の単環系芳香族複素環基又は 10 から 14 の原子から構成される縮合多環系芳香族複素環基を示し、例えばピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、チアジアゾリル基、ピリドチアゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基を挙げることができる。

式 (2)

20

【化 9】



で示される単環系 C_{1-6} ヘテロアリアル基とは、式 (1) 中で該基と隣接するアミド基の窒素原子と、該基が有する

30

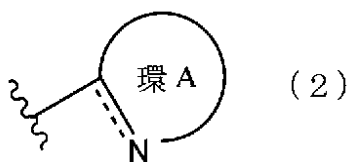


結合を形成する炭素原子とが結合する、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群から選ばれる 1 つ以上の原子と 1 から 6 個の炭素原子からなる、5 から 7 員環の単環系芳香族複素環基を示し、例えばピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、チアジアゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサゾリル基を挙げることができる。

式 (2)

40

【化 10】



で示される C_{2-9} ヘテロシクリル基とは、式 (1) 中で該基と隣接するアミド基の窒素原子と、該基が有する



結合を形成する炭素原子とが結合する、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群から選ばれる1つ以上の原子と2から9個の炭素原子からなる、5から7員環の単環系複素環基又は10から14の原子から構成される縮合多環系複素環基を示し、例えばイソチアゾリジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、1,3-オキサゾリジニル基、1,6-ジヒドロピリダジニル基、チアゾリジニル基、インドリニル基、1,6-ジヒドロピリミジニル基、1,2,3,4-テトラヒドロピリミジニル基、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル基、4H-3,1-ベンゾチアジニル基、2H-1,4-ベンゾチアジニル基を挙げることができる、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル基がより好ましい。

10

【0013】

本発明化合物の好ましい形態は以下の通りである。

すなわち、好ましい R^1 は、水素原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-9} ヘテロシクリル基(該 C_{2-9} ヘテロシクリル基は置換されていないか、又は1個の C_{1-6} アルキル基で置換されている。)、フェニル基(該フェニル基は置換されていないか、又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる1から2個の基で置換されている。)

20

)、 C_{1-9} ヘテロアリール基(該 C_{1-9} ヘテロアリール基は置換されていないか、又は1個の C_{1-6} アルキル基で置換されている。)、又は C_{7-14} アリールアルキル基(該 C_{7-14} アリールアルキル基は置換されていないか、又は1個の C_{1-6} アルキル基で置換されている。)であり、さらに好ましい R^1 は、 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{2-9} ヘテロシクリル基、フェニル基(該フェニル基は置換されていないか、又はハロゲン原子、ヒドロキシ基、トリフルオロメチル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、及び C_{1-6} アルキルスルホニル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる1個の基で置換されている。)、又は C_{1-9} ヘテロアリール基(該 C_{1-9} ヘテロアリール基は置換されていないか、又は1個の C_{1-6} アルキル基で置換されている。)である。

30

好ましい R^2 は、フェニル基(該フェニル基は置換されていないか、又は1個のハロゲン原子で置換されている。)、又は C_{1-9} ヘテロアリール基(該 C_{1-9} ヘテロアリール基は置換されていないか、又はヒドロキシ基、アミノ基、及び C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)であり、さらに好ましい R^2 は、 C_{1-9} ヘテロアリール基(該 C_{1-9} ヘテロアリール基は置換されていないか、又はヒドロキシ基、アミノ基、及び C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)であり、さらに好ましい R^2 は、トリアゾリル基(該トリアゾリル基は置換されていないか、又はアミノ基、及び C_{1-6} アルキル基からなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)、又はチアジアゾリル基である。

40

他の好ましい R^2 は、 C_{2-9} ヘテロシクリル基(該 C_{2-9} ヘテロシクリル基は置換されていないか、又は1個のオキソ基で置換されている。)であり、さらに好ましくは1,6-ジヒドロピリダジニル基(該1,6-ジヒドロピリダジニル基は1個のオキソ基で置換されている。)である。

好ましいArは、式(2)で表される単環系 C_{1-6} ヘテロアリール基(該式(2)中、環Aは置換されていないか、又は C_{1-6} アルキル基、カルボキシ基、カルボキシ C_{1-6} アルキル基、カルバモイル基、ヒドロキシ C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-8} アルキル基、ハロゲン原子、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、及びジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-8} アルキル基からなる群より同一若しくは異なって選ばれる1から2個の基で置換されている。)

50

であり、さらに好ましいArは、式(2)で表される単環系C₁₋₆ヘテロアリアル基(該式(2)中、環Aは置換されていないか、又はC₁₋₆アルキル基、カルボキシ基、カルボキシC₁₋₆アルキル基、カルバモイル基、ヒドロキシC₁₋₈アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₈アルキル基、ハロゲン原子、C₂₋₆アルコキシカルボニル基、及びC₂₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル基からなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)であり、さらに好ましいArは、1H-ピラゾール-3-イル基、1,3-チアゾール-2-イル基、ピリジン-2-イル基、ピラジン-2-イル基、イソオキサゾール-3-イル基(該1H-ピラゾール-3-イル基、1,3-チアゾール-2-イル基、ピリジン-2-イル基、ピラジン-2-イル基及びイソオキサゾール-3-イル基は置換されていないか、又はC₁₋₆アルキル基、カルボキシ基、カルボキシC₁₋₆アルキル基、カルバモイル基、ヒドロキシC₁₋₈アルキル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₈アルキル基、ハロゲン原子、C₂₋₆アルコキシカルボニル基、及びC₂₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル基からなる群より選ばれる1個の基で置換されている。)である。

他の好ましいArは、C₂₋₉ヘテロシクリル基であり、さらに好ましくは4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル基である。

好ましいYは-NH-、又は-S-であり、さらに好ましくは-S-であり

好ましいZは-CH₂-又は-S-であり、さらに好ましくは-S-である。

【0014】

本発明において、薬学的に許容される塩とは、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硝酸塩のような鉱酸塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩；シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、アスコルビン酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、リンゴ酸塩のようなカルボン酸塩；グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩；あるいはリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のような無機塩又はアンモニウム塩、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩のような有機塩基との塩であり、好適には塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩又はトリエチルアミン塩があげられる。

本発明における溶媒和物とは、本発明の化合物又はその塩の医薬上許容される溶媒和物である。本発明の化合物及びその塩は、大気にさらされ、又は再結晶することなどにより、水分を吸収し、吸着水が付く場合や水和物となる場合がある。本発明における化合物には、そのような水和物も含む。

本発明の化合物は、不斉中心を持つことがあり、その場合種々の光学異性体が存在する。したがって、本発明の化合物は、(+)体(単体)、(-)体(単体)、ラセミ体又は両光学活性体を任意の割合で含む(±)混合物として存在し得る。また、不斉中心を2個以上持つ化合物の場合には、さらにそれぞれの光学異性によるジアステレオマーも存在する。本発明の化合物は、これらすべての型を、任意の割合で含んだものも含む。たとえば、ジアステレオマーは当業者によく知られた方法、たとえば分別結晶法等によって分離することができ、また、光学活性体はこの目的のためによく知られた有機化学的手法によって得ることができる。また、本発明の化合物は、シス体、トランス体などの幾何異性体が存在することがある。本発明の化合物は、それらの異性体、及びそれらの異性体を任意の割合で含んだものも含む。

本発明のピラジニアミド化合物は、その薬学的に許容される塩でも良く、又はそれらの溶媒和物であっても良い。以下、本発明のピラジニアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を含めて、「本発明化合物」という。

また、化学的または代謝的に分解できる基を有し、加溶媒分解により又は生理的条件下

の *in vivo*において薬理的に活性な本発明化合物を形成する化合物、通常プロドラッグと呼ばれる化合物についても「本発明化合物」に含む。

【0015】

本発明化合物は、GK活性化作用を有する。よって、本発明化合物は、肝臓での糖代謝やグリコーゲン合成、膵β細胞からのグルコース誘導性インスリン分泌を増大させることで、高血糖を是正することができる。従って、既存の糖尿病治療薬とは作用機序の異なる新たな薬物療法として利用できる。糖尿病とは、I型糖尿病、II型糖尿病、特定の原因によるその他の糖尿病を包含する。さらに、本発明化合物は、ケトアシドーシス、細小血管症（網膜症、腎症）、動脈硬化症（アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、末梢動脈閉塞など）、神経障害（感覚神経、運動神経、自律神経など）、足壊疽、感染症などの糖尿病性合併症の治療および予防にも有効である。

10

さらには肥満症、高脂血症、高血圧症、メタボリックシンドローム、浮腫、高尿酸血症、痛風などの糖尿病関連疾患の治療および予防にも利用可能である。

また、本発明化合物は、GK活性化作用以外の異なった作用機序の糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬、高脂血症治療薬、高血圧症治療薬などと併用して使用することもできる。本発明の化合物とその他の薬剤を組み合わせることによって、上記疾患においてそれぞれ単剤で得られる効果よりも併用した場合に相加的な効果が期待できる。

併用可能な糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬としては、例えばインスリン製剤、インスリン抵抗性改善薬（PPAR アゴニスト、PPAR / アゴニスト、PPAR アゴニスト、PPAR / / アゴニスト等）（例、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、GW-501516、GW-590735、ABT-335、AZD-6610、AVE-8133）、グルコシダーゼ阻害薬（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール）、ピグアナイド薬（例、メトホルミン、プロホルミン、フェンホルミン）、インスリン分泌促進薬（例、グリベンクラミド、グリメピリド、レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド）、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ促進薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬（例、ビルダグリプチン、TS-021、シタグリプチン、BMS-477118）、SGLT阻害薬（例、サーグリフロジン、ダパグリフロジン、KGT-1681、YM543、TS-033、AVE-2268、）、PTP1b阻害薬（例、パナジン酸ナトリウム）、グルコース6ホスファターゼ阻害薬、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬（例、PSN-357、FR-258900）、FBPase阻害薬（例、MB-07803）、PEPCK阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、GSK3阻害薬、GLP-1アゴニスト（例、リラグルチド）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、グルココルチコイド受容体アンタゴニスト、11β-HSD1阻害薬（例、AMG-221、INCB-13739）、プロテインキナーゼC阻害薬（例、ルボキシスタウリン）、β3アドレナリン受容体アゴニスト（例、AJ-9677）、フォスファチジルイノシトールキナーゼ阻害薬、フォスファチジルイノシトールホスファターゼ阻害薬、ACC阻害薬、GPR40受容体アゴニスト、GPR119受容体アゴニスト（例、APD-668）、TGR5受容体アゴニスト、AMPK活性化薬（例、DRL-16536）、アルドース還元酵素阻害薬、AGE阻害薬などが挙げられる。

20

30

40

また併用可能な糖尿病関連疾患の薬剤としては、HMG-CoA還元酵素阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、胆汁酸吸着剤、IBAT阻害薬、CETP阻害薬、CPT阻害薬、フィブラート系薬剤、ACAT阻害薬、MGAT阻害薬、DGAT阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、膵リパーゼ阻害薬、MTP阻害薬、ニコチン酸誘導体、LXRアゴニスト、LDL受容体促進薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンIIアンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、食欲抑制薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬などが挙げられる。

本発明化合物は、単独又は薬学的あるいは薬剤学的に許容される担体又は希釈剤と共に投与することができる。本発明化合物をGK活性化物質などとして使用する場合は、本発明化合物をそのまま経口投与、又は非経口投与してもよい。また、本発明化合物を有効成

50

分として含む剤として経口投与、又は非経口投与してもよい。非経口投与としては、静脈内投与、経鼻投与、経皮投与、皮下投与、筋肉内投与、舌下投与があげられる。

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば、成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.05~30mg/kg体重、さらに好ましくは0.1~10mg/kg体重であり、この量を1日1回-3回投与するのが望ましい。

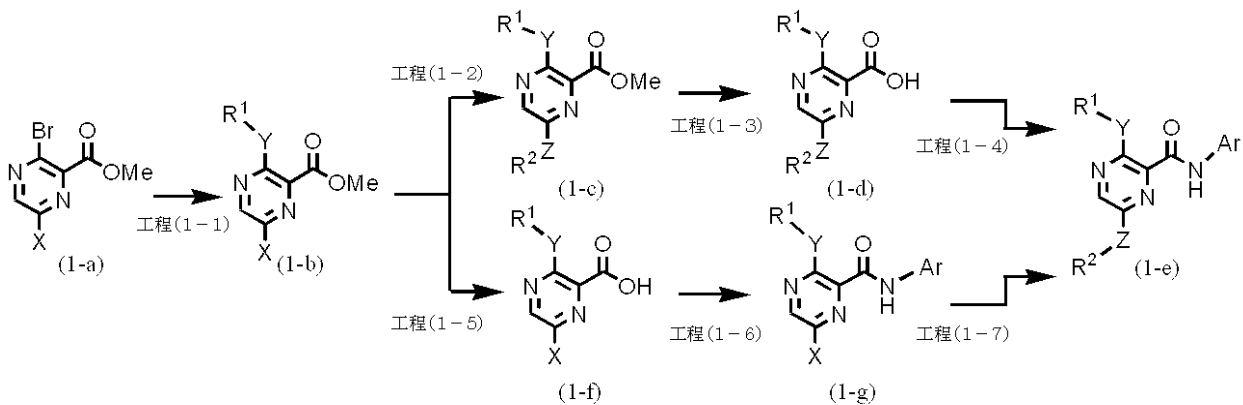
【0016】

本発明化合物は、以下に示す方法によって合成することができるが、下記製造法は一般的製造法例を示すものであり、製造法を限定するものではない。

【0017】

スキーム1：化合物(1-a)から化合物(1-e)の製造方法

【化11】



(スキーム中 R¹、R²、Y、及び Ar は前記と同意義であり、X は Br 又は I 原子を示し、Z は -S-、又は -O- を示す。)

工程(1-1)：Y が -O-、または -S- の場合、溶媒中、化合物(1-a)と式 R¹-Y-H で表される化合物を、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基存在下反応させることにより化合物(1-b)を製造することができる。Y が -NH- の場合は、化合物(1-a)を式 R¹-NH₂ で表される化合物を溶媒として用いると同時に反応させることにより、化合物(1-b)を製造することができる。

工程(1-2)：溶媒中、化合物(1-b)と式 R²-Z-H で表される化合物を、炭酸カリウムなどの塩基存在下反応させることにより化合物(1-c)を製造することができる。

工程(1-3)：溶媒中、化合物(1-c)を、水酸化ナトリウム水溶液などの塩基を用いて加水分解することにより化合物(1-d)を製造することができる。

工程(1-4)：溶媒中、化合物(1-d)と式 Ar-NH₂ で表される化合物を、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドハイドロクロライド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの縮合剤存在下、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下又は非存在下、反応させることにより本発明化合物(1-e)を製造することができる。

ここで、Ar 部分に C₂-₆ アルコキシカルボニル基が存在する場合は、水酸化ナトリウム水溶液などの塩基を用いて加水分解することにより、カルボキシ基へと変換することができ、R¹ 部分に C₁-₆ アルコキシ基が存在する場合は、三臭化ホウ素などのルイス酸を用いて反応させることで、ヒドロキシ基へと変換することができる。

工程(1-5)：溶媒中、化合物(1-b)を、水酸化ナトリウム水溶液などの塩基を用いて加水分解することにより化合物(1-f)を製造することができる。

工程(1-6)：溶媒中、化合物(1-f)と式 Ar-NH₂ で表される化合物を、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドハイドロクロライド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの縮合剤存在下、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下又は非存在下、反

10

20

30

40

50

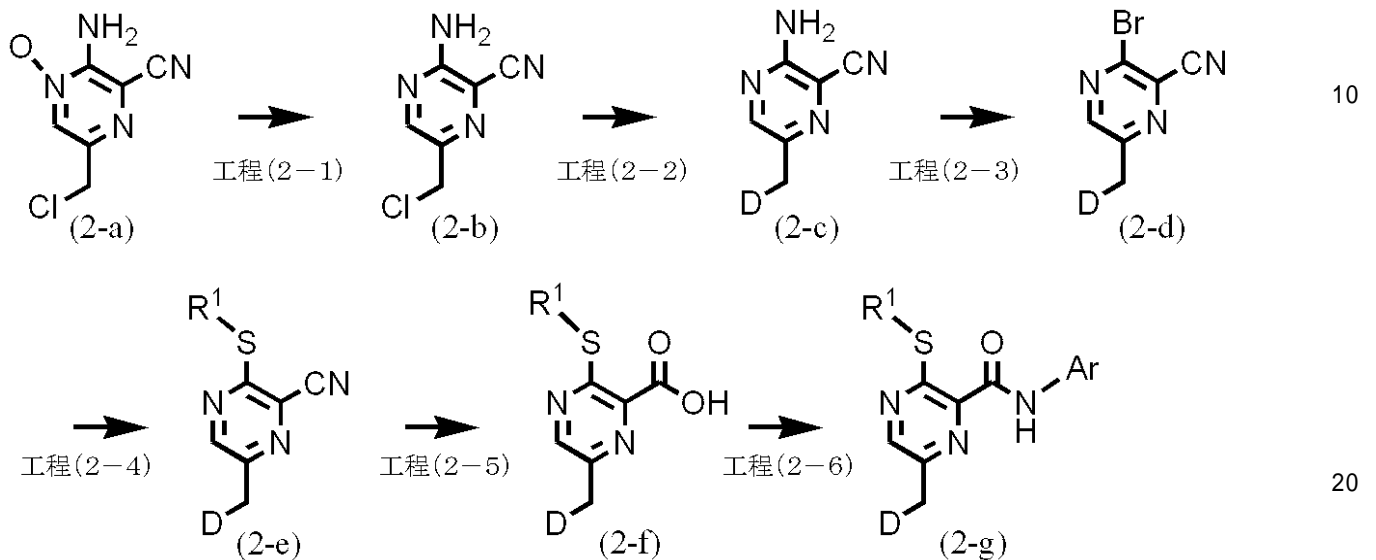
応させることにより化合物(1-g)を製造することができる。

工程(1-7)：溶媒中、化合物(1-g)と式 R^2-Z-H で表される化合物を、炭酸カリウムなどの塩基存在下反応させることにより本発明化合物(1-e)を製造することができる。

【0018】

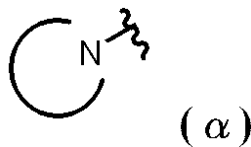
スキーム2：化合物(2-a)から化合物(2-g)の製造方法

【化12】



(スキーム中 R^1 及び Ar は前記と同意義であり、 D は下記式()

【化13】



(該式()は、 C_{2-9} ヘテロシクリル基、又は C_{1-9} ヘテロアリアル基を示す。)で表される基を示す。)

【0019】

工程(2-1)：溶媒中、化合物(2-a)を、三塩化リンと反応させることにより化合物(2-b)を製造することができる。

工程(2-2)：溶媒中、化合物(2-b)と式 $D-H$ で表される化合物を、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基存在下反応させることにより化合物(2-c)を製造することができる。

工程(2-3)：溶媒中、臭化水素酸などの酸存在下、化合物(2-c)と亜硝酸ナトリウムを反応させ、続いて臭素と反応させることにより化合物(2-d)を製造することができる。

あるいは、溶媒中、酸非存在下、化合物(2-c)と亜硝酸 t -ブチルなどの亜硝酸化合物を反応させ、続いて臭化第2銅などの臭素化剤と反応させることにより化合物(2-d)を製造することができる。

工程(2-4)：溶媒中、化合物(2-d)と式 R^1-SH で表される化合物を、炭酸カリウムなどの塩基存在下反応させることにより化合物(2-e)を製造することができる。

工程(2-5)：溶媒中、化合物(2-e)を、水酸化ナトリウム水溶液などの塩基を用いて加水分解することにより化合物(2-f)を製造することができる。

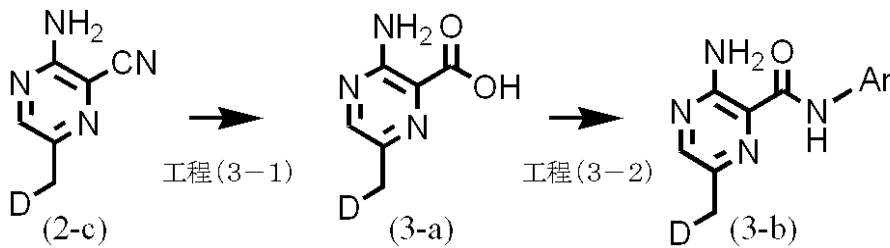
工程(2-6)：溶媒中、化合物(2-f)と式 $Ar-NH_2$ で表される化合物を、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドハイドロクロライド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの縮合剤存在下

、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下又は非存在下、反応させることにより本発明化合物(2-g)を製造することができる。

【0020】

スキーム3：化合物(2-c)から化合物(3-b)の製造方法

【化14】



10

(スキーム中 Ar は前記と同意義であり、D は前記式()で表される C₂ - ₉ ヘテロシクリル基を示す。)

工程(3-1)：溶媒中、化合物(2-c)を、水酸化ナトリウム水溶液などの塩基を用いて加水分解することにより化合物(3-a)を製造することができる。

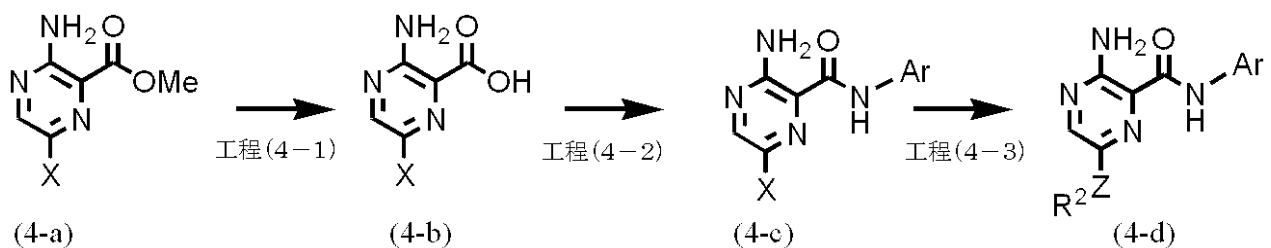
工程(3-2)：溶媒中、化合物(3-a)と式 Ar - NH₂ で表される化合物を、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドハイドロクロライド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの縮合剤存在下、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下又は非存在下、反応させることにより本発明化合物(3-b)を製造することができる。

20

【0021】

スキーム4：化合物(4-a)から化合物(4-d)の製造方法

【化15】



30

(スキーム中 Ar、及び X は前記と同意義であり、R² は C₁ - ₉ ヘテロアリアル基を示し、Z は - S -、又は - O - を示す。)

工程(4-1)：溶媒中、化合物(4-a)を、水酸化ナトリウム水溶液などの塩基を用いて加水分解することにより化合物(4-b)を製造することができる。

工程(4-2)：溶媒中、化合物(4-b)と式 Ar - NH₂ で表される化合物を、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドハイドロクロライド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの縮合剤存在下、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下又は非存在下、反応させることにより化合物(4-c)を製造することができる。

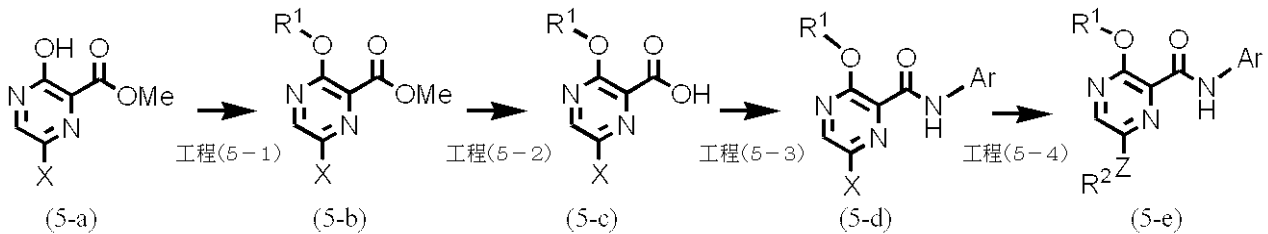
40

工程(4-3)：溶媒中、化合物(4-c)と式 R² - Z - H で表される化合物を、炭酸カリウムなどの塩基存在下、トリスジベンジリデンアセトンパラジウムなどのパラジウム試薬、及び 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンなどのホスフィンリガンドを用いて反応させることにより本発明化合物(4-d)を製造することができる。

【0022】

スキーム5：化合物(5-a)から化合物(5-e)の製造方法

【化 1 6】



(スキーム中 Ar 、及び X は前記と同意義であり、 Z は $-S-$ 、又は $-O-$ を示し、 R^1 は C_{2-9} ヘテロシクリル基を示し、 R^2 は C_{1-9} ヘテロアリアル基を示す。)

工程(5-1)：溶媒中、化合物(5-a)と、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどのホスフィン試薬、及びジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートなどのアゾ試薬を反応させ、続いて式 R^1-OH で表される化合物を用いて光延反応を行うことにより化合物(5-b)を製造することができる。

工程(5-2)：溶媒中、化合物(5-b)を、水酸化ナトリウム水溶液などの塩基を用いて加水分解することにより化合物(5-c)を製造することができる。

工程(5-3)：溶媒中、化合物(5-c)と式 $Ar-NH_2$ で表される化合物を、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドハイドロクロライド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの縮合剤存在下、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下又は非存在下、反応させることにより化合物(5-d)を製造することができる。

工程(5-4)：溶媒中、化合物(5-d)と式 R^2-Z-H で表される化合物を、炭酸カリウムなどの塩基存在下反応させることにより本発明化合物(5-e)を製造することができる。

本発明化合物における薬学的に許容される塩の一般的製造方法としては、酸付加塩を形成する化合物については、化合物を適当な溶媒に溶解し、塩酸、シュウ酸などの酸を直接又は溶解した状態で混合し、その後の析出物または貧溶媒を添加した際の析出物を目的物として濾取することにより、対応する酸付加塩を製造することができる。また、本発明化合物で塩基付加塩を形成する化合物については、化合物を適当な溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アルギニンなどの塩基を直接又は溶解した状態で混合し、その後の析出物または貧溶媒を添加した際の析出物を目的物として濾取することにより、対応する塩基付加塩を製造することができる。

【0023】

本発明化合物の一般的な製造方法の記載における塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化リチウム、ナトリウムアミド、*t*-ブトキシカリウム、*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどのアルカリ金属塩類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピロリジン、ピペリジンなどのアミン類、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムが挙げられる。

本発明化合物の一般的な製造方法の記載における溶媒とは、当該反応条件下にて安定であり、かつ、不活性で反応を妨げないものであれば特に制限はなく、例えば、水、メタノール、エタノール、*i*-プロピルアルコール、*n*-ブタノール、*t*-ブチルアルコールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、酢酸、ベンゼン、トルエン及びこれらの混合溶媒が挙げられる。

本発明化合物の一般的な製造方法における反応温度は、 -78 から反応に用いる溶媒の沸点の範囲で適切な温度を選択することができ、本製造方法は常圧下、加圧下、マイクロウエーブ照射下等で実施することができる。

【実施例】

10

20

30

40

50

【 0 0 2 4 】

以下に、本発明化合物を更に詳細に示すため、実施例及び試験例を示すが、例示に限定はされない。

【 0 0 2 5 】

(参考合成例 1)

3 - プロモ - 6 - ヨードピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルおよび 3 - ヒドロキシ - 6 - ヨードピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルの製造

50 に昇温した臭化第 2 銅 (19 . 2 g、86 . 0 mmol) のジメチルホルムアミド (60 ml) 懸濁液に、亜硝酸 t - ブチル (5 . 7 ml、43 . 0 mmol) を添加し、次いで、3 - アミノ - 6 - ヨードピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (特許文献 : WO2006/015124 参照) (12 . 0 g、43 . 0 mmol) のジメチルホルムアミド (60 ml) 懸濁液を滴下し、1 時間攪拌した。反応混合物に亜硝酸 t - ブチル (11 . 4 ml、86 . 0 mmol) を添加し、外温 50 にてさらに 30 分攪拌した。反応液を、氷冷したスルファミン酸 (7 . 6 g) の 3 M 塩酸水溶液 (60 ml) 溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒 : ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 から 1 : 1] で精製し、得られた低極性生成物をヘキサン - 酢酸エチルで洗浄することにより白色固体状の 3 - プロモ - 6 - ヨードピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (6 . 38 g) を得た。高極性生成物を酢酸エチルで洗浄することにより黄色固体状の 3 - ヒドロキシ - 6 - ヨードピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (2 . 70 g) を得た。

3 - プロモ - 6 - ヨードピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

MS (ESI): 342 (M+1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 4.02 (d, J=0.55 Hz, 3 H) 8.72 (s, 1 H)

3 - ヒドロキシ - 6 - ヨードピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

MS (ESI): (ES+) 281 (ES-) 279

¹H NMR (300 MHz, DMSO) ppm 3.82 (s, 2.53 H) 3.84 (s, 0.47 H) 8.35 (s, 0.78 H) 8.39 (s, 0.22 H) 12.69 - 13.03 (br, 1 H)

【 0 0 2 6 】

(実施例 1)

6 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 1) の製造

(1) 3 , 6 - ジプロモピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (特許文献 : BE662507 参照) (780 mg、2 . 64 mmol) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に室温で炭酸カリウム (364 mg、2 . 64 mmol)、4 - フルオロチオフェノール (0 . 253 ml、2 . 37 mmol) を順次加え、室温下、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出後、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒 ; クロロホルム : ヘキサン = 1 : 2 からクロロホルムのみ] 及び、リサイクル分取 HPLC (日本分析工業株式会社 LC - 908 型) [展開溶媒 ; クロロホルム] で精製することにより、淡黄色固体状の 6 - プロモ - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルと 3 - プロモ - 6 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルの混合物 (940 mg) を得た。

(2) 上記 6 - プロモ - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルと 3 - プロモ - 6 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルの混合物 (406 mg、1 . 18 mmol) のジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に室温で炭酸カリウム (326 mg、2 . 36 mmol)、3 - メルカプト - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール、(238 mg、2 . 36 mmol) を順次加え、外温 50 にて 2 . 5 時間攪拌した。反応液を濾過し炭酸カリウムを除去し、濾液を濃縮して得られた残渣にクロロホルムを加え、水で 2 回抽出後、水相

を濃縮することにより、未精製の 6 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボン酸を得た。

(3) 上記 6 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボン酸のジメチルホルムアミド (11 . 4 m l) 溶液に 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドクロライド (469 m g , 2 . 45 m m o l) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (331 m g , 2 . 45 m m o l) 、 2 - アミノ - 5 - メチルチアゾール (280 m g , 2 . 45 m m o l) を順次加え、外温 100 にて 30 分攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出後、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 、濾過、濃縮して得られた残渣にクロロホルムを加え、1 M 塩酸水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒 ; クロロホルム : メタノール = 10 : 1] で精製し、得られた固体を更にクロロホルムで洗浄することにより、黄色固体状の 6 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (63 . 4 m g) を得た。

【 0027 】

(実施例 2)

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 2) の製造

(1) 3 , 6 - ジプロモピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (7 . 47 g , 25 . 2 m m o l) のジメチルホルムアミド (300 m l) 溶液に室温で炭酸カリウム (3 . 48 g , 25 . 2 m m o l) 、 4 - フルオロチオフェノール (2 . 42 m l , 22 . 7 m m o l) を順次加え、室温下、30 分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、洗浄 (水、飽和食塩水の順) した。水相を一緒にしてクロロホルムで再抽出し、有機相を一緒にして乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 25 : 1 から 10 : 1] で精製することにより、6 - プロモ - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル、3 - プロモ - 6 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルおよび、3 , 6 - ビス [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルの混合物 (9 . 29 g) を得た。

(2) 上記混合物 (9 . 29 g) のジメチルホルムアミド (180 m l) 溶液に室温で炭酸カリウム (3 . 13 g , 22 . 7 m m o l) 、 3 - メルカプト - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール (2 . 29 g , 22 . 7 m m o l) を順次加え、外温 50 にて 3 . 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出後、洗浄 (飽和食塩水) した。水相をクロロホルムで再抽出し、有機相を一緒にして乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒 ; クロロホルムのみからクロロホルム : メタノール = 20 : 1] で精製し、ヘキサン - 酢酸エチル (2 : 1) で洗浄することにより、淡黄色固体状の 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (3 . 06 g) を得た。

MS (ESI): 364 (M+1), 362 (M-1)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm 3.94 (s, 3H) 7.30 (t, J=9.1 Hz, 2H) 7.55 - 7.60 (m, 2H) 8.35 (s, 1H), 8.63 - 8.78 (br, 1H)

(3) 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (3 . 06 g , 8 . 42 m m o l) のエタノール (30 m l) 溶液に室温で 1 M 水酸化ナトリウム水

溶液 (16.8 ml) を加え、室温下、1 時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸水溶液 (16.8 ml) を加え、析出した固体を濾過しエタノールおよび水で洗浄することにより黄色固体状の 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボン酸 (2.41 g) を得た。濾液を留去し、クロロホルムで抽出後、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、濾過、濃縮することにより、黄色固体状の 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボン酸 (0.22 g) を得た。

MS (ESI): 350 (M+1), 348 (M-1)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm 7.29 (t, J=9.0 Hz, 2 H) 7.54 - 7.59 (m, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 8.56 - 8.83 (br, 1 H) 13.89 - 14.30 (br, 1 H), 14.42 - 14.70 (br, 1 H)

(4) 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボン酸 (2.63 g, 7.53 mmol) のジメチルホルムアミド (26 ml) 溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロライド (2.17 g, 11.3 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.53 g, 11.3 mmol)、3 - アミノ - 1 - メチルピラゾール塩酸塩 (1.51 g, 11.3 mmol)、トリエチルアミン (1.9 ml, 13.6 mmol) を順次加え、室温下、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、洗浄 (飽和塩化アンモニウム水溶液)、水相を一緒にしてクロロホルムで抽出、有機相を一緒にして乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 50:1] で精製し、エタノール (160 ml) に加熱溶解し、80 で水 (160 ml) を加え、室温に戻し、析出した固体を濾過し、エタノール - 水 (1:1) で洗浄することにより黄色固体状の 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (3.00 g) を得た。

【0028】

(実施例 3)

実施例 2 の製造法に準拠し、3, 6 - ジブプロモピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを用いるか、あるいは代わりに 3 - ブロモ - 6 - ヨードピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを用い、3 - アミノ - 1 - メチルピラゾールを用いるか、あるいは代わりに、2 - アミノ - 5 - メチルチアゾール、6 - アミノニコチン酸メチルエステル、2 - (3 - アミノ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチルエステル、3 - アミノ - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピラゾール、3 - アミノ - 1 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ピラゾール、3 - アミノ - 1 - (2 - メトキシエチル) ピラゾール、3 - アミノ - 1, 5 - ジメチルピラゾール、2 - アミノ - 2 - チアゾリン、2 - アミノ - 5 - クロロチアゾール、3 - アミノ - 5 - メチル - イソオキサゾール、6 - アミノニコチンアミド、アミノピラジンを、4 - フルオロチオフェノールを用いるか、あるいは代わりに、2 - プロパンチオール、シクロヘキサンチオール、4 - メチルチオフェノール、4 - メトキシチオフェノール、4 - (メチルスルファニル) チオフェノール、ベンジルメルカプタン、4 - (メチルスルホニル) チオフェノール、(S) - 1 - フェニルプロパン - 2 - チオール、4 - (トリフルオロメチル) チオフェノール、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - チオール、3, 4 - ジメトキシチオフェノール、3 - メトキシチオフェノール、2 - メトキシチオフェノール、3 - メルカプト - 6 - メチルピリジン、4 - メルカプトピリジンを、3 - メルカプト - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾールを用いるか、あるいは代わりに、3 - メルカプト - 5 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール、4 - フルオロチオフェノール、4 - メルカプトピリジンを、以下の本発明の化合物を得た。

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラ

ジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 3)

3 - [(1 - メチルエチル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 4)

3 - (シクロヘキシルスルファニル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 5)

3 - [(4 - メチルフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 6)

3 - [(4 - メトキシフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 7)

N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - {[4 - (メチルスルファニル)フェニル]スルファニル} - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 8)

3 - (ベンジルスルファニル) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 9)

N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - {[4 - (メチルスルホニル)フェニル]スルファニル} - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 10)

3 - {[(1 S) - 1 - メチル - 2 - フェニルエチル]スルファニル} - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 11)

6 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル }カルボニル)アミノ]ピリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル (化合物番号 12)

{ 3 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル }カルボニル)アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル }酢酸エチルエステル (化合物番号 13)

3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 14)

N - { 1 - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } - 3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 15)

3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - [1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 16)

N - (1, 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 17)

N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) - 3 - {[4 - (トリフルオロメチル)フェニル]スルファニル} ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 18)

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 - イルスルファニル) - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 19)

3 - [(3, 4 - ジメトキシフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラ

10

20

30

40

50

ゾール - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)
 ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 20)

3 - [(3 - メトキシフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール
 - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジ
 ン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 21)

3 - [(2 - メトキシフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール
 - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジ
 ン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 22)

N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - [(6 - メチルピリジン - 3 -
 イル)スルファニル] - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) 10
) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 23)

N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イルスルファ
 ニル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2
 - カルボキシアミド (化合物番号 24)

N - (4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 - [(4 - フルオロフェ
 ニル)スルファニル] - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)
) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 25)

N - (5 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 3 - [(4 - フルオロフェニル)
 スルファニル] - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラ
 ジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 26) 20

3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - (5 - メチルイソオキサゾール -
 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン
 - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 27)

N - (5 - カルバモイルピリジン - 2 - イル) - 3 - [(4 - フルオロフェニル)スル
 ファニル] - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン -
 2 - カルボキシアミド (化合物番号 28)

3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - (ピラジン - 2 - イル) - 6 - (4
 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシア
 ミド (化合物番号 29)

3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - [1 - (2 - メトキシエチル) -
 1H - ピラゾール - 3 - イル] - 6 - [(5 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール
 - 3 - イル)スルファニル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 30) 30

3, 6 - ビス [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1H - ピ
 ラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 31)

3 - [(4 - メトキシフェニル)スルファニル] - N - (5 - メチル - 1, 3 - チアゾ
 ール - 2 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラ
 ジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 32)

N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3, 6 - ビス (ピリジン - 4 - イル
 スルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 33)

【0029】 40

(実施例 4)

3 - [(4 - ヒドロキシフェニル)スルファニル] - N - (5 - メチル - 1, 3 - チアゾ
 ール - 2 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピ
 ラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 34) の製造

実施例 3 で得られた 3 - [(4 - メトキシフェニル)スルファニル] - N - (5 - メチ
 ル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イ
 ルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (100mg、0.22mmol) の
 ジクロロメタン (4ml) 溶液に - 78 で 1M 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 (0.
 33ml) を加え、室温下、1時間 20分 攪拌した。 - 78 でさらに 1M 三臭化ホウ素
 ジクロロメタン溶液 (0.66ml) を加え、室温下、2時間 攪拌した。 - 78 でさら 50

に 1 M 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 (0 . 6 6 m l) を加え、室温下、2 時間攪拌した。メタノールを加えた後、溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル、クロロホルム、メタノールで順次洗浄することにより、3 - [(4 - ヒドロキシフェニル) スルファニル] - N - (5 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (6 8 . 5 m g) を得た。

【 0 0 3 0 】

(実施例 5)

6 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸 (化合物番号 3 5) の製造

実施例 3 で得られた 6 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル (8 1 . 1 m g 、 0 . 1 7 m m o l) のメタノール (3 m l) 及びテトラヒドロフラン (3 m l) の溶液に室温で 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0 . 3 7 m l) を加え、室温下、1 時間、外温 5 0 にてさらに 2 時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸水溶液 (0 . 3 7 m l) を加え、クロロホルムで抽出後、1 日放置して析出した固体を濾過し、さらにメタノールで洗浄することにより黄色固体状の 6 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸 (9 . 4 m g) を得た。

【 0 0 3 1 】

(実施例 6)

実施例 5 の製造法に準拠し、6 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] ピリジン - 3 - カルボン酸メチルエステルの代わりに { 3 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } 酢酸エチルエステルを用いることにより、以下の本発明の化合物を得た。

{ 3 - [({ 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] - 1 H - ピラゾール - 1 - イル } 酢酸 (化合物番号 3 6)

【 0 0 3 2 】

(実施例 7)

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 3 7) の製造

(1) 3 , 6 - ジブプロモピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (4 . 0 g 、 1 3 . 5 m m o l) のジメチルホルムアミド (1 6 0 m l) 溶液に、4 - フルオロチオフェノール (1 . 3 6 m l 、 1 2 . 8 m m o l) 及び炭酸カリウム (1 . 8 6 g 、 1 3 . 5 m m o l) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルで抽出後、洗浄 (水、飽和食塩水の順) 、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 2 0 : 1 から 1 0 : 1] で精製することにより、無色粉末状の 6 - ブロモ - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1 . 6 2 g) を得た。

MS (ESI/APCI Dual): 343 (M+1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 4.06 (s, 3 H) 6.99 - 7.25 (m, 2 H) 7.41 - 7.59 (m, 2 H) 8.43 (s, 1 H)

(2) 6 - ブロモ - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] ピラジン - 2 - カル

ボン酸メチルエステル (700 mg、2.03 mmol) のメタノール (7 ml) 及びテトラヒドロフラン (7 ml) の溶液に氷冷下、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4.06 ml) を加え、氷冷下 2 時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸水溶液を加え酸性にし、クロロホルムで抽出後、洗浄 (水、飽和食塩水の順)、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、濾過、濃縮することにより、未精製の 6 - ブロモ - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボン酸を得た。

(3) 上記 6 - ブロモ - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボン酸のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロライド (583 mg、3.045 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (420 mg、3.045 mmol)、3 - アミノ - 1 - メチルピラゾール塩酸塩 (406 mg、3.045 mmol)、トリエチルアミン (0.425 ml、3.045 mmol) を順次加え、室温下、15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、洗浄 (水、飽和食塩水の順)、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 から 1:1] で精製することにより、無色粉末状の 6 - ブロモ - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (788 mg) を得た。

MS (ESI/APCI Dual): 408 (M+1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 3.87 (s, 3 H) 6.91 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.09 - 7.18 (m, 2 H) 7.33 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.47 - 7.58 (m, 2 H) 8.43 (s, 1 H) 9.97 - 9.98 (br, 1 H)

(4) 6 - ブロモ - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (300 mg、0.734 mmol)、3 - メルカプト - 4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール (169 mg、1.47 mmol)、炭酸カリウム (152 mg、1.10 mmol) のジメチルホルムアミド (6 ml) 懸濁液を外温 50 °C にて 2 時間攪拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルで抽出後、洗浄 (水、飽和食塩水の順)、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ [展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 100:1 から 10:1] で精製することにより、淡黄色粉末状の 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド (193 mg) を得た。

【0033】

(実施例 8)

実施例 7 の製造法に準拠し、3, 6 - ジブロモピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを用いるか、あるいは代わりに 3 - ブロモ - 6 - ヨードピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを用い、3 - アミノ - 1 - メチルピラゾールを用いるか、あるいは代わりに、アミノピラジンを用い、3 - メルカプト - 4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾールの代わりに、3 - メルカプト - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール、3 - メルカプト - 5 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール、5 - エチル - 3 - メルカプト - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール、5 - ヒドロキシ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - チオール、5 - アミノ - 3 - メルカプト - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール、2 - メルカプト - 1, 3, 4 - チアジアゾール、2 - メルカプトピリジン、(S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエタノールを用い、4 - フルオロチオフェノールを用いるか、あるいは代わりに、4 - メトキシチオフェノール、4 - (メチルスルファニル) チオフェノール、4 - (メチルスルホニル) チオフェノール、4 - メルカプトピリジン、4 - フルオロフェノール、4 - フルオロアニリンを用いることにより、以下の本発明の化合物を得た。

3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 38)

- 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - 6 - [(5 - ヒドロキシ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 39)
- 6 - [(5 - アミノ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 40)
- 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 41)
- 3 - [(4 - フルオロフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (ピリジン - 2 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 42) 10
- 3 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 43)
- 6 - [(5 - エチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - 3 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 44)
- 6 - [(5 - アミノ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - 3 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 45) 20
- 3 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - ピラジン - 2 - イル - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 46)
- 3 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - N - ピラジン - 2 - イルピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 47)
- 6 - [(5 - アミノ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - 3 - [(4 - メトキシフェニル) スルファニル] - N - ピラジン - 2 - イルピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 48) 30
- 3 - { [4 - (メチルスルファニル) フェニル] スルファニル } - N - ピラジン - 2 - イル - 6 - (4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 49)
- 3 - { [4 - (メチルスルファニル) フェニル] スルファニル } - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - N - ピラジン - 2 - イルピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 50)
- 6 - [(5 - アミノ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - 3 - { [4 - (メチルスルファニル) フェニル] スルファニル } - N - ピラジン - 2 - イルピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 51)
- N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - { [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スルファニル } - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 52) 40
- 6 - [(5 - アミノ - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - { [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スルファニル } ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 53)
- 6 - [(1 S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - { [4 - (メチルスルホニル) フェニル] スルファニル } ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 54)
- N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) スルファニル] - 3 - (ピリジン - 4 - イルスルファニル) 50

ル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 55)

6 - [(5 - アミノ - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 56)

3 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 57)

3 - [(4 - フルオロフェニル)アミノ] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 58)

【0034】

(実施例 9)

3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - (5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6 H) - イル)メチル]ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 59) の製造

(1) 3 - アミノ - 6 - クロロメチル - 2 - ピラジニカルボニトリル - 4 - オキシド (5.0 g、27.1 mmol) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、氷冷下、三塩化リン (4.73 ml、54.1 mmol) を加え、室温下、40 分攪拌した。反応液を約 20 ml 程度まで留去し、氷冷下、水を滴下し、析出した固体を濾過後、水で洗浄することにより、淡褐色固体状の 3 - アミノ - 6 - クロロメチル - 2 - ピラジニカルボニトリル (3.65 g) を得た。

MS (ESI): 169 (M+1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 4.59 (s, 2 H) 5.23 - 5.48 (br, 2 H) 8.37 (s, 1 H)

(2) 窒素気流下、3 (2 H) - ピリダジノン (684 mg、7.12 mmol) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (流動パラフィン 45% 添加) (311 mg、7.12 mmol)、3 - アミノ - 6 - クロロメチル - 2 - ピラジニカルボニトリル (1 g、5.93 mmol) を順次加え、室温下、10 分攪拌した。反応液に水およびクロロホルムを加えセライト濾過し、クロロホルムで 5 回抽出後、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、濾過、濃縮して得られた固体をクロロホルムで洗浄することにより、黄色固体状の 3 - アミノ - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6 H) - イル)メチル]ピラジン - 2 - カルボニトリル (627 mg) を得た。

MS (ESI): 229 (M+1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 5.19 (s, 2 H) 6.93 - 6.97 (m, 1 H) 7.32 (s, 2 H) 7.39 - 7.44 (m, 1 H) 7.90 - 7.92 (m, 1 H) 8.30 (s, 1 H)

(3) 3 - アミノ - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6 H) - イル)メチル]ピラジン - 2 - カルボニトリル (600 mg、2.63 mmol) の酢酸 (6.6 ml) 溶液に、氷冷下、48% 臭化水素酸水溶液 (4.2 ml)、臭素 (0.3 ml) の酢酸 (0.6 ml) 溶液、亜硝酸ナトリウム (545.1 mg、7.9 mmol) の水 (1.2 ml) 溶液を順次加え、室温下、1.5 時間攪拌した。反応液に 20% 亜硫酸水素カリウム水溶液 (10 ml)、20% 水酸化ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、クロロホルムで抽出後、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ [展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 から 1:1] で精製することにより、白色アモルファス状の 3 - ブロモ - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6 H) - イル)メチル]ピラジン - 2 - カルボニトリル (314.4 mg) を得た。

MS (ESI): 292 (M+1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 5.48 (s, 2 H) 6.99 (dd, J=1.7, 9.4 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=3.9, 9.4 Hz, 1 H) 7.85 (dd, J=1.7, 3.8 Hz, 1 H) 8.62 (s, 1 H)

(4) 3 - ブロモ - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6 H) - イル)メチル]ピラジン - 2 - カルボニトリル (314.4 mg、1.08 mmol) のジメチルホルムアミド (7 ml) 溶液に室温で炭酸カリウム (223.9 mg、1.62 mmol)、4 - フル

10

20

30

40

50

オクチオフェノール (0.173 ml、1.62 mmol) を順次加え、室温下、30分攪拌した。反応液に水および飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出後、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; クロロホルムのみからクロロホルム: 酢酸エチル = 4:1] で精製することにより、黄色アモルファス状の 3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6H) - イル)メチル]ピラジン - 2 - カルボニトリル (300 mg) を得た。

MS (ESI): 340 (M+1), 338 (M-1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 5.42 (s, 2 H) 6.95 (dd, J=1.7, 9.4 Hz, 1 H) 7.12 - 7.25 (m, 3 H) 7.50 - 7.57 (m, 2 H) 7.81 (dd, J=1.7, 3.9 Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H)

(5) 3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6H) - イル)メチル]ピラジン - 2 - カルボニトリル (326 mg、0.96 mmol) のエタノール (1.6 ml) 溶液に室温で 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4.8 ml) を加え、外温 90 にて 4 時間攪拌した。反応液に 1 M 塩酸水溶液 (4.8 ml) を加え、クロロホルムで抽出後、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、濾過、濃縮することにより、未精製の 3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6H) - イル)メチル]ピラジン - 2 - カルボン酸 (237 mg) を得た。

(6) 上記 3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6H) - イル)メチル]ピラジン - 2 - カルボン酸 (37 mg) のジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に室温で 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドハイドロクロライド (23.0 mg、0.12 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (16.2 mg、0.12 mmol)、2 - アミノ - 5 - メチルチアゾール (13.7 mg、0.12 mmol) を順次加え、室温下、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出後、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 50:1] で精製した。得られた固体をクロロホルムに溶解し、メタノールを添加して再結晶し、得られた固体をメタノールで洗浄することにより、白色固体状の 3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - (5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6H) - イル)メチル]ピラジン - 2 - カルボキシアミド (9.0 mg) を得た。

【0035】

(実施例 10)

実施例 9 の製造法に準拠し、3 (2H) - ピリダジノンを用いるか、あるいは代わりに、1, 2, 4 - トリアゾール用い、2 - アミノ - 5 - メチル - チアゾールの代わりに、3 - アミノ - 1 - メチルピラゾールを用いることにより、以下の本発明の化合物を得た。

3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6H) - イル)メチル]ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 60)

3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルメチル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 61)

【0036】

(実施例 11)

3 - アミノ - N - (5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6H) - イル)メチル]ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号 62) の製造

(1) 3 - アミノ - 6 - [(6 - オキソピリダジン - 1 (6H) - イル)メチル]ピラジン - 2 - カルボニトリル (431 mg、1.89 mmol) のエタノール (4.3 ml) 溶液に室温で 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (9.5 ml) を加え、外温 90 にて 3 時間

10

20

30

40

50

攪拌した。反応液に1 M塩酸水溶液(10 ml)を加え、酢酸エチルで抽出後、洗浄(飽和食塩水)、乾燥(無水硫酸ナトリウム)、濾過、濃縮することにより、未精製の3-アミノ-6-[(6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル]ピラジン-2-カルボン酸(381 mg)を得た。

(2) 上記3-アミノ-6-[(6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル]ピラジン-2-カルボン酸(50 mg、0.20 mmol)のジメチルホルムアミド(1 ml)溶液に室温で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドハイドロクロライド(46.5 mg、0.24 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(32.8 mg、0.24 mmol)、2-アミノ-5-メチルチアゾール(27.7 mg、0.24 mmol)を順次加え、室温下、1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、洗浄(飽和食塩水)、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、濾過、濃縮して得られた残渣をクロロホルム、メタノールで洗浄することにより、黄色固体状の3-アミノ-N-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-6-[(6-オキソピリダジン-1(6H)-イル)メチル]ピラジン-2-カルボキシアミド(27.8 mg)を得た。

【0037】

(実施例12)

3-アミノ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルファニル)ピラジン-2-カルボキシアミド(化合物番号63)の製造

(1) 3-アミノ-6-ヨードピラジン-2-カルボン酸メチルエステル(特許文献: W02006/015124参照)(2.0 g、7.16 mmol)のメタノール(10 ml)及びテトラヒドロフラン(10 ml)の溶液に氷冷下、1 M水酸化ナトリウム水溶液(14.3 ml)を加え、氷冷下2時間攪拌した。反応液に1 M塩酸水溶液を加え酸性にし、濃縮することにより、未精製の3-アミノ-6-ヨードピラジン-2-カルボン酸を得た。

(2) 上記3-アミノ-6-ヨードピラジン-2-カルボン酸のジメチルホルムアミド(20 ml)溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドハイドロクロライド(2.05 g、10.74 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(1.48 g、10.74 mmol)、3-アミノ-1-メチルピラゾール塩酸塩(1.43 g、10.74 mmol)、トリエチルアミン(1.99 ml、14.32 mmol)を順次加え、室温下、15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、洗浄(水、飽和食塩水の順)、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒; クロロホルム: 酢酸エチル=9:1から2:1]で精製することにより、淡黄色粉末状の3-アミノ-6-ヨード-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピラジン-2-カルボキシアミド(1.05 g)を得た。

MS (ESI/APCI Dual): 344 (M+1)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) ppm 3.78 (s, 3 H) 6.55 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.47 - 7.85 (m, 3 H) 8.48 (s, 1 H) 9.92 - 10.24 (br, 1 H)

(3) 3-アミノ-6-ヨード-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピラジン-2-カルボキシアミド(200 mg、0.581 mmol)の1,4-ジオキサソ(3 ml)溶液に3-メルカプト-4H-1,2,4-トリアゾール(117 mg、1.162 mmol)、トリスジベンジリデンアセトンパラジウム(12.8 mg、0.014 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(16 mg、0.029 mmol)、炭酸セシウム(378 mg、1.162 mmol)を順次加え、外温100にて5時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、セライト濾過し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[展開溶媒; クロロホルム: メタノール=50:1から10:1]で精製することにより、淡黄色粉末状の3-アミノ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(4H-1,

10

20

30

40

50

2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (35 mg) を得た。

【0038】

(実施例13)

3 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (化合物番号64) の製造

(1) 3 - ヒドロキシ - 6 - ヨードピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1.0 g、3.57 mmol)、4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピペリジン (822.3 mg、7.14 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.87 g、7.14 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) の溶液に室温で 1.9 M ジイソプロピルアゾジカルボキシレートトルエン溶液 (3.76 ml、7.14 mmol) を加え、室温下、4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、エタノール (20 ml) に溶解し、室温で 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (7.2 ml) を加え、室温下、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、水相に 1 M 塩酸水溶液 (7.2 ml) を加え、濃縮した。残渣にメタノール - テトラヒドロフラン (1 : 1) を加え、不溶物を濾過し、濾液を濃縮することにより、未精製の 6 - ヨード - 3 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] ピラジン - 2 - カルボン酸を得た。

(2) 上記 6 - ヨード - 3 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] ピラジン - 2 - カルボン酸のジメチルホルムアミド (24 ml) 溶液に、室温で 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドハイドロクロライド (1.37 g、7.14 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (965 mg、7.14 mmol)、3 - アミノ - 1 - メチルピラゾール塩酸塩 (954 mg、7.14 mmol)、トリエチルアミン (0.995 ml、7.14 mmol) を順次加え、室温下、1 時間攪拌した。反応液を留去し、残渣を酢酸エチルで洗浄し、得られた固体をエタノールで再結晶することにより、白色固体状の 6 - ヨード - 3 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド塩酸塩 (395.3 mg) を得た。

MS (ESI): 443 (M+1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 2.15 - 2.21 (m, 2 H) 2.65 - 2.73 (m, 2 H) 2.85 (d, J=3.7 Hz, 3 H) 3.34 - 3.49 (m, 4 H) 3.87 (s, 3 H) 5.60 (s, 1 H) 6.75 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 9.81 (s, 1 H) 12.35 - 12.53 (br, 1 H)

(3) 6 - ヨード - 3 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド塩酸塩 (150 mg、0.31 mmol) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に室温で炭酸カリウム (70.4 mg、0.51 mmol)、3 - メルカプト - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール (51.6 mg、0.51 mmol) を順次加え、外温 150 にて 7 時間攪拌した。反応液を濾過し炭酸カリウムを除去し、濾液を濃縮して得られた残渣を NH - シリカゲルカラムクロマトグラフィー [展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 5 : 1] で精製することにより、白色固体状の 3 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) オキシ] - N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド (63.8 mg) を得た。

【0039】

(実施例14)

N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) スルファニル] - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ピラジン - 2 - カルボキシアミド 塩酸塩 (化合物番号65) の製造

実施例3で得られた、N - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル) スルファニル] - 6 - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール -

10

20

30

40

50

3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド (526 mg、1.24 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に 4 M 塩酸酢酸エチル溶液 (465 μl)、水 (2 ml) を加え、100 で攪拌した。熱時濾過を行い、濾液を冷却した。生じた結晶を濾取し、冷エタノールで洗浄、減圧乾燥することにより、黄色粉末の N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - [(6 - メチルピリジン - 3 - イル)スルファニル] - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド 塩酸塩 (434 mg) を得た。

【0040】

(実施例 15)

3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)スルファニル]ピラジン - 2 - カルボキシアミド カリウム塩 (化合物番号 66) の製造

10

実施例 2 で得られた、3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)スルファニル]ピラジン - 2 - カルボキシアミド (128 mg、0.3 mmol) のエタノール (3 ml) 懸濁液に、室温にて 1 M 水酸化カリウムメタノール溶液 (0.3 ml) を徐々に加え、2 時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテル (6 ml) を加え、析出した結晶を濾取し、エタノール : ジイソプロピルエーテル、1 : 2 混合液で洗浄することにより、黄色固体状の 3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)スルファニル]ピラジン - 2 - カルボキシアミド カリウム塩 (109 mg) を得た。

20

【0041】

(実施例 16)

実施例 15 の製造法に準拠し、3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)スルファニル]ピラジン - 2 - カルボキシアミドの代わりに、3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)スルファニル]ピラジン - 2 - カルボキシアミド、3 - [(4 - メトキシフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - カルボキシアミドを用いることにより、以下の本発明の化合物を得た。

30

3 - [(4 - フルオロフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - [(5 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)スルファニル]ピラジン - 2 - カルボキシアミド カリウム塩 (化合物番号 67)

3 - [(4 - メトキシフェニル)スルファニル] - N - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 6 - (4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル)ピラジン - 2 - カルボキシアミド カリウム塩 (化合物番号 68)

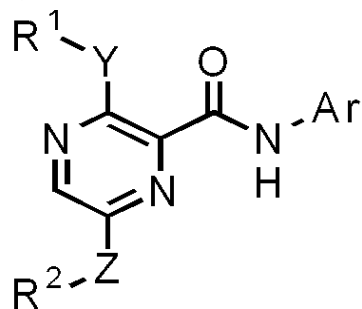
【0042】

40

実施例で得られた化合物の構造、NMR データ、及び MS データを表 1 - 1 から 1 - 6 に示す。

【0043】

【表 1 - 1】



化合物番号	R ¹ -Y-	R ² -Z-	-Ar	NMR	MS
1				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 7.26 (d, J=1.3 Hz, 1 H) 7.34 (t, J=8.9 Hz, 2 H) 7.71 - 7.76 (m, 2H) 8.19 (d, J=1.0 Hz, 1H) 8.50 - 8.63 (br, 1H)	MS (ESD): 446 (M+1), 444 (M-1)
2				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.81 (s, 3 H) 6.61 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 2 H) 7.55 - 7.59 (m, 2 H) 7.68 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.63 - 8.84 (br, 1 H), 10.54 (s, 1 H) 14.56 - 14.72 (br, 1 H)	MS (ESD): 429 (M+1), 427 (M-1)
3				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.41 (s, 3 H) 7.27-7.32 (m, 3 H) 7.56 - 7.61 (m, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.72 (s, 1 H)	MS (ESD): 446 (M+1), 444 (M-1)
4				1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 1.40 (d, J=6.7 Hz, 6 H) 3.83 (s, 3 H) 3.94 - 4.09 (m, 1 H) 6.87 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.29 - 8.41 (br, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 9.84 - 10.05 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 377 (M+1), 375 (M-1)
5				1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 1.15 - 1.39 (m, 2 H) 1.36 - 1.57 (m, 4 H) 1.69 - 1.85 (m, 2 H) 1.98 - 2.15 (m, 2 H) 3.73 - 3.98 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 6.86 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.19 - 8.47 (br, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 9.88 - 10.09 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 417 (M+1), 415 (M-1)
6				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.34 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 6.60 (d, J=2.1 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=7.8Hz, 2 H) 7.39 (d, J=7.8Hz, 2 H) 7.67 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.60 - 8.80 (br, 1 H), 10.54 (s, 1 H) 14.55 - 14.65 (br, 1 H)	MS (ESD): 425 (M+1), 423 (M-1)
7				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.80 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 6.61 (s, 1 H) 7.00 (d, J=8.4Hz, 2 H) 7.43 (d, J=8.1Hz, 2 H) 7.68 (s, 1H) 8.36 (s, 1 H) 8.60 - 8.85 (br, 1 H), 10.52 (s, 1 H) 14.50 - 14.70 (br, 1 H)	MS (ESD): 441 (M+1), 439 (M-1)
8				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.10 - 3.54 (br, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 6.61 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.23 - 7.37 (m, 2 H) 7.40 - 7.46 (m, 2 H) 7.25 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.63 - 8.78 (br, 1 H) 10.45 - 10.58 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 457 (M+1), 455 (M-1)
9				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.78 (s, 3 H) 4.35 (s, 2 H) 6.54 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.18 - 7.34 (m, 3 H) 7.37 - 7.46 (m, 2 H) 7.64 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.70 - 8.80 (br, 1 H) 10.32 - 10.49 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 425 (M+1), 423 (M-1)
10				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.28 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 6.60 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 7.95 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 8.39 (s, 1 H) 8.68 - 8.79 (br, 1 H) 10.55 - 10.64 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 489 (M+1), 487 (M-1)
11				1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 1.32 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 2.70 (dd, J=13.5, 9.3 Hz, 1 H) 3.19 (dd, J=13.5, 5.2 Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 4.10 - 4.23 (m, 1 H) 6.87 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.22 - 7.31 (m, 6 H) 8.32 - 8.39 (br, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 9.93 - 9.99 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 453 (M+1), 451 (M-1)

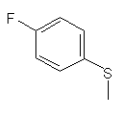
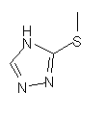
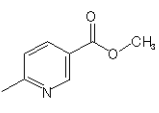
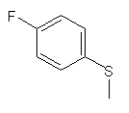
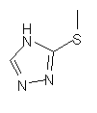
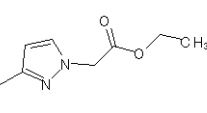
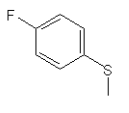
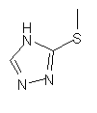
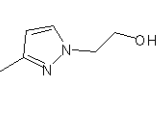
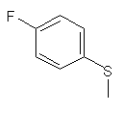
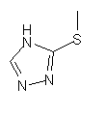
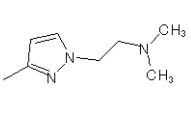
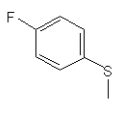
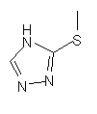
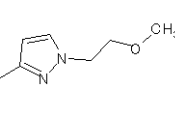
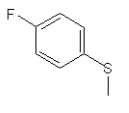
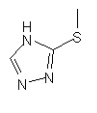
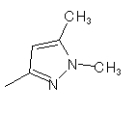
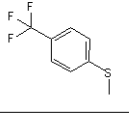
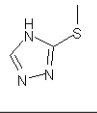
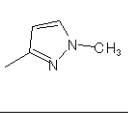
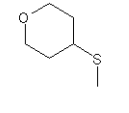
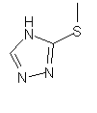
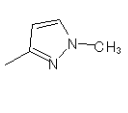
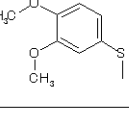
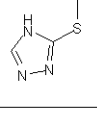
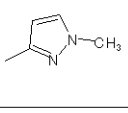
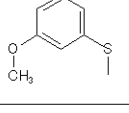
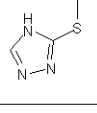
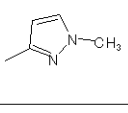
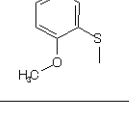
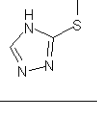
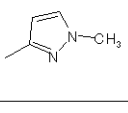
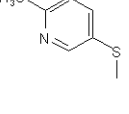
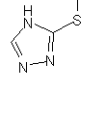
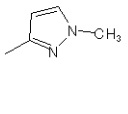
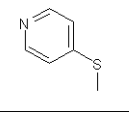
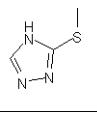
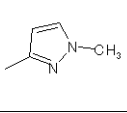
10

20

30

40

【表 1 - 2】

12				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.88 (d, J=1.2 Hz, 3 H) 7.27 - 7.32 (m, 2 H) 7.56 - 7.60 (m, 2 H) 8.32 - 8.47 (m, 2 H) 8.47 (d, J=1.6 Hz, 1 H) 8.72 - 8.80 (br, 1 H) 8.93 (s, 1 H) 10.51 - 10.64 (br, 1 H)	MS (ESI): 484 (M+1), 482 (M-1)
13				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.22 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 4.17 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 5.02 (s, 2 H) 6.69 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.19 - 7.40 (m, 2 H) 7.51 - 7.64 (m, 2 H) 7.75 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.57 - 8.81 (br, 1 H) 10.60 - 10.79 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 501 (M+1), 499 (M-1)
14				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.67 - 3.83 (m, 2 H) 4.09 (t, J=5.6 Hz, 2 H) 4.91 (t, J=5.2 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.22 - 7.37 (m, 2 H) 7.51 - 7.63 (m, 2 H) 7.69 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.64 - 8.80 (br, 1 H) 10.53 - 10.63 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 481 (M+23), 457 (M-1)
15				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.20 (s, 6 H) 2.61 - 2.74 (m, 2 H) 4.02 - 4.26 (m, 2 H) 6.61 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.19 - 7.37 (m, 2 H) 7.52 - 7.62 (m, 2 H) 7.73 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 10.40 - 10.62 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 486 (M+1), 484 (M-1)
16				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.25 (s, 3 H) 3.69 (t, J=5.3 Hz, 2 H) 4.21 (t, J=5.3 Hz, 2 H) 6.62 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.20 - 7.36 (m, 2 H) 7.50 - 7.64 (m, 2 H) 7.70 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.59 - 8.79 (br, 1 H) 10.46 - 10.72 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 473 (M+1), 471 (M-1)
17				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 6.46 (s, 1 H) 7.21 - 7.35 (m, 2 H) 7.50 - 7.66 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.63 - 8.80 (br, 1 H) 10.33 - 10.45 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 443 (M+1), 441 (M-1)
18				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.81 (s, 3 H) 6.61 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.68 - 8.90 (br, 1 H) 10.60 (s, 1 H) 14.55 - 14.70 (br, 1 H)	MS (ESI): 479 (M+1), 477 (M-1)
19				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.50 - 1.75 (m, 2 H) 1.85 - 2.07 (m, 2 H) 3.37 - 3.53 (m, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 3.80 - 3.90 (m, 2 H) 3.91 - 4.06 (m, 1 H) 6.56 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.69 - 8.78 (br, 1 H) 10.43 - 10.54 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 419 (M+1), 417 (M-1)
20				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.72 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 6.61 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 6.94 - 7.19 (m, 3 H) 7.67 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.62 - 8.79 (br, 1 H) 10.41 - 10.60 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 471 (M+1), 469 (M-1)
21				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.75 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 6.60 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 6.95 - 7.05 (m, 1 H) 7.06 - 7.14 (m, 2 H) 7.29 - 7.44 (m, 1 H) 7.67 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.64 - 8.75 (br, 1 H) 10.49 - 10.59 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 441 (M+1), 439 (M-1)
22				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.69 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 6.61 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 6.92 - 7.05 (m, 1 H) 7.06 - 7.17 (m, 1 H) 7.39 - 7.52 (m, 2 H) 7.68 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.57 - 8.91 (br, 1 H) 10.38 - 10.68 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 441 (M+1), 439 (M-1)
23				1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.24 - 3.47 (m, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 6.61 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.82 (dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.50 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.65 - 8.75 (br, 1 H) 10.44 - 10.58 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 426(M+1), 424 (M-1)
24				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.80 (s, 3 H) 6.59 (s, 1 H) 7.51 (d, J=6.1 Hz, 2 H) 7.67 (s, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.57 (d, J=6.1 Hz, 2 H) 8.66 - 8.90 (br, 1 H) 10.63 (s, 1 H)	MS (ESI): 412 (M+1), 410 (M-1)

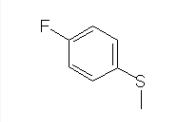
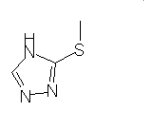
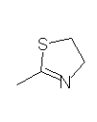
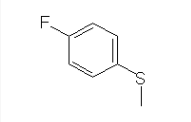
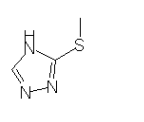
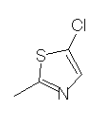
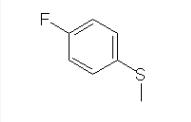
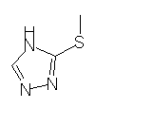
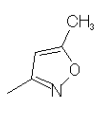
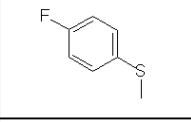
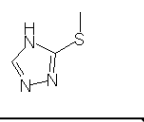
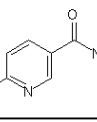
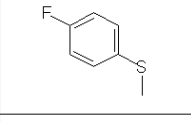
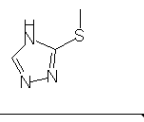
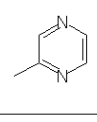
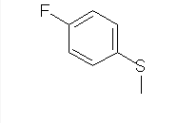
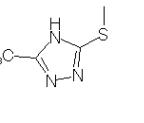
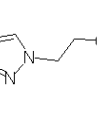
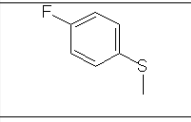
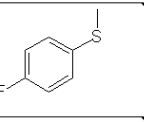
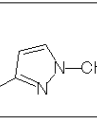
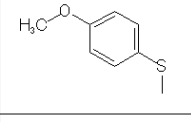
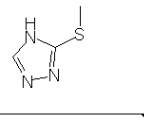
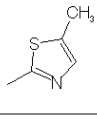
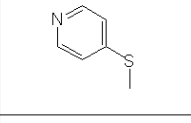
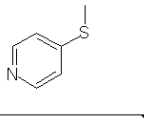
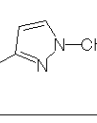
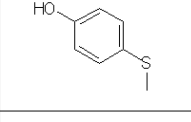
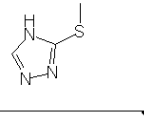
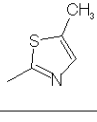
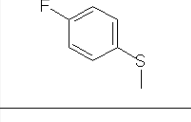
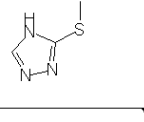
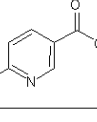
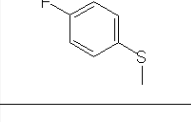
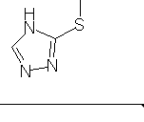
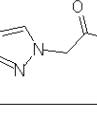
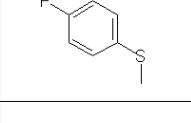
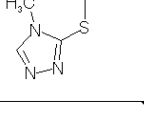
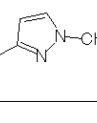
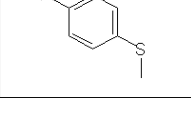
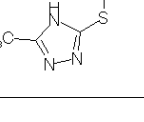
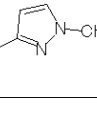
10

20

30

40

【表 1 - 3】

25				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.32 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=7.6 Hz, 2 H) 7.25 (t, J=8.6 Hz, 2 H) 7.52 (dd, J=5.6, 8.6 Hz, 2 H) 8.21 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H)	MS (ESI): 434 (M+1), 432 (M-1)
26				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7.28 (t, J=8.6 Hz, 2 H) 7.57 (dd, J=5.6, 8.3 Hz, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.68 - 8.83 (br, 1 H), 12.60 - 12.80 (br, 1 H), 14.50 - 14.72 (br, 1 H)	MS (ESI): 466 (M+1), 464 (M-1)
27				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.44 (s, 3 H) 6.78 (s, 1 H), 7.31 (dd, J=8.7, 9.0 Hz, 2 H) 7.58 (dd, J=7.8, 8.1 Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.66 - 8.82 (br, 1 H) 11.21 (s, 1 H) 14.55 - 14.70 (br, 1 H)	MS (ESI): 430 (M+1), 428 (M-1)
28				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7.29 (t, J=8.6 Hz, 2 H) 7.53 - 7.60 (m, 3 H) 8.11 (s, 1 H) 8.25 - 8.36 (m, 2 H) 8.45 (s, 1 H) 8.80 (s, 1 H) 8.88 (t, J=1.0 Hz, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 14.62 (s, 1 H)	MS (ESI): 469 (M+1), 467 (M-1)
29				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7.28 - 7.34 (m, 2 H) 7.57 - 7.61 (m, 2 H) 8.46 (s, 1 H) 8.50 - 8.53 (m, 2 H) 8.69 - 8.81 (br, 1 H) 9.44 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 10.60 (s, 1 H), 14.57 - 14.71 (br, 1 H)	MS (ESI): 427 (M+1), 425 (M-1)
30				1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 2.54 (s, 3 H) 3.35 (s, 3 H) 3.74 (t, J=5.0 Hz, 2 H) 4.22 (t, J=5.0 Hz, 2 H) 6.91 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.06 - 7.14 (m, 2 H) 7.41 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.47 - 7.53 (m, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 10.05 (s, 1 H) 11.56 - 11.95 (br, 1 H)	MS (ESI): 487 (M+1), 485 (M-1)
31				1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 3.85 (s, 3 H) 6.88 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.05 - 7.29 (m, 4 H) 7.30 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.48 (dd, J=5.3, 8.3 Hz, 2 H) 7.56 - 7.60 (m, 2 H) 7.94 (d, J=0.7 Hz, 1 H), 9.87 (s, 1 H)	MS (ESI): 456 (M+1)
32				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.42 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 7.01 (d, J=8.9 Hz, 2 H) 7.28 (d, J=1.4 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.9 Hz, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.76 - 8.80 (br, 1 H)	MS (ESI): 458 (M+1), 456 (M-1)
33				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.78 (s, 3 H) 6.59 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=6.6 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=6.1 Hz, 2 H) 7.67 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=6.3 Hz, 2 H) 8.61 (d, J=6.1 Hz, 2 H) 8.69 (s, 1 H) 10.51 - 10.57 (br, 1 H)	MS (ESI): 422 (M+1), 420 (M-1)
34				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.42 (s, 3 H) 6.83 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 7.25-7.35 (m, 3 H) 8.37 (s, 1 H) 8.70-8.76 (br, 1 H)	MS (ESI): 444 (M+1), 442 (M-1)
35				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7.29 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 7.57 (t, J=7.3 Hz, 2 H) 8.29 - 8.39 (m, 2 H) 8.47 (s, 1 H) 8.70 - 8.85 (br, 1 H) 8.90 (s, 1 H) 10.51 (s, 1 H) 14.54 - 14.76 (br, 1 H)	MS (ESI): 470 (M+1), 468 (M-1)
36				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 4.91 (s, 2 H) 6.67 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.21 - 7.37 (m, 2 H) 7.51 - 7.62 (m, 2 H) 7.73 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.69 - 8.83 (br, 1 H) 10.57 - 10.72 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 473 (M+1), 471 (M-1)
37				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.67 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 6.59 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.21 - 7.36 (m, 2 H) 7.49 - 7.62 (m, 2 H) 7.67 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.83 (s, 1 H) 10.19 - 10.47 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 443 (M+1), 441 (M-1)
38				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.42 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 6.61 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.11 - 7.43 (m, 2 H) 7.48 - 7.63 (m, 2 H) 7.68 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 10.25 - 10.67 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 443 (M+1), 441 (M-1)

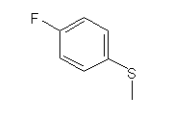
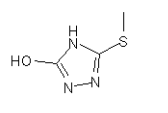
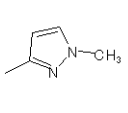
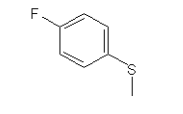
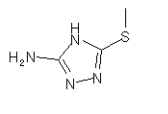
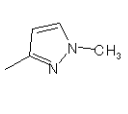
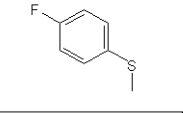
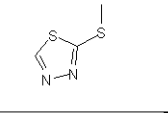
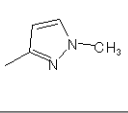
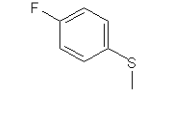
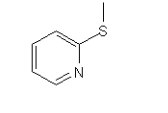
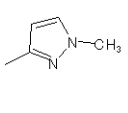
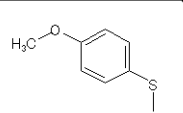
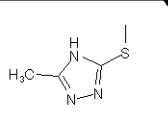
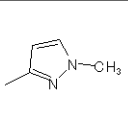
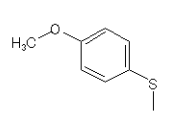
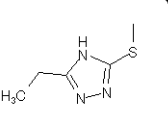
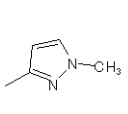
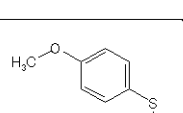
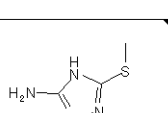
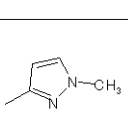
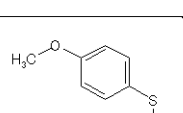
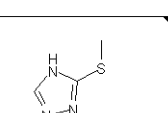
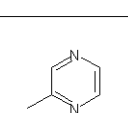
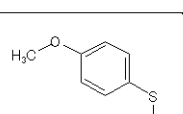
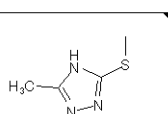
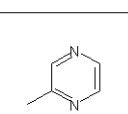
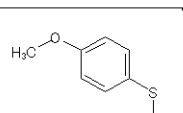
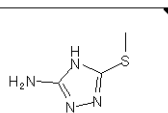
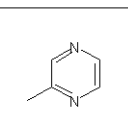
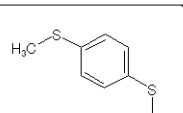
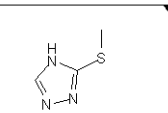
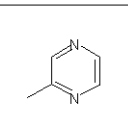
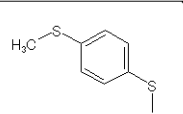
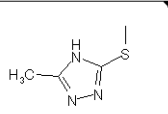
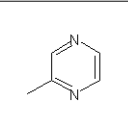
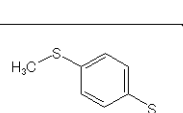
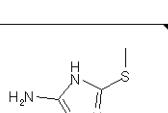
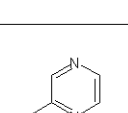
10

20

30

40

【表 1 - 4】

39				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.81 (s, 3 H) 6.62 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.19 - 7.42 (m, 2 H) 7.51 - 7.64 (m, 2 H) 7.69 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.54 (s, 1 H) 10.54 - 10.74 (br, 1 H) 11.88 - 12.03 (br, 1 H) 12.05 - 12.19 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 445 (M+1), 443 (M-1)
40				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.80 (s, 3 H) 6.18 - 6.43 (br, 2 H) 6.61 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.19 - 7.38 (m, 2 H) 7.49 - 7.64 (m, 2 H) 7.68 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 10.59 - 10.75 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 444 (M+1), 442 (M-1)
41				1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.80 (s, 3 H) 6.62 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.32 (t, J=8.9 Hz, 2 H) 7.58 - 7.63 (m, 2 H) 7.68 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.76 (s, 1 H) 9.74 (s, 1 H) 10.64 - 10.70 (br, 1 H)	MS (ESI): 446 (M+1), 444 (M-1)
42				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.79 (s, 3 H) 6.61 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.24 - 7.38 (m, 3 H) 7.51 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 2 H) 7.67 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.73 - 7.85 (m, 1 H) 8.42 - 8.52 (m, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 10.47 - 10.56 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 439 (M+1), 437 (M-1)
43				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.41 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 6.61 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.67 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 10.44 - 10.49 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 455 (M+1), 453 (M-1)
44				1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 1.36 (t, J=7.6 Hz, 3 H) 2.87 (q, J=7.6 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 6.90 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 6.94 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.30 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 9.91 - 10.05 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 469 (M+1), 467 (M-1)
45				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.80 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 6.27 - 6.32 (br, 2 H) 6.61 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.67 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 10.63 - 10.67 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 456 (M+1), 454 (M-1)
46				1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 3.85 (s, 3 H) 6.96 (d, J=8.9 Hz, 2 H) 7.45 (d, J=8.9 Hz, 2 H) 8.33 - 8.43 (m, 4 H) 9.78 (s, 1 H) 10.05 - 10.15 (br, 1 H)	MS (ESI): 439 (M+1), 437 (M-1)
47				1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.42 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 7.01 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.44 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 8.45 (s, 1 H) 8.49 - 8.52 (m, 2 H) 9.42 - 9.47 (br, 1 H)	MS (ESI): 453 (M+1), 451 (M-1)
48				1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.80 (s, 3 H) 6.31 (s, 2 H) 7.01 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.44 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 8.46 - 8.52 (m, 3 H) 9.44 (s, 1 H) 10.65 - 10.85 (br, 1 H) 12.40 - 12.60 (br, 1 H)	MS (ESI): 454 (M+1), 452 (M-1)
49				1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.49 (s, 3 H) 7.29 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.43 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 8.48 - 8.50 (m, 2 H) 8.68 - 8.83 (br, 1 H) 9.41 (d, J=1.3 Hz, 1 H) 10.57 (s, 1 H) 14.53 - 14.71 (br, 1 H)	MS (ESI): 455 (M+1), 453 (M-1)
50				1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 2.51 (s, 3 H) 2.59 (s, 3 H) 7.26 - 7.29 (m, 2 H) 7.42 - 7.45 (m, 2 H) 8.31 - 8.33 (m, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.42 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 9.77 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 10.04 - 10.08 (br, 1 H) 10.79 - 10.91 (br, 1 H)	MS (ESI): 469 (M+1), 467 (M-1)
51				1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.49 (s, 3 H) 6.29 (s, 2 H) 7.29 (d, J=7.9 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.46 (s, 1 H) 8.48 - 8.50 (m, 2 H) 9.42 (s, 1 H) 10.64 - 10.86 (br, 1 H) 12.37 - 12.62 (br, 1 H)	MS (ESI): 470 (M+1), 468 (M-1)

10

20

30

40

【表 1 - 5】

52				1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.42 (s, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 6.59 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=7.9 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 10.54 (s, 1 H) 14.15 - 14.23 (br, 1 H)	MS (ESI): 503 (M+1), 501 (M-1)
53				1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.27 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 6.33 (s, 2 H) 6.60 (s, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 7.77 (d, J=7.3 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 8.42 (s, 1 H) 10.73 (s, 1 H) 12.51 (s, 1 H)	MS (ESI): 504 (M+1), 502 (M-1)
54				1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 1.45 (d, J=6.5 Hz, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 3.60 (dd, J=4.1, 10.2 Hz, 1 H) 3.77 (dd, J=7.0, 10.2 Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 5.54 - 5.59 (m, 1 H) 6.84 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.52 - 7.55 (m, 2 H) 7.90 - 7.92 (m, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 9.77 (s, 1 H)	MS (ESI): 478 (M+1), 476 (M-1)
55				1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.44 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 6.59 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=6.1 Hz, 2 H) 7.67 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.57 (d, J=6.1 Hz, 2 H) 10.55 - 10.63 (br, 1 H)	MS (ESI): 426 (M+1), 424 (M-1)
56				1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.80 (s, 3 H) 6.25 - 6.45 (br, 2 H) 6.59 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=5.1 Hz, 2 H) 7.67 (s, 1 H) 8.47 (d, J=1.0 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=5.1 Hz, 2 H) 10.66 - 10.90 (br, 1 H)	MS (ESI): 427 (M+1), 425 (M-1)
57				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.77 (s, 3 H) 6.58 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=6.5 Hz, 4 H) 7.64 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.60 - 8.76 (br, 1 H) 11.01-11.05 (br, 1H)	MS (ESI): 413 (M+1), 411 (M-1)
58				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.79 (s, 3 H) 6.59 (d, 2.5 Hz, 1 H) 7.16 - 7.22 (m, 2 H) 7.64 - 7.69 (m, 3 H) 8.48 (s, 1 H) 8.52 - 8.75 (br, 1 H) 10.28 - 10.43 (br, 1 H) 10.76 (s, 1 H) 14.32 - 14.50 (br, 1 H)	MS (ESI): 412 (M+1), 410 (M-1)
59				1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 2.85 (d, J=6.5 Hz, 3 H) 5.46 (s, 2 H) 6.96 (dd, J=1.6, 9.4 Hz, 1 H) 7.09 - 7.32 (m, 4 H) 7.48 - 7.53 (m, 2 H) 7.81 (dd, J=1.6, 4.1 Hz, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 10.69 - 10.81 (br, 1 H)	MS (ESI): 455 (M+1), 453 (M-1)
60				1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 3.87 (s, 3 H) 5.45 (s, 2 H) 6.92 - 6.98 (m, 2 H) 7.08 - 7.15 (m, 2 H) 7.20 - 7.32 (m, 2 H) 7.48 - 7.54 (m, 2 H) 7.80 (dd, J=1.6, 3.9 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 10.08 (s, 1 H)	MS (ESI): 438 (M+1), 436 (M-1)
61				1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ ppm 3.87 (s, 3 H) 5.47 (s, 2 H) 6.91 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.09 - 7.15 (m, 2 H) 7.33 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 7.47 - 7.52 (m, 2 H) 7.98 (s, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 9.99 (s, 1 H)	MS (ESI): 411 (M+1), 409 (M-1)
62				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 3.32 (s, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 7.01 (d, J=9.5 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.46 (dd, J=9.5, 3.8 Hz, 1 H) 7.54-7.64 (br, 1 H) 7.96 (d, J=3.8 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H)	MS (ESI): 344 (M+1), 342 (M-1)
63				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 3.78 (s, 3 H) 6.55 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.75 - 7.83 (br, 2 H) 8.39 (s, 1 H) 8.47 - 8.61 (br, 1 H) 9.87 - 10.18 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 318 (M+1), 316 (M-1)
64				1H NMR (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.67 - 1.72 (m, 2 H) 1.90 - 1.97 (m, 2 H) 2.07 - 2.20 (m, 2 H) 2.13 (s, 3 H) 2.49 - 2.54 (m, 2 H) 3.75 (d, J=0.7 Hz, 3 H) 5.03 - 5.05 (m, 1 H) 6.53 (q, J=1.0 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=1.3 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=1.0 Hz, 1 H) 8.59 (d, J=1.0 Hz, 1 H) 10.73 (s, 1 H)	MS (ESI): 416 (M+1), 414 (M-1)

10

20

30

40

【表 1 - 6】

65				1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.64 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 6.61 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.59 - 7.72 (m, 2 H) 8.21 (dd, J=8.0, 2.6 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.66 - 8.81 (m, 2 H) 10.51 - 10.64 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 426(M+1), 424 (M-1)
66				1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.81 (d, J= 1.0 Hz, 3 H) 6.61 (t, J=2.0 Hz, 1H) 7.20 - 7.25 (m, 2 H) 7.48 - 7.52 (m, 2 H) 7.67 (s, 1 H) 7.80 - 7.83 (m, 2H) 10.49 - 10.64 (br, 1 H)	MS (ESI): 429 (M+1), 427 (M-1)
67				1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 6.61 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 7.12 - 7.36 (m, 2 H) 7.43 - 7.58 (m, 2 H) 7.58 - 7.70 (m, 1 H) 7.80 - 7.95 (m, 1 H) 10.31 - 10.81 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 443 (M+1), 441 (M-1)
68				1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.77 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 6.61 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 6.91 - 7.01 (m, 2 H) 7.37 (d, J=8.9 Hz, 2 H) 7.67 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.81 (s, 2 H) 10.44 - 10.63 (br, 1 H)	MS (ESI/APCI Dual): 441 (M+1), 439 (M-1)

10

本発明化合物の G K 活性化作用を評価するには、例えば、試験例に記載した方法など、公知の手法に従って行なうことができる。

【 0 0 4 4 】

本発明化合物の G K 活性化作用を、以下の試験例に記載した方法を用いて測定した。

【 0 0 4 5 】

20

(試験例 1.) - G K 活性化試験 -

試験化合物の G K 活性化試験は、Irwin A. Roseらの方法 (J. Biol. Chem. 1964 Jan; 239: 12-7) を一部改変して実施した。

本アッセイで使用する酵素源ヒト肝臓型 G K は、アミノ末端に GST (Glutathione S-transferase) を付加した融合タンパク質として大腸菌に発現させ、Glutathione Sepharose 4B (アマシャムバイオサイエンス社) を用いて精製した。

試験は平底の 96 ウェルプレート (住友ベークライト社) を用いて行った。プレートの各ウェルに試験化合物のジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液ならびに、コントロールとして DMSO を、DMSO 終濃度 1% になるように添加した。さらに、それぞれ終濃度、25 mM HEPES - KOH (pH = 7.1)、25 mM KCl、2 mM MgCl₂、2 mM ATP、4 mM ¹⁴C 標識グルコース (アマシャムファルマシア)、1 mM DTT (ジチオスレイトール) を添加した。最後に、ヒト肝臓型 G K をウェルあたり 0.24 マイクログラムになるように添加して、反応開始した。反応は室温で行った。

30

20 分後、25 mM HEPES - KOH (pH = 7.1) で懸濁した AG1-X4 樹脂 (BioRad 社) を添加し、反応生成物である標識グルコース 6 リン酸を結合させた。全量をマルチスクリーンプレート (ミリポア社) に移して、水で樹脂を洗浄した。その後、0.5 M NaCl 溶液で、樹脂と結合した標識グルコース 6 リン酸を溶出した。溶出した標識グルコース 6 リン酸の標識活性を測定することで、G K 活性の指標とした。

DMSO のみを添加したウェル (対照群) の G K 活性を 100% として、試験化合物によって最大に活性化された G K 活性を最大活性化能 Emax 値として表記した。さらに、最大活性化能の 50% を活性化するのに必要な試験化合物濃度を EC₅₀ 値として表記した。

40

結果を以下の表 2 に示す。

【 0 0 4 6 】

【表 2】

化合物番号	E _{max} %	EC ₅₀ nM
2	1267	104
5	1246	171
24	1130	110
25	1302	365
29	1280	89.5
30	1256	397
35	1358	72.4
38	1317	117
41	1416	311
46	1204	59.4
51	1083	131
52	883	128

10

【 0 0 4 7 】

(試験例 2.) - 血糖低下作用 -

本発明化合物の血糖低下作用を、SDラットを用いて検討した。

自由摂食で飼育した 8 週齢の SD ラットの尾静脈から血液を採取した。遠心分離によって得た血漿を用いて、グルコース C I I テストワコーにより血糖値の測定を行い、各群間での血糖値の平均値に差がないように、6 匹ずつ群分けを行った。薬物投与群のラットには、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した化合物を経口投与し、一方、対照群には 0.5%メチルセルロース水溶液を経口投与した。投与後 30 分、60 分、120 分、240 分、360 分、480 分に、それぞれのラットの尾静脈から血液を採取し、遠心分離によって血漿を回収し、グルコース C I I テストワコーを用いて血糖値を、また、超高感度ラットインスリン測定キット(森永生化学研究所)を用いて、血漿中インスリン濃度を測定した。各時間での血糖値から、血糖推移をグラフ化した。

20

0.5%メチルセルロース投与群の血糖値を 100%として、化合物番号 2 の化合物の投与による SD ラットの血糖値は、3 mg / kg 投与では、1 時間値で 59%、2 時間値で 71%、4 時間値で 76%であり、10 mg / kg 投与においては、1 時間値で 53%、2 時間値で 68%、4 時間値で 75%であった。

30

本発明化合物の製剤例を以下に示す。

製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式(1)で表される化合物	10mg
	乳糖	700mg
	コーンスターチ	274mg
	HPC-L	16mg
		1000mg

40

式(1)で表される化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液を添加し、練合、造粒(押し出し造粒 孔径 0.5 ~ 1 mm)した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい(12 / 60 メッシュ)で篩過し顆粒剤を得る。

製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分	式(1)で表される化合物	10mg
	乳糖	79mg
	コーンスターチ	10mg

50

ステアリン酸マグネシウム	1mg
	100mg

式(1)で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムをV型混合機にて混合する。10倍散100mgを5号硬ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式(1)で表される化合物	15mg	
	乳糖	90mg	
	コーンスターチ	42mg	10
	HPC-L	3mg	
		150mg	

式(1)で表される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末に低粘度ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L)水溶液を添加し、練合、造粒した後、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい(12/60メッシュ)で篩過し整粒し、その150mgを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式(1)で表される化合物	10mg	20
	乳糖	90mg	
	微結晶セルロース	30mg	
	ステアリン酸マグネシウム	5mg	
	CMC-Na	15mg	
		150mg	

式(1)で表される化合物と乳糖と微結晶セルロース、CMC-Na(カルボキシメチルセルロースナトリウム塩)を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウムを添加し、製剤用混合末を得る。本混合末を直打し150mgの錠剤を得る。

製剤例5

静脈用製剤は次のように製造する。

式(1)で表される化合物	100mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

【産業上の利用可能性】

【0048】

本発明化合物は、優れたGK活性化作用を有し、糖尿病治療だけでなく、肥満治療、高脂血症などの糖尿病関連疾患、又は網膜症、腎症、動脈硬化などの糖尿病性慢性合併症の治療及び予防薬を提供することができる。

10

20

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/061355

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D403/12(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D401/12-C07D417/14 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY/CaPlus/BIOSIS/MEDLINE (STN), WPI		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2005/079802 A1 (MERCK & CO., INC.), 01 September, 2005 (01.09.05), Claims; example 26 & JP 2007-524682 A & US 2007/0149547 A1 & EP 1715867 A1 & CN 1933838 A	1,17-19 2-16
A	WO 2004/081001 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 September, 2004 (23.09.04), & US 2006/0258701 A1 & EP 1598349 A1 & KR 10-2005-0101208 A & CN 1747951 A	1-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 July, 2008 (15.07.08)		Date of mailing of the international search report 29 July, 2008 (29.07.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/061355

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D417/14(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 8 / 0 6 1 3 5 5									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D403/12(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D401/12 - C07D417/14											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2008年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2008年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2008年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2008年	日本国実用新案登録公報	1996-2008年	日本国登録実用新案公報	1994-2008年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2008年										
日本国実用新案登録公報	1996-2008年										
日本国登録実用新案公報	1994-2008年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY/CAplus/BIOSIS/MEDLINE(STN), WPI											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
X	WO 2005/079802 A1 (MERCK & CO., INC.) 2005.09.01, 特許請求の範囲、実施例 2 6	1, 17-19									
A	& JP 2007-524682 A & US 2007/0149547 A1 & EP 1715867 A1 & CN 1933838 A	2-16									
A	WO 2004/081001 A1 (萬有製薬株式会社) 2004.09.23, & US 2006/0258701 A1 & EP 1598349 A1 & KR 10-2005-0101208 A & CN 1747951 A	1-19									
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。											
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献									
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの									
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの									
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの									
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献									
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願											
国際調査を完了した日 15.07.2008		国際調査報告の発送日 29.07.2008									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 大宅 郁治	4 P 8829								
		電話番号 03-3581-1101	内線 3492								

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100122655

弁理士 浅野 裕一郎

(74) 代理人 100149799

弁理士 上村 陽一郎

(72) 発明者 梅宮 広樹

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 綿谷 憲吾

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 河口 尚則

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 川部 憲一

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 岡田 匠

千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内

(72) 発明者 笹子 滋正

千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内

(72) 発明者 齊藤 憲子

千葉県船橋市坪井町 7 2 2 番地 1 日産化学工業株式会社 物質科学研究所内

F ターム (参考) 4C063 AA03 AA05 BB08 BB09 BB10 CC41 CC51 CC62 CC78 DD34

EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC48 BC60 BC67 BC82 GA02 GA04 GA07

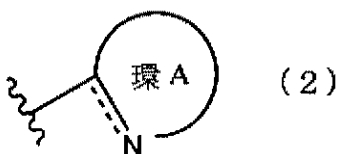
GA08 GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA40 ZA42 ZA45 ZA70

ZC19 ZC33 ZC35

【要約の続き】

基、フェニル基、又は C₁ - 9 ヘテロアリアル基等を示し、

Ar は、式 (2)



で示される単環系又は縮合多環系 C_{1-9} ヘテロアリアル基、又は C_{2-9} ヘテロシクリル基を示し、

Yは - S -、- O -、又は - NH - を示し、

Zは - S -、- O -、又は - CH₂ - を示す。))

で表されるピラジンアミド化合物、該化合物の互変異性体、立体異性体、若しくはその薬学的に許容される塩又はそれらの溶媒和物は、優れたGK活性化作用を有し医薬品として有用である。

(注) この公表は、国際事務局 (WIPO) により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願 (日本語実用新案登録出願) の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項 (実用新案法第48条の13第2項) により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。