

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-512280

(P2013-512280A)

(43) 公表日 平成25年4月11日(2013.4.11)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/14 (2006.01)	C07D 487/14 C S P	4C050
A61K 31/4985 (2006.01)	A61K 31/4985	4C072
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	4C084
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 1 1 1	4C086
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4H045
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 672 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号 特願2012-542161 (P2012-542161)
 (86) (22) 出願日 平成22年12月1日 (2010. 12. 1)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年7月27日 (2012. 7. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/058572
 (87) 国際公開番号 W02011/068881
 (87) 国際公開日 平成23年6月9日 (2011. 6. 9)
 (31) 優先権主張番号 61/265, 563
 (32) 優先日 平成21年12月1日 (2009. 12. 1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/364, 116
 (32) 優先日 平成22年7月14日 (2010. 7. 14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

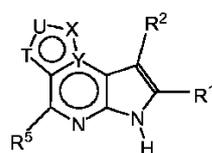
(71) 出願人 391008788
 アボット・ラボラトリーズ
 ABBOTT LABORATORIES
 アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット
 パーク アボット パーク ロード 10
 0
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 ウィンヤート, ニール
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01
 522、ジェフアーソン、スターリング・
 ロード・406

最終頁に続く

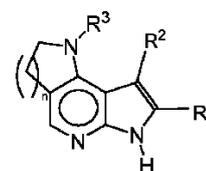
(54) 【発明の名称】 新規な三環式化合物

(57) 【要約】

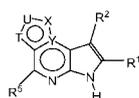
本発明は、式(I)および式(II)の化合物、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、生物活性代謝産物、立体異性体および異性体(式中、可変要素は本明細書で定義される)を提供する。本発明の化合物は、免疫学的および腫瘍学的状態を治療するために有用である。



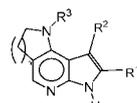
Formula (I)



Formula (II)



式 (I)



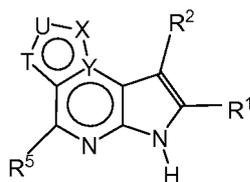
式 (II)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



式 (I)

10

の化合物、該化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、生物活性代謝産物、立体異性体および異性体（式中、

TはNであり、UはNであり、XはCR³でありならびにYはNであり；または

TはCR⁶であり、UはNであり、XはCR³でありならびにYはNであり；または

TはNであり、UはCR⁴であり、XはCR³でありならびにYはNであり；または

TはCR⁶であり、UはCR⁴であり、XはCR³でありならびにYはNであり；また

は

TはCR⁶であり、UはNであり、XはNR³でありならびにYはCであり；または

TはOであり、UはNであり、XはCR³でありならびにYはCであり；または

TはNR⁶であり、UはNであり、XはCR³でありならびにYはCであり；または

TはCR⁶であり、UはCR⁴であり、XはNR³でありならびにYはCであり；また

は

TはSであり、UはNであり、XはCR³でありならびにYはCであり；または

TはNであり、UはCR⁴であり、XはNR³でありならびにYはCであり；または

TはNであり、UはNであり、XはNR³でありならびにYはCであり；

R¹、R²、およびR⁵は、それぞれ独立して、水素、重水素、-N(R^a)(R^b)、ハロゲン、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-NO₂、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)(R^b)、-C(O)R^a、-C(OH)R^aR^b、-N(R^a)S(O)₂-R^b、-S(O)₂N(R^a)(R^b)、-CF₃、-OCF₃、場合によって置換された(C₁-C₆)アルキル、場合によって置換された(C₂-C₆)アルケニル、場合によって置換された(C₂-C₆)アルキニル、場合によって置換された(C₃-C₁₀)シクロアルキル、場合によって置換された(C₁-C₁₀)ヘテロアリール、場合によって置換された(C₁-C₁₀)ヘテロシクリル、もしくは場合によって置換された(C₆-C₁₀)アリールであり；

ここで、-N(R^a)(R^b)を有する部分において、窒素、R^aおよびR^bは、-N(R^a)(R^b)が、窒素によって連結された場合によって置換された(C₂-C₁₀)ヘテロシクリルまたは場合によって置換された(C₁-C₁₀)ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

R³は、水素、場合によって置換された架橋(C₅-C₁₂)シクロアルキル、場合によって置換された架橋(C₂-C₁₀)ヘテロシクリル、場合によって置換された(C₁-C₈)アルキル、場合によって置換された(C₃-C₁₀)シクロアルキル、場合によって置換された(C₃-C₈)シクロアルケニル、場合によって置換された(C₆-C₁₀)アリール、場合によって置換された(C₁-C₁₀)ヘテロアリール、場合によって置換された(C₂-C₁₀)ヘテロシクリルであり；または

R³は、-A-D-E-Gであり、ここで、

Aは、結合、-C(O)-、場合によって置換された(C₁-C₆)アルキレン、場合によって置換された(C₂-C₆)アルケニレン、場合によって置換された(C₂-C₆)アルキニレン、場合によって置換された(C₃-C₁₂)シクロアルキレン、場合によ

20

30

40

50

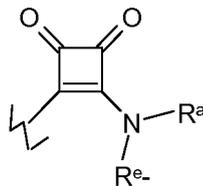
って置換された ($C_2 - C_6$) ヘテロシクリレン、 $-C(O)N(R^a) - R^e -$ 、 $-N(R^a)C(O) - R^e -$ 、 $-O - R^e -$ 、 $-N(R^a) - R^e -$ 、 $-S - R^e -$ 、 $S(O)_2 - R^e -$ 、 $-S(O)R^e -$ 、 $-C(O - R^a)(R^b) - R^e -$ 、 $-S(O)_2N(R^a) - R^e -$ 、 $-N(R^a)S(O)_2 - R^e -$ もしくは $-N(R^a)C(O)N(R^b) - R^e -$ であり；

Dは、場合によって置換された ($C_1 - C_8$) アルキレン、場合によって置換された架橋 ($C_5 - C_{12}$) シクロアルキレン、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキレン、場合によって置換された架橋 ($C_5 - C_{10}$) シクロアルケニレン、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルケニレン、場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリーレン、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリーレン、場合によって置換された架橋 ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリレンもしくは場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリレンであり；

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

Eは、

【化2】



であり；

ここで、すべての場合に、Eは、Dにおける炭素または窒素原子に連結されており；

Gは、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)N(R^a)$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O - R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、場合によって置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) アルケニル、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) アルキニル、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリル、場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリールであり；

ここで、 $-N(R^a)(R^b)$ を有する部分において、窒素、 R^a および R^b は、 $-N(R^a)(R^b)$ が、窒素によって連結された場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリルもしくは場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

R^4 および R^6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、重水素、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 CN 、場合によって置換された架橋 ($C_5 - C_{12}$) シクロアルキル基、場合によって置換された架橋 ($C_2 - C_1$

10

20

30

40

50

0) ヘテロシクリル基、場合によって置換された ($C_1 - C_8$) アルキル、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、場合によって置換された ($C_3 - C_8$) シクロアルケニル、場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリール、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリルもしくは - J - L - M - Q であり；

ここで：

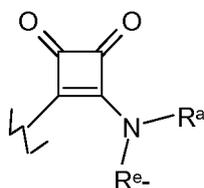
J は、結合、- C (O) -、場合によって置換された ($C_1 - C_6$) アルキレン、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) アルケニレン、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) アルキニレン、場合によって置換された ($C_3 - C_{12}$) シクロアルキレン、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) ヘテロシクリレン、- C (O) N (R^a) - R^e -、- N (R^a) C (O) - R^e -、- O - R^e -、- N (R^a) - R^e -、- S - R^e -、- S (O)₂ - R^e -、- S (O) R^e -、- C (O - R^a) (R^b) - R^e -、- S (O)₂ N (R^a) - R^e -、- N (R^a) S (O)₂ - R^e - もしくは - N (R^a) C (O) N (R^b) - R^e - であり；

L は、結合、場合によって置換された ($C_1 - C_8$) アルキレン、場合によって置換された架橋 ($C_5 - C_{12}$) シクロアルキレン、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキレン、場合によって置換された架橋 ($C_5 - C_{10}$) シクロアルケニレン、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルケニレン、場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリーレン、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリーレン、場合によって置換された架橋 ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリレンもしくは場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリレンであり；

M は、結合、- R^e -、- R^e - C (O) - R^e -、- R^e - C (O) C (O) - R^e -、- R^e - C (O) O - R^e -、- R^e - O C (O) - R^e -、- R^e - C (O) C (O) N (R^a) - R^e -、- R^e - N (R^a) - C (O) C (O) - R^e -、- R^e - O - R^e -、- R^e - S (O)₂ - R^e -、- R^e - S (O) - R^e -、- R^e - S - R^e -、- R^e - N (R^a) - R^e -、- R^e - N (R^a) C (O) - R^e -、- R^e - C (O) N (R^a) R^e -、- R^e - O C (O) N (R^a) - R^e -、- R^e - N (R^a) C (O) O R^e -、- R^e - N (R^a) C (O) N (R^b) - R^e -、- R^e - N (R^a) S (O)₂ - R^e - もしくは - R^e - S (O)₂ N (R^a) - R^e - であり；または

M は、

【化 3】



であり；

ここで、すべての場合に、M は、L における炭素もしくは窒素原子に連結されており；

Q は、水素、重水素、- N (R^a) (R^b)、ハロゲン、- O R^a、- S R^a、- S (O) R^a、- S (O)₂ R^a、- N O₂、- C (O) O R^a、- C N、- C (O) N (R^a) (R^b)、- N (R^a) C (O) R^b、- N (R^a) C (O) O R^b、- N (R^a) C (O) N (R^b)₂、- C (O - R^a) (R^b)₂、- C (O) R^a、- C F₃、- O C F₃、- N (R^a) S (O)₂ R^b、- S (O)₂ N (R^a) (R^b)、- S (O)₂ N (R^a) C (O) R^b、場合によって置換された - ($C_1 - C_6$) アルキル、場合によって置換された - ($C_2 - C_6$) アルケニル、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) アルキニル、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、場合によって置換された - ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリル、場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリールであり；

ここで、- N (R^a) (R^b) を有する部分において、窒素、R^a および R^b は、- N

(R^a) (R^b) が、窒素によって連結された場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリルまたは場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく;

R^a および R^b は、それぞれ独立して、水素、重水素、CN、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) アルキル、場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) アルケニル、場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) アルキニル、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) アルキル - O - ($C_1 - C_{10}$) アルキル、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリール、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリル、場合によって置換された - ($C_1 - C_6$) アルキレン - ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、場合によって置換された - ($C_1 - C_6$) アルキレン - ($C_6 - C_{10}$) アリール、場合によって置換された - ($C_1 - C_6$) アルキレン - ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、もしくは場合によって置換された - ($C_1 - C_6$) アルキレン - ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリルであり; ならびに

10

それぞれの出現について R^e は、独立して、結合、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) アルキレン、場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) アルケニレン、場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) アルキニレン、場合によって置換された - ($C_1 - C_{10}$) アルキレン - O - ($C_1 - C_{10}$) アルキレン基、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキレン、場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリーレン、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリーレン、もしくは場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリレンであり;

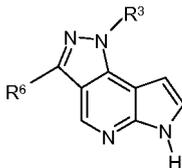
20

但し、TがNであり、NがCR⁴であり、XがNR³でありならびにYがCである場合、R⁴はOHではなく;

但し、TがNであり、UがCR⁴であり、XがNR³でありならびにYがCである場合、R¹はHであり;

但し、前記化合物が、

【化4】

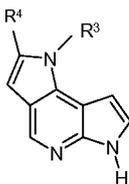


30

である場合、 R^3 は、上記のとおりに定義されておりならびに R^6 は、窒素原子または酸素原子によってピラゾール環に連結されておらず、ならびに

但し、前記化合物が、

【化5】



40

である場合、 R^3 が、H、CH₃、または -C(O)OHである場合、 R^4 は、H、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)NH- 場合によって置換されたフェニル、-NHCO(O)- 場合によって置換されたフェニルまたは -S(O)₂-フェニルでない。)

【請求項2】

R^3 が、-A-D-E-Gであり、ならびに

Aが、結合、場合によって置換された ($C_1 - C_6$) アルキレン、場合によって置換された ($C_3 - C_{12}$) シクロアルキレンまたは場合によって置換された ($C_2 - C_6$) ヘテロシクリレンである、

請求項1の化合物。

50

【請求項 3】

R³ が、-A-D-E-Gであり、ならびにDが、場合によって置換された(C₁-C₈)アルキレン、場合によって置換された(C₃-C₁₀)シクロアルキレン、場合によって置換された架橋(C₅-C₁₀)シクロアルケニレン、場合によって置換された(C₃-C₁₀)架橋ヘテロシクリレンまたは場合によって置換された(C₂-C₁₀)ヘテロシクリレンである、請求項1の化合物。

【請求項 4】

Dが、場合によって置換された(C₁-C₆)アルキレン、場合によって置換された(C₃-C₆)シクロアルキレン、場合によって置換されたビスクロ[2.2.2]オクタニ-1-イル、場合によって置換された2,5-ジアザビスクロ[2.2.1]ヘプタン、場合によって置換された2,6-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン、場合によって置換されたオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール、場合によって置換されたオクタヒドロピロロ[3,2-b]ピリジン、場合によって置換された1,4-ジアゼパン、場合によって置換されたクバン、場合によって置換された1,4-ジオキサソ-スピロ[4.4]ノナン、場合によって置換された2,5-ジアザスピロ[3,5]ノナン、場合によって置換されたピペリジン、場合によって置換されたピペラジン、場合によって置換されたピロリジン、場合によって置換されたテトラヒドロフランまたは場合によって置換されたテトラヒドロピランである、請求項3の化合物。

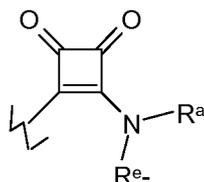
10

【請求項 5】

R³ が、-A-D-E-Gであり、ならびにEが、結合、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-S(O)₂-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、=N-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)O-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-C(O)N(R^a)R^e-、-R^e-N(R^a)S(O)₂-R^e-、-R^e-S(O)₂N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)S(O)₂N(R^a)-R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-OC(O)-R^e ; または

20

【化 6】



30

であり ;

ここで、

それぞれの出現についてR^aは、独立して、水素、CN、場合によって置換された(C₁-C₁₀)アルキルまたは場合によって置換された-(C₁-C₆)アルキレン-(C₃-C₁₀)シクロアルキルであり、ならびに

それぞれの出現についてR^eは、独立して、結合、場合によって置換された(C₁-C₁₀)アルキレン、場合によって置換された(C₃-C₁₀)シクロアルキレン、場合によって置換された(C₆-C₁₀)アリーレン、場合によって置換された(C₁-C₁₀)ヘテロアリーレン、または場合によって置換された(C₁-C₁₀)ヘテロシクリレンである、請求項1の化合物。

40

【請求項 6】

R³ が、-A-D-E-Gであり、ならびにGが、水素、重水素、-N(R^a)(R^b)、ハロゲン、-OR^a、-S(O)₂R^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-CF₃、-S(O)₂N(R^a)(R^b)、場合によって置換された-(C₁-C₆)アルキル、場合によって置換された-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、場合によって置換された-(C₁-C₁₀)ヘテロアリール、場合によって置換された-(C₁-C₁₀)ヘテロシクリル、または場合によって置換された-(C₆

50

- C₁₀) アリールであり;

ここで、-N(R^a)(R^b)を有する部分において、窒素、R^aおよびR^bは、-N(R^a)(R^b)が、窒素によって連結された場合によって置換された(C₂-C₁₀)ヘテロシクリルまたは場合によって置換された(C₁-C₁₀)ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく;

R^aは、独立して、水素、CN、場合によって置換された(C₁-C₁₀)アルキル、場合によって置換された(C₃-C₁₀)シクロアルキル、または場合によって置換された(C₆-C₁₀)アリールである、請求項1の化合物。

【請求項7】

Gが、水素、重水素、-N(R^a)(R^b)、ハロゲン、-OR^a、-S(O)₂R^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-CF₃、-S(O)₂N(R^a)(R^b)、場合によって置換された-(C₁-C₄)アルキル、場合によって置換された-(C₃-C₆)シクロアルキル、場合によって置換されたアゼパニル、場合によって置換されたアゼチジニル、場合によって置換されたベンゾ[d]イソオキサゾリル、場合によって置換された4,5-ジヒドロイソオキサゾリル、場合によって置換されたイソチアゾリジニル、場合によって置換されたイソチアゾリル、場合によって置換されたイソオキサゾリル、場合によって置換されたモルホリニル、場合によって置換されたオキサジアゾリル、場合によって置換されたオキサゾリル、場合によって置換されたオキセタニル、場合によって置換されたフェニル、場合によって置換されたピペラジニル、場合によって置換されたピペリジニル、場合によって置換されたピラジニル、場合によって置換されたピラゾリル、場合によって置換されたピリダジニル、場合によって置換されたピリジニル、場合によって置換されたピリミジニル、場合によって置換されたピロリジニル、場合によって置換されたピロリル、場合によって置換されたテトラヒドロフランニル、場合によって置換されたテトラヒドロピラニル、場合によって置換されたテトラヒドロチオピラニル、場合によって置換されたチエニル、場合によって置換されたチオモルホリニル、場合によって置換された1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、場合によって置換されたチアゾリルまたは場合によって置換されたトリアゾリルである、請求項6の化合物。

【請求項8】

R³が、水素、場合によって置換された(C₁-C₈)アルキル、場合によって置換された(C₃-C₁₀)シクロアルキル、または場合によって置換された(C₂-C₁₀)ヘテロシクリルである、請求項1の化合物。

【請求項9】

R⁶が、-J-L-M-Qであり、ならびにJが、結合、場合によって置換された(C₁-C₆)アルキレン、または場合によって置換された(C₂-C₆)アルケニレンである、請求項1の化合物。

【請求項10】

R⁶が、-J-L-M-Qであり、ならびにLが、結合、または場合によって置換された(C₁-C₈)アルキレンである、請求項1の化合物。

【請求項11】

R⁶が、-J-L-M-Qであり、ならびにMが、結合、-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、-R^e-O-R^e-、-R^e-S(O)₂-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、R^e-S-R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)N(R^a)R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)S(O)₂-R^e-、または-R^e-S(O)₂N(R^a)-R^e-であり;ここで、すべての場合に、Mは、Lにおける炭素または窒素原子に連結されている、請求項1の化合物。

【請求項12】

R⁶が、-J-L-M-Qであり、ならびにQが、水素、重水素、-N(R^a)(R^b)、ハロゲン、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-NO₂、-

10

20

30

40

50

C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、
 -N(R^a)C(O)OR^b、-N(R^a)C(O)N(R^b)₂、-C(O-R^a)(
 R^b)₂、-C(O)R^a、-CF₃、-OCF₃、-N(R^a)S(O)₂R^b、-S
 (O)₂N(R^a)(R^b)、-S(O)₂N(R^a)C(O)R^b、場合によって置換さ
 れた(C₁-C₆)アルキル、場合によって置換された(C₃-C₁₀)シクロアルキル
 、場合によって置換された(C₁-C₁₀)ヘテロアリール、場合によって置換された(C
 C₁-C₁₀)ヘテロシクリル、場合によって置換された(C₆-C₁₀)アリールであ
 り；

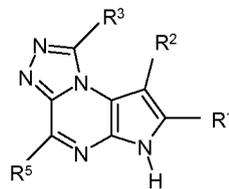
ここで、-N(R^a)(R^b)を有する部分において、窒素、R^aおよびR^bは、-N
 (R^a)(R^b)が、窒素によって連結された場合によって置換された(C₂-C₁₀)
 ヘテロシクリルまたは場合によって置換された(C₁-C₁₀)ヘテロアリールを表すよ
 うに環を形成してもよく；

R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、水素、重水素、場合によって置換された(C₁
 -C₆)アルキル、場合によって置換された(C₂-C₁₀)アルケニル、場合によって
 置換された(C₃-C₆)シクロアルキル、場合によって置換された(C₆-C₁₀)ア
 リール、場合によって置換された(C₁-C₁₀)ヘテロアリール、または場合によって
 置換された(C₁-C₁₀)ヘテロシクリルである、請求項1の化合物。

【請求項13】

TがNであり、UがNであり、XがCR³であり、およびYがNであり、ならびに式(
 Ia)

【化7】



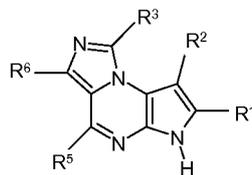
式(Ia)

の化合物を形成する、請求項1の化合物。

【請求項14】

TがCR⁶であり、UがNであり、XがCR³であり、およびYがNであり、ならびに
 式(Ib)

【化8】



式(Ib)

の化合物を形成する、請求項1の化合物。

【請求項15】

TがNであり、UがCR⁴であり、XがCR³であり、およびYがNであり、ならびに
 式(Ic)

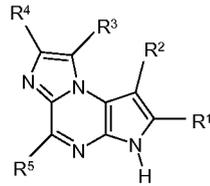
10

20

30

40

【化 9】



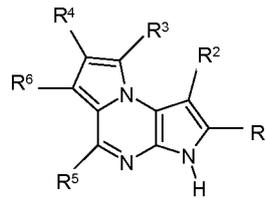
式 (Ic)

の化合物を形成する、請求項 1 の化合物。

【請求項 16】

T が CR^6 であり、U が CR^4 であり、X が CR^3 であり、および Y が N であり、ならびに式 (I d)

【化 10】



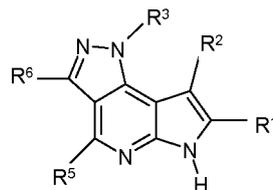
式 (Id)

の化合物を形成する、請求項 1 の化合物。

【請求項 17】

T が CR^6 であり、U が N であり、X が NR^3 であり、および Y が C であり、ならびに式 (I e)

【化 11】



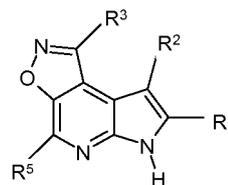
式 (Ie)

の化合物を形成する、請求項 1 の化合物。

【請求項 18】

T が O であり、U が N であり、X が CR^3 であり、および Y が C であり、ならびに式 (I f)

【化 12】



式 (If)

の化合物を形成する、請求項 1 の化合物。

【請求項 19】

T が NR^6 であり、U が N であり、X が CR^3 であり、および Y が C であり、ならびに

10

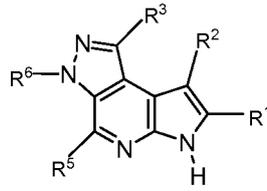
20

30

40

50

式 (I g)
【化 1 3】



式 (Ig)

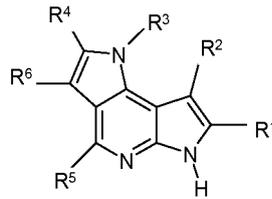
の化合物を形成する、請求項 1 の化合物。

10

【請求項 2 0】

T が C R⁶ であり、U が C R⁴ であり、X が N R³ であり、および Y が C であり、ならびに式 (I h)

【化 1 4】



式 (Ih)

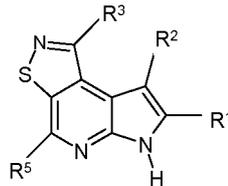
の化合物を形成する、請求項 1 の化合物。

20

【請求項 2 1】

T が S であり、U が N であり、X が C R³ であり、および Y が C であり、ならびに式 (I i)

【化 1 5】



式 (Ii)

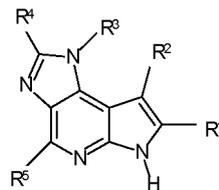
の化合物を形成する、請求項 1 の化合物。

30

【請求項 2 2】

T が N であり、U が C R⁴ であり、X が N R³ であり、および Y が C であり、ならびに式 (I j)

【化 1 6】



式 (Ij)

の化合物を形成する、請求項 1 の化合物。

40

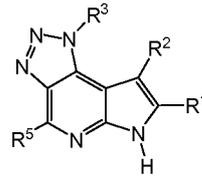
【請求項 2 3】

T が N であり、U が N であり、X が N R³ であり、および Y が C であり、ならびに式 (

50

I k)

【化 1 7】



式 (Ik)

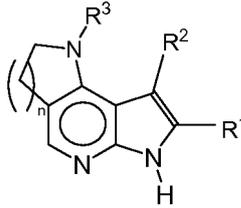
の化合物を形成する、請求項 1 の化合物。

10

【請求項 2 4】

式 (I I) の化合物であって、化合物は

【化 1 8】



式 (II)

20

該化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、生物学的に活性な代謝産物、立体異性体および異性体であり、式中、

R^1 、および R^2 は、独立して、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)(R^b)$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(OH)R^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、場合によって置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) アルケニル、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) アルキニル、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリル、もしくは場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリールであり；

30

ここで、 $-N(R^a)(R^b)$ を有する部分において、窒素、 R^a および R^b は、 $-N(R^a)(R^b)$ が、窒素によって連結された場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリルまたは場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

R^3 は、水素、場合によって置換された架橋 ($C_5 - C_{12}$) シクロアルキル、場合によって置換された架橋 ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリル、場合によって置換された ($C_1 - C_8$) アルキル、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、場合によって置換された ($C_3 - C_8$) シクロアルケニル、場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリール、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリルであり；または

40

R^3 は、 $-A-D-E-G$ であり、ここで、

A は、結合、 $-C(O)-$ 、場合によって置換された ($C_1 - C_6$) アルキレン、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) アルケニレン、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) アルキニレン、場合によって置換された ($C_3 - C_{12}$) シクロアルキレン、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) ヘテロシクリレン、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-S(O)_2R^e-$ 、 $-S(O)R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ もしくは $-N(R^a)C(O)N$

50

(R^b) - R^e - であり；

Dは、場合によって置換された(C₁ - C₈)アルキレン、場合によって置換された架橋(C₅ - C₁₂)シクロアルキレン、場合によって置換された(C₃ - C₁₀)シクロアルキレン、場合によって置換された架橋(C₅ - C₁₀)シクロアルケニレン、場合によって置換された(C₃ - C₁₀)シクロアルケニレン、場合によって置換された(C₆ - C₁₀)アリーレン、場合によって置換された(C₁ - C₁₀)ヘテロアリーレン、場合によって置換された架橋(C₂ - C₁₀)ヘテロシクリレンもしくは場合によって置換された(C₂ - C₁₀)ヘテロシクリレンであり；

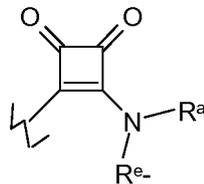
Eは、結合、-R^e-、-R^e-C(=NCN)-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-、
 -R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-C(O)
 C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e
 -O-R^e-、-R^e-S(O)₂-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-
 R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、=N-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-
 -R^e-C(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-
 -R^e-N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-OC(O)-R^e-、-R^e-OC(O)-O-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

10

Eは、

【化19】

20



であり；

ここで、すべての場合に、Eは、Dにおける炭素または窒素原子に連結されており；

Gは、水素、重水素、-N(R^a)(R^b)、ハロゲン、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-NO₂、-C(O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)R^b、-N(R^a)C(O)OR^b、-OC(O)N(R^a)、-N(R^a)C(O)N(R^b)₂、-C(O-R^a)(R^b)₂、-C(O)R^a、-CF₃、-OCF₃、-N(R^a)S(O)₂R^b、-S(O)₂N(R^a)(R^b)、-S(O)₂N(R^a)C(O)R^b、場合によって置換された-(C₁-C₆)アルキル、場合によって置換された-(C₂-C₆)アルケニル、場合によって置換された-(C₂-C₆)アルキニル、場合によって置換された-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、場合によって置換された-(C₁-C₁₀)ヘテロアリール、場合によって置換された-(C₁-C₁₀)ヘテロシクリル、場合によって置換された-(C₆-C₁₀)アリールであり；

30

ここで、-N(R^a)(R^b)を有する部分において、窒素、R^aおよびR^bは、-N(R^a)(R^b)が、窒素によって連結された場合によって置換された(C₂-C₁₀)ヘテロシクリルまたは場合によって置換された(C₁-C₁₀)ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

40

R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、水素、重水素、CN、場合によって置換された(C₁-C₁₀)アルキル、場合によって置換された(C₂-C₁₀)アルケニル、場合によって置換された(C₂-C₁₀)アルキニル、場合によって置換された(C₁-C₁₀)アルキル-O-(C₁-C₁₀)アルキル、場合によって置換された(C₃-C₁₀)シクロアルキル、場合によって置換された(C₆-C₁₀)アリール、場合によって置換された(C₁-C₁₀)ヘテロアリール、場合によって置換された(C₁-C₁₀)ヘテロシクリル、場合によって置換された-(C₁-C₆)アルキレン-(C₃-C₁₀)シクロアルキル、場合によって置換された-(C₁-C₆)アルキレン-(C₆-C₁₀

50

) アリール、場合によって置換された - (C₁ - C₆) アルキレン - (C₁ - C₁₀) ヘテロアリール、もしくは場合によって置換された - (C₁ - C₆) アルキレン - (C₁ - C₁₀) ヘテロシクリルであり；ならびに

それぞれの出現について R^e は、独立して、結合、場合によって置換された (C₁ - C₁₀) アルキレン、場合によって置換された (C₂ - C₁₀) アルケニレン、場合によって置換された (C₂ - C₁₀) アルキニレン、場合によって置換された - (C₁ - C₁₀) アルキレン - O - (C₁ - C₁₀) アルキレン基、場合によって置換された (C₃ - C₁₀) シクロアルキレン、場合によって置換された (C₆ - C₁₀) アリーレン、場合によって置換された (C₁ - C₁₀) ヘテロアリーレン、もしくは場合によって置換された (C₁ - C₁₀) ヘテロシクリレンである

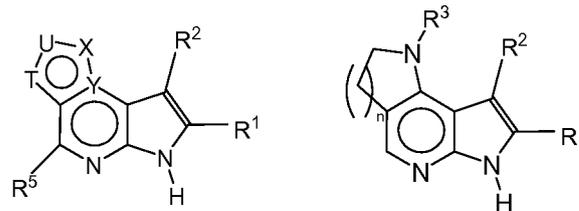
10

式 (I I) の化合物。

【請求項 2 5】

医薬組成物であって、請求項 1 に定義される式 (I) または請求項 2 4 に定義される式 (I I) の化合物、

【化 2 0】



式 (I)

式 (II)

20

薬学的に許容される担体および賦形剤、ならびにサイトカイン抑制性抗炎症薬、他のヒトサイトカインまたは増殖因子に対する抗体またはそれらの拮抗薬、IL - 1、IL - 2、IL - 3、IL - 4、IL - 5、IL - 6、IL - 7、IL - 8、IL - 12、IL - 15、IL - 16、IL - 21、IL - 23、インターフェロン、EMAP - II、GM - CSF、FGF、PDGF、CTLA またはこれらのリガンド (CD154 を含む)、HUMIRA (商標)、REMICADE (商標)、SIMPONI (商標) (ゴリムマブ)、CIMZIA (商標)、ACTEMRA (商標)、CDP571、可溶性 p55 または p75 TNF 受容体、ENBREL (商標)、Lenercept、TNF 変換酵素阻害剤、IL - 1 阻害剤、インターロイキン 11、IL - 18 拮抗薬、IL - 12 拮抗薬、IL - 12 抗体、可溶性 IL - 12 受容体、IL - 12 結合タンパク質、非欠失抗 CD4 阻害剤 FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、NSAID、イブプロフェン、コルチコステロイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作動薬、IL - 1 変換酵素阻害剤、T 細胞シグナル伝達阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、6 - メルカプトプリン、誘導體 p75 TNFR1gG、sIL - 1RI、sIL - 1RII、sIL - 6R、セレコキシブ、硫酸ヒドロキシシクロロキン、ロフェコキシブ、インフリキシマブ、ナプロキセン、バルデコキシブ、スルファサラジン、メロキシカム、酢酸塩、チオリンゴ酸金ナトリウム、アスピリン、トリアムシノロンアセトニド、プロボキシフェンナブシレート / a p a p、葉酸塩、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナクナトリウム、オキサプロジン、オキシコドン HCl、酒石酸水素ヒドロコドン / a p a p、ジクロフェナクナトリウム / ミソプロストール、フェンタニル、アナキノンラ、トラマドール HCl、サルサラート、スリダク、シアノコバラミン / f a / ピリドキシ、アセトアミノフェン、アレンドロン酸ナトリウム、硫酸モルヒネ、塩酸リドカイン、インドメタシン、硫酸グルコサミン / コンドロイチン、アミトリプチリン HCl、スルファジアジン、オキシコドン HCl / アセトアミノフェン、オロパタジン HCl ミソプロストール、ナプロキセンナトリウム、オメプラゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ、IL - 1 TRAP、MRA、CTLA 4 - I G、IL - 18 BP、抗 - IL -

30

40

50

12、抗-IL15、VX-740、ロフルミラスト、IC-485、CDC-801、S1P1作動薬、FTY720、PKCファミリー阻害剤、ルボキシスタウリン、AEB-071、メソプラム、メトトレキサート、レフルノミド、コルチコステロイド、ブデソニド、デキサメタゾン、スルファサジン、5-アミノサリチル酸、オルサラジン、IL-1変換酵素阻害剤、IL-1ra、T細胞シグナル伝達阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、6-メルカプトプリン、IL-11、メサラミン、プレドニゾン、アザチオプリン、メルカプトプリン、インフリキシマブ、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、ジフェノキシレート/アトロブ硫酸塩、ロペラミド塩酸塩、オメブラゾール、葉酸塩、シプロフロキサシン/デキストロース-水、ヒドロコドン酒石酸水素/apap、テトラサイクリン塩酸塩、フルオシノニド、メトロニダゾール、チメロサル/ホウ酸、コレステラミン/ショ糖、シプロフロキサシン塩酸塩、ヒオスシアミン硫酸塩、メペリジン塩酸塩、ミダゾラム塩酸塩、オキシコドンHCl/アセトアミノフェン、プロメタジン塩酸塩、リン酸ナトリウム、スルファメトキサゾール/トリメトプリム、ポリカルボフィル、ナプシル酸プロボキシフェン、ヒドロコルチゾン、総合ビタミン剤、バルサラジドニナトリウム、リン酸コデイン/apap、コレセベラムHCl、シアノコバラミン、葉酸、レボフロキサシン、ナタリズマブ、インターフェロン-ガンマ、メチルプレドニゾン、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、メトトレキサート、4-アミノピリジン、チザニジン、インターフェロン-1a、AVONEX(登録商標)、インターフェロン-1b、BETASERON(登録商標)、インターフェロン-n3、インターフェロン-、インターフェロン-1A-IF、Pegインターフェロン-2b、コポリマー-1、COPAXONE(登録商標)、高圧酸素、静脈免疫グロブリン、クラブリピン、シクロスポリン、FK506、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、NSAID、コルチコステロイド、プレドニゾン、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作動薬、抗炎症サイトカイン、インターフェロン-、IFN-Ia、IFN-Ib、コパクソン、コルチコステロイド、カスパーゼ阻害剤、カスパーゼ-1の阻害剤、CD40リガンドおよびCD80に対する抗体、アレムツマブ、ドロナビノール、ダクリツマブ、ミトキサントロン、キサリプロデン塩酸塩、ファミプリジン、酢酸グラチラマー、ナタリツマブ、シンナビドール、-イムノカインNS03、ABR-215062、アレルギX.MS、ケモカイン受容体拮抗薬、BBR-2778、カラグアリン、CPI-1189、リポソーム封入ミトキサントロン、THC.CBD、カンナビノイド作動薬、MBP-8298、メソプラム、MNA-715、抗-IL-6受容体抗体、ニューロバクス、ピルフェニドンアロトラップ1258(RDP-1258)、sTNF-R1、タラミパネル、テリフルノミド、TGF-ベータ2、チプリモチド、VLA-4拮抗薬、インターフェロンガンマ拮抗薬、IL-4作動薬、ジクロフェナク、ミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、メトトレキサート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、エタネルセプト、ロフェコキシブ、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メチルプレドニゾン、インドメタシン、硫酸ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、スリダク、ベタメタゾンニプロピオン酸塩増量、インフリキシマブ、メトトレキサート、葉酸塩、トリアムシノロンアセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシポトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、チオリンゴ酸金ナトリウム、酒石酸水素ヒドロコドン/apap、リセドロロン酸ナトリウム、スルファジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、およびエファリズマブ、ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、インドメタシン、COX2阻害剤、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ヒドロキシクロロキン、ステロイド、プレドニゾン、ブデソニド、デキサメタゾン、細胞傷害剤、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、PDE4の阻害剤、プリン合成阻害剤、スルファサラジン、5-アミノサリチル酸、オルサラジン、Imuran(登録商標)、CTLA

10

20

30

40

50

- 4 - I g G、抗 - B 7 ファミリー抗体、抗 - P D - 1 ファミリー抗体、抗 - サイトカイン抗体、フォトリズマブ、抗 - I F N g 抗体、抗 - 受容体受容体抗体、抗 I L - 6 受容体抗体、B 細胞表面分子に対する抗体、L J P 3 9 4、リツキシマブ、抗 C D 2 0 抗体、ならびにリンフォスタット - B からなる群から選択される第 2 の治療薬を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本発明は、新規なクラスの化合物、このような化合物を含む医薬組成物、および異常なまたは脱制御されたキナーゼ活性と関連する疾患または障害、特に、J a k 1、J a k 2、J a k 3、T y k 2、K D R、F l t - 3、C D K 2、C D K 4、T A N K、T r k、F A K、A b l、B c r - A b l、c M e t、b - R A F、F G F R 3、c - k i t、P D G F - R、S y k、B T K、C S F 1 R、P K C キナーゼまたはオーロラキナーゼの異常な活性化と関連する疾患または障害を治療または予防するためにこのような化合物を使用する方法を提供する。

10

【0002】

タンパク質キナーゼは、多種多様な細胞プロセスの制御および細胞機能の維持に中心的な役割を果たすタンパク質の大きなファミリーに相当する。これらのキナーゼの部分的で、非限定的なリストには、非受容体チロシンキナーゼ、例えば、J a n u s キナーゼファミリー (J a k 1、J a k 2、J a k 3 および T y k 2 など) ; 融合キナーゼ、例えば、B C R - A b l、焦点接着キナーゼ (F A K)、F e s、L c k および S y k ; 受容体チロシンキナーゼ、例えば、血小板由来増殖因子受容体キナーゼ (P D G F - R)、幹細胞因子の受容体キナーゼ、c - k i t、肝細胞増殖因子受容体、c - M e t、および線維芽細胞増殖因子受容体、F G F R 3 ; ならびにセリン/トレオニンキナーゼ、例えば、b - R A F、マイトジェン - 活性化タンパク質キナーゼ (例えば、M K K 6) および S A P K 2 が含まれる。異常なキナーゼ活性は、良性および悪性の増殖性疾患ならびに免疫および神経系の不適切な活性化に起因する疾患を含む多くの疾患状態で観察されている。本発明の新規な化合物は、1 種以上のタンパク質キナーゼの活性を阻害し、したがって、キナーゼ介在疾患の治療に有用であると期待される。

20

【発明の概要】

30

【課題を解決するための手段】

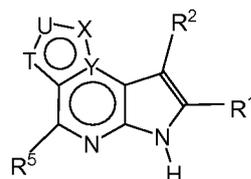
【0003】

(発明の要旨)

第 1 の実施形態において、本発明は、式 (I)

【0004】

【化 1】



40

式(I)

の化合物、該化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、生物活性代謝産物、立体異性体および異性体 (式中、

- T は N であり、U は N であり、X は C R ³ であり、Y は N であり ; または
- T は C R ⁶ であり、U は N であり、X は C R ³ であり、Y は N であり ; または
- T は N であり、U は C R ⁴ であり、X は C R ³ であり、Y は N であり ; または
- T は C R ⁶ であり、U は C R ⁴ であり、X は C R ³ であり、Y は N であり ; または
- T は C R ⁶ であり、U は N であり、X は N R ³ であり、Y は C であり ; または

50

TはOであり、UはNであり、XはCR³であり、YはCであり；または
 TはNR⁶であり、UはNであり、XはCR³であり、YはCであり；または
 TはCR⁶であり、UはCR⁴であり、XはNR³であり、YはCであり；または
 TはSであり、UはNであり、XはCR³であり、YはCであり；または
 TはNであり、UはCR⁴であり、XはNR³であり、YはCであり；または
 TはNであり、UはNであり、XはNR³であり、YはCであり；

R¹、R²、およびR⁵は、それぞれ独立して、水素、重水素、-N(R^a)(R^b)、
 ハロゲン、-OR^a、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-NO₂、-C
 (O)OR^a、-CN、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^a)C(O)(R^b)
 、-C(O)R^a、-C(OH)R^aR^b、-N(R^a)S(O)₂-R^b、-S(O)
 2N(R^a)(R^b)、-CF₃、-OCF₃、場合によって置換された(C₁-C₆)
 アルキル、場合によって置換された(C₂-C₆)アルケニル、場合によって置換された
 (C₂-C₆)アルキニル、場合によって置換された(C₃-C₁₀)シクロアルキル、
 場合によって置換された(C₁-C₁₀)ヘテロアリール、場合によって置換された(C₁-C₁₀)
 ヘテロシクリル、もしくは場合によって置換された(C₆-C₁₀)アリー
 ルであり；

10

ここで、-N(R^a)(R^b)を有する部分において、窒素、R^aおよびR^bは、-N
 (R^a)(R^b)が、窒素によって連結された場合によって置換された(C₂-C₁₀)
 ヘテロシクリルまたは場合によって置換された(C₁-C₁₀)ヘテロアリールを表すよ
 うに環を形成してもよく；

20

R³は、水素、場合によって置換された架橋(C₅-C₁₂)シクロアルキル、場合によ
 って置換された架橋(C₂-C₁₀)ヘテロシクリル、場合によって置換された(C₁
 -C₈)アルキル、場合によって置換された(C₃-C₁₀)シクロアルキル、場合によ
 って置換された(C₃-C₈)シクロアルケニル、場合によって置換された(C₆-C₁
 0)アリール、場合によって置換された(C₁-C₁₀)ヘテロアリール、場合によ
 って置換された(C₂-C₁₀)ヘテロシクリルであり；または

R³は、-A-D-E-Gであり、ここで、

Aは、結合、-C(O)-、場合によって置換された(C₁-C₆)アルキレン、場合
 によって置換された(C₂-C₆)アルケニレン、場合によって置換された(C₂-C₆
)アルキニレン、場合によって置換された(C₃-C₁₂)シクロアルキレン、場合によ
 って置換された(C₂-C₆)ヘテロシクリレン、-C(O)N(R^a)-R^e-、-N
 (R^a)C(O)-R^e-、-O-R^e-、-N(R^a)-R^e-、-S-R^e-、-S
 (O)₂-R^e-、-S(O)R^e-、-C(O-R^a)(R^b)-R^e-、-S(O)
 2N(R^a)-R^e-、-N(R^a)S(O)₂-R^e-もしくは-N(R^a)C(O)
 N(R^b)-R^e-であり；

30

Dは、場合によって置換された(C₁-C₈)アルキレン、場合によって置換された架
 橋(C₅-C₁₂)シクロアルキレン、場合によって置換された(C₃-C₁₀)シクロ
 アルキレン、場合によって置換された架橋(C₅-C₁₀)シクロアルケニレン、場合によ
 って置換された(C₃-C₁₀)シクロアルケニレン、場合によって置換された(C₆
 -C₁₀)アリーレン、場合によって置換された(C₁-C₁₀)ヘテロアリーレン、場
 合によって置換された架橋(C₂-C₁₀)ヘテロシクリレンもしくは場合によって置換
 された(C₂-C₁₀)ヘテロシクリレンであり；

40

Eは、結合、-R^e-、-R^e-C(=NCN)-R^e-、-R^e-C(O)-R^e-
 、-R^e-C(O)C(O)-R^e-、-R^e-C(O)O-R^e-、-R^e-C(O)
 C(O)N(R^a)-R^e-、-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-、-R^e
 -O-R^e-、-R^e-S(O)₂-R^e-、-R^e-S(O)-R^e-、-R^e-S-
 R^e-、-R^e-N(R^a)-R^e-、=N-R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)-R^e
 -、-R^e-C(O)N(R^a)R^e-、-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-、-R^e
 -N(R^a)C(O)OR^e-、-R^e-OC(O)-R^e-、-R^e-OC(O)-O
 -R^e-、-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-、-R^e-N(R^a)S(O)

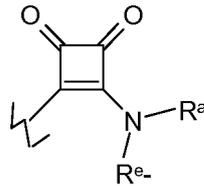
50

$_2 - R^e -$ 、 $- R^e - S(O)_2 N(R^a) - R^e -$ もしくは $- R^e - N(R^a) S(O)_2 N(R^a) - R^e -$ であり；または

E は、

【0005】

【化2】



10

であり；

ここで、すべての場合に、E は、D における炭素または窒素原子に連結されており；

G は、水素、重水素、 $- N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $- OR^a$ 、 $- SR^a$ 、 $- S(O)R^a$ 、 $- S(O)_2 R^a$ 、 $- NO_2$ 、 $- C(O)OR^a$ 、 $- CN$ 、 $- C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $- N(R^a)C(O)R^b$ 、 $- N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $- OC(O)N(R^a)$ 、 $- N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $- C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $- C(O)R^a$ 、 $- CF_3$ 、 $- OCF_3$ 、 $- N(R^a)S(O)_2 R^b$ 、 $- S(O)_2 N(R^a)(R^b)$ 、 $- S(O)_2 N(R^a)C(O)R^b$ 、場合によって置換された $-(C_1 - C_6)$ アルキル、場合によって置換された $-(C_2 - C_6)$ アルケニル、場合によって置換された $-(C_2 - C_6)$ アルキニル、場合によって置換された $-(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル、場合によって置換された $-(C_1 - C_{10})$ ヘテロアリール、場合によって置換された $-(C_1 - C_{10})$ ヘテロシクリル、場合によって置換された $-(C_6 - C_{10})$ アリールであり；

20

ここで、 $- N(R^a)(R^b)$ を有する部分において、窒素、 R^a および R^b は、 $- N(R^a)(R^b)$ が、窒素によって連結された場合によって置換された $(C_2 - C_{10})$ ヘテロシクリルまたは場合によって置換された $(C_1 - C_{10})$ ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

R^4 および R^6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、重水素、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 CN 、場合によって置換された架橋 $(C_5 - C_{12})$ シクロアルキル基、場合によって置換された架橋 $(C_2 - C_{10})$ ヘテロシクリル基、場合によって置換された $(C_1 - C_8)$ アルキル、場合によって置換された $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル、場合によって置換された $(C_3 - C_8)$ シクロアルケニル、場合によって置換された $(C_6 - C_{10})$ アリール、場合によって置換された $(C_1 - C_{10})$ ヘテロアリール、場合によって置換された $(C_2 - C_{10})$ ヘテロシクリルもしくは $- J - L - M - Q$ であり；

30

ここで、J は、結合、 $- C(O) -$ 、場合によって置換された $(C_1 - C_6)$ アルキレン、場合によって置換された $(C_2 - C_6)$ アルケニレン、場合によって置換された $(C_2 - C_6)$ アルキニレン、場合によって置換された $(C_3 - C_{12})$ シクロアルキレン、場合によって置換された $(C_2 - C_6)$ ヘテロシクリレン、 $- C(O)N(R^a) - R^e -$ 、 $- N(R^a)C(O) - R^e -$ 、 $- O - R^e -$ 、 $- N(R^a) - R^e -$ 、 $- S - R^e -$ 、 $- S(O)_2 - R^e -$ 、 $- S(O)R^e -$ 、 $- C(O-R^a)(R^b) - R^e -$ 、 $- S(O)_2 N(R^a) - R^e -$ 、 $- N(R^a)S(O)_2 - R^e -$ もしくは $- N(R^a)C(O)N(R^b) - R^e -$ であり；

40

L は、結合、場合によって置換された $(C_1 - C_8)$ アルキレン、場合によって置換された架橋 $(C_5 - C_{12})$ シクロアルキレン、場合によって置換された $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキレン、場合によって置換された架橋 $(C_5 - C_{10})$ シクロアルケニレン、場合によって置換された $(C_3 - C_{10})$ シクロアルケニレン、場合によって置換された $(C_6 - C_{10})$ アリーレン、場合によって置換された $(C_1 - C_{10})$ ヘテロアリーレン、場合によって置換された架橋 $(C_2 - C_{10})$ ヘテロシクリレンもしくは場合によ

50

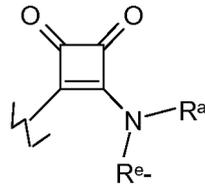
て置換された ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリレンであり ;

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

M は、

【0006】

【化3】



であり ;

ここで、すべての場合に、M は、L における炭素もしくは窒素原子に連結されており ;

Q は、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、場合によって置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) アルケニル、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) アルキニル、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリル、場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリールであり ;

ここで、 $-N(R^a)(R^b)$ を有する部分において、窒素、 R^a および R^b は、 $-N(R^a)(R^b)$ が、窒素によって連結された場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリルまたは場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく ;

R^a および R^b は、それぞれ独立して、水素、重水素、 CN 、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) アルキル、場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) アルケニル、場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) アルキニル、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) アルキル- O - ($C_1 - C_{10}$) アルキル、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリール、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリル、場合によって置換された ($C_1 - C_6$) アルキレン- ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、場合によって置換された ($C_1 - C_6$) アルキレン- ($C_6 - C_{10}$) アリール、場合によって置換された ($C_1 - C_6$) アルキレン- ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、もしくは場合によって置換された ($C_1 - C_6$) アルキレン- ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリルであり ;

それぞれの出現について R^e は、独立して、結合、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) アルキレン、場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) アルケニレン、場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) アルキニレン、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) アルキレン- O - ($C_1 - C_{10}$) アルキレン基、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキレン、場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリーレン、場合に

10

20

30

40

50

よって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリーレン、もしくは場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリレンであり；

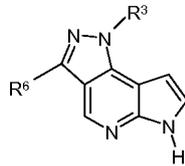
但し、TがNであり、Uが CR^4 であり、Xが NR^3 であり、YがCである場合、 R^4 はOHではなく；

但し、TがNであり、Uが CR^4 であり、Xが NR^3 であり、YがCである場合、 R^1 はHであり；

但し、前記化合物が、

【0007】

【化4】



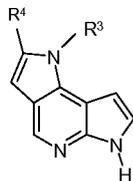
10

である場合、 R^3 は、上記のとおりに定義されており、 R^6 は、窒素原子または酸素原子によってピラゾール環に連結されておらず、

但し、前記化合物が、

【0008】

【化5】



20

である場合、 R^3 が、H、 CH_3 、または $-C(O)OH$ である場合、 R^4 は、H、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)NH-$ 場合によって置換されたフェニル、 $-NHC(O)-$ 場合によって置換されたフェニルまたは $-S(O)_2-$ フェニルでない。) を提供する。

【0009】

第2の実施形態において、本発明は、 R^3 が、 $-A-D-E-G$ であり、Aが、結合、場合によって置換された ($C_1 - C_6$) アルキレン、場合によって置換された ($C_3 - C_{12}$) シクロアルキレンまたは場合によって置換された ($C_2 - C_6$) ヘテロサイクリレンである、第1の実施形態に記載の化合物を提供する。

30

【0010】

第3の実施形態において、本発明は、 R^3 が、 $-A-D-E-G$ であり、Dが、場合によって置換された ($C_1 - C_8$) アルキレン、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキレン、場合によって置換された架橋 ($C_5 - C_{10}$) シクロアルケニレン、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) 架橋ヘテロサイクリレンまたは場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) ヘテロサイクリレンである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

40

【0011】

第4の実施形態において、本発明は、Dが、場合によって置換されたC ($C_1 - C_6$) アルキレン、場合によって置換された ($C_3 - C_6$) シクロアルキレン、場合によって置換されたピシクロ[2.2.2]オクタニ-1-イル、場合によって置換された2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン、場合によって置換された2,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン、場合によって置換されたオクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール、場合によって置換されたオクタヒドロピロロ[3,2-b]ピリジン、場合によって置換された1,4-ジアゼパン、場合によって置換されたクバン、場合によって置換された1,4-ジオキサソ-スピロ[4.4]ノナン、場合によって置換された2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン、場合によって置換されたペペリジン、場合によって置

50

換されたピペラジン、場合によって置換されたピロリジン、場合によって置換されたテトラヒドロフランまたは場合によって置換されたテトラヒドロピランである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

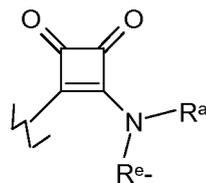
【0012】

第5の実施形態において、本発明は、 R^3 が、-A-D-E-Gであり、Eが、結合、
 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$
 $-R^e-N(R^a)-R^e-$ 、 $=N-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)-R^e-$
 $-R^e-N(R^a)C(O)O-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$
 $-R^e-C(O)N(R^a)R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)S(O)_2N(R^a)-R^e-$
 $-R^e-OC(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)O-R^e-$ 、 $-R^e-OC(O)-R^e$; または

10

【0013】

【化6】



20

であり ;

ここで、

それぞれの出現について R^a は、独立して、水素、CN、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) アルキルまたは場合によって置換された ($C_1 - C_6$) アルキレン ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキルであり、

それぞれの出現について R^e は、独立して、結合、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) アルキレン、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキレン、場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリーレン、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリーレン、または場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリレンである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

30

【0014】

第6の実施形態において、本発明は、 R^3 が、-A-D-E-Gであり、Gが、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、場合によって置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリル、または場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリールであり ;

ここで、 $-N(R^a)(R^b)$ を有する部分において、窒素、 R^a および R^b は、 $-N(R^a)(R^b)$ が、窒素によって連結された場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリルまたは場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく ;

40

R^a は、独立して、水素、CN、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) アルキル、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、または場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリールである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0015】

第7の実施形態において、本発明は、Gが、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、場合によって置換さ

50

れた - (C₁ - C₄) アルキル、場合によって置換された - (C₃ - C₆) シクロアルキル、場合によって置換されたアゼパニル、場合によって置換されたアゼチジニル、場合によって置換されたベンゾ [d] イソオキサゾリル、場合によって置換された 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾリル、場合によって置換されたイソチアゾリジニル、場合によって置換されたイソチアゾリル、場合によって置換されたイソオキサゾリル、場合によって置換されたモルホリニル、場合によって置換されたオキサジアゾリル、場合によって置換されたオキサゾリル、場合によって置換されたオキセタニル、場合によって置換されたフェニル、場合によって置換されたピペラジニル、場合によって置換されたピペリジニル、場合によって置換されたピラジニル、場合によって置換されたピラゾリル、場合によって置換されたピリダジニル、場合によって置換されたピリジニル、場合によって置換されたピリミジニル、場合によって置換されたピロリジニル、場合によって置換されたピロリル、場合によって置換されたテトラヒドロフラニル、場合によって置換されたテトラヒドロピラニル、場合によって置換されたテトラヒドロチオピラニル、場合によって置換されたチエニル、場合によって置換されたチオモルホリニル、場合によって置換された 1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニル、場合によって置換されたチアゾリルまたは場合によって置換されたトリアゾリルである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

10

【0016】

第 8 の実施形態において、本発明は、R³ が、水素、場合によって置換された (C₁ - C₈) アルキル、場合によって置換された (C₃ - C₁₀) シクロアルキル、または場合によって置換された (C₂ - C₁₀) ヘテロシクリルである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

20

【0017】

第 9 の実施形態において、本発明は、R⁶ が、- J - L - M - Q であり、J が、結合、場合によって置換された (C₁ - C₆) アルキレン、または場合によって置換された (C₂ - C₆) アルケニレンである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0018】

第 10 の実施形態において、本発明は、R⁶ が、- J - L - M - Q であり、L が、結合、または場合によって置換された (C₁ - C₈) アルキレンである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0019】

第 11 の実施形態において、本発明は、R⁶ が、- J - L - M - Q であり、M が、結合、- R^e -、- R^e - C(O) - R^e -、- R^e - O - R^e -、- R^e - S(O)₂ - R^e -、- R^e - S(O) - R^e -、R^e - S - R^e -、- R^e - N(R^a) - R^e -、- R^e - N(R^a) C(O) - R^e -、- R^e - C(O) N(R^a) R^e -、- R^e - N(R^a) C(O) N(R^b) - R^e -、- R^e - N(R^a) S(O)₂ - R^e -、または - R^e - S(O)₂ N(R^a) - R^e - であり；ここで、すべての場合に、M は、L における炭素または窒素原子に連結されている、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

30

【0020】

第 12 の実施形態において、本発明は、R⁶ が、- J - L - M - Q であり、Q が、水素、重水素、- N(R^a) (R^b)、ハロゲン、- OR^a、- SR^a、- S(O)R^a、- S(O)₂R^a、- NO₂、- C(O)OR^a、- CN、- C(O)N(R^a) (R^b)、- N(R^a) C(O)R^b、- N(R^a) C(O)OR^b、- N(R^a) C(O)N(R^b)₂、- C(O - R^a) (R^b)₂、- C(O)R^a、- CF₃、- OCF₃、- N(R^a) S(O)₂R^b、- S(O)₂N(R^a) (R^b)、- S(O)₂N(R^a) C(O)R^b、場合によって置換された (C₁ - C₆) アルキル、場合によって置換された (C₃ - C₁₀) シクロアルキル、場合によって置換された (C₁ - C₁₀) ヘテロアリール、場合によって置換された (C₁ - C₁₀) ヘテロシクリル、場合によって置換された (C₆ - C₁₀) アリールであり；

40

ここで、- N(R^a) (R^b) を有する部分において、窒素、R^a および R^b は、- N

50

(R^a) (R^b) が、窒素によって連結された場合によって置換された (C₂ - C₁₀) ヘテロシクリルまたは場合によって置換された (C₁ - C₁₀) ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく;

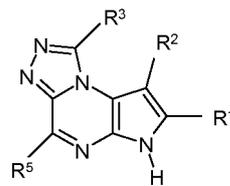
R^a および R^b は、それぞれ独立して、水素、重水素、場合によって置換された (C₁ - C₆) アルキル、場合によって置換された (C₂ - C₁₀) アルケニル、場合によって置換された (C₃ - C₆) シクロアルキル、場合によって置換された (C₆ - C₁₀) アリール、場合によって置換された (C₁ - C₁₀) ヘテロアリール、または場合によって置換された (C₁ - C₁₀) ヘテロシクリルである、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0021】

第13の実施形態において、本発明は、TがNであり、UがNであり、XがCR³であり、YがNであり、式(Ia)

【0022】

【化7】



式 (Ia)

の化合物を形成する、上記実施形態のいずれかに記載の化合物を提供する。

【0023】

第14の実施形態において、本発明は、化合物が、

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

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

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

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

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

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

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

(1S, 3R) - 1 - [3 - (6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル) - イソチアゾリジン - 2 - イル - 1,1 - ジオキシド]シクロペンタン;

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

1 - ((1S, 2R, 4S) - 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ)シクロペンチル) - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピ

10

20

30

40

50

ラジン；

(S) - 5 - (3 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル；

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

N - ((1S, 3R) - 3 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 2 - (4 - シアノフェニル) アセトアミド；

10

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

N - ((1S, 3R) - 3 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 2 - シクロプロピルアセトアミド；

N - ((1S, 3R) - 3 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 4 - シアノベンズアミド；

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

20

1 - ((1S, 2S, 4R) - 4 - (アゼチジン - 1 - イルスルホニル) メチル) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン；

1 - ((1R, 2R, 4S) - 4 - (アゼチジン - 1 - イルスルホニル) メチル) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン；

1 - ((1R, 2S, 4R) - 4 - (アゼチジン - 1 - イルスルホニル) メチル) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン；

1 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - (アゼチジン - 1 - イルスルホニル) メチル) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン；

30

N - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (7 - メチル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド；

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

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

40

N - ((1R, 3R) - 3 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 4 - メチルアニリン；

1 - ((1R, 3S) - 3 - (1H - ピロール - 1 - イル) シクロペンチル) - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン；

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

N - ((1R, 3R) - 3 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) アニリン；

50

- N - ((1 - ((6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) メチル) シクロブチル) メチル) - 2 - シアノアセトアミド ;
- N - ((1 R , 3 R) - 3 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 4 - フルオロアニリン ;
- N - ((1 R , 3 R) - 3 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 4 - クロロアニリン ;
- N - ((1 R , 3 R) - 3 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 3 , 4 - ジクロロアニリン ;
- N - ((1 R , 3 R) - 3 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 4 - メトキシアニリン ; 10
- N - ((1 R , 3 R) - 3 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 4 - メトキシ - N - (4 - メトキシフェニル) アニリン ;
- 3 - ((3 R , 4 R) - 4 - メチル - 3 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリル ;
- 1 - メチル - N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホンアミド ;
- 3 - ((1 R , 3 R) - 3 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルアミノ) ベンゾニトリル ; 20
- N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) アニリン ;
- 4 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;
- 4 - ((1 R , 2 S , 4 R) - 4 - (ベンジルオキシ) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;
- 5 - メチル - N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) イソオキサゾール - 4 - スルホンアミド ; 30
- N - (4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) シクロブタンスルホンアミド ;
- 6 - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) ニコチノニトリル ;
- N - (4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド ;
- 4 - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) ベンゾニトリル ; 40
- 4 - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) ベンゾニトリル ;
- 4 - メチル - N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) アニリン ;
- 4 - クロロ - N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) 50

アニリン；

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

4 - フルオロ - N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) アニリン；

N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - メチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) アニリン；

N - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) アニリン；

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

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

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

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

1 - ((1 S , 2 S , 4 R) - 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン；

1 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン；

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - スルホンアミド ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(S) - N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - スルホンアミド ;

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド ;

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - スルホンアミド ;

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

N - (4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - (4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - スル

10

20

30

40

50

ホンアミド；

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

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

5 - (((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) メトキシ) ピラジン - 2 - カルボキサミド；

((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) メタノール；

((1 R , 3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) メタノール；

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

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

N - (4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - スルホンアミド；

N - (3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) アニリン；

1 - ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - エチル - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イルオキシ) シクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン；

1 - ((1 R , 2 S , 4 S) - 2 - エチル - 4 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イルオキシ) シクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン；

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

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

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

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

4 - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - メチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) ベンゾニトリル；

4 - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) ベンゾニトリル；

3 - (((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1

10

20

30

40

50

, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) メチル) ベンゾニトリル;

3 - (((1 S, 3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) メチル) ベンゾニトリル;

4 - (((1 R, 3 R, 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) メチル) ベンゾニトリル;

4 - (((1 S, 3 S, 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) メチル) ベンゾニトリル;

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

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

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

4 - ((1 R, 3 R, 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) - 2 - フルオロベンゾニトリル;

4 - ((1 R, 3 R, 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) - 3 - フルオロベンゾニトリル;

3 - ((1 R, 3 R, 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) ベンゾニトリル;

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

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

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

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

(1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノール ;

1 - ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - エチル - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロポキシ) シクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;

10

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (8 - ヨード - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド ;

(1 S , 3 R , 4 S) - N - (2 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イルスルホニル) エチル) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタンアミン ;

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

20

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (メチル (7 H - ピロロ [2 , 3 - d]) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (8 - メチル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - N - (ヒドロキシメチル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (8 - シアノ - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド ;

1 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;

30

1 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - メチルシクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;

1 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 2 - エチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルスルホニル) シクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;

1 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 2 - エチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) シクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;

40

1 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 2 - エチル - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) シクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;

1 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 2 - エチル - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) シクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;

1 - ((1 S , 2 R , 4 R) - 4 - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;

1 - ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - エチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 -

50

イルオキシ)シクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;

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

1 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 2 - エチル - 4 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エトキシ) シクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;

1 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 2 - エチル - 4 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エトキシ) シクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;

1 - ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - エチル - 4 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) シクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;

1 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 2 - エチル - 4 - (2 - メトキシエトキシ) シクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;

1 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 2 - エチル - 4 - (2 - メトキシエトキシ) シクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;

1 - ((1 S , 2 R , 4 R) - 2 - エチル - 4 - イソプロポキシシクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;

N - ((3 R , 5 R) - 1 - エチル - 5 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

(3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノン ;

1 - ((7 S , 8 R) - 8 - エチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - イル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;

(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) シクロペンタンアミン ;

(3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノン O - シクロプロピルメチルオキシム ;

(3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノン O - 2 - (メチルスルホニル) エチルオキシム ;

(3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノン O - シクロブチルメチルオキシム ;

1 - ((1 S , 2 R , 4 R) - 4 - (4 , 4 - ジメチルシクロヘキシルオキシ) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ;

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

N - ((3 R , 5 R) - 1 - アセチル - 5 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロ

10

20

30

40

50

パンスルホンアミド；

1 - ((3 S , 4 R) - 1 - (シクロプロピルメチルスルホニル) - 4 - エチルピロリジン - 3 - イル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン；

2 - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) 酢酸；

N - シクロプロピル - 2 - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) アセトアミド；

3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノン O - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシム；

1 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン；

1 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン；

ジメチル - カルバミン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル；

{ 3 - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルアミノ] - オキシタン - 3 - イル } - アセトニトリル；

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

1 - [(3 R , 4 S) - 4 - エチル - 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - ピロリジン - 3 - イル] - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル；

シクロプロパンスルホン酸 [(3 R , 5 R) - 1 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - 5 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - アミド；

1 - [(3 R , 4 S) - 4 - エチル - 1 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロパン - 1 - スルホニル) - ピロリジン - 3 - イル] - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル；

3 - [(1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルオキシ] - プロピオニトリル；

1 - [(3 R , 4 S) - 4 - エチル - 1 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロピル) - ピロリジン - 3 - イル] - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル；

2 - シクロプロピル - 1 - [(3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - エタノン；

1 - [(3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - エタノン；

(3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸シクロプロピ

10

20

30

40

50

ルメチル - アミド ;

シクロプロパンスルホン酸 [(3 R , 5 R) - 1 - エチル - 5 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - メチル - アミド ;

(3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アミド ;

3 , 3 - ジフルオロ - シクロブタンズルホン酸 [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - アミド ;

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

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

1 - [(1 S , 2 R , 4 R) - 4 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシルオキシ) - 2 - エチル - シクロペンチル] - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル ;

1 - [(1 R , 2 R , 4 R) - 4 - (4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキシルオキシ) - 2 - エチル - シクロペンチル] - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル ;

6 - [(3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - ニコチノニトリル ;

1 - [(3 R , 4 S) - 1 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブタンズルホニル) - 4 - エチル - ピロリジン - 3 - イル] - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル ;

[(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - ビス - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチル) - アミン ;

1 - [(1 S , 2 R , 4 R) - 2 - エチル - 4 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシルオキシ) - シクロペンチル] - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル ;

4 - [(3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - ベンゾニトリル ;

3 - [(3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 3 - オキソ - プロピオニトリル ;

1 - [(1 S , 2 R , 4 R) - 2 - エチル - 4 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシルオキシ) - シクロペンチル] - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル ;

1 - [(1 R , 2 R , 4 R) - 2 - エチル - 4 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシルオキシ) - シクロペンチル] - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル ;

1 - [(1 R , 2 R , 4 R) - 2 - エチル - 4 - (4 - トリフルオロメチル - シクロヘキシルオキシ) - シクロペンチル] - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル ;

{ 3 - [(3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 ,

10

20

30

40

50

4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - オキセタン - 3 - イル } - アセトニトリル ;

3 - [(1 S , 3 R , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルオキシ] - プロピオニトリル ;

3 - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルオキシ] - プロピオニトリル ;

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

4 - [(1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルオキシ] - シクロヘキサカルボニトリル ;

4 - [(1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルオキシ] - シクロヘキサカルボニトリル ;

1 - ((3 R , 4 S) - 1 - シクロプロパンスルホニル - 4 - エチル - ピロリジン - 3 - イル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル ;

N - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - N - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチル) - アセトアミド ;

シクロプロピル - カルバミン酸 (1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;

3 , 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - カルボン酸 (1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;

シアノメチル - カルバミン酸 (1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;

N - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - N - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) - アセトアミド ;

3 - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - 1 , 1 - ジメチル - 尿素 ;

ジメチル - カルバミン酸 (1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;

(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 1 - (モルホリン - 4 - スルホニルメチル) - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンタノール ;

(1 R , 3 R , 4 R) - 3 - エチル - 1 - (モルホリン - 4 - スルホニルメチル) - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンタノール ;

(1 S , 3 R , 4 R) - 3 - エチル - 1 - (モルホリン - 4 - スルホニルメチル) - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンタノール ;

10

20

30

40

50

N - シクロプロピルメチル - N - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - アセトアミド ;

1 - [(1 S , 3 R , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール ;

1 - [(1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール ;

1 - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール ;

1 - [(1 R , 2 R , 4 S) - 4 - (3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - 2 - エチル - シクロペンチル] - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル ;

1 - [(1 S , 2 R , 4 S) - 4 - (3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - 2 - エチル - シクロペンチル] - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル ;

1 - [(1 S , 2 R , 4 R) - 4 - (3 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - 2 - エチル - シクロペンチル] - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル ;

1 - [(1 S , 2 R , 4 R) - 2 - エチル - 4 - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イルメトキシ) - シクロペンチル] - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル ;

オキセタン - 3 - イル - カルバミン酸 (1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;

シクロブチル - カルバミン酸 (1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;

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

{ 3 - [(1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルアミノ] - オキセタン - 3 - イル } - アセトニトリル ;

[(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - カルバミン酸イソプロピルエステル ;

[(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - オキセタン - 3 - イル - アミン ;

1 - ((3 R , 4 S) - 1 - ベンジル - 4 - イソプロピル - ピロリジン - 3 - イル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル ;

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

[(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - (3 - メチル

10

20

30

40

50

- オキセタン - 3 - イル) - アミン ;

1 - [(1 S , 2 R , 4 R) - 2 - エチル - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - シクロペンチル] - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル ;

カルバモイルメチル - カルバミン酸 (1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;

4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;

(2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - カルバミン酸 (1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;

シクロプロピルメチル - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - オキセタン - 3 - イル - アミン ;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 - メチル - ブタン - 1 - スルホン酸 [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6

10

20

30

40

50

H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - アミド ;

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

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

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

N - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - C - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - メタン スルホン アミド ;

テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホン酸 [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - アミド ;

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

N - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - C - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - メタン スルホン アミド ;

N - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - C - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) - メタン スルホン アミド ;

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

C - (2 , 2 - ジクロロ - シクロプロピル) - N - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - メタン スルホン アミド ;

(3 S , 4 R) - 3 - イソプロピル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 シクロブチル アミド ;

(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 1 - メチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンタノール ;

カルボン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - [6 - (トルエン - 4 - スルホン) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル] - シクロペンチル エステル 4 - ニトロ - フェニル エステル ;

シクロブチル - カルバミン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル エステル ;

4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル エステル ;

3 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 4 - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル アミノ] - シクロブタ - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン ;

3 - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 ,

10

20

30

40

50

2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルアミノ] - 4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - シクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン;

3 - [(1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルアミノ] - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - プロピルアミノ) - シクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン;

[(1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - メチル - オキセタン - 3 - イル - アミン;

[(1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - (3 - メチル - オキセタン - 3 - イルメチル) - アミン;

10

3 - シクロプロピルアミノ - 4 - [(1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルアミノ] - シクロブタ - 3 - エン - 1, 2 - ジオン;

シアノメチル - カルバミン酸 (1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル;

シクロプロピル - カルバミン酸 (1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル;

20

(2, 2, 2 - トリフルオロ - エチル) - カルバミン酸 (1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル;

3, 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - カルボン酸 (1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル;

4 - シアノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル;

30

(3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (1 - シアノ - シクロプロピル) - アミド;

(3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (1 - シアノ - シクロプロピル) - アミド;

(3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸シクロブチルアミド;

(3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸シクロブチルアミド;

40

(3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 - メチル - イソチアゾール - 5 - イル) - アミド;

(3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (3 - メチル - イソチアゾール - 5 - イル) - アミド;

(3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸シアノメチル

50

- アミド ;
 (3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸シアノメチル - アミド ;
 (2 - シクロプロピル - エチル) - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - オキセタン - 3 - イル - アミン ;
 シクロプロピルメチル - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - (3 - メチル - オキセタン - 3 - イル) - アミン ;
 (3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (オキサゾール - 4 - イルメチル) - アミド ;
 (3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (オキサゾール - 4 - イルメチル) - アミド ;
 (3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - アミド ;
 (3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - アミド ;
 (2 - シクロプロピル - エチル) - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - (3 - メチル - オキセタン - 3 - イル) - アミン ;
 3 - シアノ - アゼチジン - 1 - カルボン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;
 ベンジル - カルバミン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;
 オキセタン - 3 - イル - カルバミン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;
 (1 - シアノ - シクロプロピル) - カルバミン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;
 (3 - メチル - オキセタン - 3 - イル) - カルバミン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;
 (R) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;
 (S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;
 4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;
 (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - カルバミン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル -

- 4 - (6H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;
 (3 , 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - [(3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - メタノン ;
 1 - [(1 S , 2 R , 4 R) - 2 - エチル - 4 - (ピラゾール - 1 - イルオキシ) - シクロペンチル] - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル ;
 (3 , 3 - ジフルオロ - アゼチジン - 1 - イル) - [(3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - メタノン ;
 { 2 - [(3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロ - オキサゾール - 4 - イル } - メタノール ;
 (3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸オキセタン - 3 - イルアミド ;
 (3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸オキセタン - 3 - イルアミド ;
 3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - カルボン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;
 (1 - メチル - シクロブチル) - カルバミン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;
 (1 - ヒドロキシ - シクロプロピルメチル) - カルバミン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;
 メチル - オキセタン - 3 - イル - カルバミン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;
 (3 - メチル - オキセタン - 3 - イルメチル) - カルバミン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;
 フェニル - カルバミン酸 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;
 [(3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - ((R) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
 [(3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - ((R) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
 (1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンタンカルボニトリル ;
 [(3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - ((S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - メタノン ;
 [(3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] ト

リアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-ピロリジン-1-イル]-((S)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-メタノン;

tert-ブチル-カルバミン酸(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル;

(2,2-ジメチル-プロピル)-カルバミン酸(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル;

(2-メトキシ-エチル)-カルバミン酸(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル;

10

(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-カルバミン酸(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル;

(2-ジメチルアミノ-エチル)-メチル-カルバミン酸(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル、トリフルオロ-酢酸との化合物;

(3-ジメチルアミノ-プロピル)-メチル-カルバミン酸(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル、トリフルオロ-酢酸との化合物;

20

ベンジル-イソプロピル-カルバミン酸(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル;

(R)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル;

4-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル、トリフルオロ-酢酸との化合物;

4-アセチル-ピペラジン-1-カルボン酸(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル;

30

4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル、トリフルオロ-酢酸との化合物;

ピリジン-2-イルメチル-カルバミン酸(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル、トリフルオロ-酢酸との化合物;

ピリジン-3-イルメチル-カルバミン酸(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル、トリフルオロ-酢酸との化合物;

40

ピリジン-4-イルメチル-カルバミン酸(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル、トリフルオロ-酢酸との化合物;

イソブチル-カルバミン酸(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル;

[(S)-1-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)メチル]-カルバミン酸(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル;

50

〔(R)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル〕-カルバミン酸(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル;

(2-シアノ-エチル)-シクロプロピル-カルバミン酸(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル;

ジイソブチル-カルバミン酸(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル;

アゼチジン-1-カルボン酸(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル;

(2-メトキシ-エチル)-メチル-カルバミン酸(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル;

モルホリン-4-カルボン酸(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル;

チオモルホリン-4-カルボン酸(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル;

(2-ジメチルアミノ-エチル)-カルバミン酸(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル、トリフルオロ-酢酸との化合物;

(3-ジメチルアミノ-プロピル)-カルバミン酸(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル、トリフルオロ-酢酸との化合物;

(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-カルバミン酸(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル、トリフルオロ-酢酸との化合物;

(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-カルバミン酸(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル、トリフルオロ-酢酸との化合物;

(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-カルバミン酸(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル、トリフルオロ-酢酸との化合物;

(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-カルバミン酸(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル、トリフルオロ-酢酸との化合物;

(2-モルホリン-4-イル-エチル)-カルバミン酸(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル、トリフルオロ-酢酸との化合物;

(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-カルバミン酸(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルエステル、トリフルオロ-酢酸との化合物;

1-[(1S, 2R, 4S)-4-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-2-エチル-シクロペンチル]-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル;

1-[(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-シクロペンチルオキシ]-2

10

20

30

40

50

- メチル - プロパン - 2 - オール ;
 (2 - シクロプロピル - エチル) - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - アミン ;
 シクロプロピルメチル - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - アミン ;
 シクロプロピルメチル - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - アミン ;
- 1 - ((7 S , 8 R) - 8 - エチル - 1 , 4 - ジオキサ - スピロ [4 . 4] ノナ - 7 - イル) - 6 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル ;
 1 - [(1 R , 3 R , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール ;
- スピロ [1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルエステル ;
 (3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - スルホンシクロプロピルメチル - アミド ;
- (3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - スルホン酸シクロプロピルメチル - アミド ;
 (3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (2 - シクロプロピル - エチル) - アミド ;
 (3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (2 - シクロプロピル - エチル) - アミド ;
- (3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - スルホン酸オキセタン - 3 - イルアミド ;
 (3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - スルホン酸オキセタン - 3 - イルアミド ;
 [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - オキセタン - 3 - イル - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチル) - アミン ;
 (3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンタンスルホン酸 シクロプロピルアミド ;
- 2 - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - エタノール ;
 2 - [(1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - エタノール ;
 (3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - スルホン酸シクロブチル

アミド；

(3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - スルホン酸シクロブチルアミド；

1 - [(1S, 2R, 4S) - 2 - エチル - 4 - (3 - メトキシメチル - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - シクロペンチル] - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル；

(3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - スルホン酸アミド；

(3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - スルホン酸アミド；

4 - [(1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - ブチロニトリル；

4 - [(1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - ブチロニトリル；

[(1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - アセトニトリル；

[(1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - アセトニトリル；

[(1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - (5 - メチル - イソオキサゾール - 3 - イルメチル) - オキセタン - 3 - イル - アミン；

{5 - [(1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチルメチル] - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル} - メタノール；

1 - [(1S, 2R, 4S) - 4 - (3 - シクロプロピル - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - エチル - シクロペンチル] - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル；

1 - [(1S, 2R, 4S) - 4 - (5 - シクロプロピル - ピラゾール - 1 - イル) - 2 - エチル - シクロペンチル] - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル；

(3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - スルホン酸 (2, 2, 2 - トリフルオロ - エチル) - アミド；

(3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - ピロリジン - 1 - スルホン酸 (2, 2, 2 - トリフルオロ - エチル) - アミド；

1 - [(1S, 2R, 4S) - 4 - (3 - シクロプロピル - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル) - 2 - エチル - シクロペンチル] - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル；

1 - [(1S, 2R, 4S) - 4 - (5 - シクロプロピル - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル) - 2 - エチル - シクロペンチル] - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル；または

[(1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - オキセタン - 3 - イル - (3, 3, 3 - トリフルオロ - プロピル) - アミン

10

20

30

40

50

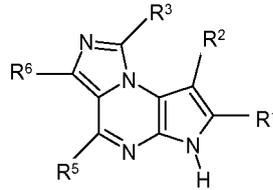
である、第 13 の実施形態に記載の化合物を提供する。

【0024】

第 15 の実施形態において、本発明は、T が CR⁶ であり、U が N であり、X が CR³ であり、Y が N であり、式 (Ib)

【0025】

【化 8】



式 (Ib)

の化合物を形成する、第 1 から第 12 までの実施形態に記載の化合物を提供する。

【0026】

第 16 の実施形態において、本発明は、化合物が、

((cis) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (2, 4 - ジフルオロフェニル) メタノン;

((cis) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノン;

((cis) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (ピリジン - 3 - イル) メタノン;

((cis) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノン;

((cis) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (ピラジン - 2 - イル) メタノン;

((cis) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (ピリミジン - 5 - イル) メタノン;

1 - ((cis) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - シクロプロピルエタノン;

((cis) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (フェニル) メタノン;

1 - ((cis) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - シクロブチルエタノン;

1 - ((cis) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - シクロブチルプロパン - 1 - オン;

((cis) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (1H - ピラゾール - 4 - イル) メタノン;

((cis) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン;

1 - ((cis) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オン;

N - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチ

10

20

30

40

50

ル)シクロプロパンスルホンアミド;

1 - ((c i s) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) シクロプロパンカルボニトリル;

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

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

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド;

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド;

((c i s) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メタノン;

((c i s) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (ピリジン - 4 - イル) メタノン;

1 - ((c i s) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) エタノン;

1 - ((c i s) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) エタノン;

6 - ((c i s) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリダジン - 3 - カルボニトリル;

5 - ((c i s) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル;

2 - ((c i s) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) チアゾール - 5 - カルボニトリル;

6 - ((c i s) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル;

((c i s) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン;

1 - ((c i s) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル;

(c i s) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - N , N , 4 - トリメチルピペリジン - 1 - カルボキサミド;

1 - ((c i s) - 1 - (シクロプロピルスルホニル) - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン;

(c i s) - N - (シアノメチル) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド;

((c i s) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (イソオキサゾール - 5 - イル) メタノン;

1 - ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピ

10

20

30

40

50

ラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - オン;

1 - ((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 1 - オン;

1 - ((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メトキシエタノン;

1 - ((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシプロパン - 1 - オン;

1 - ((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - イン - 1 - オン;

1 - ((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (4 - クロロフェニル) エタノン;

1 - ((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (3 - クロロフェニル) エタノン;

4 - ((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) ベンゾニトリル;

1 - ((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - (3 - クロロイソオキサゾール - 5 - イル) プロパン - 1 - オン;

3 - (2 - ((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ベンゾニトリル;

4 - (2 - ((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ベンゾニトリル;

1 - ((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (1H - ピロール - 2 - イル) エタノン;

1 - ((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (ピラジン - 2 - イル) エタノン;

1 - ((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) エタノン;

1 - ((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) エタノン;

5 - ((1S, 3S, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルシクロペンチルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル;

N - (4 - (3 - アリル - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) シクロプロパンスルホンアミド;

N - (1 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパンスルホンアミド;

N - (4 - (3 - プロピル - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラ

10

20

30

40

50

ジン - 1 - イル) ピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

2 - ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) チアゾール - 5 - カルボニトリル ;

N - (4 - (3 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

1 - ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボニトリル ;

(3 R , 4 R) - N - (4 - (シアノメチル) フェニル) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド ;

((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (モルホリノ) メタノン ;

((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン ;

((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (ピペリジン - 1 - イル) メタノン ;

(3 R , 4 R) - N - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド ;

(3 R , 4 R) - N - (3 - シアノフェニル) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド ;

(R) - 1 - ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

(S) - 1 - ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボニトリル ;

((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ((R) - 2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;

((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ((S) - 2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;

((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) メタノン ;

2 - ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール ;

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド ;

((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (アゼチジン - 1 - イル) メタノン

10

20

30

40

50

;

(3 R, 4 R) - N - (4 - シアノフェニル) - 3 - (6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド;

((3 R, 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル)メタノン;

((3 R, 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル)メタノン;

10

1 - ((3 R, 4 R) - 4 - メチル - 1 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) ピペリジン - 3 - イル) - 6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン;

(R) - N - (1 - (6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル)シクロプロパンスルホンアミド;

(S) - N - (1 - (6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル)シクロプロパンスルホンアミド;

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

3 - ((3 S, 4 S) - 3 - (6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリル;

20

N - (3 - ((3 R, 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロピル)アセトアミド;

((3 R, 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (テトラヒドロフラン - 2 - イル)メタノン;

((3 R, 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (テトラヒドロフラン - 3 - イル)メタノン;

30

((3 R, 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (3 - メトキシシクロヘキシル)メタノン;

1 - ((3 R, 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシプロパン - 1 - オン;

1 - ((3 R, 4 R) - 1 - ベンジル - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン;

1 - ((3 R, 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 4, 4, 4 - トリフルオロブタン - 1 - オン;

40

((3 R, 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メタノン;

((3 R, 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル)メタノン;

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

50

- ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) メタノン ;
- ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ((R) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
- ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (3 - メチルピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
- ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) メタノン ;
- ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ((S) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
- ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
- ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) ((R) - モルホリン - 3 - イル) メタノン ;
- 1 - ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - (メチルスルホニル) プロパン - 1 - オン ;
- ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (1 , 4 - ジオキサン - 2 - イル) メタノン ;
- ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (テトラヒドロチオフエン - 3 - イル - 1 , 1 - ジオキシド) メタノン ;
- ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メタノン ;
- N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) アニリン ;
- N - ((1 R , 3 S , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) アニリン ;
- 3 - プロモ - 1 - シクロヘキシル - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン ;
- (R) - (3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) メタノン ;
- (R) - (3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) メタノン ;
- (R) - (3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) メタノン ;
- (R) - 1 - (3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル ;
- (3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチル - N - (ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

(3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチル - N - (ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド ;

(3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチル - N - (ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド ;

(3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチル - N - (ピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド ;

1 - シクロヘキシル - 3 - フェニル - 6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン ;

10

N - ((3S , 5R) - 1 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

((3R , 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メタノン ;

((3R , 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メタノン ;

20

(3R , 4R) - フェニル 3 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

((R) - 3 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ((R) - 2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;

(R) - 1 - (1 - (ピロリジン - 1 - イルスルホニル) ピペリジン - 3 - イル) - 6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン ;

(R) - (3 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メタノン ;

3 - (1 - シクロヘキシル - 6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 3 - イル) プロパン酸 ;

30

(S) - 1 - ((R) - 3 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 3 - カルボニトリル ;

(R) - シクロペンチル 3 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ;

(E) - N - (((3R , 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メチレン) シアナミド ;

4 - ((1R , 3R) - 3 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルアミノ) ベンゾニトリル ;

40

(R) - (3 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メタノン ;

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

N - ((1S , 3S , 4R) - 3 - (3 - ブロモ - 6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド ;

((3R , 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシ

50

ル)メタノン;

(R) - (3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (3, 3 - ジメチルピロリジン - 1 - イル)メタノン;

(R) - (3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (3, 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル)メタノン;

(R) - 1 - (3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル;

(R) - (3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (チオモルホリノ - 1, 1 - ジオキシド)メタノン;

((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (アゼパン - 1 - イル)メタノン;

(R) - (3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (4, 4 - ジメチルピペリジン - 1 - イル)メタノン;

(R) - (3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (4 - クロロピペリジン - 1 - イル)メタノン;

5 - ((1S, 3R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル)メチルアミノ)ピラジン - 2 - カルボニトリル;

5 - ((1S, 3S) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル)メチルアミノ)ピラジン - 2 - カルボニトリル;

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

N - ((3S, 5R) - 5 - エチル - 1 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパンスルホンアミド;

1 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン;

N - (1 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパンスルホンアミド;

(E) - 3 - (1 - シクロヘキシル - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 3 - イル) アクリル酸;

N - ((1S, 3S, 4R) - 3 - (3 - クロロ - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド;

4 - ((cis) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロブトキシ)メチル)ベンゾニトリル;

5 - ((3S, 5R) - 5 - エチル - 1 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イルアミノ)ピラジン - 2 - カルボニトリル;

N - ((3S, 5R) - 5 - エチル - 1 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

4 - ((1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ)ベンゾニトリル;

N - ((1S, 3S, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) - 1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホンアミド;

1 - ((1S, 4S) - 5 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピルスルホニル) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン;

N - ((1S, 3S, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 -

10

20

30

40

50

e]ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) - 3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - スルホンアミド ;

N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) - 3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド ;

(S) - N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) - 2 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - スルホンアミド ;

N - (((1 S , 3 S) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)メチル)シクロプロパンスルホンアミド ;

N - (((1 S , 3 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)メチル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - (((1 S , 3 S) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)メチル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) - 1 - エチルシクロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

1 - ((3 a R , 6 a S) - 5 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルスルホニル)ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c]ピロール - 2 (1 H) - イル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a]ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン ;

1 - (6 - フルオロ - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルスルホニル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a]ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン ;

4 - ([4 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a]ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 1 - イル)キュバニル]メトキシ)ベンゾニトリル ;

N - ((3 R , 4 S) - 4 - メチル - 1 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルスルホニル)ピペリジン - 3 - イル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a]ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 1 - アミン ;

1 - (2 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルスルホニル) - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5]ノナン - 5 - イル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a]ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン ;

1 - ((3 a S , 7 a R) - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルスルホニル)オクタヒドロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - b]ピリジン - 1 - イル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a]ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン ;

1 - (7 - メチル - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルスルホニル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a]ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン ;

1 - (5 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルスルホニル) - 2 , 5 - ジアザスピロ [3 . 5]ノナン - 2 - イル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a]ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン ;

N - (1 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a]ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 1 - イル)ピペリジン - 3 - イル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

1 - ((1 R , 5 S) - 2 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルスルホニル) - 2 , 6 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1]オクタン - 6 - イル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a]ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン ;

10

20

30

40

50

1 - シクロヘキシル - 3 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン ;

N - (4 - (1 - シクロヘキシル - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 3 - イル)フェニル)メタンスルホンアミド ;

N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) - 3 - クロロベンゼンスルホンアミド ;

シクロプロパンスルホン酸 [(1 S , 3 R , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 - トリフルオロメチル - 6 H - 2 , 5 , 6 , 8 b - テトラアザ - a s - インダセン - 1 - イル) - シクロペンチル] - アミド ;

10

シクロプロパンスルホン酸 [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 - トリフルオロメチル - 6 H - 2 , 5 , 6 , 8 b - テトラアザ - a s - インダセン - 1 - イル) - シクロペンチル] - アミド ;

1 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - シクロプロパンスルホニルアミノ - 2 - エチル - シクロペンチル) - 6 H - 2 , 5 , 6 , 8 b - テトラアザ - a s - インダセン - 3 - カルボン酸 ;

1 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 4 - シクロプロパンスルホニルアミノ - 2 - エチル - シクロペンチル) - 6 H - 2 , 5 , 6 , 8 b - テトラアザ - a s - インダセン - 3 - カルボン酸 ;

シクロプロパンスルホン酸 [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (3 - トリフルオロメチル - 6 H - 2 , 5 , 6 , 8 b - テトラアザ - a s - インダセン - 1 - イル) - シクロペンチル] - アミド ;

20

1 - [(1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 - トリフルオロメチル - 6 H - 2 , 5 , 6 , 8 b - テトラアザ - a s - インダセン - 1 - イル) - シクロペンチル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール ;

シクロプロパンスルホン酸 { (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - [3 - (2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - 6 H - 2 , 5 , 6 , 8 b - テトラアザ - a s - インダセン - 1 - イル] - シクロペンチル } - アミド ;

[(1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 - トリフルオロメチル - 6 H - 2 , 5 , 6 , 8 b - テトラアザ - a s - インダセン - 1 - イル) - シクロペンチル] - 酢酸エチルエステルまたは

30

1 - [(1 S , 2 R , 4 R) - 2 - エチル - 4 - (3 - メトキシメチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - シクロペンチル] - 3 - トリフルオロメチル - 6 H - 2 , 5 , 6 , 8 b - テトラアザ - a s - インダセン

である、第 15 の実施形態に記載の化合物を提供する。

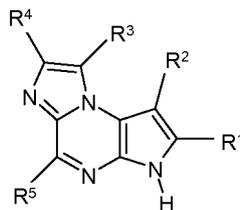
【 0 0 2 7 】

第 17 の実施形態において、本発明は、T が N であり、U が C R⁴ であり、X が C R³ であり、Y が N であり、式 (I c)

【 0 0 2 8 】

【 化 9 】

40



式 (Ic)

の化合物を形成する、第 1 から第 12 までの実施形態に記載の化合物を提供する。

【 0 0 2 9 】

50

第18の実施形態において、本発明は、化合物が、

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

5 - (3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル ;

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

N - ((1 S , 3 R , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - ((1 R , 3 S , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド ;

(S) - 6 - (3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル ;

(R) - 6 - (3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ニコチノニトリル ;

(S) - 2 - (3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) ピペリジン - 1 - イル) チアゾール - 5 - カルボニトリル ;

(R) - 2 - (3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) ピペリジン - 1 - イル) チアゾール - 5 - カルボニトリル ;

(R) - (3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) メタノン ;

(S) - (3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) メタノン ;

5 - ((1 R , 3 S , 4 S) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンチルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル ;

5 - ((1 S , 3 R , 4 R) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンチルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル ;

5 - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンチルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル ;

5 - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンチルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル ;

N - (4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) シクロプロパンスルホンアミド ;

(R) - (3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) メタノン ;

(R) - (3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (3 , 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) メタノン ;

(R) - (3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) メタノン ;

N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 -

10

20

30

40

50

- e]ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;
 N - ((1 R , 3 S , 4 S) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;
 N - ((1 S , 3 R , 4 R) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;
 ((R) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 8 - イル)ピペリジン - 1 - イル) ((R) - 2 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル)メタノン ;
 N - ((3 S , 5 R) - 5 - エチル - 1 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 8 - イル)ピロリジン - 3 - イル)シクロプロパンスルホンアミド ;
 1 - シクロヘキシル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d]ピロロ [2 , 3 - b]ピリジン ;
 N - ((3 S , 5 R) - 5 - エチル - 1 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 8 - イル)ピロリジン - 3 - イル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;
 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンタンアミン ;
 N - ((1 R , 3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 8 - イル)シクロペンチル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;
 N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 8 - イル)シクロペンチル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;
 N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド ;
 N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 8 - イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド ;
 N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 8 - イル)シクロペンチル) - 3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - スルホンアミド ;
 3 - クロロ - N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 8 - イル)シクロペンチル) - 4 - フルオロベンゼンスルホンアミド ;
 N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) - 3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - スルホンアミド ;
 N - (((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 8 - イル)シクロペンチル)メチル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;
 N - (((1 R , 3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 8 - イル)シクロペンチル)メチル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;
 N - (((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e]ピラジン - 8 - イル)シクロペンチル)メチル) - 3 , 3 , 3 - トリ

フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - (((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンチル) メチル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド ;

N - (((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) モルホリン - 4 - スルホンアミド ;

3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロパン - 1 - スルホン酸 [(2 S , 4 S , 5 R) - 4 - メチル - 5 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル] - アミド ;

3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロパン - 1 - スルホン酸 [(2 R , 4 R , 5 S) - 4 - メチル - 5 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - テトラヒドロ - フラン - 2 - イルメチル] - アミド ;

3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロパン - 1 - スルホン酸メチル - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - シクロペンチル] - アミド ;

アゼチジン - 1 - スルホン酸 [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - シクロペンチル] - アミド ;

{ 3 - [((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - シクロペンチルアミノ] - オキセタン - 3 - イル } - アセトニトリル ;

3 , 3 - ジフルオロ - シクロブタンスルホン酸 [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - シクロペンチル] - アミド ;

8 - [(1 S , 2 R , 4 S) - 2 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシ) - シクロペンチル] - 3 H - 3 , 4 , 6 , 8 a - テトラアザ - a s - インダセン ;

8 - [(1 R , 2 R) - 2 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシ) - シクロペンチル] - 3 H - 3 , 4 , 6 , 8 a - テトラアザ - a s - インダセン ;

3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - スルホン酸 [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - シクロペンチル] - アミド ;

3 - フルオロ - プロパン - 1 - スルホン酸 [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - シクロペンチル] - アミド ;

シクロプロパンスルホン酸 [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (7 - メチル - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - シクロペンチル] - アミド ;

シクロプロパンスルホン酸 [(1 R , 3 S , 4 R) - 3 - メチル - 4 - (7 - メチル - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - シクロペンチル] - アミド ;

2 - シアノ - N - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - シクロペンチル] - アセトアミド ;

8 - [(1 S , 2 R , 4 R) - 2 - メチル - 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシ) - シクロペンチル] - 3 H - 3 , 4 , 6 , 8 a - テトラアザ - a s - インダセン ;

(2 - シクロプロピル - エチル) - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - シクロペンチル] - オキセタン - 3 - イル - アミン ;

シクロプロピルメチル - [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (3 H - イミダゾ

10

20

30

40

50

[1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - シクロペンチル] - オキセタン - 3 - イル - アミン ;

(3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - アミド ; または

(3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - アミド

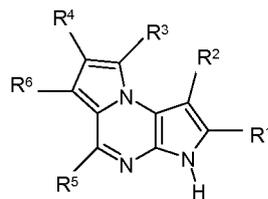
である、第 17 の実施形態に記載の化合物を提供する。

【 0030 】

第 19 の実施形態において、本発明は、T が CR^6 であり、U が CR^4 であり、X が CR^3 であり、Y が N であり、式 (I d)

【 0031 】

【 化 10 】



式 (Id)

の化合物を形成する、第 1 から第 12 までの実施形態に記載の化合物を提供する。

【 0032 】

第 20 の実施形態において、本発明は、化合物が、

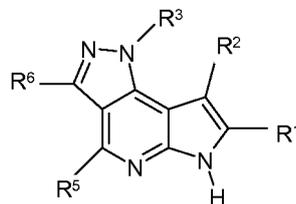
N - (4 - (3 H - ジピロロ [1 , 2 - a : 2 ' , 3 ' - e] ピラジン - 8 - イル) ピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) シクロプロパンスルホンアミドである、第 19 の実施形態に記載の化合物を提供する。

【 0033 】

第 21 の実施形態において、本発明は、T が CR^6 であり、U が N であり、X が NR^3 であり、Y が C であり、式 (I e)

【 0034 】

【 化 11 】



式 (Ie)

の化合物を形成する、第 1 から第 12 までの実施形態に記載の化合物を提供する。

【 0035 】

第 22 の実施形態において、本発明は、化合物が、

(R) - 1 - (3 - (ピラゾロ [3 , 4 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 (6 H) - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル) シクロプロパンカルボニトリル ; または

(S) - 1 - (3 - (ピラゾロ [3 , 4 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 (6 H) - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル) シクロプロパンカルボニトリルである、第 21 の実施形態に記載の化合物を提供する。

【 0036 】

10

20

30

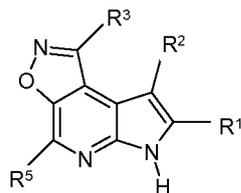
40

50

第 23 の実施形態において、本発明は、T が O であり、U が N であり、X が CR^3 であり、Y が C であり、式 (I f)

【0037】

【化12】



式 (If)

10

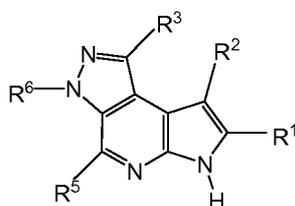
の化合物を形成する、第 1 から第 12 までの実施形態に記載の化合物を提供する。

【0038】

第 24 の実施形態において、本発明は、T が NR^6 であり、U が N であり、X が CR^3 であり、Y が C であり、式 (I g)

【0039】

【化13】



式 (Ig)

20

の化合物を形成する、第 1 から第 12 までの実施形態に記載の化合物を提供する。

【0040】

第 25 の実施形態において、本発明は、化合物が、

1 - ((1R, 2R, 4S) - 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) - 3, 6 - ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン ;

30

1 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) - 3, 6 - ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン ; または

N - (4 - (3, 6 - ジヒドロピラゾロ[4, 3-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン - 1 - イル) ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) シクロプロパンスルホンアミドである、第 24 の実施形態に記載の化合物を提供する。

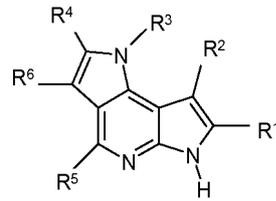
【0041】

第 26 の実施形態において、本発明は、T が CR^6 であり、U が CR^4 であり、X が NR^3 であり、Y が C であり、式 (I h)

40

【0042】

【化 1 4】



式 (Ih)

の化合物を形成する、第 1 から第 1 2 までの実施形態に記載の化合物を提供する。

10

【 0 0 4 3】

第 2 7 の実施形態において、本発明は、化合物が、

1 - シクロヘキシル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b]
ピリジン ;

1 - シクロヘキシル - 2 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b]
ピリジン ; または

1 - シクロヘキシル - 2 - (トリフルオロメチル) - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d]
ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンである、第 2 6 の実施形態に記載の化合物を提供
する。

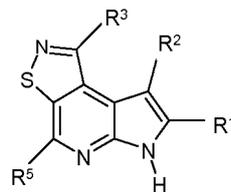
20

【 0 0 4 4】

第 2 8 の実施形態において、本発明は、T が S であり、U が N であり、X が C R ³ であ
り、Y が C であり、式 (I i)

【 0 0 4 5】

【化 1 5】



式 (Ii)

30

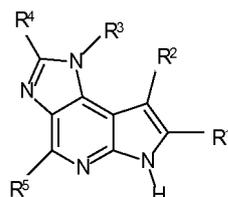
の化合物を形成する、第 1 から第 1 2 までの実施形態に記載の化合物を提供する。

【 0 0 4 6】

第 2 9 の実施形態において、本発明は、T が N であり、U が C R ⁴ であり、X が N R ³
であり、Y が C であり、式 (I j)

【 0 0 4 7】

【化 1 6】



式 (Ij)

40

の化合物を形成する、第 1 から第 1 2 までの実施形態に記載の化合物を提供する。

【 0 0 4 8】

第 3 0 の実施形態において、本発明は、化合物が、

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b]))

50

, 3 - b] ピリジン - 1 (6 H) - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 (6 H) - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (2 - シクロプロピルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 (6 H) - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド ;

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (2 - メチルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 (6 H) - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド ;

シクロプロパンスルホン酸 [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (2 - トリフルオロメチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 (6 H) - イル) - シクロペンチル] - アミド ;

シクロプロパンスルホン酸 [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (2 - トリフルオロメチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 (6 H) - イル) - シクロペンチル] - アミド ;

シクロプロパンスルホン酸 [(1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (2 - ジフルオロメチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 (6 H) - イル) - 4 - エチル - シクロペンチル] - アミド ;

シクロプロパンスルホン酸 [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (2 - メチル - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 (6 H) - イル) - シクロペンチル] - アミド ;

シクロプロパンスルホン酸 [(1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (2 - アミノ - イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 (6 H) - イル) - 4 - エチル - シクロペンチル] - アミド

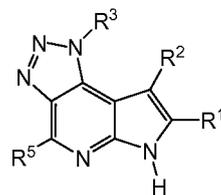
である、第 29 の実施形態に記載の化合物を提供する。

【 0 0 4 9 】

が N であり、U が N であり、X が NR^3 であり、Y が C であり、式 (I k)

【 0 0 5 0 】

【 化 1 7 】



式 (I k)

の化合物を形成する、第 1 から第 12 までの実施形態に記載の化合物を提供する。

【 0 0 5 1 】

第 32 の実施形態において、本発明は、化合物が、シクロプロパンスルホン酸 [(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 - イル) - シクロペンチル] - アミドである、第 31 の実施形態に記載の化合物を提供する。

【 0 0 5 2 】

第 33 の実施形態において、本発明は、式 (I I)

【 0 0 5 3 】

10

20

30

40

【化 18】



式 (II)

の化合物、該化合物の薬学的に許容される塩、プロドラッグ、生物活性代謝産物、立体異性体および異性体（式中、

R^1 、および R^2 は、独立して、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)(R^b)$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(OH)R^aR^b$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、場合によって置換された ($C_1 - C_6$) アルキル、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) アルケニル、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) アルキニル、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロシクリル、もしくは場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリールであり；

ここで、 $-N(R^a)(R^b)$ を有する部分において、窒素、 R^a および R^b は、 $-N(R^a)(R^b)$ が、窒素によって連結された場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリルまたは場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく；

R^3 は、水素、場合によって置換された架橋 ($C_5 - C_{12}$) シクロアルキル、場合によって置換された架橋 ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリル、場合によって置換された ($C_1 - C_8$) アルキル、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキル、場合によって置換された ($C_3 - C_8$) シクロアルケニル、場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリール、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリール、場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリルであり；または

R^3 は、 $-A-D-E-G$ であり、ここで、

A は、結合、 $-C(O)-$ 、場合によって置換された ($C_1 - C_6$) アルキレン、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) アルケニレン、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) アルキニレン、場合によって置換された ($C_3 - C_{12}$) シクロアルキレン、場合によって置換された ($C_2 - C_6$) ヘテロシクリレン、 $-C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)C(O)-R^e-$ 、 $-O-R^e-$ 、 $-N(R^a)-R^e-$ 、 $-S-R^e-$ 、 $-S(O)_2R^e-$ 、 $-S(O)R^e-$ 、 $-C(O-R^a)(R^b)-R^e-$ 、 $-S(O)_2N(R^a)-R^e-$ 、 $-N(R^a)S(O)_2-R^e-$ もしくは $-N(R^a)C(O)N(R^b)-R^e-$ であり；

D は、場合によって置換された ($C_1 - C_8$) アルキレン、場合によって置換された架橋 ($C_5 - C_{12}$) シクロアルキレン、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルキレン、場合によって置換された架橋 ($C_5 - C_{10}$) シクロアルケニレン、場合によって置換された ($C_3 - C_{10}$) シクロアルケニレン、場合によって置換された ($C_6 - C_{10}$) アリーレン、場合によって置換された ($C_1 - C_{10}$) ヘテロアリーレン、場合によって置換された架橋 ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリレンもしくは場合によって置換された ($C_2 - C_{10}$) ヘテロシクリレンであり；

E は、結合、 $-R^e-$ 、 $-R^e-C(=NCN)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)O-R^e-$ 、 $-R^e-C(O)C(O)N(R^a)-R^e-$ 、 $-R^e-N(R^a)-C(O)C(O)-R^e-$ 、 $-R^e-O-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)_2-R^e-$ 、 $-R^e-S(O)-R^e-$ 、 $-R^e-S-$

10

20

30

40

50

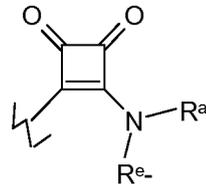
$R^e -$ 、 $-R^e - N(R^a) - R^e -$ 、 $=N - R^e -$ 、 $-R^e - N(R^a)C(O) - R^e -$ 、 $-R^e C(O)N(R^a)R^e -$ 、 $-R^e - OC(O)N(R^a) - R^e -$ 、 $-R^e - N(R^a)C(O)OR^e -$ 、 $-R^e - OC(O) - R^e$ 、 $-R^e - OC(O) - O - R^e$ 、 $-R^e - N(R^a)C(O)N(R^b) - R^e -$ 、 $-R^e - N(R^a)S(O)_2 - R^e -$ 、 $-R^e - S(O)_2N(R^a)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

であり; または

E は、

【0054】

【化19】



であり;

ここで、すべての場合に、E は、D における炭素または窒素原子に連結されており;

G は、水素、重水素、 $-N(R^a)(R^b)$ 、ハロゲン、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^a)C(O)R^b$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^b$ 、 $-OC(O)N(R^a)$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^b)_2$ 、 $-C(O - R^a)(R^b)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-N(R^a)S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2N(R^a)(R^b)$ 、 $-S(O)_2N(R^a)C(O)R^b$ 、場合によって置換された $-(C_1 - C_6)$ アルキル、場合によって置換された $-(C_2 - C_6)$ アルケニル、場合によって置換された $-(C_2 - C_6)$ アルキニル、場合によって置換された $-(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル、場合によって置換された $-(C_1 - C_{10})$ ヘテロアリール、場合によって置換された $-(C_1 - C_{10})$ ヘテロシクリル、場合によって置換された $-(C_6 - C_{10})$ アリールであり;

ここで、 $-N(R^a)(R^b)$ を有する部分において、窒素、 R^a および R^b は、 $-N(R^a)(R^b)$ が、窒素によって連結された場合によって置換された $(C_2 - C_{10})$ ヘテロシクリルまたは場合によって置換された $(C_1 - C_{10})$ ヘテロアリールを表すように環を形成してもよく;

R^a および R^b は、それぞれ独立して、水素、重水素、 CN 、場合によって置換された $(C_1 - C_{10})$ アルキル、場合によって置換された $(C_2 - C_{10})$ アルケニル、場合によって置換された $(C_2 - C_{10})$ アルキニル、場合によって置換された $(C_1 - C_{10})$ アルキル - $O - (C_1 - C_{10})$ アルキル、場合によって置換された $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル、場合によって置換された $(C_6 - C_{10})$ アリール、場合によって置換された $(C_1 - C_{10})$ ヘテロアリール、場合によって置換された $(C_1 - C_{10})$ ヘテロシクリル、場合によって置換された $-(C_1 - C_6)$ アルキレン - $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキル、場合によって置換された $-(C_1 - C_6)$ アルキレン - $(C_6 - C_{10})$ アリール、場合によって置換された $-(C_1 - C_6)$ アルキレン - $(C_1 - C_{10})$ ヘテロアリール、もしくは場合によって置換された $-(C_1 - C_6)$ アルキレン - $(C_1 - C_{10})$ ヘテロシクリルであり;

それぞれの出現について R^e は、独立して、結合、場合によって置換された $(C_1 - C_{10})$ アルキレン、場合によって置換された $(C_2 - C_{10})$ アルケニレン、場合によって置換された $(C_2 - C_{10})$ アルキニレン、場合によって置換された $-(C_1 - C_{10})$ アルキレン - $O - (C_1 - C_{10})$ アルキレン基、場合によって置換された $(C_3 - C_{10})$ シクロアルキレン、場合によって置換された $(C_6 - C_{10})$ アリーレン、場合によって置換された $(C_1 - C_{10})$ ヘテロアリーレン、もしくは場合によって置換された

10

20

30

40

50

(C₁ - C₁₀)ヘテロシクリレンである)を提供する。

【0055】

第34の実施形態において、本発明は、化合物が、

1-シクロヘキシル-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2,3-h][1,6]ナフチリジン;

シクロプロパンスルホン酸[(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(3,6,7,8-テトラヒドロ-3,4,9-トリアザ-シクロペンタ[a]ナフタレン-9-イル)-シクロペンチル]-アミド;または

シクロプロパンスルホン酸[(1S,3S,4R)-3-(3,6-ジヒドロ-2H-ジピロロ[2,3-b;2',3'-d]ピリジン-1-イル)-4-エチル-シクロペンチル]-アミド

10

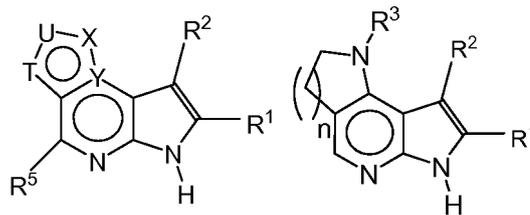
である、第33の実施形態に記載の化合物を提供する。

【0056】

第35の実施形態において、本発明は、前述の実施形態のいずれかに定義されたとおりの式(I)または式(II)の化合物、

【0057】

【化20】



式(I)

式(II)

20

薬学的に許容される担体および賦形剤、ならびにサイトカイン抑制性抗炎症薬、他のヒトサイトカインまたは増殖因子に対する抗体またはそれらの拮抗薬、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-21、IL-23、インターフェロン、EMAP-II、GM-CSF、FGF、PDGF、CTLAまたはこれらのリガンド(CD154を含む)、HUMIRA(商標)、REMICADE(商標)、SIMPONI(商標)(ゴリムマブ)、CIMZIA(商標)、ACTEMRA(商標)、CDP571、可溶性p55またはp75TNF受容体、ENBREL(商標)、Lenercept、TNF変換酵素阻害薬、IL-1阻害薬、インターロイキン11、IL-18拮抗薬、IL-12拮抗薬、IL-12抗体、可溶性IL-12受容体、IL-12結合タンパク質、非欠失抗CD4阻害薬FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、NSAID、イブプロフェン、コルチコステロイド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作動薬、IL-1変換酵素阻害剤、T細胞シグナル伝達阻害剤、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、6-メルカプトプリン、誘導體p75TNFR1gG、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R、セレコキシブ、硫酸ヒドロキシシクロロキン、ロフェコキシブ、インフリキシマブ、ナプロキセン、バルデコキシブ、スルファサラジン、メロキシカム、酢酸塩、チオリンゴ酸金ナトリウム、アスピリン、トリアムシノロンアセトニド、プロボキシフェンナブシレート/apap、葉酸塩、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナクナトリウム、オキサプロジン、オキシコドンHCl、酒石酸水素ヒドロコドン/apap、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、フェンタニル、アナキナラ、トラマドールHCl、サルサラート、スリダク、シアノコバラミン/fap/ピリドキシン、アセトアミノフェン、アレンドロン酸ナトリウム、硫酸モルヒネ、塩酸リドカイン、インドメタシン、硫酸グルコサミン/コンドロイチン、アミトリプチリンHCl、スルファジアジン、オキシコドンHCl/アセトアミノフェン、オロパタジンHCl

30

40

50

ソプロストール、ナプロキセンナトリウム、オメブラゾール、シクロホスファミド、リツ
 キシマブ、IL-1 TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18BP、抗-IL-
 12、抗-IL15、VX-740、ロフルミラスト、IC-485、CDC-801、
 S1P1作動薬、FTY720、PKCファミリー阻害薬、ルボキシスタウリン、AEB
 -071、メソプラム、メトトレキサート、レフルノミド、コルチコステロイド、ブデソ
 ニド、デキサメタゾン、スルファサジン、5-アミノサリチル酸、オルサラジン、IL
 -1 変換酵素阻害剤、IL-1ra、T細胞シグナル伝達阻害剤、チロシンキナーゼ阻
 害剤、6-メルカプトプリン、IL-11、メサラミン、プレドニゾン、アザチオプリン
 、メルカプトプリン、インフリキシマブ、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、ジ
 フェノキシレート/アトロブ硫酸塩、ロペラミド塩酸塩、オメブラゾール、葉酸塩、シブ
 ロフロキサシン/デキストロース-水、ヒドロコドン酒石酸水素/apap、テトラサイ
 クリン塩酸塩、フルオシノニド、メトロニダゾール、チメロサル/ホウ酸、コレステラ
 ミン/ショ糖、シブフロフロキサシン塩酸塩、ヒオスシアミン硫酸塩、メペリジン塩酸塩、
 ミダゾラム塩酸塩、オキシコドンHCl/アセトアミノフェン、プロメタジン塩酸塩、リン
 酸ナトリウム、スルファメトキサゾール/トリメトプリム、ポリカルボフィル、ナブシ
 ル酸プロポキシフェン、ヒドロコルチゾン、総合ビタミン剤、バルサラジドナトリウム
 、リン酸コデイン/apap、コレセベラムHCl、シアノコバラミン、葉酸、レボフロ
 キサシン、ナタリズマブ、インターフェロン-ガンマ、メチルプレドニゾン、アザチオ
 プリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、メトトレキサート、4-アミノピリジン
 、チザニジン、インターフェロン-1a、AVONEX(登録商標)、インターフェ
 ン1b、BETASERON(登録商標)、インターフェロン-n3、インターフェ
 ン-、インターフェロン1A-IF、Pegインターフェロン2b、コポリマー
 1、COPAXONE(登録商標)、高圧酸素、静脈免疫グロブリン、クラブリピン、シ
 クロスポリン、FK506、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、NSAID、
 コルチコステロイド、プレドニゾン、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬
 、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作動薬、抗炎症サイトカイン、インターフェ
 ン-、IFN Ia、IFN Ib、コパクソン、コルチコステロイド、カスパーゼ阻
 害剤、カスパーゼ-1の阻害剤、CD40リガンドおよびCD80に対する抗体、アテムツ
 ツマブ、ドロナビノール、ダクリツマブ、ミトキサントロン、キサリプロデン塩酸塩、フ
 ャムプリジン、酢酸グラチラマー、ナタリツマブ、シンナビドール、-イムノカインN
 NS03、ABR-215062、アレルギX.MS、ケモカイン受容体拮抗薬、BBR
 -2778、カラグアリン、CPI-1189、リポソーム封入ミトキサントロン、TH
 C.CBD、カンナビノイド作動薬、MBP-8298、メソプラム、MNA-715、
 抗-IL-6受容体抗体、ニューロバクス、ピルフェニドンアロトラップ1258(RD
 P-1258)、sTNF-R1、タラミパネル、テリフルノミド、TGF-ベータ2、
 チプリモチド、VLA-4拮抗薬、インターフェロンガンマ拮抗薬、IL-4作動薬、ジ
 クロフェナク、ミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジク
 ロフェナク、メトトレキサート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、エタ
 ネルセプト、ロフェコキシブ、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メ
 チルプレドニゾン、インドメタシン、硫酸ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、スリ
 ンダク、ベタメタゾンニプロピオン酸塩増量、インフリキシマブ、メトトレキサート、葉
 酸塩、トリアムシノロンアセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシ
 カム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾ
 ン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシポトリエン、シクロスポリン、ジクロフ
 エナクナトリウム/ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、チオリンゴ
 酸金ナトリウム、酒石酸水素ヒドロコドン/apap、リセドロン酸ナトリウム、スルフ
 アジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、およびエファリズマブ、
 ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、インドメタシン、CO
 X2阻害薬、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ヒドロキシクロロキン、ステロイド、プ
 レドニゾン、ブデソニド、デキサメタゾン、細胞傷害剤、アザチオプリン、シクロホスフ

10

20

30

40

50

ァミド、ミコフェノール酸モフェチル、PDE4の阻害薬、プリン合成阻害薬、スルファサラジン、5-アミノサリチル酸、オルサラジン、Imuran（登録商標）、CTLA-4-IgG、抗-B7ファミリー抗体、抗-PD-1ファミリー抗体、抗-サイトカイン抗体、フォトリズマブ、抗-IFN γ 抗体、抗-受容体受容体抗体、抗IL-6受容体抗体、B細胞表面分子に対する抗体、LJP394、リツキシマブ、抗CD20抗体、ならびにリンフォスタット-Bからなる群から選択される第2の治療薬を含む医薬組成物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0058】

タンパク質キナーゼは、腫瘍遺伝子、増殖因子受容体、シグナル伝達中間体、アポトーシス関連キナーゼおよびサイクリン依存性キナーゼを含む、広範で多様なクラスの500種を超える酵素である。タンパク質キナーゼは、特定のチロシン、セリンまたはトレオニンアミノ酸残基へのリン酸基の移動に関与し、基質特異性の結果としてチロシンおよびセリン/トレオニンキナーゼとして広く分類されている。

【0059】

Jakファミリーキナーゼ(Jak1、Jak2、Jak3およびTyk2)は、膜結合サイトカイン受容体と会合する細胞質チロシンキナーゼである。それらの受容体に結合するサイトカインは、トランスおよび自己リン酸化過程によってJakキナーゼ活性化を開始する。活性化されたJakキナーゼは、サイトカイン受容体上の残基をリン酸化し、シグナル伝達転写活性化(STAT)因子およびサイトカインシグナル伝達の抑制因子(SOCS)タンパク質などの他のシグナル伝達制御因子などのSH2ドメイン含有タンパク質、ならびにSH2ドメイン含有イノシトール5'-ホスファターゼ(SHIP)のホスチロシン結合部位を作る。この過程によるSTAT因子の活性化は、それらの二量化、核転座および新規なmRNA転写につながり、免疫細胞増殖因子および生存因子ならびにさらなるサイトカイン、ケモカインおよび細胞内輸送を促進する分子の発現ももたらす(Journal of Immunology、2007年、178、2623頁を参照)。Jakキナーゼは、多くの異なるサイトカインファミリーについてシグナルを伝達し、したがって、限定されるものではないが、以下の例を含む広範に異なる病態の疾患に潜在的に役割を果たす。Jak1およびJak2の両方は、いわゆる共通ガンマ鎖サイトカイン(IL2、IL4、IL7、IL9、IL15およびIL21)のシグナル伝達を調節し、したがって、Jak1またはJak3の同時阻害は、IL2、IL7およびIL15シグナル伝達の遮断によって関節リウマチなどのTh1介在性疾患に影響を与えると予想され得る。他方、IL2シグナル伝達は、T-制御細胞の発達および恒常性にとって必須であることが最近示された(Malek TRら、Immunity、2002年、17(2)、167-78頁)。したがって、遺伝子データに基づいて、IL2シグナル伝達だけの遮断は、自己免疫をもたらすと予想される(Yamanouchi J.ら、Nat Genet.、2007年、39(3)、329-37頁、およびWillerford DMら、Immunity、1995年、3(4)、521-30頁)。Th2は、IL4およびIL9シグナル伝達遮断によって喘息またはアトピー性皮膚炎などの疾患を仲介する。Jak1およびTyk2は、IL13のシグナル伝達を仲介する(Int. Immunity、2000年、12、1499頁を参照)。それ故に、これらの遮断はまた、喘息における治療効果を有すると予想され得る。これらの2種のキナーゼは、1型インターフェロンシグナル伝達を仲介することも考えられ；したがって、これらの遮断は、全身性エリテマトーデス(SLE)の重症度を軽減すると予想され得る。Tyk2およびJak2は、IL12およびIL23のシグナル伝達を仲介する。実際、モノクローナル抗体を用いるこれらのサイトカインの遮断は、乾癬の治療に有効であった。したがって、これらのキナーゼの阻害因子を用いるこの経路の遮断は、同様に乾癬に有効であると予想され得る。要約すると、本発明は、限定されるものではないが、関節リウマチ(RA)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性硬化症(MS)、クローン病、乾癬および喘息を含む自己免疫疾患の進行に決定的であると考えられるいくつかの機構に極めて重

10

20

30

40

50

要である J a kファミリーキナーゼ活性を阻害、制御および/または調節する小分子化合物について記載する。

【0060】

いくつかの病理学的に重要なサイトカインは、J a k 1だけを介してシグナル伝達する (Guschin D.ら、EMBO J. 1995年4月3日; 14(7); 1421-9頁; Parganas E.ら、Cell. 1998年5月1日; 93(3); 385-95頁; Rodig S. J.ら、Cell. 1998年5月1日; 93(3): 373-83頁)。IL6R中和抗体を用いる、これらの1つであるIL6の遮断は、ヒト関節リウマチ患者における疾患スコアをかなり改善することが示された (Nishimoto N.ら、Ann Rheum Dis.、2007年、66(9)、1162-7頁)。同様に、中和モノクローナル抗体または標的遺伝子除去を用いて、J a k 1だけによってやはり仲介されるGCSFシグナル伝達の遮断は、実験的関節炎からマウスを保護する (Lawlor K. E.ら、Proc. Natl Acad Sci U. S. A.、2004年、101(31)、11398-403頁)。したがって、J a k 1などのキナーゼのシグナル伝達を阻害、制御および/または調節する小分子化合物の同定は、自己免疫疾患または他の異常J a k 1機能関連疾患を予防または治療する望ましい手段である。

10

【0061】

J a k 2はまた、前立腺、結腸、卵巣および乳癌、メラノーマ、白血病ならびに他の造血器悪性腫瘍などの多種多様なヒト癌において活性化される。さらに、J a k 2遺伝子の体細胞点突然変異は、古典的骨髄増殖症候群 (MPD) に非常に関連することが、およびまれに他の骨髄性障害において確認された。J a k 2活性の構成的活性化は、造血器悪性腫瘍における染色体転座によっても引き起こされる。J a k / S T A T経路の阻害、および特にJ a k 2活性の阻害は、大部分はS T A Tのリン酸化の阻害のために抗増殖性およびアポトーシス促進性効果をもたらす。さらに、J a k 2活性を薬理的に調節または阻害すると、細胞培養およびインビボでのヒト腫瘍異種移植片におけるS T A Tリン酸化を低減させることによって、効果的に腫瘍増殖を遮断しおよびアポトーシスを誘導することができた。したがって、キナーゼ、特にJ a k 2のシグナル伝達を阻害、制御および/または調節する小分子化合物の同定は、癌に関連した疾患および状態を治療または予防する手段として望ましい。

20

30

【0062】

J a kキナーゼは、その阻害が望ましくないことがあり得る必須の生理的過程を制御するシグナルも伝達する。例えば、J a k 2は、エリスロポエチン (Epo) および顆粒球/単球コロニー刺激因子 (GM-CSF) のシグナル伝達を仲介する。これらのシグナル伝達経路に遺伝的、先天的または後天的欠陥を有する個体は、貧血および好中球機能異常などの潜在的に生死にかかわる合併症を発症し得る。したがって、本発明の1つの非限定的な態様はまた、有利な安全プロファイルを有し、それらの結果として、J a k 2の阻害を選択的に回避し得る化合物を同定する方法に関する。

【0063】

タンパク質キナーゼCファミリーは、12の関連アイソザイムを含むセリン/トレオニンキナーゼの一群である。そのメンバーは、異なる遺伝子によりコードされ、活性化のためのそれらの要件に従って下位分類される。在来型酵素 (cPKC) は、活性化のためにジアシルグリセロール (DAG)、ホスファチジルセリン (PS) およびカルシウムを必要とする。新規なPKC (nPKC) は、DAGおよびPSを必要とするが、カルシウム非依存性である。非定型PKC (aPKC) は、カルシウムもDAGも必要としない。

40

【0064】

PKC θ は、nPKCサブファミリーのメンバーである (Baier, G.ら、J. Biol. Chem.、1993年、268頁、4997頁)。それは、肥満細胞 (Liu, Y.ら、J. Leukoc. Biol.、2001年、69、831頁) および内皮細胞 (Mattila, P.ら、Life Sci.、1994年、55、125

50

3頁)において報告された一部の発現とともに、主にT細胞および骨格筋(Mischak, H.ら、F E B S L e t t .、1993年、326、51頁)に見出された、制限された発現パターンを有する。

【0065】

T細胞活性化後、超分子活性化複合体(SMAC)は、T細胞と抗原提示細胞(APC)の間の接触部位で形成する。PKC θ は、SMACに局在することが見出された唯一のPKCアイソフォームであり(Monks, C.ら、Nature、1997年、385、83頁)、T細胞活性化過程を仲介する他のシグナル伝達酵素の近くにそれを配置する。

【0066】

別の研究(Baier-Bitterlich, G.ら、Mol. Cell. Biol.、1996年、16、842頁)において、IL-2遺伝子の活性化で重要な転写因子であるAP-1の活性化におけるPKC θ の役割が、確認された。非刺激T細胞において、構成的に活性なPKC θ は、AP-1活性を刺激したが一方、ドミナントネガティブPKC θ を有する細胞において、AP-1活性は、PMAによる活性化後に誘導されなかった。

【0067】

他の研究は、PKC θ は、I β キナーゼベータの活性化を介して、T細胞受容体/CD28共刺激により誘導されるNF- κ Bの活性化を仲介することを示した(N. Coudronniereら、Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.、2000年、97、3394頁;およびLin, X.ら、Mol. Cell. Biol.、2000年、20、2933頁)。

【0068】

T細胞受容体(TCR)/CD28刺激に応答して、PKC θ ノックアウトマウス由来の末梢T細胞の増殖は、野性型マウス由来のT細胞と比較して非常に減少した。さらに、T細胞から放出されるIL-2の量も非常に減少した(Sun, Z.ら、Nature、2000年、404、402頁)。PKC θ -欠損マウスは、Th2依存性マウスの喘息モデルにおいて、ウイルスクリアランスおよびTh1依存性細胞毒T細胞機能における不全をまったく伴うことなく、損なわれた肺の炎症および気道過敏性(AHR)を示すことも示された(Berg-Brown, N. N.ら、J. Exp. Med.、2004年、199、743頁; Marsland, B. J.ら、J. Exp. Med.、2004年、200、181頁)。損なわれたTh2細胞応答は、AHRおよび炎症性病態生理学の一因となるIL-4および免疫グロブリンE(IgE)のレベル低下をもたらす。他の点では、PKC θ ノックアウトマウスは、正常および繁殖性であるように思われた。

【0069】

PKC θ が、肥満細胞におけるIgE受容体(Fc ϵ RI)-介在応答に関与するという証拠も存在する(Liu, Y.ら、J. Leukoc. Biol.、2001年、69、831頁)。ヒト培養肥満細胞(HCMC)において、PKCキナーゼ活性は、Fc ϵ RI架橋後に膜に急速に局在することが証明された(Kimata, M.ら、Biochem. Biophys. Res. Commun.、1999年、257(3)、895頁)。野性型およびPKC θ -欠損マウス由来の骨髄肥満細胞(BMMC)のインビトロ活性を調査する最近の研究は、Fc ϵ RI架橋すると、PKC θ -欠損マウス由来のBMMCは、野性型マウス由来のBMMCと比較して、IL-6、腫瘍壊死因子-アルファ(TNF α)およびIL-13のレベルを低下させ、T細胞活性化に加えて、肥満細胞サイトカイン産生におけるPKC θ の潜在的な役割を示唆することを示す(Ciarletta, A. B.ら、2005年米国胸部疾患協会国際会議におけるポスター発表)。

【0070】

上に引用された研究および他の研究は、T細胞活性化および肥満細胞(MC)シグナル

10

20

30

40

50

伝達における P K C t h e t a の重要な役割を確認する。したがって、P K C t h e t a の阻害剤は、T 細胞および M C シグナル伝達における不適切な活性化によって仲介された免疫不全および他の疾患の治療に治療上の利益がある。

【 0 0 7 1 】

受容体または非受容体のチロシンキナーゼまたは S / T キナーゼにかかわらず、多くのキナーゼが、免疫調節、炎症、または癌などの増殖性疾患を含む多数の病原性状態に関する細胞シグナル伝達経路に関与していることが見出された。

【 0 0 7 2 】

多くの自己免疫疾患および急性期応答のみならず慢性炎症を伴う疾患は、1 種以上のサイトカインの過剰または脱制御の産生または活性に関連づけられた。

【 0 0 7 3 】

本発明の化合物は、心臓血管疾患、例えば、急性心筋梗塞、急性冠不全症候群、慢性心不全、心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症、ウイルス性心筋炎、心臓同種移植拒絶反応、および敗血症関連心機能異常の治療にも有用である。さらに、本発明の化合物は、中枢神経系障害、例えば、髄膜炎菌性髄膜炎、アルツハイマー病およびパーキンソン病の治療にも有用である。

【 0 0 7 4 】

本発明の化合物は、眼球状態、癌、固形腫瘍、肉腫、線維肉腫、骨種、メラノーマ、網膜芽腫、横紋筋肉腫、膠芽細胞腫、神経芽細胞腫、奇形癌腫、過敏反応、多動性障害、過敏性肺炎、高血圧、運動低下性障害、大動脈性および末梢性動脈瘤、視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系評価、大動脈解離、動脈性高血圧、動脈硬化症、動静脈ろう、運動失調、脊髄小脳変性症、連鎖球菌性筋炎、小脳の構造的病変、亜急性硬化性全脳炎、失神、心血管系の梅毒、全身アナフィラキシー、全身炎症性反応症候群、全身発症型若年性間接リウマチ、T 細胞または F A B A L L、末梢血管拡張、閉塞性血栓血管炎、移植片、外傷 / 出血、I I I 型過敏反応、I V 型過敏症、不安定狂心症、尿毒症、尿路性敗血症、じんま疹、心臓弁膜症、静脈瘤、血管炎、静脈疾患、静脈血栓症、心室細動、ウイルスおよび真菌感染、致命的な脳炎 / 無菌性髄膜炎、生命に関連する血球貪食症候群、ウェルニッケ - コルサコフ症候群、ウィルソン病、任意の臓器もしくは組織の異種移植片拒絶、心臓移植拒絶、血色素症、血液透析、溶血性尿毒症症候群 / 血栓溶解性血小板減少性紫斑病、出血、特発性肺線維症、抗体介在性細胞傷害性、無力症、乳児脊髄性筋萎縮症、大動脈の炎症、A 型インフルエンザ、電離放射線曝露、虹彩毛様体炎 / ブドウ膜炎 / 視神経炎、若年性脊髄性筋萎縮症、リンパ腫、骨髄腫、白血病、悪性腹水、造血系の癌、インシュリン依存型糖尿病性緑内障、糖尿病性網膜症または細小血管障害などの糖尿病状態、鎌状赤血球貧血、慢性炎症、糸球体腎炎、移植片拒絶、ライム病、フォンリッペル・リングウ病、類天疱瘡、ページェット病、線維症、類肉腫症、肝硬変、甲状腺炎、過粘稠度症候群、オスラー・ウィーバー・レンズ病、慢性閉塞性肺疾患、喘息もしくは火傷後の浮腫、外傷、放射線、卒中、低酸素症、虚血、卵巣過剰刺激症候群、灌流後症候群、循環後症候群、心筋梗塞後の開心術症候群、子癇前症、機能性子宮出血、子宮内膜症、肺高血圧、小児性血管腫または単純疱疹による感染、带状疱疹、ヒト免疫不全ウイルス、パラポックス・ウイルス、原虫もしくはトキソプラズマ症、進行性核上性麻痺、原発性肺高血圧症、放射線療法、レイノー現象、レイノー病、レフスム病、規則正しい幅の狭い Q R S 頻拍、腎血管性高血圧、拘束型心筋症、肉腫、老人性舞蹈病、レヴィー小体型老年認知症、ショック、皮膚同種移植片、皮膚変化症候群、眼球もしくは黄斑浮腫、眼球血管新生疾患、強膜炎、放射状角膜切除術、ブドウ膜炎、硝子体炎、近視、視窩、慢性網膜剥離、レーザー治療後合併症、結膜炎、スタルガルト病、イールズ病、網膜症、黄斑変性、再狭窄、虚血 / 再灌流損傷、虚血性脳卒中、血管閉塞、頸動脈閉塞疾患、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、糖尿病、真性糖尿病、インシュリン依存型糖尿病、アレルギー疾患、皮膚炎、強皮症、移植片対宿主病、臓器移植拒絶（骨髄および固形臓器拒絶など（それらに限定されるものではない））、臓器移植に関連する急性もしくは慢性免疫疾患、サルコイドーシス、播種性血管内凝固、カワサキ病、ネフローゼ症候群、慢性疲労症候群、ヴェグナー肉芽腫症、ヘノッホ・シェー

10

20

30

40

50

ンライン紫斑病、腎臓の微細脈管炎、慢性活動性肝炎、敗血症ショック、毒素性ショック症候群、敗血症症候群、悪液質、感染疾患、寄生虫疾患、後天性免疫不全症候群、急性横断性脊髄炎、ハンチントン舞蹈病、卒中、原発性胆汁性肝硬変、溶血性貧血、悪性腫瘍、アジソン病、特発性アジソン病、散発性疾患、I型多分泌腺機能低下およびII型多分泌腺機能低下、シュミット症候群、成人（急性）呼吸促進症候群、脱毛症、円形脱毛症、血清陰性関節症、関節症、ライター病、乾癬性関節症、潰瘍性丘関節症、腸性滑膜炎、クラミジア、エルジニアおよびサルモネラに関連する関節症、アテローム性疾患/動脈硬化症、アトピー性アレルギー、自己免疫性水泡性疾患、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、類天疱瘡、線状IgA疾患、自己免疫性溶血性貧血、クーン陽性溶血性貧血、後天性悪性貧血、若年性悪性貧血、末梢血管障害、腹膜炎、悪性貧血、筋肉痛脳炎/ロイヤルフリー病、慢性粘膜炎皮膚カンジダ症、巨細胞性動脈炎、原発性硬化性肝炎、原因不明の自己免疫性肝炎、後天性免疫不全疾患症候群、後天性免疫不全関連疾患、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、ヒス束不整脈、HIV感染/HIV神経障害、分類不能型免疫不全（分類不能型低ガンマグロブリン血症）、拡張型心筋症、女性の不妊症、卵巣不全、早発性卵巣不全、線維性肺疾患、慢性創傷治癒、原因不明の線維化肺胞炎、ポスト炎症性間隙性肺疾患、間隙性肺炎、ニューモシスティス・カリニ肺炎、肺炎、結合組織病関連間隙性肺疾患、混合結合組織病関連肺疾患、全身性硬化症関連間隙性肺疾患、関節リウマチ関連間隙性肺疾患、全身性エリテマトーデス関連肺疾患、皮膚筋炎/多発性筋炎関連肺疾患、シェーグレン病関連肺疾患、強直性脊椎炎関連肺疾患、脈管性びまん性肺疾患、ヘモジデリン沈着症関連肺疾患、薬物誘発性の間隙性肺疾患、放射線線維症、閉塞性細気管支炎、慢性好酸球性肺炎、リンパ球浸潤性肺疾患、感染後間隙性肺疾患、通風性関節炎、自己免疫性肝炎、1型自己免疫性肝炎（古典的な自己免疫性またはルポイド肝炎）、2型自己免疫性肝炎（抗LKM抗体肝炎）、自己免疫媒介型低血糖症、黒色表皮症に伴うB型インスリン抵抗性、上皮小体低下症、臓器移植に伴う急性免疫疾患、臓器移植に伴う慢性免疫疾患、変形性関節症、原発性硬化性胆管炎、1型乾癬、2型乾癬、特発性白血球減少症、自己免疫性好中球減少症、腎疾患NOS、糸球体腎炎、腎臓の顕微鏡的脈管炎、ライム病、ジスコイドエリテマトーデス、特発性またはNOSの男性不妊症、精子自己免疫、多発性硬化症（全てのサブタイプ）、交感性眼炎、結合組織疾患に続発する肺高血症、急性および慢性疼痛（各種形態の疼痛）、グッドパスチャー症候群、結節性多発性動脈炎の肺発現、急性リウマチ熱、リウマチ様脊椎炎、スティル病、全身性硬化症、シェーグレン症候群、高安病/動脈炎、自己免疫性血小板減少症、毒性、移植片、ならびに例えば、ヒトでの糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性による脈絡膜新血管形成および幼児性血管腫などの不適切な血管形成が関与する疾患の治療においても有用である。さらにこのような化合物は、例えば、黄斑浮腫、脳浮腫、急性肺損傷および成人呼吸窮迫症候群（ARDS）を含む、腹水症、遊出および滲出などの障害、再狭窄などの増殖障害、肝硬変およびアテローム性動脈硬化などの線維性障害、糖尿病性腎症、悪性の腎硬化症、血栓性細小血管症症候群および腎糸球体症などのメサンギウム細胞の増殖性障害、心筋血管形成、冠状動脈および脳の側副枝、虚血性四肢血管形成、虚血/再灌流損傷、消化性潰瘍ヘリコバクター関連疾患、ウイルス誘発性血管形成性障害、子癇前症、月経性子宮出血、ネコひっかき熱、ルベオーシス、血管新生緑内障ならびに網膜障害（例えば、糖尿病網膜症、未熟児網膜症または加齢性黄斑変性に関連するものなど）の治療において有用であり得る。さらに、これら化合物は、疾患が成長および/または転移のために血管細胞の増殖を必要とするので、甲状腺過形成（特に、グレーブズ病）および嚢腫（多嚢胞性卵巣症候群（スタイン・レベンタール症候群）および腎多嚢胞性疾患に特徴的な卵巣間質の血管過多など）などの過増殖性障害に対する活性な薬剤として使用され得る。

【0075】

本発明の式(I)または式(II)の化合物は、単独でまたは追加の薬剤、例えば、治療薬との併用で使用することができ、前記追加の薬剤は、その意図された目的のために当業者によって選択される。例えば、追加の薬剤は、本発明の化合物により治療される疾患または状態を治療するために有用であると当技術分野で理解されている治療薬であり得る

。追加の薬剤はまた、治療組成物に有益な性質を与える薬剤、例えば組成物の粘性に影響を与える薬剤であり得る。

【0076】

本発明の範囲内に含まれるべき組合せは、それらの意図された目的のために有用な組合せであることが、さらに理解されるべきである。以下に示される薬剤は、目的のための例示であり、限定されることは意図されない。本発明の一部であるその組合せは、本発明の化合物および以下の一覧から選択される少なくとも1種の追加の薬剤であり得る。組合せは、2種以上の追加の薬剤、例えば、形成される組成物がその意図される機能を果たし得るような組合せである場合は、2種または3種の追加の薬剤も含み得る。

【0077】

好ましい組み合わせは、イブプロフェンなどの薬剤を含むNSAID類とも称される非ステロイド系抗炎症薬（複数可）である。他の好ましい組み合わせは、プレドニゾロンを含むコルチコステロイドであり、本発明の化合物と併用して患者を治療する場合に要求されるステロイド用量を徐々に減らすことで、ステロイド使用の周知の副作用を軽減またはなくすることができる。本発明の式（I）または式（II）の化合物が組み合わせ得る関節リウマチの治療薬の非限定的な例には、以下：サイトカイン抑制性抗炎症薬（複数可）（CSAID）、他のヒトサイトカインもしくは増殖因子に対する抗体またはそれらの拮抗薬、例えば、TNF、LT、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-21、IL-23、インターフェロン、EMAP-II、GM-CSF、FGFおよびPDGFが含まれる。本発明の化合物は、CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80（B7.1）、CD86（B7.2）、CD90、CTLAまたはこれらのリガンド（CD154（gp39またはCD40L）を含む）などの細胞表面分子に対する抗体と組み合わせ得る。

【0078】

治療薬の好ましい組み合わせは、自己免疫およびその後の炎症カスケードにおける異なる点で干渉することができ；好ましい例には、キメリック（chimeric）、ヒトもしくはヒトTNF抗体のようなTNF拮抗薬、D2E7（米国特許第6,090,382号、HUMIRA（商標））、CA2（REMICADE（商標））、SIMPONI（商標）（ゴリムマブ）、CIMZIA（商標）、ACTEMRA（商標）、CDP571および可溶性p55もしくはp75TNF受容体、これらの誘導体、（p75TNFR IgG（ENBREL（商標））またはp55TNFR IgG（Lenercept）、さらにはTNF変換酵素（TACE）阻害剤が含まれ；同様にIL-1阻害剤（インターロイキン-1-変換酵素阻害剤、IL-1RAなど）が同じ理由で有効であり得る。他の好ましい組み合わせには、インターロイキン11が含まれる。さらに他の好ましい組み合わせは、IL-18機能と平行して、それに依存して、またはそれと協調して作用し得る自己免疫応答の他の重要な役割を果たすものであり；特に好ましいものはIL-12抗体もしくは可溶性IL-12受容体またはIL-12結合タンパク質を含むIL-12拮抗薬である。IL-12およびIL-18が、重複するが異なる機能を有し、その両者に対する拮抗薬の組み合わせが最も有効であり得ることが示された。さらに別の好ましい組み合わせは、非欠失抗CD4阻害剤である。さらに他の好ましい組み合わせには、共刺激経路CD80（B7.1）またはCD86（B7.2）の拮抗薬（抗体、可溶性受容体または拮抗性リガンドを含む）などがある。

【0079】

本発明の式（I）または式（II）の化合物は、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、アザチオプリンスルファサラジン、メサラジン、オルサラジクロロキニン/ヒドロキシクロロキン、ペンシルアミン、金チオマレート（筋内および経口）、アザチオプリン、コチシン、コルチコステロイド（経口、吸入、および局所注射）、ベータ-2アドレナリン受容体作動薬（サルブタモール、テルブタリン、サルメテラル）、キサンチン（テオフィリン、アミノフィリン）、クロモグリケート、ネドクロミル、ケトチフェン、イブ

10

20

30

40

50

ラトロピウムおよびオキシトロピウム、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、NSAID（例えば、イブプロフェン）、コルチコステロイド（プレドニゾロンなど）、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作動薬、TNF やIL-1などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達に干渉する薬剤（例えばNIK、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤）、IL-1 変換酵素阻害剤、T細胞シグナル伝達阻害剤（キナーゼ阻害剤など）、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、6-メルカプトプリン、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体およびこの誘導体（例えば可溶性p55またはp75TNF受容体および誘導体p75TNFRIGG（Enbrel（商標）およびp55TNFRIGG（Lenercept）、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R）、抗炎症性サイトカイン（例えばIL-4、IL-10、IL-11、IL-13およびTGF β ）、セレコキシブ、葉酸、硫酸ヒドロキシクロロキン、ロフェコキシブ、エタネルセプト、インフリキシマブ、ナプロキセン、バルデコキシブ、スルファサラジン、メチルプレドニゾロン、メロキシカム、酢酸メチルプレドニゾロン、チオリンゴ酸金ナトリウム、アスピリン、トリアムシノロンアセトニド、プロポキシフェンナプシレート/apap、葉酸塩、ナブメトン、ジクロフェナク、ピロキシカム、エトドラク、ジクロフェナクナトリウム、オキサプロジン、オキシコドンHCl、酒石酸水素ヒドロコドン/apap、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、フェンタニル、アナキンラ、トラマドールHCl、サルサラート、スリダク、シアノコバラミン/fap/ピリドキシン、アセトアミノフェン、アレンドロン酸ナトリウム、プレドニゾロン、硫酸モルヒネ、塩酸リドカイン、インドメタシン、硫酸グルコサミン/コンドロイチン、アミトリプチリンHCl、スルファジアジン、オキシコドンHCl/アセトアミノフェン、オロパタジンHCl、ミソプロストール、ナプロキセンナトリウム、オメプラゾール、シクロホスファミド、リツキシマブ、IL-1TRAP、MRA、CTLA4-IG、IL-18BP、抗-IL-12、抗-IL15、BIRB-796、SCIO-469、VX-702、AMG-548、VX-740、ロフルミラスト、IC-485、CDC-801、S1P1作動薬（FTY720など）、PKCファミリー阻害剤（ルボキシスタウリン（Ruboxistaurin）またはAEB-071など）およびメソプラムなどの薬剤と組み合わせることもできる。好ましい組合せには、メトトレキサートまたはレフルノミド、ならびに中等度または重度の関節リウマチの場合にはシクロスポリンおよび上記の抗TNF抗体などが含まれる。

【0080】

本発明の式(I)または式(II)の化合物が組み合わせ得る炎症性腸疾患の治療薬の非限定的な例には、以下：ブデソニド；表皮成長因子；コルチコステロイド；シクロスポリン、スルファサラジン；アミノサリチレート；6-メルカプトプリン；アザチオプリン；メトロニダゾール；リボキシゲナーゼ阻害剤；メサラミン；オルサラジン；バルサラジド；抗酸化薬；トロンボキサン阻害剤；IL-1受容体拮抗薬；抗IL-1モノクローナル抗体；抗IL-6モノクローナル抗体；増殖因子；エラスターゼ阻害剤；ピリジニル-イミダゾール化合物；他のヒトサイトカインまたは増殖因子に対する抗体またはそれらの拮抗薬、例えばTNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-23、EMAP-II、GM-CSF、FGFおよびPDGF；CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD90またはこれらのリガンドなどの細胞表面分子；メトトレキサート；シクロスポリン；FK506；ラパマイシン；マイコフェノール酸モフェチル；レフルノミド；NSAID（例えば、イブプロフェン）；コルチコステロイド（プレドニゾロンなど）；ホスホジエステラーゼ阻害剤；アデノシン作動薬；抗血栓薬；補体阻害剤；アドレナリン作動薬；TNF やIL-1などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達に干渉する薬剤（例えばNIK、IKKまたはMAPキナーゼ阻害剤）；IL-1 変換酵素阻害剤；TNF 変換酵素阻害剤；T細胞シグナル伝達阻害剤（キナーゼ阻害剤など）；メタロプロテイナーゼ阻害剤；スルファサラジン；アザチオプリ

ン；6-メルカプトプリン；アンジオテンシン変換酵素阻害剤；可溶性サイトカイン受容体およびこの誘導体（例えば可溶性p55またはp75TNF受容体、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R）、および抗炎症性サイトカイン（例えばIL-4、IL-10、IL-11、IL-13およびTGF β ）が含まれる。式（I）または式（II）の化合物が組み合わせ得るクローン病治療薬の好ましい例には、以下：TNF拮抗薬（例えば、抗TNF抗体）、D2E7（米国特許第6,090,382号；HUMIRA（商標））、CA2（REMICADE（商標））、CDP571、TNFR-Ig構造体、（p75TNFRIG（ENBREL（商標））およびp55TNFRIG（LENERCEPT（商標）））阻害剤およびPDE4阻害剤が含まれる。式（I）または式（II）の化合物は、コルチコステロイド（例えばブデソニドやデキサメタゾン）；スルファサジン、5-アミノサリチル酸；オルサラジン；IL-1などの炎症誘発性サイトカインの合成または作用に干渉する薬剤（例えばIL-1変換酵素阻害剤およびIL-1ra）；T細胞シグナル伝達阻害剤（例えばチロシンキナーゼ阻害剤）；6-メルカプトプリン；IL-11；メサラミン；プレドニゾン；アザチオプリン；メルカプトプリン；インフリキシマブ；コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム；ジフェノキシレート/アトロブ硫酸塩；ロペラミド塩酸塩；メトトレキサート；オメプラゾール；葉酸塩；シプロフロキサシン/デキストロース-水；酒石酸水素ヒドロコドン/apap；テトラサイクリン塩酸塩；フルオシノニド；メトロニダゾール；チメロアル/ホウ酸；コレステラミン/ショ糖；シプロフロキサシン塩酸塩；ヒヨスシアミン硫酸塩；メペリジン塩酸塩；ミダゾラム塩酸塩；オキシコドンHCl/アセトアミノフェン；プロメタジン塩酸塩；リン酸ナトリウム；スルファメトキサゾール/トリメトプリム；セレコキシブ；ポリカルボフィル；ナブシル酸プロポキシフェン；ヒドロコルチゾン；総合ビタミン剤；バルサラジドナトリウム；リン酸コデイン/apap；コレセベラムHCl；シアノコバラミン；葉酸；レボフロキサシン；メチルプレドニゾロン；ナタリズマブおよびインターフェロン-ガンマと組み合わせ得る。

【0081】

式（I）または式（II）の化合物が組み合わせ得る多発性硬化症の治療薬の非限定的な例には、以下：コルチコステロイド；プレドニゾン；メチルプレドニゾン；アザチオプリン；シクロホスファミド；シクロスポリン；メトトレキサート；4-アミノピリジン；チザニジン；インターフェロン-1a（AVONEX（登録商標）；Biogen）；インターフェロン-1b（BETASERON（登録商標）；Chiron/Berlex）；インターフェロン-n3（Interferon Sciences/Fujimoto）、インターフェロン-（Alfa Wassermann/J&J）、インターフェロン-1A-IF（Serono/Inhale Therapeutics）、Pegインターフェロン-2b（Enzon/Schering-Plough）、コポリマー-1（Cop-1；COPAXONE（登録商標）；Teva Pharmaceutical Industries, Inc.）；高圧酸素；静脈免疫グロブリン；クラブリピン；他のヒトサイトカインまたは増殖因子およびこれらの受容体に対する抗体またはそれらの拮抗薬、例えばTNF、LT、IL-1、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、IL-15、IL-16、EMAP-II、GM-CSF、FGFおよびPDGFが含まれる。式（I）または式（II）の化合物は、CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90またはこれらのリガンドなどの細胞表面分子に対する抗体と組み合わせ得る。式（I）または式（II）の化合物は、メトトレキサート、シクロスポリン、FK506、ラバマイシン、マイコフェノラートモフェチル、レフルノミド、S1P1作動薬、NSAID（例えばイブプロフェン）、コルチコステロイド（プレドニゾンなど）、ホスホジエステラーゼ阻害剤、アデノシン作動薬、抗血栓薬、補体阻害剤、アドレナリン作動薬、TNF α やIL-1などの炎症誘発性サイトカインによるシグナル伝達に干渉する薬剤（例えばNIK、IKK、p38またはMAPキナーゼ阻害剤）、IL-1変換酵素阻害剤、TACE阻害剤、T細胞

10

20

30

40

50

胞シグナル阻害剤（キナーゼ阻害剤など）、メタロプロテイナーゼ阻害剤、スルファサラジン、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、可溶性サイトカイン受容体およびこの誘導体（例えば可溶性p55またはp75TNF受容体、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R）および抗炎症性サイトカイン（例えばIL-4、IL-10、IL-13およびTGF）などの薬剤と組み合わせることができる。

【0082】

式(I)または式(II)の化合物が組み合わせ得る多発性硬化症用治療薬の好ましい例には、インターフェロン、例えばIFN 1aおよびIFN 1b；コバクソン、コルチコステロイド、カスパーゼ阻害剤（例えば、カスパーゼ-1の阻害剤）、IL-1阻害剤、TNF阻害剤およびCD40リガンドおよびCD80に対する抗体が含まれる。

10

【0083】

式(I)または式(II)の化合物は、アテムツツマブ、ドロナビノール、ダクリツマブ、ミトキサントロン、キサリプロデン塩酸塩、ファムプリジン、酢酸グラチラマー、ナタリツマブ、シンナビドール、 α -イムノカインNNS03、ABR-215062、アレルギX・MS (Anergix・MS)、ケモカイン受容体拮抗薬、BBR-2778、カラグアリン(calagualine)、CPI-1189、LEM(リボソーム封入ミトキサントロン)、THC・CBD(カンナビノイド作動薬)、MBP-8298、メソプラム(PDE4阻害剤)、MNA-715、抗-IL-6受容体抗体、ニューロバクス(neurovax)、ピルフェニドンアロトラップ1258(RDP-1258)、sTNF-R1、タラミパネル、テリフルノミド、TGF- β 2、チプリモチド、VLA-4拮抗薬（例えば、TR-14035、VLA4ウルトラヘイラー(Ultrahaler)、アンテگران(Antegran)-ELAN/バイオゲン(Biogen)、インターフェロンガンマ拮抗薬およびIL-4作動薬などの薬剤と組み合わせることができる。

20

【0084】

式(I)または式(II)の化合物が組み合わせ得る強直性脊椎炎の治療薬の非限定的な例には、以下：イブプロフェン、ジクロフェナク、ミソプロストール、ナプロキセン、メロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、セレコキシブ、ロフェコキシブ、スルファサラジン、メトトレキセート、アザチオプリン、ミノサイクリン、プレドニゾン、ならびに抗TNF抗体、D2E7(米国特許第6,090,382号；HUMIRA(商標))、CA2(REMICADE(商標))、CDP571、TNFR-Ig構築物、(p75TNFR1gG(ENBREL(商標))およびp55TNFR1gG(LENERCCEPT(商標))が含まれる。

30

【0085】

式(I)または式(II)の化合物が組み合わせ得る喘息の治療薬の非限定的な例には、以下：アルブテロール、サルメテロール/フルチカゾン、モンテルカストナトリウム、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、プレドニゾン、キシナホ酸サルメテロール、レバルブテロールHCl、硫酸アルブテロール/イプラトロピウム、リン酸プレドニゾンナトリウム、トリアムシノロンアセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、イプラトロピウムプロミド、アジスロマイシン、酢酸ピルブテロール、プレドニゾン、無水テオフィリン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、クラリスロマイシン、ザフィルルカスト、フマル酸フォルモテロール、インフルエンザウイルスワクチン、アモキシシリン三水和物、フルニソリド、アレルギー注射剤、クロモリンナトリウム、塩酸フェキソフェナジン、フルニソリド/メントール、アモキシシリン/クラブラン酸塩、レボフロキサシン、吸入支援機器、グアイフェネシン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、モキシフロキサシンHCl、ドキシサイクリンヒクラート、グアイフェネシン/d-メトルファン、p-エフェドリン/cod/クロルフェニル、ガチフロキサシン、セチリジン塩酸塩、フロ酸モメタゾン、キシナホ酸サルメテロール、ベンゾナテート、セファレキシン、pe/ヒドロコドン/クロルフェニル、セチリジンHCl/プソイドエフェド(pseudoeph

40

50

e d)、フェニレフリン/cod/プロメタジン、コデイン/プロメタジン、セフプロジル、デキサメタゾン、グアイフェネシン/プソイドエフェドリン、クロルフェニラミン/ヒドロコドン、ネドクロミルナトリウム、硫酸テルブタリン、エピネフリン、メチルプレドニゾロン、抗IL-13抗体、および硫酸メタプロテレノールが含まれる。

【0086】

式(I)または式(II)の化合物が組み合わせ得るCOPDの治療薬の非限定的な例には、以下：硫酸アルブテロール/イプラトロピウム、イプラトロピウムプロミド、サルメテロール/フルチカゾン、アルブテロール、キシナホ酸サルメテロール、プロピオン酸フルチカゾン、プレドニゾン、無水テオフィリン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、モンテルカストナトリウム、ブデゾニド、フマル酸フォルモテロール、トリアムシノロンアセトニド、レボフロキサシン、グアイフェネシン、アジスロマイシン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、レボアルブテロールHCl、フルニソリド、セフトリアキソンナトリウム、アモキシシリン三水和物、ガチフロキサシン、ザフィルルカスト、アモキシシリン/クラブラン酸塩、フルニソリド/メントール、クロルフェニラミン/ヒドロコドン、硫酸メタプロテレノール、メチルプレドニゾロン、フロ酸モメタゾン、p-エフェドリン/cod/クロルフェニル、酢酸ピルブテロール、p-エフェドリン/ロラタジン、硫酸テルブタリン、チオトロピウムプロミド、(R,R)-フォルモテロール、TgAAT、シロミラストおよびロフルミラストが含まれる。

10

【0087】

式(I)または式(II)の化合物が組み合わせ得るHCVの治療薬の非限定的な例には、以下：インターフェロン-アルファ-2、インターフェロン-アルファ-2、インターフェロン-アルファcon1、インターフェロン-アルファ-n1、PEG化インターフェロン-アルファ-2、PEG化インターフェロン-アルファ-2、リバビリン、PEGインターフェロンアルファ-2b+リバビリン、ウルソデオキシコール酸、グリチルリジン酸、チマルファシン、マキサミン(Maxamine)、VX-497ならびに以下の標的：HCVポリメラーゼ、HCVプロテアーゼ、HCVヘリカーゼ、およびHCVIRES(内部リボソーム侵入部位)との介入によってHCVを治療するために用いられる任意の化合物が含まれる。

20

【0088】

式(I)または式(II)の化合物が組み合わせ得る特発性肺線維症の治療薬の非限定的な例には、以下：プレドニゾン、アザチオプリン、アルブテロール、コルヒチン、硫酸アルブテロール、ジゴキシン、ガンマインターフェロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、ロラゼパム、フロセミド、リシノプリル、ニトログリセリン、スピロノラクトン、シクロホスファミド、イプラトロピウムプロミド、アクチノマイシンド、アルテプラゼ、プロピオン酸フルチカゾン、レボフロキサシン、硫酸メタプロテレノール、硫酸モルヒネ、オキシコドンHCl、塩化カリウム、トリアムシノロンアセトニド、無水タクロリムス、カルシウム、インターフェロン-アルファ、メトトレキセート、ミコフェノール酸モフェチル、およびインターフェロン-ガンマ-1が含まれる。

30

【0089】

式(I)または式(II)の化合物が組み合わせ得る心筋梗塞の治療薬の非限定的な例には、以下：アスピリン、ニトログリセリン、酒石酸メトプロロール、エノキサパリンナトリウム、ヘパリンナトリウム、重硫酸クロピドグレル、カルベジロール、アテノロール、硫酸モルヒネ、コハク酸メトプロロール、ワーファリンナトリウム、リシノプリル、一硝酸イソソルビド、ジゴキシン、フロセミド、シンバスタチン、ラミプリル、テネクテプラゼ、マレイン酸エナラプリル、トルセミド、レタパーゼ、ロサルタンカリウム、キナプリル塩酸塩/炭酸マグネシウム、ブメタニド、アルテプラゼ、エナラプリラート、アミオダロン塩酸塩、チロフィバンHClm-水和物、ジルチアゼム塩酸塩、カプトプリル、イルベサルタン、バルサルタン、プロプラノロール塩酸塩、フォシノプリルナトリウム、リドカイン塩酸塩、エプチフィパチド、セファゾリンナトリウム、硫酸アトロピン、アミノカプロン酸、スピロノラクトン、インターフェロン、ソタロール塩酸塩、塩化カリウ

40

50

ム、ドキュセートナトリウム、ドブタミンHCl、アルプラゾラム、プラバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム、ミダゾラム塩酸塩、メペリジン塩酸塩、二硝酸イソソルビド、エピネフリン、ドーパミン塩酸塩、ビパリルジン、ロスバスタチン、エゼチミベ/シンバスタチン、アバシミベおよびカリポリドが含まれる。

【0090】

式(I)または式(II)の化合物が組み合わせ得る乾癬の治療薬の非限定的な例には、以下：カルシポトリエン、プロピオン酸クロベタゾール、トリアムシノロンアセトニド、プロピオン酸ハロベタゾール、タザロテン、メトトレキセート、フルオシノニド、ベタメタゾンニプロピオン酸塩増量(augmented)、フルオシノロンアセトニド、アシトレチン、タールシャンプー、吉草酸ベタメタゾン、フロ酸モメタゾン、ケトコナゾール、プラモキシノ/フルオシノロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フルランドレノリド、尿素、ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール/エモル(emollient)、プロピオン酸フルチカゾン、アジスロマイシン、ヒドロコルチゾン、保湿剤、葉酸、デソニド(desonide)、ピメクロリムス、コールタール、二酢酸ジフロラゾン、葉酸エタネルセプト、乳酸、メトキサレン、hc/次没食子酸ビスマス/znox/resor、酢酸メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、日焼け止め、ハルシノニド、サリチル酸、アントラリン、ピバリン酸クロコルトロン、石炭抽出物、コールタール/サリチル酸、コールタール/サリチル酸/硫黄、デソキシメタゾン、ジアゼパム、エモリエント、フルオシノニド/エモリエント、鉱油/ヒマシ油/乳酸ナトリウム(nalact)、鉱油/落花生油、石油/ミリスチン酸イソプロピル、プソラレン、サリチル酸、石鹸/トリブロンサラン、チメロサル/ホウ酸、セレコキシブ、インフリキシマブ、シクロスポリン、アレファセプト、エファリズマブ、タクロリムス、ピメクロリムス、PUVA、UVB、スルファサラジン、ABT-874およびウステキナマブ(ustekinumab)が含まれる。

10

20

【0091】

式(I)または式(II)の化合物が組み合わせ得る乾癬性関節炎の治療薬の非限定的な例には、以下：メトトレキセート、エタネルセプト、ロフェコキシブ、セレコキシブ、葉酸、スルファサラジン、ナプロキセン、レフルノミド、酢酸メチルプレドニゾロン、インドメタシン、硫酸ヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、スリンダク、ベタメタゾンニプロピオン酸塩増量(augmented)、インフリキシマブ、メトトレキセート、葉酸塩、トリアムシノロンアセトニド、ジクロフェナク、ジメチルスルホキシド、ピロキシカム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メロキシカム、メチルプレドニゾロン、ナブメトン、トルメチンナトリウム、カルシポトリエン、シクロスポリン、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、フルオシノニド、硫酸グルコサミン、チオリンゴ酸金ナトリウム、酒石酸水素ヒドロコドン/apap、イブプロフェン、リセドロン酸ナトリウム、スルファジアジン、チオグアニン、バルデコキシブ、アレファセプト、D2E7(米国特許第6,090,382号、HUMIRA(商標))およびエファリズマブが含まれる。

30

【0092】

式(I)または式(II)の化合物が組み合わせ得る再狭窄の治療薬の非限定的な例には、以下：シロリムス、パクリタキセル、エベロリムス、タクロリムス、ABT-578およびアセトアミノフェンが含まれる。

40

【0093】

式(I)または式(II)の化合物が組み合わせ得る坐骨神経痛の治療薬の非限定的な例には、以下：酒石酸水素ヒドロコドン/apap、ロフェコキシブ、シクロベンザプリンHCl、メチルプレドニゾロン、ナプロキセン、イブプロフェン、オキシコドンHCl/アセトアミノフェン、セレコキシブ、バルデコキシブ、酢酸メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、リン酸コデイン/apap、トラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン、メタキサロン、メロキシカム、メトカルバモール、リドカイン塩酸塩、ジクロフェナクナトリウム、ガバペンチン、デクサメタゾン、カリソプロドール、ケトロラクトロメタミン、インドメタシン、アセトアミノフェン、ジアゼパム、ナブメトン、オキシコドンHCl、

50

チザニジンHCl、ジクロフェナクナトリウム/ミソプロストール、プロボキシフェン - n - p a p、a s a / オキシコドン / オキシコドン t e r、イブプロフェン / ヒドロコドン b i t、トラマドールHCl、エトドラク、プロボキシフェンHCl、アミトリプチリンHCl、カリソプロドール / リン酸コデイン / a s a、硫酸モルヒネ、総合ビタミン剤、ナプロキセンナトリウム、クエン酸オルフェナドリンおよびテマゼパムが含まれる。

【0094】

式(I)または式(II)の化合物が組み合わせ得るSLE(狼瘡)の治療薬の好ましい例には、以下: NSAID(例えば、ジクロフェナク、ナプロキセン、イブプロフェン、ピロキシカム、インドメタシン); COX2阻害剤(例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ); 抗マラリア剤(例えば、ヒドロキシクロロキン); ステロイド(例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ブデソニド、デキサメタゾン); 細胞傷害剤(例えば、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキセート); PDE4の阻害剤またはプリン合成阻害剤(例えば、Cellcept(登録商標))が含まれる。式(I)または式(II)の化合物は、スルファサラジン、5-アミノサリチル酸、オルサラジン、Imuran(登録商標)およびIL-1などの炎症誘発性サイトカインの合成、産生または作用に干渉する薬剤(例えば、IL-1変換酵素阻害剤およびIL-1raのようなカスパーゼ阻害剤)などの薬剤と組み合わせることもできる。式(I)または式(II)の化合物は、T細胞信号伝達阻害剤(例えばチロシンキナーゼ阻害剤); またはT細胞活性化分子を標的とする分子(例えば、CTLA-4-IgGまたは抗-B7ファミリー抗体、抗-PD-1ファミリー抗体)とともに用いることもできる。式(I)または式(II)の化合物は、IL-11もしくは抗サイトカイン抗体(例えば、フォトリズマブ(抗-IFN γ 抗体)、または抗-受容体受容体抗体(例えば、抗IL-6受容体抗体およびB細胞表面分子に対する抗体)と組み合わせ得る。式(I)または式(II)の化合物は、LJP394(アベチムス)、B細胞を枯渇または失活させる薬剤(例えばリツキシマブ(抗CD20抗体)、リンフォスタット-B(抗B1yS抗体)、TNF拮抗薬(例えば、抗TNF抗体、D2E7(米国特許第6,090,382号; HUMIRA(商標))、CA2(REMICADE(商標))、CDP571、TNFR-Ig構築物、(p75TNFR-IgG(ENBREL(商標)))またはp55TNFR-IgG(LENERCEPT(商標)))とともに用いることもできる。

10

20

30

【0095】

本発明において、以下の定義を適用することができる:

「治療有効量」とは、状態の進行を完全もしくは部分的に阻害するまたは状態の1つ以上の症状を少なくとも部分的に緩和する、式(I)または式(II)の化合物または2種類以上のこのような化合物の組合せの量である。治療有効量はまた、予防的に有効である量であり得る。治療的に有効である量は、患者のサイズおよび性別、治療される状態、状態の重症度、ならびに求められている結果に依存する。所与の患者について、治療有効量は、当業者に知られた方法によって決定され得る。

【0096】

「薬学的に許容される塩」は、その遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持し、ならびに無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸または有機酸、例えば、スルホン酸、カルボン酸、有機リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、安息香酸、サリチル酸、乳酸、酒石酸(例えば、(+))もしくは(-)-酒石酸またはこれらの混合物)、アミノ酸(例えば、(+))もしくは(-)-アミノ酸またはこれらの混合物)などとの反応によって得られる塩を指す。これらの塩は、当業者に知られた方法によって調製され得る。

40

【0097】

酸性置換基を有する式(I)または式(II)のある種の化合物は、薬学的に許容される塩基との塩として存在し得る。本発明はこのような塩を含む。このような塩の例には、

50

ナトリウム塩、カリウム塩、リシン塩およびアルギニン塩が含まれる。これらの塩は、当業者に知られた方法によって調製され得る。

【0098】

式(I)または式(II)のある種の化合物およびこれらの塩は2以上の結晶形で存在することができ、本発明はそれぞれの結晶形およびこれらの混合物を含む。

【0099】

式(I)または式(II)のある種の化合物およびこれらの塩はまた、溶媒和物(例えば、水和物)の形態で存在することができ、本発明はそれぞれの溶媒和物およびこれらの混合物を含む。

【0100】

式(I)または式(II)のある種の化合物は1つ以上のキラル中心を含むことができ、異なる光学活性形態で存在することができる。式(I)または式(II)の化合物が1つのキラル中心を含む場合、化合物は2種類のエナンチオマー形態で存在し、本発明は両方のエナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物(ラセミ混合物など)を含む。エナンチオマーは、当業者に知られた方法によって、例えば、結晶化によって分離され得るジアステレオマー塩の形成;例えば、結晶化、ガス-液体もしくは液体クロマトグラフィーによって分離され得るジアステレオマーの誘導体もしくは複合体の形成;一方のエナンチオマーとエナンチオマー特異的試薬との選択的に反応、例えば、酵素によるエステル化;またはキラルな環境での、例えば、キラルな担体(例えば、結合キラルリガンドを有するシリカ)上もしくはキラルな溶媒の存在下でのガス-液体もしくは液体クロマトグラフィーによって分割され得る。所望するエナンチオマーが、上記の分離手順の1つによって別の化学物質に変換される場合、さらなる工程が、所望するエナンチオマー形態を遊離させるために必要とされることが理解される。代替として、特定のエナンチオマーは、光学活性な試薬、基質、触媒もしくは溶媒を用いる不斉合成によって、または、一方のエナンチオマーを不斉変換によりもう一方のエナンチオマーに変換することによって合成され得る。

【0101】

式(I)または式(II)の化合物が2以上のキラル中心を含む場合、それはジアステレオマー形態で存在し得る。ジアステレオマー化合物は、当業者に知られた方法によって、例えば、クロマトグラフィーまたは結晶化によって分離することができ、個々のエナンチオマーは上記のとおり分離することができる。本発明は、式(I)または式(II)の化合物のそれぞれのジアステレオマー、およびこれらの混合物を含む。

【0102】

式(I)または式(II)のある種の化合物は、異なる互変異型で、または異なる幾何異性体として存在することができ、本発明は、式(I)または式(II)の化合物のそれぞれの互変異体および/または幾何異性体ならびにこれらの混合物を含む。

【0103】

式(I)または式(II)のある種の化合物は、分離可能であり得る異なる安定な立体配座形態で存在し得る。例えば、立体障害または環歪みのために、非対称な単結合の周りでの制限された回転によるねじれ非対称性は、異なる配座異性体の分離を可能にし得る。本発明は、式(I)または式(II)の化合物のそれぞれの立体配座異性体およびこれらの混合物を含む。

【0104】

式(I)または式(II)のある種の化合物は両性イオン形態で存在することができ、本発明は、式(I)または式(II)の化合物のそれぞれの両性イオン形態およびこれらの混合物を含む。

【0105】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、一部の生理的・化学過程によってインビボで親薬剤に変換される薬剤を指す(例えば、生理的pHに近づけられているプロドラッグは、所望の薬剤形態に変換される。)。プロドラッグは、一部の状況では、親薬剤に比べて投与がより容易であり得るので、しばしば有用である。それらは、例え

10

20

30

40

50

ば、経口投与によって、親薬剤は生物学的に利用可能でないのに対して、生物学的に利用可能であり得る。プロドラッグは、親薬剤よりも薬理的組成物での向上した溶解度を有することもできる。限定されるものではないが、プロドラッグの例は、水溶解性が有利ではない細胞膜を横切って送達を促進するためにエステル（「プロドラッグ」）として投与される本発明の化合物であるが、次いで、それは水溶解性が有利である細胞内で直ちにカルボン酸に代謝的に加水分解される。

【0106】

プロドラッグは多くの有用な特性を有する。例えば、プロドラッグは、最終的な薬剤に比べてより水溶性であり、それにより、薬剤の静脈投与を容易にし得る。プロドラッグは、最終的な薬剤に比べて経口での生物学的利用能レベルのより高いレベルを有することもできる。投与後、プロドラッグは酵素的または化学的に分解されて、血液または組織中で最終的な薬剤を送達する。

10

【0107】

例示的なプロドラッグは、分解されると、対応する遊離酸を放出し、本発明の化合物のこのような加水分解可能なエステル形成性の基には、限定されるものではないが、遊離水素が（ $C_1 - C_4$ ）アルキル、（ $C_2 - C_{12}$ ）アルカノイルオキシメチル、（ $C_4 - C_9$ ）-1-（アルカノイルオキシ）エチル、5から10個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルカノイルオキシ）-エチル、3から6個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルオキシメチル、4から7個の炭素原子を有する1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、5から8個の炭素原子を有する1-メチル-1-（アルコキシカルボニルオキシ）エチル、3から9個の炭素原子を有するN-（アルコキシカルボニル）アミノメチル、4から10個の炭素原子を有する1-（N-（アルコキシカルボニル）アミノ）エチル、3-フタリジル、4-クロトノラクtonニル、ガンマ-ブチロラクton-4-イル、ジ-N,N-（ $C_1 - C_2$ ）アルキルアミノ（ $C_2 - C_3$ ）アルキル（-ジメチルアミノエチルなど）、カルバモイル-（ $C_1 - C_2$ ）アルキル、N,N-ジ（ $C_1 - C_2$ ）-アルキルカルバモイル-（ $C_1 - C_2$ ）アルキルおよびピペリジノ-、ピロリジノ-またはモルホリノ（ $C_2 - C_3$ ）アルキルによって置き換えられるカルボン酸置換基が含まれる。

20

【0108】

他の例示的なプロドラッグは、式（I）または式（II）のアルコールを放出し、ここで、ヒドロキシル置換基の遊離水素（例えば、R基がヒドロキシを含む。）が、（ $C_1 - C_6$ ）アルカノイルオキシメチル、1-（（ $C_1 - C_6$ ）アルカノイルオキシ）エチル、1-メチル-1-（（ $C_1 - C_6$ ）アルカノイルオキシ）エチル、（ $C_1 - C_{12}$ ）アルコキシカルボニルオキシメチル、N-（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシカルボニルアミノ-メチル、スクシノイル、（ $C_1 - C_6$ ）アルカノイル、-アミノ（ $C_1 - C_4$ ）アルカノイル、アリールアシルおよび-アミノアシル、または-アミノアシル-アミノアシルによって置き換えられ、前記-アミノアシル部分は、独立して、タンパク質で見られる天然に存在するL-アミノ酸、 $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1 - C_6)アルキル)_2$ またはグリコシル（炭水化物のヘミアセタールのヒドロキシルの脱離によって生じる基）のいずれかである。

30

【0109】

本明細書で使用される場合、「架橋（ $C_5 - C_{12}$ ）シクロアルキル基」という用語は、2もしくは3つの $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル環を有する飽和もしくは不飽和の二環式もしくは多環式架橋炭化水素基を意味する。非架橋シクロアルキルは除外される。架橋環状炭化水素には、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[4.3.1]デシル、ビシクロ[3.3.1]ノニル、ボルニル、ボルネニル、ノルボルニル、ノルボルネニル、6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、トリシクロブチルおよびアダマンチルが含まれ得る。

40

【0110】

本明細書で使用される場合、「架橋（ $C_2 - C_{10}$ ）ヘテロシクリル」という用語は、

50

二環式または多環式のアザ架橋炭化水素基を意味し、それにはアザノルボルニル、キヌクリジニル、イソキヌクリジニル、トロパニル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザビシクロ[3.2.2]ノナニル、アザビシクロ[3.3.0]ノナニルおよびアザビシクロ[3.3.1]ノナニルが含まれ得る。

【0111】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ環式」、「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクリレン」という用語には、限定されるものではないが、完全に飽和しているまたは1つ以上の不飽和単位を有することができ（誤解を避けるため、不飽和度は芳香族環系をもたらしささない）、窒素、酸素もしくは硫黄などの少なくとも1個のヘテロ原子を含む5から12個の原子を有する単環式、二環式、三環式およびスピロ環式の環を含む非芳香族の環系が含まれる。本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない例示の目的のために、以下はヘテロ環式環の例である：アゼピニル、アゼチジニル、インドリニル、イソインドリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ペペリジニル、ピロリジニル、キヌクリジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロインドリル、チオモルホリニルおよびトロパニル。

10

【0112】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」または「ヘテロアリーレン」という用語には、限定されるものではないが、単環式、二環式および三環式の環を含む芳香族環系が含まれ、窒素、酸素もしくは硫黄などの少なくとも1個のヘテロ原子を含む5から12個の原子を有する。本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない例示の目的のために、以下がある：アザインドリル、ベンゾ(b)チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、インドリル、インダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、キノリニル、キナゾリニル、トリアゾリル、チアゾリル、チオフエニル、テトラゾリル、チアジアゾリルまたはチエニル。

20

30

【0113】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」基は、1から約8個の炭素原子を有する脂肪族基によって化合物に連結されているヘテロ環式基である。例えば、ヘテロシクロアルキル基はモルホリノメチル基である。

【0114】

本明細書で使用される場合、「アルキル」、「アルキレン」または「(C₁-C₈)」などの表記には、完全に飽和している直鎖または分岐の炭化水素が含まれる。アルキルの例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびこれらの異性体である。本明細書で使用される場合、「アルケニル」、「アルケニレン」、「アルキニレン」および「アルキニル」は、C₂-C₈を意味し、それには1つ以上の不飽和単位、1つ以上のアルケニルとしての二重結合および1つ以上のアルキニルとしての三重結合を含む直鎖もしくは分岐の炭化水素が含まれる。

40

【0115】

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

【0116】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」または「シクロアルキレン」は、完全に飽和しているまたは1以上の不飽和結合を有するが芳香族基にはならないC₃-C₁₂の単環式または多環式（例えば、二環式、三環式、スピロ環式など）炭化水素を意味する

50

。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルである。

【0117】

本明細書で使用される場合、多くの部分または置換基は、「置換されて」または「場合によって置換されて」いると称される。ある部分がこれらの用語の一方で修飾されている場合、別段の断りがない限り、それは、置換に使用可能であると当業者に知られている部分のいずれか一部が置換されていることができ、それは1つ以上の置換基を含み、2個以上の置換基である場合は、各置換基は独立に選択されることを意味する。置換についてのこの手段は、当技術分野で周知である、および/または本開示で教示される。本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない例示の目的のために、置換基である基の一部の例は以下である：(C₁ - C₈)アルキル基、(C₂ - C₈)アルケニル基、(C₂ - C₈)アルキニル基、(C₃ - C₁₀)シクロアルキル基、ハロゲン(F、Cl、BrまたはI)、ハロゲン化(C₁ - C₈)アルキル基(例えば、限定されるものではないが、-CF₃)、-O-(C₁ - C₈)アルキル基、-OH、-S-(C₁ - C₈)アルキル基、-SH、-NH(C₁ - C₈)アルキル基、-N((C₁ - C₈)アルキル)₂基、-NH₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁ - C₈)アルキル基、-C(O)N((C₁ - C₈)アルキル)₂、-NHC(O)H、-NHC(O)(C₁ - C₈)アルキル基、-NHC(O)(C₃ - C₈)シクロアルキル基、-N((C₁ - C₈)アルキル)C(O)H、-N((C₁ - C₈)アルキル)C(O)(C₁ - C₈)アルキル基、-NHC(O)NH₂、-NHC(O)NH(C₁ - C₈)アルキル基、-N((C₁ - C₈)アルキル)C(O)NH₂基、NHC(O)N((C₁ - C₈)アルキル)₂基、-N((C₁ - C₈)アルキル)C(O)N((C₁ - C₈)アルキル)₂基、-N((C₁ - C₈)アルキル)C(O)NH((C₁ - C₈)アルキル)、-C(O)H、-C(O)(C₁ - C₈)アルキル基、-CN、-NO₂、-S(O)(C₁ - C₈)アルキル基、-S(O)₂(C₁ - C₈)アルキル基、-S(O)₂N((C₁ - C₈)アルキル)₂基、-S(O)₂NH(C₁ - C₈)アルキル基、-S(O)₂NH(C₃ - C₈)シクロアルキル基、-S(O)₂NH₂基、-NHS(O)₂(C₁ - C₈)アルキル基、-N((C₁ - C₈)アルキル)S(O)₂(C₁ - C₈)アルキル基、-(C₁ - C₈)アルキル-O-(C₁ - C₈)アルキル基、-O-(C₁ - C₈)アルキル-O-(C₁ - C₈)アルキル基、-C(O)OH、-C(O)O(C₁ - C₈)アルキル基、NH₂OH、NHO(C₁ - C₈)アルキル基、-O-ハロゲン化(C₁ - C₈)アルキル基(例えば、限定されるものではないが、-OCF₃)、-S(O)₂-ハロゲン化(C₁ - C₈)アルキル基(例えば、限定されるものではないが、-S(O)₂CF₃)、-S-ハロゲン化(C₁ - C₈)アルキル基(例えば、限定されるものではないが、-SCF₃)、-(C₁ - C₆)ヘテロ環(例えば、限定されるものではないが、ピロリジン、テトラヒドロフラン、ピランまたはモルホリン)、-(C₁ - C₆)ヘテロアリール(例えば、限定されるものではないが、テトラゾール、イミダゾール、フラン、ピラジンまたはピラゾール)、-フェニル、-NHC(O)O-(C₁ - C₆)アルキル基、-N((C₁ - C₆)アルキル)C(O)O-(C₁ - C₆)アルキル基、-C(=NH)-(C₁ - C₆)アルキル基、-C(=NOH)-(C₁ - C₆)アルキル基または-C(=N-O)-(C₁ - C₆)アルキル)-(C₁ - C₆)アルキル基。

【0118】

式(I)における

【0119】

【化21】



は、芳香環を表す。

【0120】

本発明の1つ以上の化合物は、それら自体で、またはそれらが、本明細書に記載される

10

20

30

40

50

とおりの疾患または状態を治療または改善する用量で生物学的に適切な担体もしくは賦形剤（複数可）と混合されている医薬組成物でヒト患者に投与され得る。これらの化合物の混合物も、単純な混合物として、または適切に製剤化された医薬組成物において患者に投与され得る。治療上有効な用量は、本明細書に記載されるとおりの疾患または状態の予防または軽減をもたらすのに十分な化合物または化合物（複数）のその量を指す。本出願の化合物の製剤化および投与についての技術は、当業者に周知の参考文献、例えば、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、Mack Publishing Co.、Easton, PA、最新版に見出すことができる。

【0121】

好適な投与経路には、例えば、経口投与、点眼投与、直腸投与、経粘膜投与、局所投与または腸内投与；非経口送達（筋肉注射、皮下注射、髄内注射ならびに髄腔内注射、直接脳室内注射、静脈注射、腹腔内注射、鼻腔内注射または眼内注射を含む）が含まれ得る。

10

【0122】

代替として、全身様式よりもむしろ局所様式で、例えば、デポ製剤または持続放出製剤においてしばしば、浮腫部位中へ直接に化合物の注入を介して、本化合物を投与し得る。

【0123】

さらに、薬物を、標的化薬剤送達系で、例えば、内皮細胞特異的抗体でコートされたりポソームで投与し得る。

【0124】

本発明の医薬組成物は、それ自体が知られている方式で、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、研和、乳化、カプセル化、封入（entrapping）または凍結乾燥プロセスによって製造され得る。

20

【0125】

したがって、本発明によって使用される医薬組成物は、薬学的に使用され得る製剤への活性化化合物の処理を容易にする賦形剤および補助剤を含む1種以上の薬学的に許容される担体を用いて、従来の方式で製剤化され得る。適当な製剤は、選択される投与経路に依存する。

【0126】

注射の場合、本発明の薬剤は、水溶液、好ましくは、生理的に適合し得る緩衝液（ハンクス溶液、リンガー溶液、または生理的食塩水の緩衝液など）中で製剤化され得る。経粘膜投与の場合、透過されるバリアに対して適切な浸透剤が製剤中に用いられる。このような浸透剤は、当技術分野で一般に知られている。

30

【0127】

経口投与の場合、本化合物は、本活性化化合物を、当技術分野で周知の薬学的に許容される担体と組み合わせることによって容易に製剤化され得る。このような担体は、本発明の化合物が、治療される患者による経口摂取のための錠剤、丸薬、糖衣剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁液剤として製剤化されることを可能にする。経口使用のための医薬製剤は、活性化化合物を固体賦形剤と一緒に混合し、得られた混合物を場合によって粉碎し、必要に応じて、適切な補助剤の添加後に、顆粒の混合物を処理して、錠剤または糖衣剤コアを得ることによって得ることができる。好適な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖；セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボメチルセルロース、および/またはポリビニルピロリドン（PVP）などの充填剤である。必要に応じて、架橋されたポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩（アルギン酸ナトリウムなど）などの崩壊剤が添加され得る。

40

【0128】

糖衣剤コアは、適切なコーティングが与えられる。この目的のために、高濃度の糖溶液を用いることができ、これは、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、なら

50

びに適切な有機溶媒または溶媒混合物を含有し得る。色素または顔料が、識別のためにまたは活性化合物の用量の種々の組合せを特徴づけるために、錠剤または糖衣剤コーティングに添加され得る。

【0129】

経口的に使用され得る医薬製剤には、ゼラチンから作られたプッシュ-フィット型カプセル、ならびにゼラチンおよび可塑剤（グリセロールまたはソルビトールなど）から作られた柔らかい密閉カプセルが含まれる。プッシュ-フィット型カプセルは、充填剤（ラクトースなど）、結合剤（デンプンなど）、および/または潤沢剤（タルクまたはステアリン酸マグネシウムなど）、ならびに場合によって安定化剤との混合で活性成分を含有し得る。軟カプセルでは、活性化合物は、適切な液体（脂肪油、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールなど）に溶解または懸濁させ得る。さらに、安定化剤が添加され得る。経口投与のための製剤はすべて、このような投与に適した投薬量でなければならない。

10

【0130】

頬側投与の場合、本組成物は、従来の方式で製剤化された錠剤またはトローチの形態を取り得る。

【0131】

吸入による投与の場合、本発明による使用のための化合物は、適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガスの使用によって、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレーの様な形態で都合良く送達される。加圧エアロゾルの場合、投薬量単位は、計量された量を送達するバルブを備えることによって決定され得る。吸入器または空気吸入器において用いられる、例えば、ゼラチン製のカプセルおよびカートリッジは、本化合物および適切な粉末基剤（ラクトースまたはデンプンなど）の粉末混合物を含有して、製剤化され得る。

20

【0132】

本化合物は、注入、例えば、ボラス注入または連続注入による非経口投与のために製剤化され得る。注入用製剤は、保存剤が添加された、例えば、アンプルまたは複数用量容器における単位剤形で提示され得る。本組成物は、油性または水性媒体における懸濁液、溶液または乳濁液のような形態を取ることができ、懸濁化剤、安定剤および/または分散剤などの製剤化剤を含有し得る。

30

【0133】

非経口投与のための医薬製剤には、水溶性形態での活性化合物の水溶液が含まれる。さらに、活性化合物の懸濁液は、適切な油性の注射用懸濁液として調製され得る。適切な親油性の溶媒または媒体には、脂肪油（ゴマ油など）、もしくは合成脂肪酸エステル（オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなど）、またはリボソームが含まれる。水性注射用懸濁液は、懸濁液の粘度を増大させる物質、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールまたはデキストランを含有し得る。場合によって、懸濁液は、高濃度溶液の調製を可能にするために化合物の溶解性を増大させる適切な安定剤または薬剤を含有し得る。

40

【0134】

代替として、活性成分は、使用前に、適切な媒体（例えば、滅菌された発熱物質を含まない水）で構成のための粉末形態であり得る。

【0135】

本化合物は、例えば、従来の坐薬基剤（カカオ脂または他のグリセリドなど）を含有する、坐薬または停留浣腸剤などの直腸用組成物に製剤化することもできる。

【0136】

前に記載された製剤に加えて、本化合物は、デポ剤調製物として製剤化することもできる。そのような長期間作用する製剤は、内移植（例えば、皮下もしくは筋肉内に、または筋肉注射によって）によって投与され得る。したがって、例えば、本化合物は、適切なボ

50

リマー物質もしくは疎水性物質（例えば、許容される油中の乳濁液として）またはイオン交換樹脂とともに、あるいは難溶性の誘導体として（例えば、難溶性の塩として）製剤化され得る。

【0137】

本発明の疎水性化合物に対する医薬担体の例は、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマーおよび水相を含む共溶媒系である。この共溶媒系はV P D共溶媒系であり得る。V P Dは、無水エタノールにおいて所定容量にされた、3% w / vのベンジルアルコール、8% w / vの非極性界面活性剤ポリソルベート80、および65% w / vのポリエチレングリコール300からなる溶液である。このV P D共溶媒系（V P D : 5 W）は、水溶液中5%デキストロースで1 : 1に希釈されたV P Dからなる。この共溶媒系は、疎水性化合物を十分に溶解させ、自身は、全身投与時に低い毒性をもたらす。当然、共溶媒系の割合は、その溶解性および毒性の特性を損なうことなく、かなり変化させ得る。さらに、共溶媒成分の同一性は変化させ得る：例えば、他の低毒性の非極性界面活性剤がポリソルベート80の代わりに使用され得る；ポリエチレングリコールの分画サイズを変化させ得る；他の生体適合性ポリマー（例えば、ポリビニルピロリドン）がポリエチレングリコールに取って代わり得る；また、他の糖または多糖類がデキストロースと置き換わり得る。

10

【0138】

代替として、疎水性の医薬化合物のための他の送達系が用いられ得る。リポソームおよび乳濁液は、疎水性薬剤のための送達媒体または送達担体の周知の例である。毒性がより大きいという代償においてであるが、ある種の有機溶媒（例えば、ジメチルスルホキシドなど）も用いることができる。さらに、本化合物は、治療剤を含有する固体の疎水性ポリマーの半透過性マトリックスなどの、持続放出システムを使用して送達され得る。様々な持続放出物質が、当業者によって確立されており、当業者によって周知である。持続放出カプセルは、その化学的性質に応じて、本化合物を、数時間（最大数日間にわたって）放出し得る。治療試薬の化学的性質および生物学的安定性に応じて、タンパク質安定化のためのさらなる方策を用いることができる。

20

【0139】

医薬組成物はまた、適切な固相またはゲル相の担体または賦形剤を含み得る。このような担体または賦形剤の例には、限定されるものではないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチンおよびポリマー（ポリエチレングリコールなど）が含まれる。

30

【0140】

本発明の化合物の多くは、薬学的に適合し得る対イオンを有する塩として提供され得る。薬学的に適合し得る塩は、限定されるものではないが、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸などを含む多くの酸を用いて形成され得る。塩は、その対応する遊離塩基形態よりも、水性溶媒または他のプロトン性溶媒により溶解性である傾向がある。

【0141】

本発明における使用に適した医薬組成物には、活性成分が、その意図された目的を達成するために有効量で含有される組成物が含まれる。より具体的には、治療有効量は、治療されている対象の既存の症状の進行を予防するまたはその症状を緩和するために有効な量を意味する。有効量の決定は十分に当業者の裁量の範囲内である。

40

【0142】

本発明の方法で使用される任意の化合物について、治療有効用量は、細胞アッセイから初期に推定され得る。例えば、用量は、細胞アッセイで決定されるようなIC₅₀（すなわち、所与のタンパク質キナーゼ活性の半最大阻害を達成する試験化合物の濃度）を含む循環濃度範囲を達成するために、細胞および動物のモデルにおいて処方され得る。一部の場では、このような測定が、化合物に対する血漿タンパク質の結合効果を近似するものであるので、3%から5%の血清アルブミンの存在下でIC₅₀を決定することは適切で

50

ある。このような情報は、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定するために使用され得る。さらに、全身投与のための最も好ましい化合物は、血漿中で安全に達成され得るレベルで無傷細胞におけるタンパク質キナーゼシグナル伝達を有効に阻害する。

【0143】

治療有効用量は、患者における症状の改善をもたらす化合物のその量を指す。このような化合物の毒性および治療効力は、例えば、最大耐容量 (MTD) および ED₅₀ (50% 最大応答のための有効用量) を決定するために、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定され得る。毒性作用と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、これは MTD と ED₅₀ との間の比として表され得る。高い治療指数を示す化合物が好ましい。これらの細胞培養アッセイおよび動物試験から得られるデータは、ヒトにおいて使用される投薬量の範囲を処方する際に使用され得る。このような化合物の用量は、好ましくは、毒性をほとんどまたはまったく伴わない ED₅₀ を含む循環濃度の範囲内にある。投薬量は、用いられる投薬形態および利用される投与経路に依存してこの範囲内で変り得る。正確な処方、投与経路および投薬量は、患者の状態を考慮して個々の医師によって選択され得る (例えば、Fingler, 1975年、「The Pharmacological Basis of Therapeutics」、第1章、1頁を参照)。重大局面の治療では、MTDに近い急激なボラス剤または輸液の投与が、迅速な応答を得るために必要とされ得る。

10

【0144】

投薬量および間隔は、キナーゼ調節効果を維持するために十分である、活性部分の血漿レベル、すなわち最小有効濃度 (MEC) を提供するために個々に調整され得る。MEC は、それぞれの化合物について変わるが、インビトロデータ：例えば、本明細書に記載されるアッセイを用いてタンパク質キナーゼの 50% - 90% 阻害を達成するために必要な濃度から推定され得る。MEC を達成するために必要な投薬量は個々の特性および投与経路に依存する。しかし、HPLCアッセイまたはバイオアッセイを用いて、血漿濃度を測定し得る。

20

【0145】

投薬間隔もまた、MEC 値を用いて決定され得る。化合物は、症状の所望の改善が達成されるまで、時間の 10% - 90% について、好ましくは 30% - 90% の間、最も好ましくは 50% - 90% の間、MEC を超える血漿レベルを維持する投薬計画を用いて投与されるべきである。局所投与または選択的摂取の場合、薬剤の有効局所濃度は、血漿濃度と関連づけられ得ない。

30

【0146】

投与される組成物の量は、当然、治療されている対象、対象の体重、病気の重症度、投与方式、および処方医の判断に依存する。

【0147】

本組成物は、必要に応じて、活性成分を含有する 1 種以上の単位剤形を収容し得るパックまたはディスペンサ装置において提供され得る。パックは、例えば、プリスターパックなどの金属またはプラスチックのホイルを含み得る。パックまたはディスペンサ装置は、投与のための説明書が添付されていても良い。適合し得る医薬担体で製剤化された本発明の化合物を含む組成物はまた、調製され、適切な容器に入れられ、適応状態の治療についてラベル表示され得る。

40

【0148】

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

【0149】

医薬組成物の製造における本発明の化合物の使用は、下記の説明によって例証される。この説明において、「活性化合物」という用語は、本発明の任意の化合物を示すが、特に、以下の実施例の 1 つの最終生成物である任意の化合物を示す。

【0150】

50

a) カプセル剤

カプセル剤の調製において、10重量部の活性化合物および240重量部のラクトースを脱凝固させ、ブレンドすることができる。混合物は、硬ゼラチンカプセルに充填することができ、各カプセルは、活性化合物の単位用量または単位用量の一部を含有する。

【0151】

b) 錠剤

錠剤は、例えば、下記の成分から調製することができる。

重量部

活性化合物：10重量部

ラクトース：190重量部

トウモロコシデンプン：22重量部

ポリビニルピロリドン：10重量部

ステアリン酸マグネシウム：3重量部

【0152】

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

【0153】

c) 腸溶コーティング錠

錠剤は、上記(b)に記載される方法によって調製することができる。錠剤は、20%酢酸フタル酸セルロースおよび3%フタル酸ジエチルのエタノール：ジクロロメタン(1：1)中溶液を用いて従来の方式で腸溶コーティングすることができる。

【0154】

d) 坐薬

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

【0155】

本発明の組成物において、活性化合物は、必要に応じて、他の適合し得る薬理活性成分と関連させ得る。例えば、本発明の化合物は、本明細書に記載される疾患または状態を治療することが知られている別の治療薬と併用して投与され得る。例えば、VEGFまたはアンジオポイエチンの産生を阻害または防止する、VEGFまたはアンジオポイエチンに対する細胞内応答を弱める、細胞内のシグナル伝達を遮断する、血管の過透過性を阻害する、炎症を軽減させる、浮腫または血管新生の形成を阻害または防止する1種以上の別の医薬との併用である。本発明の化合物は、どちらの投与経過が適切であるにしても、追加の医薬の前に、その後にはまたはそれと同時に、投与され得る。追加の医薬には、限定されるものではないが、抗浮腫性ステロイド、NSAIDs、ras阻害剤、抗TNF剤、抗-IL1剤、抗ヒスタミン剤、PAF拮抗剤、COX-1阻害剤、COX-2阻害剤、NO合成酵素阻害剤、Akt/PKB阻害剤、IGF-1R阻害剤、PKC阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、カルシネイリン阻害剤および免疫抑制剤が含まれる。本発明の化合物および追加の医薬は加成的または相乗的に作用する。したがって、血管形成、血管過透過性を阻害しおよび/または浮腫の形成を阻害する物質のこのような組合せの投与は、いずれかの物質を単独での投与よりも、過増殖性障害、血管形成、血管過透過性または浮腫の有害な作用からのより大きな軽減を与え得る。悪性障害の治療において、抗増殖性もしくは細胞傷害性の化学療法剤または放射線との組合せは、本発明の範囲に含まれる。

【0156】

本発明はまた、薬剤としての式(I)または式(II)の化合物の使用を含む。

【0157】

10

20

30

40

50

本発明のさらなる態様は、哺乳動物（特にヒト）における血管過透過性、血管新生依存性障害、増殖性疾患および/または免疫系の障害を治療するための薬剤の製造における式（I）または式（II）の化合物またはこの塩の使用を提供する。

【0158】

本発明はまた、式（I）または式（II）の化合物の治療有効量の、それを必要としている哺乳動物（特にヒト）への投与を含む、血管過透過性、不適切な新血管形成、増殖性疾患および/または免疫系の障害を治療する方法を提供する。

【0159】

略語

a a	アミノ酸	10
A c ₂ O	無水酢酸	
A c O H	氷酢酸	
A T P	アデノシン三リン酸	
b . p .	沸点	
B A r F	テトラキス - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ボレ	
ー ト		
B n	ベンジル	
B o c	t - ブトキシカルボニル	
B O P - C l	ビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスホン酸クロリド	
B S A	ウシ血清アルブミン	20
B u O H	ブタノール	
C A N	硝酸セリウムアンモニウム	
C b z	カルボキシベンジル	
C D I	1 , 1' - カルボニルジイミダゾール	
C O D	1 , 5 - シクロオクタジエン	
c o n c d	濃縮した	
C T	コンピュータ断層撮影法	
c y m	p - シメン (4 - イソプロピルトルエン)	
C y P F t - B u	1 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 - ジ - t e r t - ブチルホス	
フィノエチルフェロセン		30
d	二重項	
D A S T	三フッ化ジエチルアミノ硫黄	
d b a	ジベンジリデンアセトン	
D B U	1 , 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデク - 7 - エン	
D C C	ジクロロヘキシルカルボジイミド	
D C E	ジクロロエタン	
D C M	ジクロロメタン (塩化メチレン)	
d d	二重項の二重項	
D E A D	ジエチルアゾジカルボキシレート	
D I B A L - H	水素化ジイソブチルアルミニウム	40
D I A D	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート	
D I E A	N , N - ジイソプロピルエチルアミン	
D M A	ジメチルアセトアミド	
D M A P	N , N - ジメチルアミノピリジン	
D M E	1 , 2 - ジメトキシエタン	
D M E M	ダルベッコ改変イーグル培地	
D M F	N , N - ジメチルホルムアミド	
D M S	ジメチルスルフィド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D N P - H S A	ジニトロフェニル - ヒト血清アルブミン	50

D P P A	アジドリン酸ジフェニル	
d p p f	1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
d r	ジアステレオマー比	
D T T	ジチオトレイトール	
E D C · H C l	N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド	
塩酸塩		
E D T A	エチレンジアミン四酢酸	
E G T A	エチレングリコール四酢酸	
e q u i v	当量(複数可)	
e r	エナンチオマー比	10
E t ₂ N H	ジエチルアミン	
E t O A c	酢酸エチル	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t O H	エタノール	
F B S	ウシ胎仔血清	
F L A G	D Y K D D D D K ペプチド配列	
g	グラム(複数可)	
G S T	グルタチオン S - トランスフェラーゼ	
h	時間(複数可)	
H ₂ S O ₄	硫酸	20
H A T U	O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N	
' - テトラメチルウ	ロニウムヘキサフルオロホスフェート	
H E P E S	N - 2 - ヒドロキシエチルピペラジン - N' - 2 - エタンスルホン酸	
H O B t	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C	高圧液体クロマトグラフィー	
H z	ヘルツ	
I B C F	イソブチルクロロホルメート	
i . d .	皮内	
I F A	不完全フロインドアジュバント	
I P A	イソプロピルアルコール	30
K H M D S	カリウムヘキサメチルジシラザン	
L A H	水素化リチウムアルミニウム	
L C	液体クロマトグラフィー	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
L H M D S	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
L i B H ₄	水素化ホウ素リチウム	
L i O H	水酸化リチウム	
m	多重項	
M	モル濃度	
m - C P B A	メタ - クロロペル安息香酸	40
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メチルアルコール	
m i n	分(複数可)	
m L	ミリリットル(複数可)	
m m H g	水銀のミリメートル	
m m o l	ミリモル	
M O P S	3 - (N - モルホリノ) - プロパンスルホン酸	
M O P S O	3 - (N - モルホリノ) - 2 - ヒドロキシプロパンスルホン酸	
M S	質量分析	
M T B E	メチル t e r t - ブチルエーテル	50

n -	ノルマル (非分岐)	
n - B u L i	n - ブチルリチウム	
N	規定度	
N a H M D S	ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド	
N a O A c	酢酸ナトリウム	
N a (O A c) ₃	BH ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド	
N a O t - B u	ナトリウム t e r t - ブトキシド	
N B S	N - プロモスクシンイミド	
N C S	N - クロロスクシンイミド	
N D	決定されず	10
N H ₄ O A c	酢酸アンモニウム	
N I S	N - ヨードスクシンイミド	
N M M	N - メチルモルホリン	
N M P	N - メチルピロリジノン	
N M R	核磁気共鳴	
O D	光学密度	
o r	光学回転	
O V A	オボアルブミン	
p -	パラ	
P B S	リン酸緩衝生理食塩水	20
P F P A A	2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロパン酸無水物	
p H	- l o g [H ⁺]	
P M B	p - メトキシベンジル	
p N A G	ニトロフェニル - N - アセチル - - D - グルコサミニド	
P (n - B u) ₃	トリ - n - ブチルホスフィン	
P O C l ₃	オキシ塩化リン	
P P h ₃	トリフェニルホスフィン	
p p m	百万分率	
P r O H	プロパノール	
p s i	1 平方インチ当たりポンド	30
r e f	相対遠心力	
R P - H P L C	逆相高圧液体クロマトグラフィー	
R _t	保持時間	
r t	室温	
s	一重項	
S E M	2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル	
S E M - C l	2 - (トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド	
S F C	超臨界流体クロマトグラフィー	
S L M	1 分間当たり標準リットル	
t	三重項	40
t -	第三級	
T B D M S	t e r t - ブチルジメチルシリル	
T B D M S C l	塩化 t e r t - ブチルジメチルシリル	
T B A B	臭化テトラ - n - ブチルアンモニウム	
T B A F	フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム	
T B A I	ヨウ化テトラ - n - ブチルアンモニウム	
T E A	トリエチルアミン	
t e r t -	第三級	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T F A A	無水トリフルオロ酢酸	50

THF	テトラヒドロフラン	
TIPS	トリイソプロピルシリル	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
TMA	トリメチルアルミニウム	
TMAD	N, N, N', N' - テトラメチルアゾジカルボンアミドまたは 1, 1' - アゾビス (N, N - ジメチルホルムアミド) またはジアミド [Sigma (登録商標)]	
TMOF	オルトギ酸トリメチル	
TMS	トリメチルシリル	
TPP	2, 4, 6 - トリプロピル - [1, 3, 5, 2, 4, 6] トリオキサ	10
トリホスフィン	2, 4, 6 - トリオキシド	
TsCl	塩化パラ - トルエンシルホニル	
TsOH	パラ - トルエンシルホン酸	
USP	米国薬局方	
UV	紫外線	
wt %	重量パーセント	
w/v	重量 / 体積	

【0160】

アッセイ

時間分解蛍光共鳴エネルギー移動 (trFRET) で測定したインビトロでの Jak1 キナーゼ活性 20

種々の濃度の阻害剤を、以下を含有するアッセイウェルに添加した：Jak1 酵素 (a845-1142; GST 融合として SF9 細胞で発現させ、グルタチオンアフィニティークロマトグラフィーにより精製した; 4 nM)、ペプチド基質 (ビオチン - TYR2、配列：ビオチン - (Ahx) - AEEEEYFFLFA - アミド; 2 μM)、MOPSO pH 6.5 (50 mM)、MgCl₂ (10 mM)、MnCl₂ (2 mM)、DTT (2.5 mM)、BSA (0.01% w/v)、Na₃VO₄ (0.1 mM) および ATP (0.001 mM)。室温で約 60 分間温置後、EDTA (最終濃度：100 mM) を加えることによって反応をクエンチし、顕色試薬 (おおよその最終濃度：30 mM の HEPES pH 7、0.06% の BSA、0.006% の Tween-20、0.24 M の KF、80 ng/mL の PT66K (ユーロピウム標識抗ホスホチロシン抗体カタログ番号 61T66KLB Cisbio, Bedford, MA) および 3.12 μg/mL の SAXL (フィコリンク (Phycolink) ストレプトアビジン - アロフィコシアニンアクセプター、カタログ番号 PJ52S, Prozyme, San Leandro, CA) を加えることによって顕色させた。顕色させた反応を、暗所中約 4 で約 14 時間または室温で約 60 分間温置し、次いで、665 nm の励起および発光波長について、337 nm のレーザーを用いて時間分解蛍光検出器 (Rubystar, BMG) によって読み取った。アッセイの線形範囲内で、665 nm における実測シグナルは、リン酸化生成物と直接関係しており、IC₅₀ 値を計算するために用いる。 30

【0161】

時間分解蛍光共鳴エネルギー移動 (trFRET) で測定したインビトロ Jak3 キナーゼ活性 40

種々の濃度の阻害剤を、以下を含有するアッセイウェルに添加した：Jak3 酵素 (a811-1103; GST 融合として SF9 細胞で発現させ、グルタチオンアフィニティークロマトグラフィーにより精製した; 3 nM)、ペプチド基質 (ビオチン - TYR2、配列：ビオチン - (Ahx) - AEEEEYFFLFA - アミド; 2 μM)、MOPSO pH 6.5 (50 mM)、MgCl₂ (10 mM)、MnCl₂ (2 mM)、DTT (2.5 mM)、BSA (0.01% w/v)、Na₃VO₄ (0.1 mM) および ATP (0.001 mM)。室温で約 60 分間温置後、EDTA (最終濃度：100 mM) を加えることによって反応をクエンチし、顕色試薬 (おおよその最終濃度：30 mM の HEP 50

ES pH 7.0、0.06%のBSA、0.006%のTween-20、0.24MのKF、80 ng/mLのPT66K（ユーロピウム標識抗ホスホチロシン抗体カタログ番号61T66KLB Cisbio, Bedford, MA）および0.8 μg/mLのSAXL（フィコリンク（Phycolink）ストレプトアビジン-アロフィコシアニンアクセプター、カタログ番号PJ52S、Prozyme, San Leandro, CA）を加えることによって顕色させた。顕色させた反応を、暗所中約4で約14時間または室温で約60分間温置し、次いで、665 nmの励起および発光波長について、337 nmのレーザーを用いて時間分解蛍光検出器（Rubystar, BMG）によって読み取った。アッセイの線形範囲内で、665 nmにおける実測シグナルは、リン酸化生成物と直接関係しており、IC₅₀値を計算するために用いる。

10

【0162】

時間分解蛍光共鳴エネルギー移動（trFRET）で測定したインビトロでのSykキナーゼ活性

0.3 nMのSyk触媒ドメイン（aa356-635、アボットバイオリサーチセンターにおいて社内で精製）を、0.1 μMのペプチド基質（ビオチン-TYR1、配列：ビオチン-(Ahx)-GAEEEIYAAFFA-COOH）と反応緩衝液：50 mMのMOPSO pH 6.5、10 mMのMgCl₂、2 mMのMnCl₂、2.5 mMのDTT、0.01%のBSA、0.1 mMのNa₃VO₄および0.001 mMのATP中、阻害剤の種々の濃度で混合した。室温で約60分間温置後、EDTA（最終濃度：100 mM）を加えることによって反応をクエンチし、顕色試薬（おおよその最終濃度：30 mMのHEPES pH 7.0、0.06%のBSA、0.006%のTween-20、0.24 MのKF、90 ng/mLのPT66K（ユーロピウム標識抗ホスホチロシン抗体カタログ番号61T66KLB Cisbio, Bedford, MA）および0.6 μg/mLのSAXL（フィコリンク（Phycolink）ストレプトアビジン-アロフィコシアニンアクセプター、カタログ番号PJ52S、Prozyme, San Leandro, CA））を加えることによって顕色させた。顕色させた反応を、暗所中約4で約14時間または室温で約60分間温置し、次いで、665 nmの励起および発光波長について、337 nmのレーザーを用いて時間分解蛍光検出器（Rubystar, BMG）によって読み取った。アッセイの線形範囲内で、665 nmにおける実測シグナルは、リン酸化生成物と直接関係しており、IC₅₀値を計算するために用いる。

20

30

【0163】

時間分解蛍光共鳴エネルギー移動（trFRET）で測定した他のインビトロでのキナーゼアッセイ

他のキナーゼアッセイを同様のプロトコルを用いて行った。さらなる精製酵素Tyk2（N-末端ヒスチジン-タグおよびC-末端FLAGタグを有するaa880-1185；固定化金属イオンアフィニティークロマトグラフィーにより社内で精製）、RET（N-末端ヒスチジン-タグを有するaa711-1072；固定化金属イオンアフィニティークロマトグラフィーにより精製）、Syk（C末端ヒスチジンタグを有するaa356-635；固定化金属イオンアフィニティークロマトグラフィーにより精製）およびKDR（N-末端ヒスチジン-タグを有するaa792-1354；固定化金属アフィニティーおよびイオン交換クロマトグラフィーにより社内で精製）をSF9細胞で発現させ、ならびにAurora 1/B（N-末端ヒスチジンタグを有するaa1-344および固定化金属イオンアフィニティークロマトグラフィーにより精製）をイー・コリ（E. coli）で発現させた。用いた他の酵素は、商業的供給元から入手できる。酵素を、種々の反応緩衝液中で阻害剤の種々の濃度でビオチン化基質と混合した（表Aを参照）。室温で約60分間温置後、EDTAを加えて反応をクエンチし、顕色試薬（おおよその最終濃度：30 mMのHEPES pH 7.0、0.06%のBSA、0.006%のTween-20、0.24 MのKF、種々の量のドナーユーロピウム標識抗体およびアクセプターストレプトアビジン標識アロフィコシアニン（SAXL））を加えることにより顕色させた。顕色させた反応を、暗所中約4で約14時間または室温で約60分間温置し、次い

40

50

で、上記のとおり時間分割蛍光検出器 (R u b y s t a r , B M G L a b t e c h) で読み取った。

【 0 1 6 4 】

【 表 1 】

表A. 様々な酵素についての具体的な条件 (4 0 μ L 当たりの酵素反応) は以下に詳述される :

酵素	コンストラクト	基質	アッセイ緩衝剤	酵素濃度 (ng/ウェル)	基質濃度	ATP濃度 (mM)	DMSO濃度 (%)	反応時間 (分)	検出条件
Jak1	aa845-1142	ビオチン-TYR2	MOPSO	5	2 μM	0.001	5	60	8 ng/ウェルPT66 K, 0.39 μg/ウェルSAXL
Jak2	Milliporeカタログ番号14-640	ビオチン-TYR1	MOPSO	2.5	2 μM	0.001	5	60	8 ng/ウェルPT66 K, 0.078 μg/ウェルSAXL
Jak3	aa811-1103	ビオチン-TYR2	MOPSO	4.5	2 μM	0.001	5	60	8 ng/ウェルPT66 K, 0.078 μg/ウェルSAXL
Tyk2	aa880-1185	ビオチン-TYR1	MOPSO	9	2 μM	0.001	5	60	8 ng/ウェルPT66 K, 0.078 μg/ウェルSAXL
Aurora1/B	aa1-344	KinEASE S2	MOPS	20	0.5 μM	0.1	5	60	15 ng/ウェル Eu-STK-A b, 0.34 μg/ウェルSAXL
KDR	aa789-1354	ビオチン-TYR2	HEPES	10	2 μM	0.1	5	60	8 ng/ウェルPT66 K, 0.078 μg/ウェルSAXL
JNK1	Milliporeカタログ番号14-327	ビオチン-ATF2-pep	MOPS	10	1 μM	0.01	5	60	2.58 ng/ウェル抗-pATF2-Eu, 0.6 μg/ウェルSAXL

10

20

30

40

酵素	コンストラクト	基質	アッセイ緩衝剤	酵素濃度 (ng/ウェル)	基質濃度	ATP濃度 (mM)	DMSO濃度 (%)	反応時間 (分)	検出条件
JNK2	Milliporeカタログ番号14-329	ビオチン-ATF2-pep	MOPS	5	0.5 μM	0.01	5	60	2.58 ng/ウェル抗-pATF2-Eu, 0.6 μg/ウェルSAXL
RET	aa711-1072	ビオチン-ポリGlu Tyr	HEPES	4	10 ng/ウェル	0.01	5	60	8 ng/ウェルPT66K, 0.078 μg/ウェルSAXL
P70S6キナーゼ	Milliporeカタログ番号14-486	KinEASE S3	MOPS	0.5	0.25 μM	0.01	5	60	15 ng/ウェルEu-STK-Ab, 0.34 μg/ウェルSAXL
PKN2	Invitrogenカタログ番号PV3879	KinEASE S3	MOPS	0.7	0.5 μM	0.001	5	60	15 ng/ウェルEu-STK-Ab, 0.34 μg/ウェルSAXL
Syk	aa356-635	ビオチン-TYR1	MOPSO	0.4	0.1 μM	0.001	5	60	6.8 ng/ウェルPT66K, 0.045 μg/ウェルSAXL
CDK2/サイクリンA	Milliporeカタログ番号14-448	ビオチン-MBP	MOPS	50	2 μM	0.1	5	60	15 ng/ウェル抗-pMBP-Eu; 0.34 μg/ウェルSAXL

10

20

30

40

50

【0165】

反応緩衝液：

MOPSO緩衝液は以下を含有する：50 mMのMOPSO pH6.5、10 mMのMgCl₂、2 mMのMnCl₂、2.5 mMのDTT、0.01%のBSA、および0.1 mMのNa₃VO₄

HEPES緩衝液は以下を含有する：50 mMのHEPES pH7.1、2.5 mMのDTT、10 mMのMgCl₂、2 mMのMnCl₂、0.01%のBSA、および0.1 mMのNa₃VO₄

MOPS緩衝液は以下を含有する：20 mMのMOPS pH7.2、10 mMのMgCl₂、5 mMのEGTA、5 mMのベータ-ホスホグリセロール、1 mMのNa₃VO₄、0.01%のTriton-X-100および1 mMのDTT

【0166】

基質：

ビオチン-ATF2-ペプチド配列：ビオチン-(Ahx)-AGAGDQTPTPT

R F L K R P R - アミド

ビオチン - T Y R 1 - ペプチド配列：ビオチン - (A h x) - G A E E E I Y A A F F A - C O O H

ビオチン - T Y R 2 - ペプチド配列：ビオチン - (A h x) - A E E E Y F F L F A - アミド

ビオチン - M B P - ペプチド配列：ビオチン - (A h x) - V H F F K N I V T P R T P P T P P S Q G K G A E G Q R - アミド

ビオチン - ポリ G l u T y r ペプチドは、C i s b i o (カタログ番号 6 1 G T 0 B L A、B e d f o r d , M A) から購入した。

K i n E A S E S 2 および S 3 ペプチドは、C i s b i o (カタログ番号 6 2 S T 0 P E B、B e d f o r d , M A) から購入した。

【 0 1 6 7 】

検出試薬：

抗 - p A T F 2 - E u は、C i s b i o (B e d f o r d , M A) によりカスタム標識した。

抗 - p M B P - E u は、C i s b i o (B e d f o r d , M A) によりカスタム標識した。

P T 6 6 K は、C i s b i o (カタログ番号 6 1 T 6 6 K L B、B e d f o r d , M A) から購入した。

S A X L は、P r o z y m e (カタログ番号 P J 2 5 S、S a n L e a n d r o , C A) から購入した。

【 0 1 6 8 】

ヒト T - 芽球 I L - 2 p S T A T 5 細胞アッセイ

材料：

フィットヘマグルチニン T - 芽球は、B i o l o g i c a l S p e c i a l t y C o r p o r a t i o n、C o l m a r , P A 1 8 9 1 5 から購入した L e u k o p a c k から調製し、アッセイ前に 5 % D M S O / 培地中で低温保存した。このアッセイについて、細胞を以下の組成を有するアッセイ培地中で解凍した：2 m L の L - グルタミン (G i b c o 2 5 0 3 0 - 0 8 1)、1 0 m M の H E P E S (G i b c o 1 5 6 3 0 - 0 8 0)、1 0 0 μ g / m L の P e n / S t r e p (G i b c o 1 5 1 4 0 - 1 2 2)、および 1 0 % の 熱失活 F B S (G i b c o 1 0 4 3 8 0 2 6) を含む R P M I 1 6 4 0 培養液 (G i b c o 1 1 8 7 5 0 9 3)。アッセイで用いた他の材料：D M S O (S i g m a D 2 6 5 0)、9 6 - ウェル希釈プレート (ポリプロピレン製) (C o r n i n g 3 3 6 5)、9 6 - ウェルアッセイプレート (白色、1 / 2 面積、9 6 ウェル) (C o r n i n g 3 6 4 2)、D - P B S (G i b c o 1 4 0 4 0 1 3 3)、I L - 2 (R & D 2 0 2 - I L - 1 0 (1 0 μ g))、A l p h a s c r e e n p S T A T 5 キット (P e r k i n E l m e r T G R S 5 S 1 0 K) および A l p h a s c r e e n タンパク質 A キット (P e r k i n E l m e r 6 7 6 0 6 1 7 M)。

【 0 1 6 9 】

方法：

T 芽球を解凍し、アッセイ前に I L - 2 を含まずに約 2 4 時間培養した。試験化合物または対照を 1 0 0 % D M S O に溶解させ、それで連続的に希釈する。その後、D M S O 原液を細胞培養液で 1 : 5 0 に希釈して、4 × 化合物原液 (2 % D M S O を含有する) を作製する。C o r n i n g の白色ウェル、1 / 2 面積プレートを用いて、細胞を 1 0 μ L 培養液中 2 × 1 0 ⁵ 個 / 1 0 μ l / ウェルでプレティングし、続いて 5 μ L の 4 × 試験化合物原液を 2 通りで加える。細胞を化合物と一緒に約 3 7 ° で約 0 . 5 時間温置する。次に、5 μ L の I L - 2 原液を 2 0 n g / m L の最終濃度で加える。製造業者によって指定されたとおりに、I L - 2 を 4 μ g / m L 原液としアリコート中約 - 2 0 ° で保存し、使用直前にアッセイ培養液で 1 : 5 0 に (8 0 n g / m L に) 希釈する。ウェルの内容物をプレート (複数可) の側面を注意深く数回軽く叩いて混合し、続いて約 3 7 ° で約 1 5

10

20

30

40

50

分間温置する。5 μ Lの5 x Alpha Screen 溶解緩衝液を加え、オービタルシェーカー上、室温で約10分間振とうすることによって、アッセイを終了させる。Alpha Screen アクセプタービーズミックスをPerkin Elmerのプロトコルに従って再生する。30 μ L/ウェルの再生Alpha Screen アクセプタービーズミックスを加え、ホイルで覆い、次いで、オービタルシェーカー上、「高」で約2分間、次いで「低」で約2時間振とうする。ドナービーズミックスをPerkin ElmerのAlpha Screen プロトコルに従って再生する；12 μ L/ウェルを加え、ホイルで覆い、次いで、「高」で約2分間、および「低」で約2時間振とうする。Perkin ElmerのAlpha Screen プロトコル説明書に従って、プレートをEnVisionリーダー上で読み取る。

10

【0170】

TF - 1 IL - 6 pSTAT3 細胞アッセイ

材料：

TF - 1 細胞 (ATCC 番号 CRL - 2003)、培養液：2 mMのL - グルタミン (Gibco 25030 - 081)、10 mMのHEPES (Gibco 15630 - 080)、100 μ g/mLのPen/Strep (Gibco 15140 - 122)、1.5 g/Lの炭酸水素ナトリウム (Gibco 25080 - 094)、1 mMのピルビン酸ナトリウム (Gibco 11360 - 070)、10%の熱失活FBS (Gibco 10437 - 028)、および2 ng/mLのGM - CSF (R&D 215 - GM - 010)を含むDMEM培養液 (Gibco 11960 - 044)。このアッセイに用いた他の材料：DMSO (Sigma D2650)、96 - ウェル希釈プレート (ポリプロピレン製) (Corning 3365)、96 - ウェルアッセイプレート (白色、1/2面積、96ウェル) (Corning 3642)、D - PBS (Gibco 14040133)、IL - 6 (R&D 206 - IL/CF - 050 (50 μ g))、Alphascreen pSTAT3キット (Perkin Elmer TGRS 3S10K) および Alphascreen タンパク質Aキット (Perkin Elmer 6760617M)。

20

【0171】

方法：

アッセイ前に、GM - CSFを含まない培養液中で細胞を18時間培養する。試験化合物または対照を100% DMSOに溶解させ、それで連続的に希釈する。その後、DMSO原液を細胞培養液で1 : 50に希釈して、4 x 化合物原液 (2% DMSOを含有する) を作製する。Corningの白色ウェル、1/2面積プレートを用いて、細胞を10 μ L培養液中2 x 10⁷個/10 μ L/ウェルでプレーティングし、続いて5 μ Lの4 x 試験化合物原液を2通りで加える。細胞を化合物と一緒に約37で約0.5時間温置し、続いて400 ng/mLのIL - 6を5 μ L加える。エンドキシンを含まないD - PBS (0.1% BSA)を用いて10 μ g/mLのアリコート中にIL - 6を-20で保存する。アッセイ前に、IL - 6を培養液で400 ng/mLに希釈し、5 μ L/ウェルの培養液が加えられている負の陰性対照ウェルを除いて、すべてのウェルに適用する (5 μ L/ウェル)。プレートの側面を注意深く数回軽く叩いて、ウェルの内容物を混合する。プレートを約37で約30分間温置する。5 μ Lの5 x Alpha Screen 細胞溶解緩衝液をすべてのウェルに加えることによって細胞を溶解させ、室温で約10分間振とうし、次いで、アッセイする。代替として、アッセイプレートを約-80で凍結させ、その後室温で解凍してもよい。pSTAT3のSureFire Assayキット (Perkin Elmer 番号 TGRS 3S10K)を用いて、Perkin ElmerのAlpha Screen プロトコル説明書に従ってアクセプタービーズミックスを再生する。ウェル当たり30 μ Lを加え、次いで、プレートをホイルで覆い、オービタルシェーカー上で室温にて「高」で約2分間、次いで「低」で約2時間振とうする。ドナービーズミックスをPerkin ElmerのAlpha Screen プロトコル説明書に従って再生する。ウェル当たり12 μ Lを加え、次いで、ホイルで覆い、オービタルシェ

30

40

50

ーカー上で約37にて「高」で約2分間、次いで「低」で約2時間振とうする。Perkin ElmerのAlphaScreenプロトコル説明書に従って、室温でプレートをEnVisionリーダー上で読み取る。

【0172】

UT7/EPOpSTAT5細胞アッセイ

材料：

UT7/EPOをエリスロポエチン(EPO)とともに継代培養し、週に2回分割し、新鮮な培養液を解凍し、分割時に加える。培養液：2mMのL-グルタミン(Gibco 25030-081)、10mMのHEPES(Gibco 15630-080)、100U/mLのPen/Strep(Gibco 15140-122)、10%の熱失活FBS(Gibco 10437-028)、EPO(5μL/mL=培養液1mL当たり7μg/mLの原液7.1μL)を含むDMEM培養液(Gibco 11960-044)。アッセイ培養液：DMEM、2mMのL-グルタミン、5%のFBS、10mMのHEPES。このアッセイで用いた他の材料：DMSO(Sigma D2650)、96-ウェル希釈プレート(ポリプロピレン製)(Corning 3365)、96-ウェルアッセイプレート(白色、1/2面積、96ウェル)(Corning 3642)、D-PBS(Gibco 14040133)、IL-2(R&D 202-IL-10(10μg))、AlphaScreen pSTAT5キット(Perkin Elmer TGRS5S10K)およびAlphaScreenタンパク質Aキット(Perkin Elmer 6760617M)。

10

20

【0173】

方法：

アッセイを行う前に、EPOを含まずに細胞を約16時間培養する。試験化合物または対照を100%DMSOに溶解させ、それで連続的に希釈する。その後、DMSO原液を細胞培養液で1:50に希釈して、4x化合物原液(2%DMSOを含有する)を作製する。Corningの白色96ウェル、1/2面積プレートを用いて、細胞を10μL培養液中に 2×10^5 個/10μL/ウェルでプレATINGし、続いて5μLの4x試験化合物原液を2通りで加える。細胞を化合物と一緒に約37で約0.5時間温置する。温置後、5μLのEPOを加えて、最終濃度1nMのEPOを得る。プレートの側面を注意深く数回軽く叩くことによって、ウェルの内容物を混合し、続いて、約37で約20分間温置する。5μLの5xAlphaScreen溶解緩衝液を加え、続いて室温にて約10分間オービタルシェーカー上で振とうする。Perkin ElmerのAlphaScreenプロトコルに従って再生後に30μL/ウェルのアクセタプタービーズを加え、ホイルで覆い、「高」で約2分間、次いで「低」で約2時間、オービタルシェーカー上で振とうする。ドナービーズをPerkin ElmerのAlphaScreenプロトコル説明書に従って再構成し、続いて12μL/ウェルを加え、ホイルで覆い、オービタルシェーカー上で、「高」で約2分間、「低」で約2時間振とうする。Perkin ElmerのAlphaScreenプロトコル説明書に従って、プレートをEnVisionリーダー上で読み取る。

30

40

【0174】

RBL-2H3細胞の抗原誘発脱顆粒

RBL-2H3細胞をT75フラスコ中約37および5%CO₂で維持し、3-4日毎に継代培養する。細胞を回収するために、20mLのPBSを用いて、フラスコを1回すすぎ洗いし、次いで、3mLのトリプシン-EDTAを加え、約37で約2分間温置する。細胞を20mLの培養液とともにチューブに移し、1000RPMで室温にて約5分間遠沈させ、 1×10^6 個細胞/mLで再懸濁させる。DNP特異的マウスIgEを0.1μg/mLの最終濃度に加えることによって、細胞を感作させる。96ウェル平底プレートの各ウェルに、50μLの細胞を加え(50×10^3 個細胞/ウェル)、5%CO₂中約37で一晩温置する。翌日、化合物を100%DMSO中10mMで調製する。次いで、各化合物を100%DMSOで1:4に6回連続的に希釈する。次いで、各化合

50

物の希釈液を1:20、次いで1:25に、両方の希釈液をタイロート緩衝液で希釈する。細胞プレートから培養液を吸引し、細胞を100 μ Lのタイロート緩衝液(約37に予備加温)で2回すすぎ洗いする。タイロート緩衝液で希釈した化合物50 μ Lを各ウェルに加え、プレートを5%CO₂中約37で約15分間温置する。次いで、タイロート緩衝液中0.2 μ g/mLのDNP-HSA50 μ Lを各ウェルに加え、プレートを5%CO₂中約37で約30分間温置する。温置混合物中の様々な成分の最終濃度は、化合物0.002-10 μ M、DMSO0.1%、およびDNP-HSA0.1 μ g/mLである。1つの対照として、タイロート緩衝液中0.2%のDMSO(化合物なし)を一組のウェルに加え、最大刺激放出を決定する。第2の対照として、DNP-HSAを含まないタイロート緩衝液を、化合物を含まずに0.2%のDMSOを含有する一組のウェルに加え、未刺激放出を決定する。各条件(化合物および対照)を3通りのウェルで構成する。30分の温置の終了時に、50 μ Lの上清を新たな96ウェルプレートに移す。細胞プレート中の残存する上清を吸引し、タイロート緩衝液中50 μ Lの0.1%Triton X-100で置き換え、細胞を溶解させる。次いで、新たに調製した1.8mMの4-ニトロフェニルN-アセチル-D-グルコサミニド(pNAG)50 μ Lを、上清および細胞溶解物の各ウェルに加え、プレートを5%CO₂中約37で約60分間温置する。7.5mg/mLの炭酸水素ナトリウム100 μ Lを各ウェルに加え、反応を停止させる。次いで、プレートをMolecular Devices SpectraMax 250プレートリーダー上405nmで読み取る。

10

【0175】

20

結果の計算

1)タイロート緩衝液およびpNAGが入っているウェル(上清または溶解物なし)から得たプレートバックグラウンドOD₄₀₅を、上清または溶解物が入っている各ウェルのOD₄₀₅読み取り値から減ずる。

2)各ウェルの放出は、そのウェルの全放出のパーセントとして表し、ここで、全放出は、上清における放出に加えて細胞溶解物における放出の2倍である。この計算は、各ウェルにおける可変の細胞数について補正する。

3)最大応答は、DNP-HSAが入っているが、化合物がまったく入っていないウェルの平均応答である。

4)最小応答は、DNP-HSAも化合物もまったく入っていないウェルの平均応答である。

30

5)各化合物のウェルにおける応答は、最大応答のパーセントとして計算し(対照%として表し)、ここで、最大応答は100%であり、最小応答は0%である。

6)用量応答曲線を各化合物について作成し、曲線のIC₅₀は、Prism Graph Padソフトウェアおよび非線形最小二乗回帰分析を用いて計算する。

【0176】

化合物によるJAK阻害の急性インビボ測定は、以下を用いて測定する：

ルイス(Lewis)ラットにおけるコンカナバリンA(Con A)誘発サイトカイン産生

試験化合物を、不活性ビヒクル(例えば、限定されるものではないが、水中0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(Sigma、カタログ番号H3785)/0.02%Tween 80(Sigma、カタログ番号4780)中所望の濃度で処方し、0.01-100mg/kgの範囲の用量を得る。6週齢雄ルイスラット(125g-150g)(Charles River Laboratories)に、時間ゼロ(0分)で、化合物を経口投与する。約30分後、PBS(Invitrogen、カタログ番号14190)中に溶解させた10mg/kgコンカナバリンA(Con A、Amersham Bioscience、カタログ番号17-0450-01)をラットに静注(i.v.)する。約4時間後、ラットを心臓採血し、それらの血漿をIL-2(ELISAキット：R&D Systems カタログ番号R2000)およびIFN- γ (ELISAキット：R&D Systems カタログ番号RIF00)のレベルについて分析す

40

50

る。

【0177】

化合物のFc 受容体シグナル伝達阻害の急性インビボ測定は、以下を用いて測定する：

逆受身アルサスモデル

第0日に、OVAを、溶液が形成されるまでPBS中で穏やかに揺り動かすことによって、17.5 mg/mLの濃度で作製した。次いで、2% Evans Blue溶液 (Sigma Aldrich、カタログ番号E2129)を加えて、8.75 mg/mLのOVAおよび1% Evans Blue色素の最終濃度に容積を2倍にした。抗-OVA抗体 (Abazyme) (原液濃度10 mg/mL)を解凍し、400 µg/100 µLの溶液をPBSで作製した。ピヒクル (0.02%のTween 80を含む0.5%のHPMC)を加え、約15秒間ボルテックスし、続いて、化合物の塊を含まない微細な粒子状懸濁液となるまで、28,000 rpmで最低約2分間均質化することによって、化合物を作製した。ラットの体重を測定し、薬物動態試験に基づく所定のt-maxで化合物を投与した。次いで、動物を5%イソフルランおよび酸素の混合物で全身麻酔下に置き、剪毛した。1/2 mLインスリン注射器を用いて、2箇所部位に、1箇所部位は400 µg/100 µLの抗OVA抗体100 µLで、もう1箇所部位は無菌PBS 100 µLで皮内注射した。次いで、各部位をその後の体外移植のために永久的マーカーで円の印を付けた。皮内注射直後に、1/2 mLインシュリン注射器を用いて、動物にOVA (10 mg/kg) / Evans Blue混合物200 µLを静注した。注射から約4時間後、動物を安楽死させ、心臓穿刺によって放血させ、血漿分離チューブを用いて血液を回収した。血液試料を遠心分離まで氷上に保存した (回収の約2時間以内)。各注射部位を使い捨て生検パンチ (Acuderm Acu-Punch Disposable 12 mm)で摘出し、4つの切片に切り込み、予め標識した2 mLのエピペンドルフチューブに入れた。各生検チューブにDMF 1 mLを加え、ヒートブロックに約50 °Cで約24時間置いた。温置から約24時間後、各試料100 µLを96ウェル平底プレートに加えた。Evans Blue色素のレベルを測定するためにSoftmaxソフトウェアを用いて、プレートリーダーで620 nmにて各試料を読み取った。各個々の動物について、抗OVA注射部位のODから、PBS注射部位からのODを減ずることによりバックグラウンドを除去した。血漿試料をマイクロ遠心分離機中16.1 refで約5分間遠沈させた。薬剤レベル測定のために血漿200 µLを1.7 mLのエピペンドルフチューブに入れ、チューブを評価まで-80 °Cで保存した。

10

20

30

【0178】

an c 関節炎疾患モデルに対する化合物の慢性インビボ効果を、以下を用いて測定する：

ルイスラットにおけるアジュバント誘発関節炎 (AIA)

雌ルイスラット (Charles River Laboratoriesからの6週齢、体重125 g - 150 g)を、M.ツベルクローシス (M. tuberculosis)、H37RA (Difco、カタログ番号231141) 200 µgを含有し、鉱油 (Sigma、カタログ番号M5905)の懸濁液100 µLで、右後足蹠に内皮的に (i.d.)免疫する。最初の免疫から7日後に、炎症が対側 (左)後足に現れる。免疫から7日後、化合物を不活性媒体 (例えば、限定されるものではないが、水中0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Sigma、カタログ番号H3785) / 0.02% Tween 80 (Sigma、カタログ番号4780))中に処方し、少なくとも10日間1日1回または2回経口投与する。水置換プレチスモグラフ (Vgo Basile North America Inc. PA 19473、モデル番号7140)を用いて、第0日に基底線足体積を取る。ラットを吸入麻酔薬 (イソフルラン)で軽く麻酔し、対側 (左)後足をプレチスモグラフ中に浸し、足体積を記録する。免疫から第17日目まで1日おきに、ラットを記録する。免疫から第17日目に、すべてのラットをイソフルラン麻酔下で心臓穿刺により放血させ、左後足を回収して、ボクセルサイズ18 µm、閾値4

40

50

00、シグマ - ガウス0.8、サポートガウス1.0でマイクロ - CTスキャン (SCANCO Medical, Southeastern, PA、モデル番号 μ CT40)を用いて骨侵食に対する影響を評価する。足の足根部分を含む $360\mu\text{m}$ (200スライス)垂直切片について、骨の体積および密度を測定する。下側の基準点を脛距骨接合部に固定して、 $360\mu\text{m}$ 切片を中足骨の底部から脛骨頂部まで分析する。薬剤曝露は、LC/MSを用いて血漿中で測定する。

【0179】

または：

ルイスラットにおけるコラーゲン誘発関節炎 (CIA)

第1日目に、ウシ鼻中隔から可溶性のコラーゲンII型 (CII) (Elastin Products、カタログ番号CN276)を $600\mu\text{g}$ /ラットの用量になるように量り分け、 0.01M 酢酸 (USP級、J.T. Baker、注文番号9522-03のHOAc $150\mu\text{L}$ およびMilliQ水 250mL)を 4mg/mL の濃度になるように加えた。バイアルをアルミニウムホイルで覆い、ロッカー上に約4で一晚置いた。第0日目に、ガラス製ハミルトンルーロック注射器 (SGE Syringe Perfection VWRカタログ番号007230)を用いて、コラーゲン原液を不完全フロイントアジュバント (IFA) (Difco Labs、カタログ番号263910)で1:1に希釈し、最終濃度 2mg/mL とした。体重約 150g で免疫時に7日間順化させた雌ルイスラット (Charles River Laboratories)を、イソフラン (5%)および酸素を用いて麻酔室で麻酔した。ラットを完全に麻酔して直ちに、それらをノーズコーンに移して、注射の間に麻酔を維持した。ラットを尾の基部で剪毛し、ラット (群当たり $n=9$)の臀部にコラーゲン $300\mu\text{L}$ を皮内注射した。 $500\mu\text{L}$ ルーロック注射器および 27g 針を用いて、3箇所部位で $100\mu\text{L}$ であった。IFA対照ラットに同様に注射する ($n=6$)。IFAは、 0.01M 酢酸との1:1エマルジョンである。追加は、試験の第6日目に行った。この日に剪毛は行わず、注射を免疫と同様に行った。最初の免疫から10日後に両方の後足に炎症が現れる。免疫から10日後、化合物を不活性媒体 (例えば、限定されるものではないが、水中 0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Sigma、カタログ番号H3785)/ 0.02% Tween 80 (Sigma、カタログ番号4780))に処方し、少なくとも9日間1日1回または2回経口投与した。水置換プレチスモグラフ (Vgo Basile North America Inc. PA 19473、モデル番号7140)を用いて、第7日に基底線足体積を取った。ラットを吸入麻酔薬 (イソフラン)で軽く麻酔し、両後足をプレチスモグラフ中に浸し、足体積を記録した。免疫から第18日目まで1週に2から3回ラットを記録する。免疫から第18日目に、すべてのラットをイソフラン麻酔下で心臓穿刺により放血させ、後足を回収して、ボクセルサイズ $18\mu\text{m}$ 、閾値400、シグマ - ガウス0.8、サポートガウス1.0でマイクロ - CTスキャン (SCANCO Medical, Southeastern, PA、モデル番号 μ CT40)を用いて骨侵食に対する影響を評価した。足の足根部分を含む $360\mu\text{m}$ (200スライス)の垂直切片について、骨の体積および密度を測定する。下側の基準点を脛距骨接合部に固定して、 $360\mu\text{m}$ の切片を中足骨の底部から脛骨頂部まで分析する。薬剤曝露は、LC/MSを用いて血漿中で測定する。

【0180】

喘息疾患モデルに対する化合物の慢性インビボ効果は、以下を用いて測定する：

OVA誘発ラット喘息モデル

雌Brown Norwayラット (7-9週齢)を、Alum Imject (Pierce, Rockford, IL)の 20mg/mL 溶液中 $40\mu\text{g}$ のオボアルブミン (OVA) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)で第0日目および第7日目に感作させた。その後、第19日目および第20日目に、ラットに $50\mu\text{L}$ PBS中 $1.5\mu\text{g}$ OVAで気管内に二次免疫した。阻害剤の投与を第18日目に開始し、第22日目まで継続させる。第2の二次免疫から48時間後の第22日目に、ラットに麻酔お

10

20

30

40

50

よび拘束した肺機能試験を受けさせた。全身プレチスモグラフを用いて、気道過敏症（AHR）を評価した。要約すると、麻酔の外科的水準を、ケタミンおよびキシラジン（Henry Schein, Inc., Melville, NY）をそれぞれ60mg/kgおよび5mg/kgの腹腔内注射によって誘発した。気管カニューレを、3番目と4番目の気管輪の間に外科的に挿入した。臭化パンクロニウム（Sigma-Aldrich, St. Louis, MO）0.12mg/kgの頸静脈注射によって、自発呼吸を阻止した。動物を全身プレチスモグラフ（Buxco Electronics, Inc., Wilmington, NC）に置き、量調節人工呼吸器（Harvard Apparatus, Framingham, MA）によって1分間当たり150呼吸で大気0.2mLを機械的に供給した。トランスデューサを用いて、肺内の圧力およびプレチスモグラフ内の流量を測定し、肺抵抗は、Biosystem Xaソフトウェア（Buxco Electronics）を用いて圧力/流量として計算した。気道抵抗は、基底線、ならびに以下のインライン超音波噴霧器で送達されるメタコリン（Sigma Aldrich, St. Louis, MO）3、10、および30mg/mLによる二次免疫で測定した。肺機能試験の終了後、肺を無菌PBS 1mLで3回洗浄した。最初の洗浄からの量を2000rpmで5分間遠心分離器にかけ、その上清をその後の分析のために保存する。洗浄2から洗浄3までの量を、最初の洗浄からのペレットに加え、その後、フローサイトメトリーによる細胞湿潤物の評価のために処理する。血漿を大静脈から採った血液から回収し、薬剤濃度の評価に用いた。

10

20

30

40

50

【0181】

専門誌論文、特許および公開特許出願を含むすべての参考文献の教示は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0182】

以下の実施例は、例証の目的のためのものであり、本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない。

【0183】

一般合成スキーム

本発明の化合物は、スキームI - XXVIIに示される合成変換を用いて調製することができる。出発物質は市販されているが、本明細書に記載される手順によって、文献の手順によって、または有機化学の当業者によく知られている手順によって調製してもよい。本発明のピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン化合物を調製する方法は、スキームIに示される。スキームI、工程aにおいて、当業者に知られた方法（例えば、実施例番号1またはWO2006058120A1）を用いて、市販の3,5-ジプロモピラジン-2-アミン1をSonogashiraクロスカップリングによって（トリメチルシリル）アセチレンと反応させて、アルキン2を与える。アルキン2は、当業者に知られた方法（例えば、実施例番号1またはWO2006058120A1）を用いて、環化して（スキームI、工程b）、保護ピロロ[2,3-b]ピラジン3を与えることができる。スキームI、工程cにおいて、置換ヒドラジンは、Buchwald-Hartwigアミノ化条件下でピロロピラジン3との反応によって導入されて（例えば、実施例番号1またはAdvanced Synthesis & Catalysis 2004年、346、1599-1626頁）、ピロロピラジン4を与える。R"が、ピロロピラジン4がヒドラジド（R" = -C(O)R''）を有するようなものであれば、その物質は、一般手順BもしくはZZZZで記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007年、17(12)、3373-3377頁またはJournal of Medicinal Chemistry 1990、33(9)、2326-2334頁）によってピロロトリアゾロピラジン7に直接環化することができる（スキームI、工程h）。R"が保護基である場合、化合物4を脱保護して（スキームI、工程d）、ヒドラジニルピロロピラジン5を生成させることは、一般手順E、E.1、F、F.1、YもしくはBB；またはGreene, T.W.

および Wuts, P. G. M. 「Protective Groups in Organic Synthesis、第3版」、1999年、Wiley-Interscienceに記載されるものなどの条件を用いて行うことができる。例えば、t-ブトキシカルボニル(Boc)基などの保護基は、実施例番号1、一般手順EおよびE.1に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法によって(例えば、Larock, R. C. 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、第2版」、1999年、Wiley-VCHの書籍または上記で参照したGreene, T. W. およびWuts, P. G. M.)によって、酸で除去することができる。ヒドラジニルピロロピラジン5からヒドラジド6の形成(スキームI、工程e)は、実施例番号1、一般手順Aに記載されるものなどのインサイチュー条件を含めて、当業者に知られた様々な方法、または上記で参照したLarock, R. C. で見られるものなどの標準的なペプチドカップリング法によって行うことができる。ヒドラジド6は、実施例番号1、一般手順B、OO、OO.1、またはZZZZに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法(例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007年、17(12)、3373-3377頁またはJournal of Medicinal Chemistry 1990、33(9)、2326-34頁)によって、ピロロトリアゾロピラジン7に環化することができる。必要に応じて、ヒドラジド6またはピロロトリアゾロピラジン7のさらなる官能基化は、当業者に知られた反応(例えば、上に参照したLarock, R. C.)を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリアルアミン、ヘテロアリアルアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミドまたはグアニジンの形成は、第一級または第二級アミンを有するピロロトリアゾロピラジン7から調製することができる(例えば、一般手順G、H、I、J、J.1、XXX、EEEE、K、K.1、L、DD、QQ、RR、YY、XX、続いてAAA、CCC、YYY、X、X.1、TTTT、またはEEEE)。また、保護された第一級または第二級アミンを有するヒドラジド6またはピロロトリアゾロピラジン7の脱保護は、上記で参照したGreene, T. W. およびWuts, P. G. M. または一般手順E、E.1、F、F.1、もしくはBBに記載されるものなどの条件を用いて行うことができる。例えば、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)基などの保護基を有するR' ' 'について、保護基は除去して、脱保護アミンを生成させることができ(例えば、一般手順F、F.1、およびDDDD)、次いで、脱保護された化合物7は、上記の通りにさらに反応させることができる。一部の 경우에는、一般手順Cで見られるように初期のピロロトリアゾロピラジン7を単離することなしにさらなる反応が起こることもできる。代替として、ヒドラジニルピロロピラジン5は、一般手順BBBBBに記載されるような条件を用いて、ピロロトリアゾロピラジン7に直接環化することができる(スキームI、工程i)。ピロロトリアゾロピラジン7のスルホンアミド保護基の除去は、実施例番号1、一般手順D、XXX、AAA、BBBB、もしくはCCCCに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法(例えば、上記で参照したLarock, R. C. またはGreene, T. W. およびWuts, P. G. M. の書籍)によって行い、ピロロトリアゾロピラジン8を与えることができる(スキームI、工程g)。ピロロトリアゾロピラジン8におけるR' ' 'のさらなる官能基化は、必要に応じて、当業者に知られた反応(例えば、上記で参照したLarock, R. C.)を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリアルアミン、ヘテロアリアルアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンは、第一級または第二級アミンを有するR' ' 'をもつピロロトリアゾロピラジン8から調製することができる(例えば、実施例番号8~9、または一般手順G、H、I、J.1、XXX、EEEE、K、K.1、L、DD、QQ、RR、YY、ZZ、続いてAAA、CCC、YYY、X、X.1、TTTT、またはEEEE)。また、ピロロトリアゾロピラジン8におけるR' ' '基を脱保護して、非保護化合物を生成させることは、上記で参照したGreene, T. W. およびWuts, P.

10

20

30

40

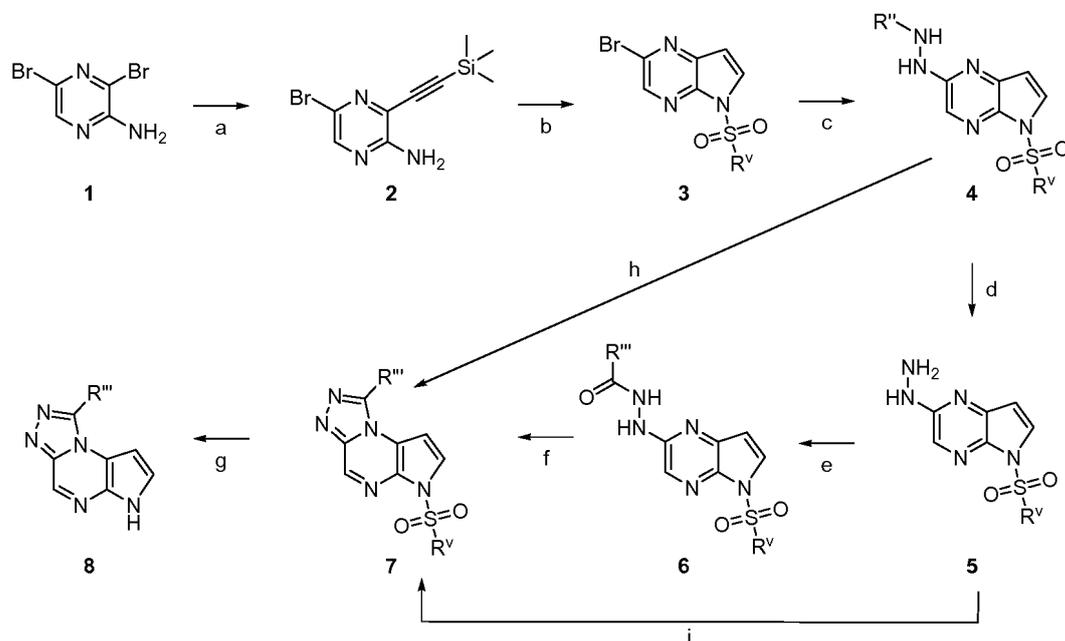
50

G . M . または一般手順 E、E . 1、F、F . 1、Y もしくは B B に記載されるものなどの条件を用いて行うことができる。例えば、ベンジルオキシカルボニル (C b z) 基などの保護基は、保護アミンから除去して、非保護アミンを生成させることができ (例えば、一般手順 F、F . 1、および D D D D D)、次いで、脱保護された化合物 8 は、上記のとおりさらに反応させることができる。

【 0 1 8 4 】

【 化 2 2 】

スキーム I



10

20

【 0 1 8 5 】

本発明のイミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン化合物を調製する方法は、スキーム I I に示される。工程 a において、ピロロピラジン 3 の P d 介在カルボニル化は、実施例番号 3 ; 米国特許出願公開第 2 0 0 7 2 9 3 5 0 9 号 ; または米国特許出願公開第 2 0 0 8 2 4 8 5 3 7 号に記載されるものなどの当業者に知られた方法を用いて、エステル 9 を与える。実施例番号 3 または一般手順 Z に記載されるようなよく知られた条件を用いて、エステル 9 の加水分解は、酸 1 0 を与える (スキーム I I、工程 b)。実施例番号 3 に記載されるまたは L i , J . J . 「Name Reactions . A Collection of Detailed Reaction Mechanism、第 2 版」、2 0 0 3 年、Springer : New York で参照されるものなどの条件を用いて、スキーム I I、工程 c に示されるとおりに、カーチス転位を用いて、カルバメート 1 1 を調製する。当業者に知られた方法 (例えば、一般手順 S または S . 1 ; Tetrahedron Letters、2 0 0 6 年、4 7 (3 4)、6 1 1 3 - 6 1 1 5 頁 ; または Journal of Medicinal Chemistry、2 0 0 5 年、4 8 (1 4)、4 5 3 5 - 4 5 4 6 頁) によって、適当に置換された 2 - ハロメチルケトン (これは、一般手順 R および L L L L ; Tetrahedron Letters、1 9 9 2 年、(3 3) 3 0 9 - 3 1 2 頁に記載されるものなどの手順によって調製することができる) によるピロロピラジン - 2 - イルカルバメート 1 1 のアルキル化は、ピロロピラジン 1 2 を生成させる (スキーム I I、工程 d)。ピロロピラジン 1 2 のピロロピラジン 1 3 への脱保護 (スキーム I I、工程 e) は、一般手順 E および E . 1 または上記で参照した Greene , T . W . および W u t s , P . G . M . で記載されるものなどの条件を用いて行われる。スキーム I I、工程 f で示されるように、ピロロピラジン 1 3 のイミダゾピロロピラジン 1 4 への環化は、当業者に知られた方法 (例えば、一般手順 T もしくは K K K K ; 実施例番号 3、European Journal of Medicinal Chemistry、2 0 0 1 年、3 6 (3)、2 5 5 - 2 6 4 頁 ; または

30

40

50

Biorganic and Medicinal Chemistry Letters、2007、17(5)、1233-1237頁)によって行うことができる。イミダゾピロピラジン14におけるR' ' 'のさらなる官能基化は、必要に応じて、当業者に知られた反応(例えば、上記で参照したLarock, R. C.)を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンは、第一級または第二級アミンを有するR' ' '基をもつイミダゾピロピラジン14から調製することができる(例えば、実施例番号3、実施例番号7、または一般手順G、H、I、J、J.1、XXX、EEEE、K、K.1、L、DD、QQ、RR、YY、ZZ、続いてAAA、CCC、YYY、X、X.1、TTTT、またはEEEE)。また、イミダゾピロピラジン14におけるR' ' '基を脱保護して、非保護化合物14を生成させることは、上記で参照したGreene, T. W.およびWuts, P. G. M.または一般手順E、E.1、F、F.1、YもしくはBBに記載されるものなどの条件を用いて行うことができ、次いで、脱保護された化合物14は、上記されたとおりさらに反応させることができる。イミダゾピロピラジン14のスルホンアミド保護基の除去は、実施例番号3、一般手順D、XXX、AAAA、BBBB、もしくはCCCCに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法(例えば、上記に参照したLarock, R. C.またはGreene, T. W.およびWuts, P. G. M.の書籍)によって行い、イミダゾピロピラジン15を与えることができる(スキームII、工程g)。

10

20

30

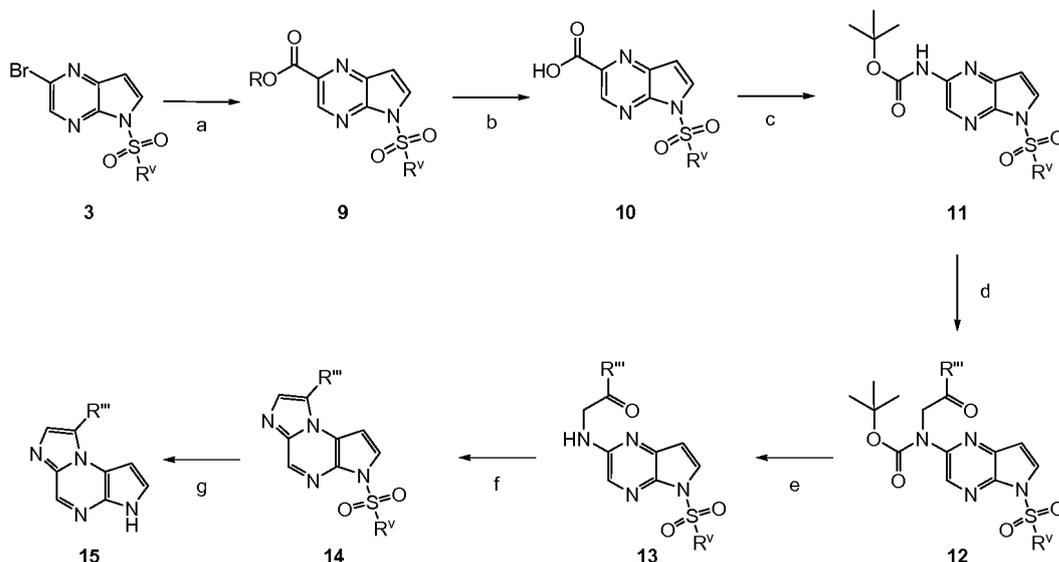
40

50

【0186】

【化23】

スキームII



【0187】

本発明のイミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン化合物を調製する方法は、スキームIIIに示される。工程aにおいて、臭化物3のPd-介在シアノ化は、対応するニトリル16を与える(例えば、実施例番号5またはTetrahedron Letters 1999年、40(47)、8193-8195頁)。当業者に知られた方法(例えば、実施例番号5またはJournal of Medicinal Chemistry 2003年、46(4)、461-473頁)を用いて、その後のニトリル16の還元は、アミン17を与える(スキームIII、工程b)。実施例番号5または一般手順Hに示されるものなどのよく知られた条件を用いて、アミン17と酸とのカップリングは、アミド18を与える(スキームIII、工程c)。スキームIII、工程dに示されるように、アミド18の環化は、チオアミドへの変換、続いて活性化剤(例えば、水銀塩、銀塩または銅塩)で処理して、イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン19を与えることによって行うことができる(例えば、実施例番号5または一般手

順Q)。代替として、R' ' 'が、化合物18がアミドの代わりに尿素であるように窒素有する場合、イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン19への環化は、一般手順00または00.1に記載されるとおりにPOCl₃を用いて行うことができる。化合物19のスルホンアミドを脱保護して、イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン20を生成させること(スキームIII、工程e)は、Greene, T. W. およびWuts, P. G. M. 「Protective Groups in Organic Synthesis、第3版」、1999年、Wiley-Interscience、一般手順D、XXX、AAAA、BBBB、もしくはCCCC、または実施例番号5に記載されるものなどの条件を用いて行うことができる。イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン19またはイミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン20におけるR' ' '基のさらなる官能基化は、必要に応じて、当業者に知られた反応(例えば、上記で参照したLarock, R. C.)を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリアルアミン、ヘテロアリアルアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンの形成は、第一級または第二級アミンを有するR' ' '基をもつ化合物19または20から調製することができる。(例えば、実施例番号6、または一般手順G、H、I、J. J. 1、XXX、EEEE、K、K. 1、L、DD、QQ、RR、YY、ZZ、続いてAAA、CCC、YYY、X、X. 1、TTTT、またはEEEE)。また、化合物19または20におけるR' ' '基を脱保護して、非保護化合物を生成させることは、上記で参照したGreene, T. W. およびWuts, P. G. M. または一般手順E、E. 1、FもしくはF. 1に記載されるものなどの条件を用いて行うことができ、次いで、脱保護された化合物は、上記されたとおりにさらに反応させることができる。

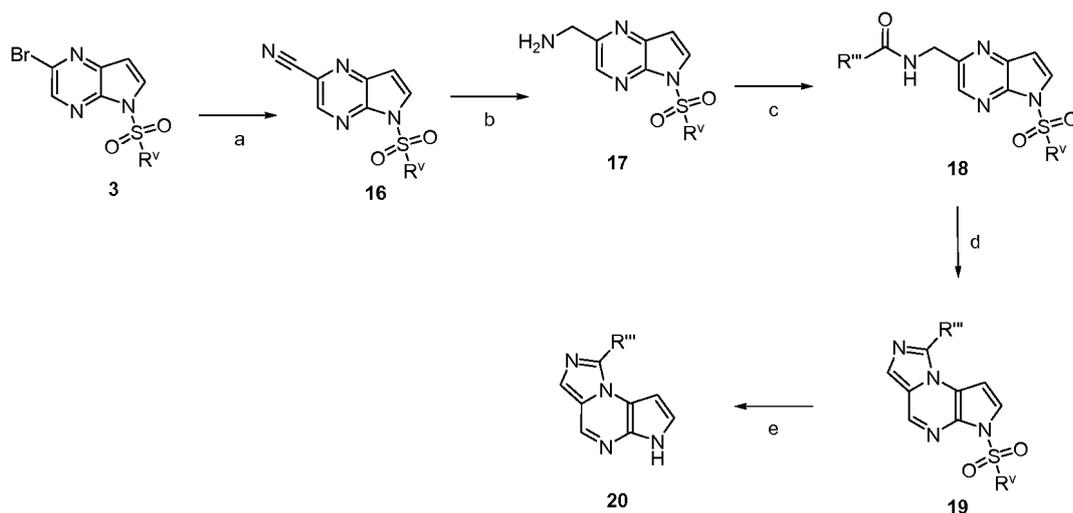
10

20

【0188】

【化24】

スキームIII



30

【0189】

本発明の4-置換ピペリジン-3-カルボン酸化合物を調製する方法は、スキームIVに示される。工程aにおいて、4-置換ニコチン酸21は、当業者に知られた方法(例えば、一般手順0またはBioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2004年、14(17)、4453-4459頁)を用いて完全に飽和させることができる。得られたピペリジン22は、Greene, T. W. およびWuts, P. G. M. 「Protective Groups in Organic Synthesis、第3版」、1999年、Wiley-Interscience; Larock, R. C. 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、第2版」、1999年、Wiley-VCHまたは一般

40

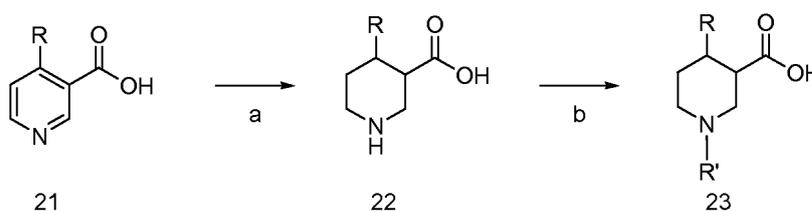
50

手順 M、M . 1、もしくは N に記載されるものなどの適当なアミン保護基で保護して（スキーム IV、工程 b）、保護ピペリジン 23 を与えることができる。

【 0 1 9 0 】

【 化 2 5 】

スキーム IV



10

【 0 1 9 1 】

本発明の化合物の調製で用いられるアミノ置換シクロペンチルカルボン酸 32 を調製する方法は、スキーム V に示される。工程 a において、 α -ケトエステル 24 は、アルキル 4-クロロアセトアセテート 25 と縮合させて、環状 α -ケトエステルエノラート塩 26 を与えることができる（例えば、一般手順 U）。化合物 26 を脱炭酸して、 α -不飽和ケトン 27 を与えること（スキーム V、工程 b）は、当業者に知られた標準的な方法（例えば、一般手順 V）によって行われる。工程 c で示されるように、 α -不飽和ケトン 27 の水素化は、飽和ケトン 28 を与える（例えば、一般手順 W または W . 1）。ジベンジルアミンによるケトン 28 の還元アミノ化は、一般手順 X または X . 1 に記載されるものなどの条件を用いて化合物 29 を生成させる（スキーム V、工程 d）。化合物 29 の脱ベンジル化は、一般手順 Y に記載されるとおりに水素化によって行い、アミン 30 を与えることができる（スキーム V、工程 e）。例えば、Larock, R. C. 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」、第 2 版、1999 年、Wiley-VCH に記載されたとおりに、代替の条件を用いて、ケトン 28 からアミン 30 を得ることができる（スキーム V、工程 h）。アミン 30 は、当業者に知られた反応（例えば、上記で参照した Larock, R. C.）を用いてさらに官能基化を行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンは、アミン 30 から調製して（例えば、一般手順 G、H、I、J、J . 1、XXX、EEEE、K、K . 1、L、DD、QQ、RR、YY、ZZ、続いて AAA、CCC、YYY、X、X . 1、TTTT、または EEEEE）、化合物 31 を与えることができる（スキーム V、工程 f）。化合物 31 のエステルは、一般手順 Z もしくは TT または上記で参照した Larock, R. C. に記載されるものなどの条件を用いて、水性塩基または酸の条件下で加水分解して、所望のカルボン酸 32 を与えることができる（スキーム V、工程 g）。代替として、化合物 29 のエステルは、水性塩基または酸条件（例えば、調製番号 TT . 1）を用いて、スキーム V、工程 i で示されるように加水分解させて、中間体カルボン酸 32' を与えることができる。

20

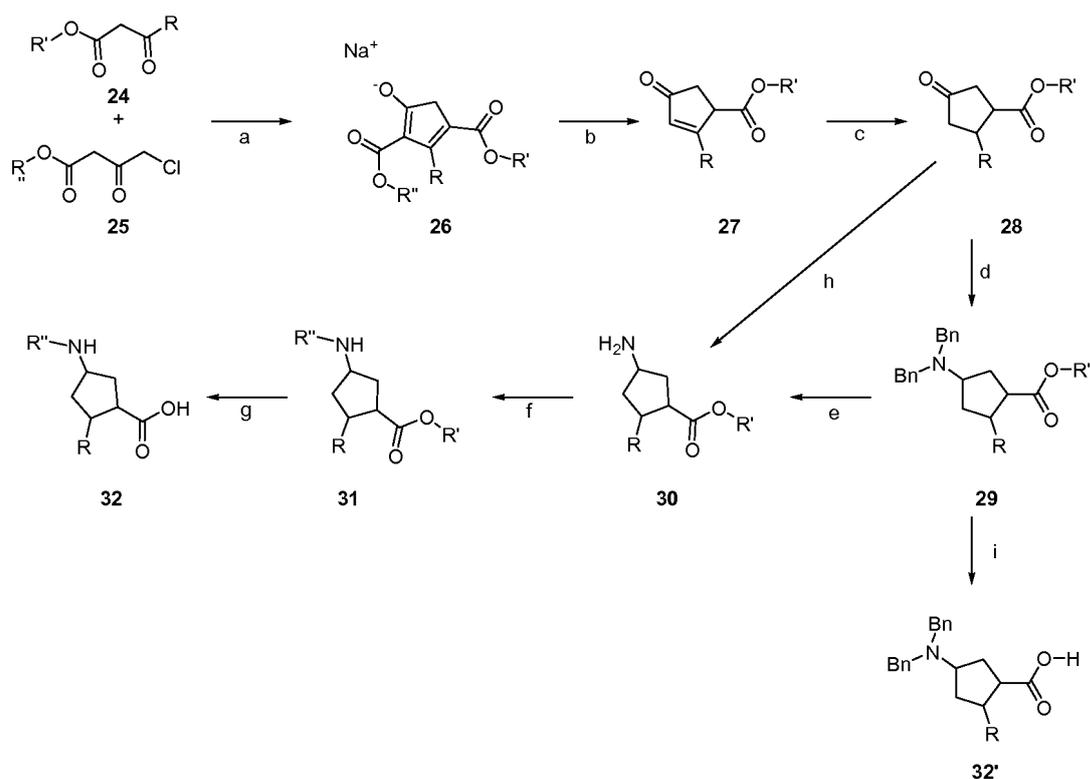
30

40

【 0 1 9 2 】

【化 2 6】

スキーム V



10

20

【 0 1 9 3】

本発明のエーテル置換 1 - シクロペンチル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン化合物を調製する方法は、スキームVIに示される。工程aで示されるように、ケトンの同時還元を伴う、不飽和ケトン27の還元は、飽和アルコール33を与える（例えば、実施例番号4に記載されるキラル還元条件）。一般手順PまたはLarock, R. C. 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations、第2版」、1999年、Wiley-VCHに記載されるとおりに、代替の条件を用いて、還元によってケトン28からアルコール33を得ることができる（スキームVI、工程b）。一般手順EE（これは、一般手順UUに記載されるように2,2,2-トリクロロイミダートを最初に作ることを必要とし得る）、II、JJ、もしくはVV、続いて一般手順FFF、または当業者に知られた方法（例えば、Tet. Lett. 1983年、24(48)、5363頁もしくはGreene, T. W. およびWuts, P. G. M. 「Protective Groups in Organic Synthesis、第3版」、1999年、Wiley-Interscience）によって、アルコール33を反応させて、エーテル34を与えることができる（スキームVI、工程c）。一般手順ZもしくはTTまたは上記で参照したLarock, R. C. に記載されるものなどの条件を用いて、化合物34のエステルは、水性塩基または酸条件下で加水分解して、所望のカルボン酸35を与えることができる（スキームVI、工程d）。ヒドラジニルピロロピラジン5およびカルボン酸35からヒドラジド36を形成すること（スキームVI、工程e）は、一般手順Aに記載されるものなどの当業者に知られた様々な方法または上記で参照したLarock, R. C. に見られるものなどの標準的なペプチドカップリング法によって行うことができる。一般手順BもしくはZZZZまたは当業者に知られた方法（例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007年、17(12)、3373-3377頁またはJournal of Medicinal Chemistry 1990年、33(9)、2326-2334頁）によって、ヒドラジド36は、ピロロ

30

40

50

トリアゾロピラジン 37 に環化することができる (スキーム V I、工程 f)。ピロロトリアゾロピラジン 37 のスルホンアミド保護基の除去は、一般手順 D、A A A A、B B B B、もしくは C C C C に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法 (例えば、上記で参照した L a r o c k , R . C . または G r e e n e , T . W . および W u t s , P . G . M . の書籍) によって行い、最終生成物または中間体としてピロロトリアゾロピラジン 38 を与えることができる (スキーム V I、工程 g)。ピロロトリアゾロピラジン 38 は、一般手順 K K に記載されるものなどの、または上記で参照した G r e e n e , T . W . および W u t s , P . G . M . に記載されるとおりの条件を用いて、S E M 保護することができる (スキーム V I、工程 h)。ピロロトリアゾロピラジン 37 または 39 における R " 基が、保護基である場合、上記で参照した G r e e n e , T . W . および W u t s , P . G . M . に記載されるものなどの条件を用いて、それを脱保護して、それぞれ、アルコール 40 (スキーム V I、工程 k) または 43 (スキーム V I、工程 i) を生成させることができる。例えば、p - メトキシベンジル (P M B) 基などの保護基は、P M B - エーテルから除去して、非保護アルコールを生成させることができ (例えば、一般手順 F F)、次いで、脱保護された化合物 40 または 43 は、さらに反応させることができる。一般手順 I I に記載されるものなどの条件を用いて、または上記で参照した L a r o c k , R . C . に見られるものなどの当業者に知られた方法によって、アルコール 40 または 43 の M i t s u n o b u 反応を用いて、反応中心での反転によってエーテルまたはエステル 41 (スキーム V I、工程 l)、44 (スキーム V I、工程 j)、または 45 (スキーム V I、工程 n) を調製することができる。さらに、一般手順 H H H H に記載されるものなどの条件を用いて、エーテル 44 は、アルキル化によってアルコール 43 から調製することができる。代替として、アルコール 40 または 43 は、一般手順 O O、W W W および P P P P に記載されるものなどのよく知られた条件を用いて、カルバメート 41 または 44 に変換することができる。ピロロトリアゾロピラジン 41 のスルホンアミド保護基の除去は、一般手順 D、A A A A、B B B B、C C C C もしくは P P P P に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法 (例えば、上記で参照した L a r o c k , R . C . または G r e e n e , T . W . および W u t s , P . G . M . の書籍) によって行い、ピロロトリアゾロピラジン 42 を与えることができる (スキーム V I、工程 m)。一般手順 S S に記載されるものなどの条件を用いて、エステル 45 のエステル基は分解させて、非保護アルコール 46 を生成させることができる (スキーム V I、工程 o)。M i t s u n o b u 化学によって (スキーム V I、工程 j について記載されるように)、または一般手順 E E (これは、一般手順 U U で記載されるように 2, 2, 2 - トリクロロイミダートを最初に作ることを必要とし得る) もしくは J J に記載されるものなどの条件によって、または当業者に知られた方法 (例えば、上記で参照した L a r o c k , R . C . の書籍) によって、アルコール 46 は、さらに反応させて、エーテル 44 を形成させることができる (スキーム V I、工程 p)。一般手順 L L および L L . 1 に記載されるものなどの方法によって、または上記で参照した G r e e n e , T . W . および W u t s , P . G . M . に記載されるものなどの条件を用いて、ピロロトリアゾロピラジン 44 の S E M 保護基は、除去して、ピロロトリアゾロピラジン 42 を与えることができる (スキーム V I、工程 q)。

10

20

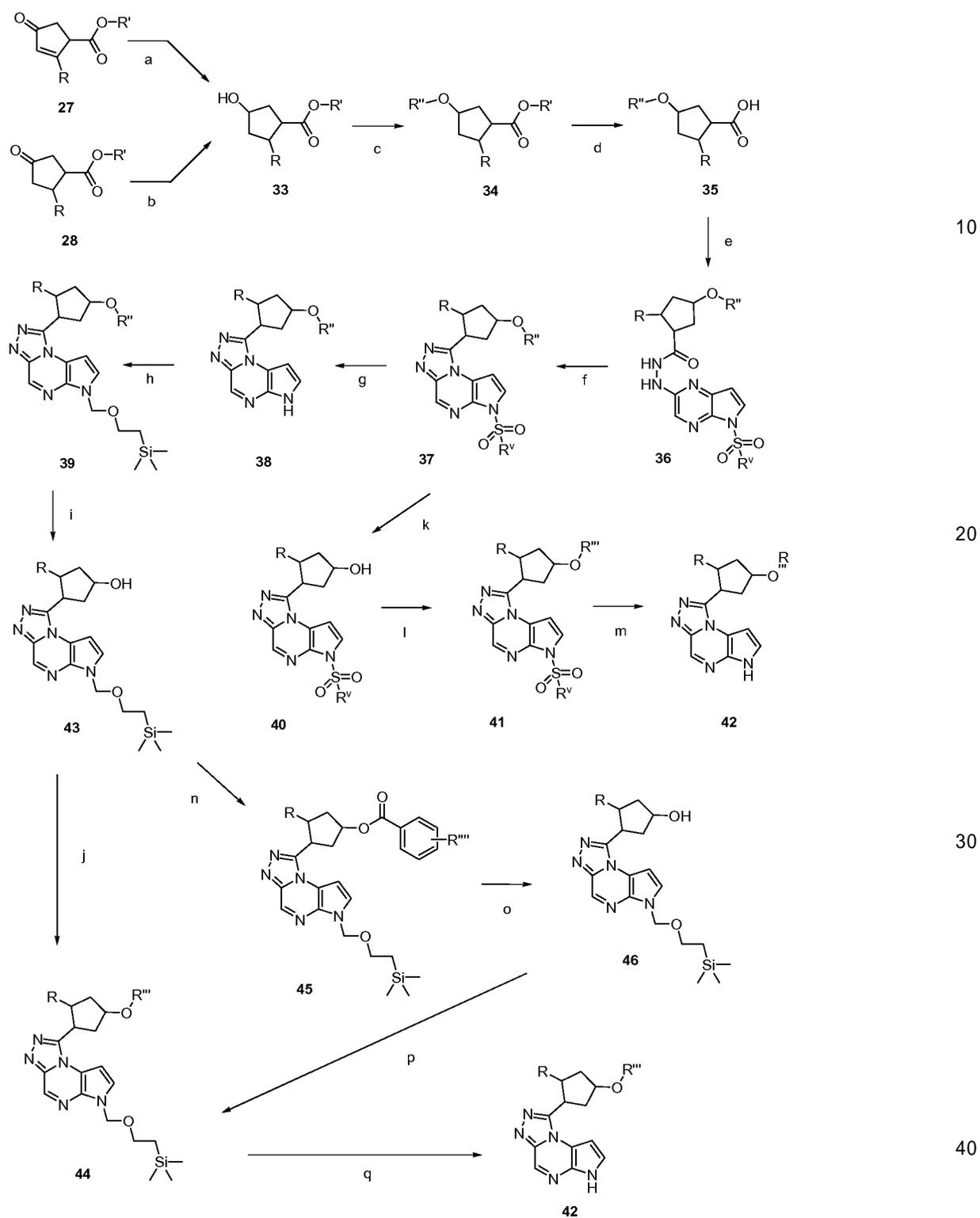
30

40

【 0 1 9 4 】

【化 27】

スキーム VI



【0195】

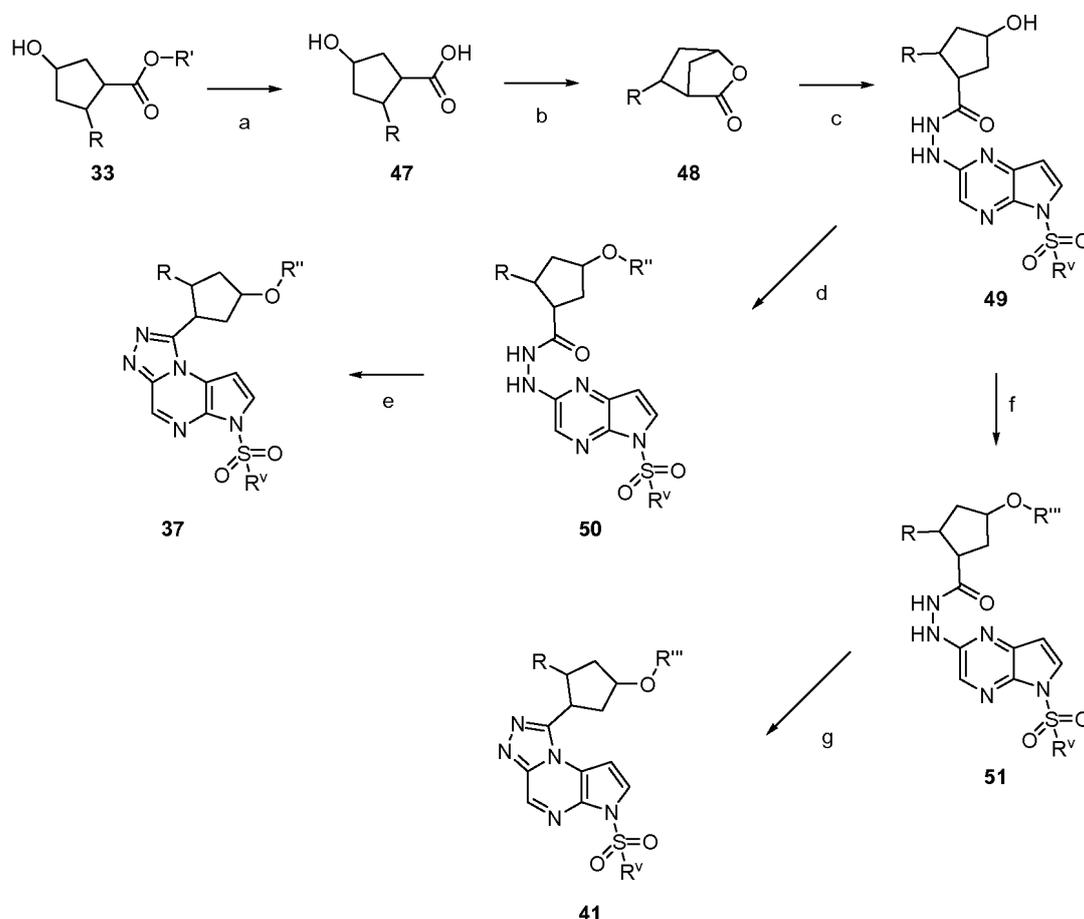
本発明のエーテル置換1-シクロペンチル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン化合物を調製する代替の方法は、スキームVIIに示される。工程aで示されるように、化合物33のエステルは、一般手順ZもしくはTTまたは上記で参照したLarock, R. C.に記載されるものなどの条件を用いて、水性塩基または酸条件下で加水分解させて、所望のカルボン酸47を与えることができる。カルボン酸47からのラクトン48の形成(スキームVII、工程b)は、実施例番号4、一般手順GGに記載されるものなどの方法によって、または上記で参照したLaroc

k, R. C. で見られるものなどの当業者に知られた方法によって行うことができる。ヒドラジニルピロロピラジン 5 およびラクトン 48 からのヒドラジド 49 の形成 (スキーム VII、工程 c) は、実施例番号 4 または一般手順 HH に記載されるものなどの当業者に知られた様々な方法によって行うことができる。一般手順 VV (これは、一般手順 UU で記載されるように 2, 2, 2 - トリクロロイミダートを最初に作ることを必要とし得る) もしくは JJ に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法 (例えば、Tet. Lett. 1983 年、24 (48)、5363 頁) によって、アルコール 49 を反応させて、エーテル 50 を形成させることができる (スキーム VII、工程 d)。実施例番号 4、一般手順 II に記載されるものなどの条件を用いて、または上記で参照した Larock, R. C. に見られるものなどの当業者に知られた方法によって、アルコール 49 の Mitsunobu 反応を用いて、反応中心での反転によってエーテル 51 を調製することができる (スキーム VII、工程 f)。実施例番号 4、一般手順 B もしくは ZZZ に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法 (例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007 年、17 (12)、3373 - 3377 頁または Journal of Medicinal Chemistry 1990 年、33 (9)、2326 - 2334 頁) によって、ヒドラジド 50 または 51 は、ピロロトリアゾロピラジン 37 (スキーム VII、工程 e) または 41 (スキーム VII、工程 g) に環化することができる。スキーム VI に記載されるように、37 または 41 のさらなる精緻化を行うことができる。

【0196】

【化28】

スキーム VII



【0197】

本発明の 1, 6 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン化合物を調製する方法は、スキーム VII I に示される。工程 a で示されるように、4 - クロロ - 3 - ヨードピリジン - 2 - アミン 52 は、実施例番号 21 または Larock, R.

10

20

30

40

50

C. 「Comprehensive Organic Transformation: A Guide to Functional Group Preparations、第2版」、1999年、Wiley-VCHに記載されるように、ニトロ化して、4-クロロ-3-ヨード-5-ニトロピリジン-2-アミン53を与えることができる。4-クロロ-3-ヨード-5-ニトロピリジン-2-アミン53は、当業者に知られた方法(例えば、実施例番号21またはWO2006058120A1)を用いて、Sonogashiraクロスカップリングによって(トリメチルシリル)アセチレンと反応させて、4-クロロ-5-ニトロ-3-(トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-アミン54を与えることができる(スキームVII、工程b)。工程cで示されるように、4-クロロ-5-ニトロ-3-(トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-アミン54は、実施例番号21に記載されるとおりに、または当業者に知られた方法(例えば、Greene, T.W.およびWuts, P.G.M. 「Protective Groups in Organic Synthesis、第3版」、1999年、Wiley-Interscienceまたは上記で参照したLarock, R.C.の書籍)を用いて、脱保護して、4-クロロ-3-エチニル-5-ニトロピリジン-2-アミン55を与える。工程dで示されるように、4-クロロ-3-エチニル-5-ニトロピリジン-2-アミン55は、実施例番号21に記載されるように、または当業者に知られた方法によって(例えば、WO2008004117に記載されるとおりに)、環化して、4-クロロ-5-ニトロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン56を与える。工程eで示されるように、アミノ置換1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン57は、当業者に知られた方法(例えば、実施例番号21または上記で参照したLarock, R.C.)を用いて調製される。ジアミノ置換1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン58(スキームVII、工程f)は、当業者に知られた方法(例えば、実施例番号21、一般手順BBB、または上記で参照したLarock, R.C.)を用いて、ニトロ含有1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン57の還元から調製される。工程gで示されるように、ジアミノ置換1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン58は、実施例番号21または一般手順DDDに記載されるように環化して、1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン59を与えることができる。1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン59におけるR基のさらなる官能基化は、必要に応じて、当業者に知られた反応(例えば、上記で参照したLarock, R.C.)を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンは、第一級または第二級アミンを有するR基をもつ1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン59から調製することができる(例えば、一般手順G、H、I、J、J.1、XX、XXX、EEEE、K、K.1、L、DD、QQ、RR、YY、ZZ、続いてAAA、CCC、YYY、X、X.1、TTTT、またはEEEE)。また、1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン59におけるR基を脱保護して、非保護化合物を生成させることは、上記で参照したGreene, T.W.およびWuts, P.G.M.または一般手順E、E.1、F、F.1、YもしくはBBに記載されるものなどの条件を用いて行うことができる。例えば、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)基などの保護基は、保護アミンから除去して、非保護アミンを生成させることができ(例えば、一般手順F、F.1、またはY)、次いで、脱保護された化合物59は、上記のとおりさらに反応させることができる。代替として、中間体56または57は、当業者に知られた反応(例えば、上記で参照したGreene, T.W.およびWuts, P.G.M.または一般手順K.1)を用いてスルホンアミド保護して、それぞれ、スルホンアミド134および135を与えることができる(スキームVII、工程hおよびm)。工程iで示されるように、アミノ置換1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン135は、当業者に知られた方法(例えば、実施例番号23または上記で参照したLarock, R.C.)を用いて、クロロ置換1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン134から調製することもできる。ジアミノ置換1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン136は、当業者に知られた方

10

20

30

40

50

法（例えば、実施例番号 23、一般手順 BBB、または上記で参照した Larock, R. C.）を用いて、ニトロ含有 1Hピロロ[2,3-b]ピリジン 135 の還元から調製される。工程 k で示されるように、ジアミノ置換 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン 136 は、実施例番号 23、一般手順 DDD に記載されるように環化して、スルホンアミド-保護 1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン 137 を与えることができる。化合物 137 のスルホンアミドを脱保護して、1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン 59 を生成させること（スキーム VII、工程 l）は、Greene, T. W. および Wuts, P. G. M. 「Protective Groups in Organic Synthesis、第 3 版」、1999 年、Wiley-Interscience、一般手順 D、XXX、AAA、BBB、もしくは CCCC、または実施例番号 23 に記載されるものなどの条件を用いて行うことができる。

10

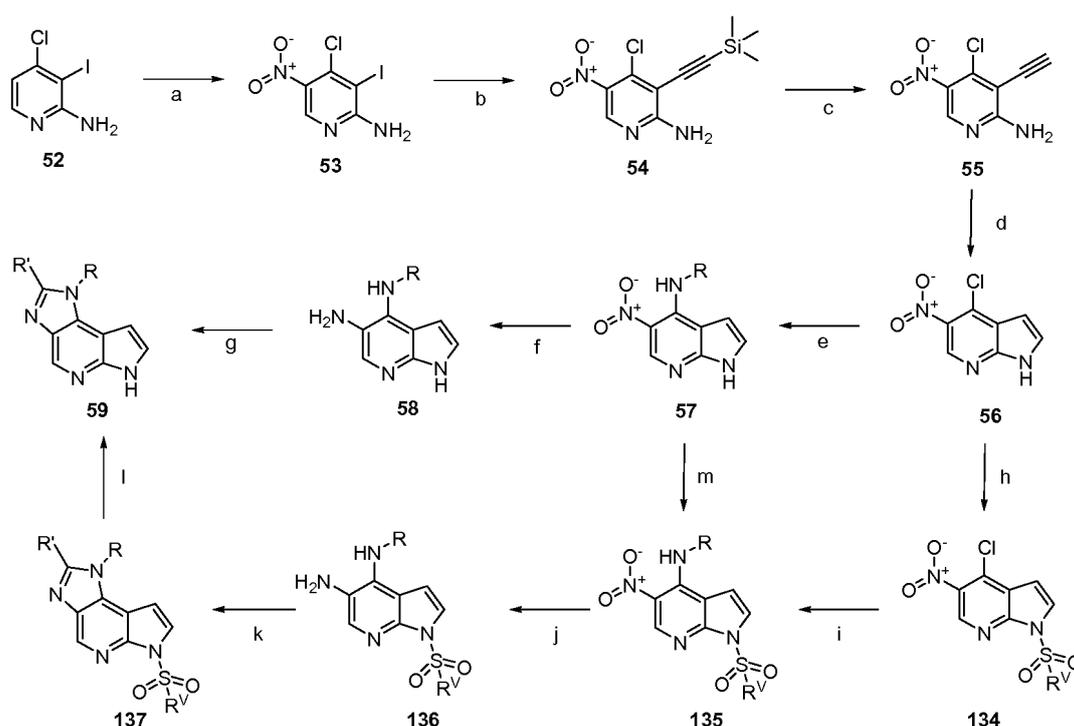
20

30

【0198】

【化29】

スキーム VIII



【0199】

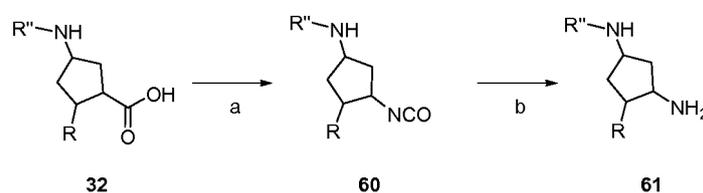
本発明の化合物の調製で用いられる置換シクロペンチルアミン 61 を調製する方法は、スキーム IX に示される。工程 a において、カルボン酸 32 は、一般手順 NNN に記載されるようにカーチス転位を受けて、イソシアネート 60 を形成させる。イソシアネート 60 の加水分解は、アミン 61 を生成させる（例えば、一般手順 OOO）。

40

【0200】

【化30】

スキーム IX



50

【0201】

本発明の化合物として4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタノンおよびこれらの誘導体を調製する方法は、スキームXに示される。工程aにおいて、ケトン28は、一般手順WWに記載される条件を用いて、または上記で参照したGreene, T. W. およびWuts, P. G. M. で記載されるものように、ケタール62として保護される。化合物62のエステルは、一般手順Zまたは上記で参照したLarock, R. C. に記載されるものなどの条件を用いて、水性塩基性条件下で加水分解させて、所望のカルボン酸63を与えることができる(スキームX、工程b)。ヒドラジニルピロロピラジン5およびカルボン酸63からのヒドラジド64の形成(スキームX、工程c)は、一般手順Aに記載されるものなどの当業者に知られた様々な方法、または上記で参照したLarock, R. C. に見られるものなどの標準的なペプチドカップリング方法によって行うことができる。ヒドラジド64は、一般手順BもしくはZZZに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法(例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007年、17(12)、3373-3377頁もしくはJournal of Medicinal Chemistry 1990年、33(9)、2326-2334頁)によって、ピロロトリアゾピラジン65に環化させることができる(スキームX、工程d)。ケタール65は、調製番号25または上記で参照したGreene, T. W. およびWuts, P. G. M. に記載されるように、脱保護して、ケトン66を生成させることができる。ピロロトリアゾピラジン66のスルホンアミド保護基の脱保護は、一般手順D、AAAA、BBBB、もしくはCCCCに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法(例えば、上記で参照したGreene, T. W. およびWuts, P. G. M.)によって行い、最終生成物または中間体としてピロロトリアゾピラジン67を与えることができる(スキームX、工程f)。例えば、工程gは、ケトン67からのオキシムエーテル68の形成を示し、これは、一般手順PPPまたは上記で参照したLarock, R. C. に記載されるものなどの条件を用いて行うことができる。

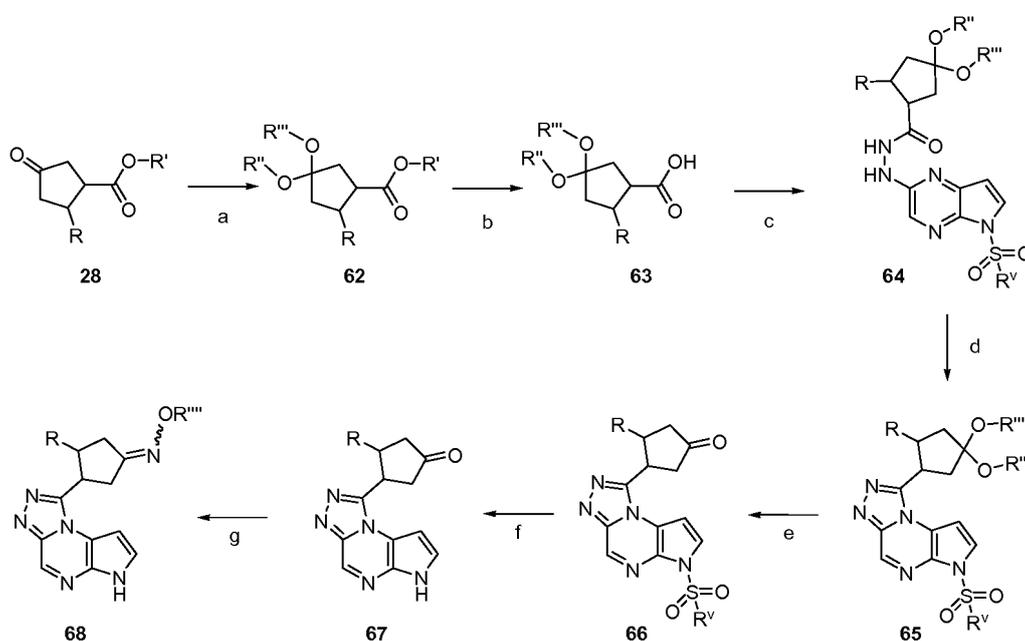
10

20

【0202】

【化31】

スキーム X



30

40

【0203】

本発明の化合物として4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[

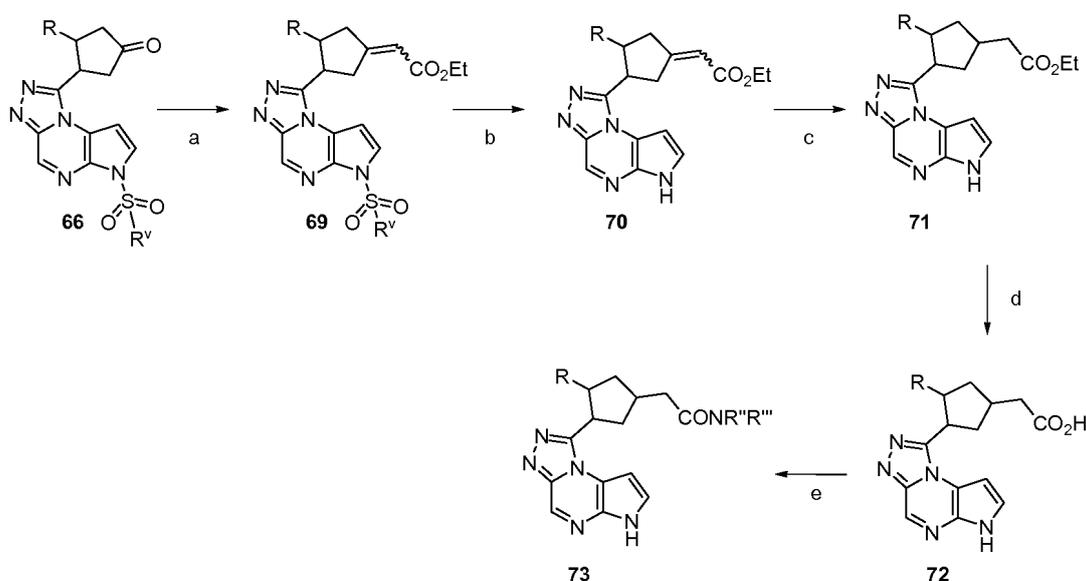
50

4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタノンから酢酸およびアセトアミド誘導体を調製する方法は、スキーム X I に示される。工程 a で示されるように、ケトン 66 を H o r n e r - W a d s w o r t h - E m m o n s 反応させて、アルケン 69 を与えることは、一般手順 I I I に記載されるものなどの当業者に知られた手順を用いて行うことができる。ピロロトリアゾロピラジン 69 のスルホンアミド保護基の脱保護は、一般手順 D、A A A A、B B B B、もしくは C C C C に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法 (例えば、上記で参照した G r e e n e , T . W . および W u t s , P . G . M .) によって行い、ピロロトリアゾロピラジン 70 を与えることができる (スキーム X I、工程 b)。一般手順 W または W . 1 に記載されるとおりのアルケン 70 の水素化は、ピロロトリアゾロピラジン 71 を生成する (スキーム X I、工程 c)。一般手順 Z に記載されるものなどのよく知られた条件を用いて、エステル 71 の加水分解は、酸 72 を与える (スキーム X I、工程 d)。酸 72 は、一般手順 H に記載されるものなどの条件を用いて、工程 e で示されるように、さらに反応させて、アミド 73 を与えることができる。

【 0 2 0 4 】

【 化 3 2 】

スキーム X I



【 0 2 0 5 】

本発明の化合物として 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル)シクロペンチルアミンを調製する方法は、スキーム X I I に示される。工程 a で示されるように、ケトン 66 を還元アミノ化してアミン 74 を与えることは、一般手順 X または X . 1 に記載されるものなどのよく知られた条件を用いて行うことができる。ピロロトリアゾロピラジン 74 のスルホンアミド保護基の脱保護は、一般手順 D、A A A A、B B B B、もしくは C C C C に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法 (例えば、上記で参照した G r e e n e , T . W . および W u t s , P . G . M .) によって行い、ピロロトリアゾロピラジン 75 を与えることができる (スキーム X I I、工程 b)。

【 0 2 0 6 】

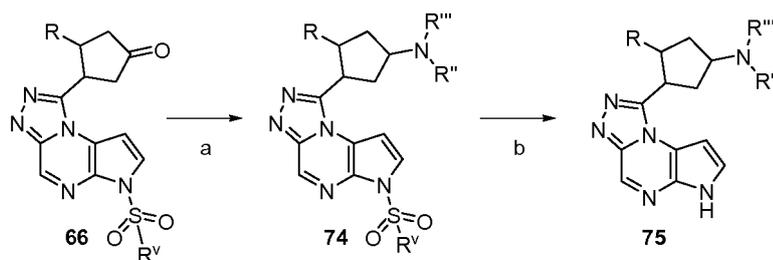
10

20

30

40

【化 3 3】
スキーム XII



【 0 2 0 7】

10

本発明のジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン化合物を調製する方法は、スキームXIIIで示される。工程aにおいて、実施例番号29、実施例番号30またはWO2009152133に記載されるものなどの手順を用いて、5-クロロ-4-ヨード-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン76と置換アルデヒドとの反応は、アルコール77を与える。ケトン78の調製(工程b)は、当業者に知られた方法(例えば、実施例番号29、実施例番号30、または上記で参照したLarock, R.C.)によってアルコール77を酸化剤で処理することによって行うことができる。次いで、ケトン78は、実施例番号29、実施例番号30または一般手順XXXXに記載されるものなどの条件を用いて、ヒドラジンの反応によってTIPS保護基の消失とともにヒドラゾン79に変換させることができる。ヒドラゾン79を環化して、ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン80を与えることは、分子内Buchwald-Hartwig環化によって行うことができる(例えば、一般手順XXまたはOrganic Letters, 2008年、10(18)、4109-4112頁)。ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン80におけるR'基のさらなる官能基化は、必要に応じて、当業者に知られた反応(例えば、上記で参照したLarock, R.C.)を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリアルアミン、ヘテロアリアルアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンは、第一級または第二級アミンを有するR'基をもつジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン80から調製することができる(例えば、一般手順G、H、I、J、J.1、XXX、EEEE、K、K.1、L、DD、QQ、RR、YY、ZZ、続いてAAA、CCC、YYY、X、X.1、TTTT、またはEEEE)。また、ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン80におけるR'基を脱保護して、非保護化合物80を生成させることは、上記で参照したGreene, T.W.およびWuts, P.G.M.または一般手順E、E.1、F、F.1、YもしくはBBに記載されるものなどの条件を用いて行うことができ、次いで、脱保護された化合物80は、上記されたとおりさらに反応させることができる。

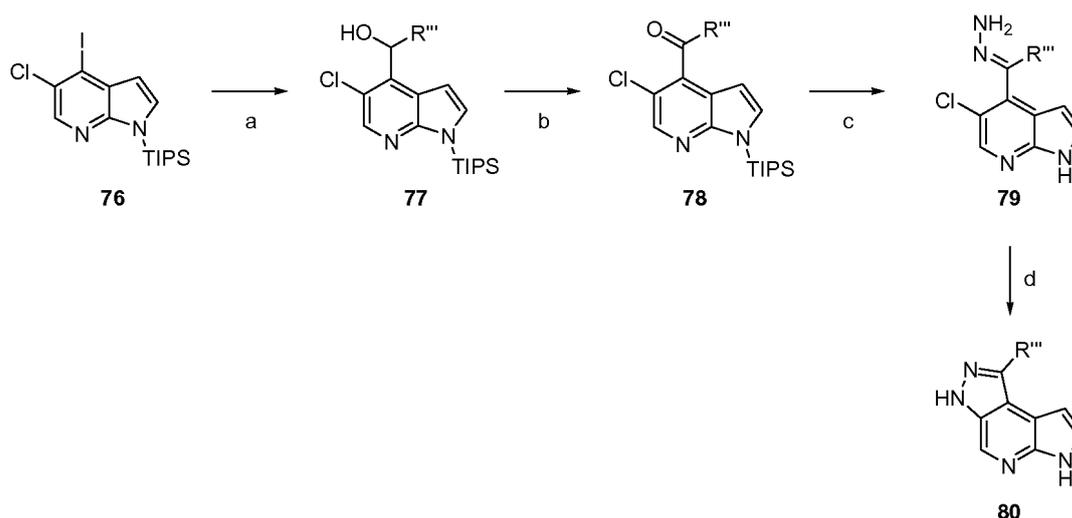
20

30

【 0 2 0 8】

【化 3 4】

スキーム XIII



10

20

30

40

50

【 0 2 0 9 】

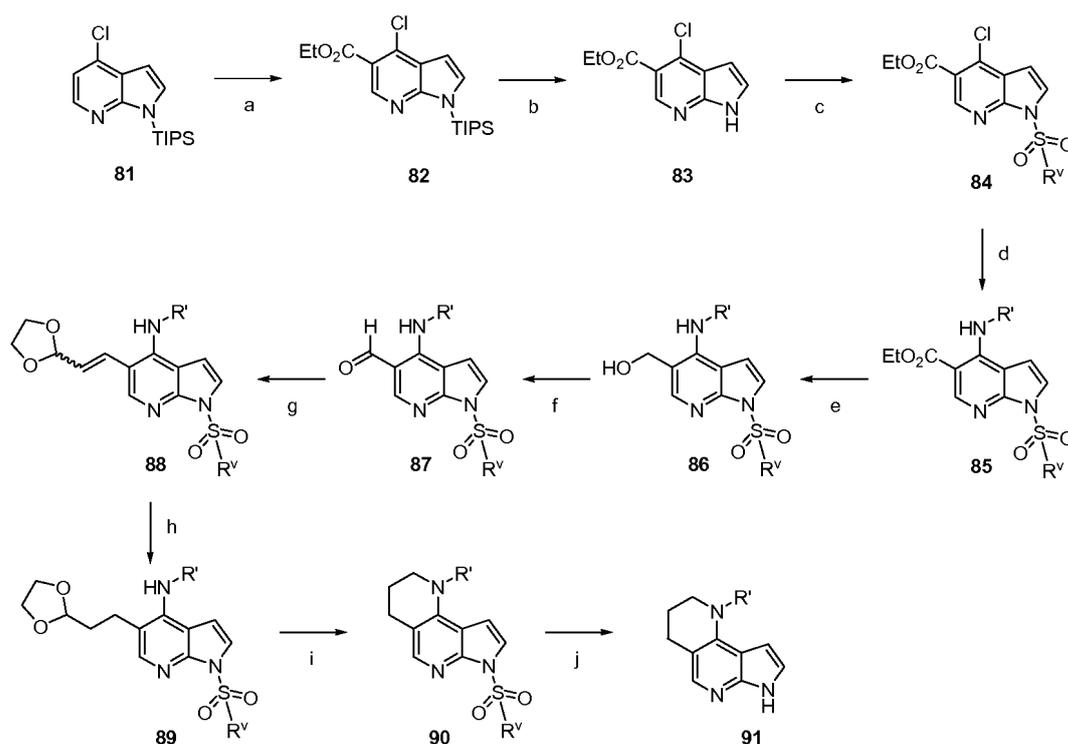
本発明の 2, 3, 4, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピロロ [2, 3 - h] [1, 6] ナフチリジン化合物を調製する方法は、スキーム X I V に示される。工程 a において、実施例番号 2 8 に記載される条件を用いて、4 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン 8 1 の o - リチウム化、続いてクロロギ酸エチルによるアニオンの捕捉は、エチル 4 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート 8 2 を生成させる。文献 (例えば、上記で参照した Greene, T. W. および Wuts, P. G. M. または実施例番号 2 8) でよく知られた条件を用いて、8 2 の TIPS 基の除去は、工程 b で示されるように行い、エチル 4 - クロロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボキシレート 8 3 を与えることができる。工程 c において、スルホンアミド保護された化合物 8 4 は、当業者に知られた反応 (例えば、上記で参照した Greene, T. W. および Wuts, P. G. M. または実施例番号 2 8) を用いて調製される。工程 d で示されるように、アミノ置換 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン 8 5 は、当業者に知られた方法 (例えば、実施例番号 2 8 または上記で参照した Larock, R. C.) を用いて調製される。エステル 8 5 のアルコール 8 6 への還元 (スキーム X I V、工程 e) は、文献 (例えば、実施例番号 2 8 または上記で参照した Larock, R. C.) でよく知られた条件を用いて行うことができる。工程 f において、アルコール 8 6 は、当業者に知られた方法 (例えば、実施例番号 2 8 または上記で参照した Larock, R. C.) を用いてアルデヒド 8 7 に酸化される。アルデヒド 8 7 と ((1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) メチル) トリフェニルホスホニウムプロミドとの Wittig 反応 (スキーム X I V、工程 g) は、実施例番号 2 8 に記載されるものなどの条件を用いて、アルケン 8 8 を生成させる。アルケン 8 8 の還元は、実施例番号 2 8 または一般手順 W または W. 1 に記載されるものなどの条件を用いて行うことができる (スキーム X I V、工程 h)。アミノアセタール 8 9 を環化して、保護 2, 3, 4, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピロロ [2, 3 - h] [1, 6] ナフチリジン 9 0 を与えることは、実施例番号 2 8 に記載される条件を用いて行われる (スキーム X I V、工程 i)。2, 3, 4, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピロロ [2, 3 - h] [1, 6] ナフチリジン 9 0 のスルホンアミド保護基の脱保護は、一般手順 D、A A A A、B B B B、もしくは C C C C に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法 (例えば、上記で参照した Greene, T. W. および Wuts, P. G. M.) によって行い、2, 3, 4, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピロロ [2, 3 - h] [1, 6] ナフチリジン 9 1 を与えることができる (スキーム X I V、工程 j)。2, 3, 4, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピロロ [2, 3 - h] [1, 6] ナフチリジン 9 1 における R' 基のさらなる官能基化は、必要に応じて、当業者に知られた反応 (例えば、上記

で参照した L a r o c k , R . C .) を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンは、第一級または第二級アミンを有する R ' 基をもつ 2 , 3 , 4 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - h] [1 , 6] ナフチリジン 9 1 から調製することができる (例えば、一般手順 G、H、I、J、J . 1、XXX、EEEE、K、K . 1、L、DD、QQ、RR、YY、ZZ、続いてAAA、CCC、YYY、X、X . 1、TTTT、またはEEEE)。また、2 , 3 , 4 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - h] [1 , 6] ナフチリジン 9 1 における R ' 基を脱保護して、非保護化合物 9 1 を生成させることは、上記で参照した G r e e n e , T . W . および W u t s , P . G . M . または一般手順 E、E . 1、F、F . 1、Y もしくは B B に記載されるものなどの条件を用いて行うことができ、次いで、脱保護された化合物 9 1 は、上記されたとおりにさらに反応させることができる。

【 0 2 1 0 】

【 化 3 5 】

スキーム XIV



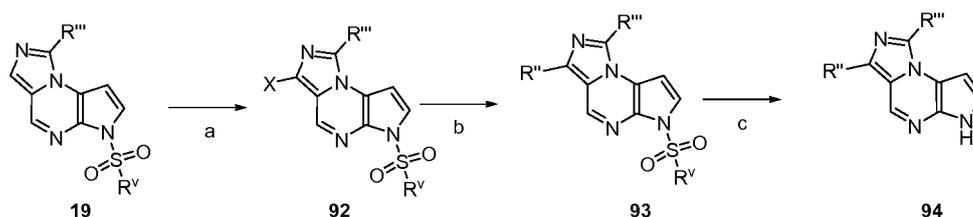
【 0 2 1 1 】

本発明の置換イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン化合物を調製する方法は、スキーム X V に示される。工程 a で示されるように、イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン 1 9 は、一般手順 M M に記載されるものなどの条件を用いてハロゲン化し、3 - ハロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン 9 2 を与えることができる。3 - ハロ - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン 9 2 は、当業者に知られた様々な反応 (例えば、上記で参照した L a r o c k , R . C .) を行うことができ、限定されるものではないが、一般手順 H H H に記載されるおりのシアノ化 (スキーム X V I、工程 c) または一般手順 U U U もしくは V V V に記載されるものなどの S u z u k i カップリング反応 (スキーム X V、工程 b) が挙げられる。イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン 9 3 のスルホンアミド保護基の脱保護は、一般手順 D、U U U、A A A A、B B B B、もしくは C C C C に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法 (例えば、上記で参照した G r e e n e , T . W . および W u t s , P . G . M .) によって行い、イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン 9 4 を与えることができる (スキーム X V、工程 c)。

【 0 2 1 2 】

【 化 3 6 】

スキーム XV



10

【 0 2 1 3 】

本発明のピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン化合物を調製する方法は、スキームXVIに示される。ピロロトリアゾロピラジン8は、一般手順GGGまたはGGG.1に記載されるものなどの条件を用いてハロゲン化して、8-ハロピロロトリアゾロピラジン95を与えることができる(スキームXVI、工程a)。工程bにおいて、8-ハロピロロトリアゾロピラジン95は、上記で参照したGreene, T. W. およびWuts, P. G. M.に見られるものなどの文献で知られた条件を用いて、または一般手順KKにおけるおりにSEM基によって保護することができる。得られたSEM-保護8-ハロピロロトリアゾロピラジン96は、当業者に知られた様々な反応(例えば、上記で参照したLarock, R. C.)を行うことができ、限定されるものではないが、一般手順HHHに記載されるおりのシアノ化(スキームXVI、工程c)、調製番号23に記載されるおりのSuzukiカップリング反応、一般手順AAAAAに記載されるおりのカルボン酸エステルの形成、または一般手順CCCCCに記載されるおりのStilleカップリング反応(スキームXVI、工程e)が挙げられる。得られた生成物97または99は、一般手順LL、LL.1に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法(例えば、上記で参照したGreene, T. W. およびWuts, P. G. M.)によって脱保護して、ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン98または100を与えることができる(スキームXV、それぞれ、工程dおよびf)。さらに、化合物99および100は、必要に応じて、当業者に知られた反応(例えば、上記で参照したLarock, R. C.)を用いて、さらなる官能基化を行うことができる。例えば、R = CO₂Etについて、この化合物は、一般手順Dに記載されるものなどの条件を用いて加水分解させ、次いで、一般手順Hに記載されるおりにアミド結合形成を行うことができる。

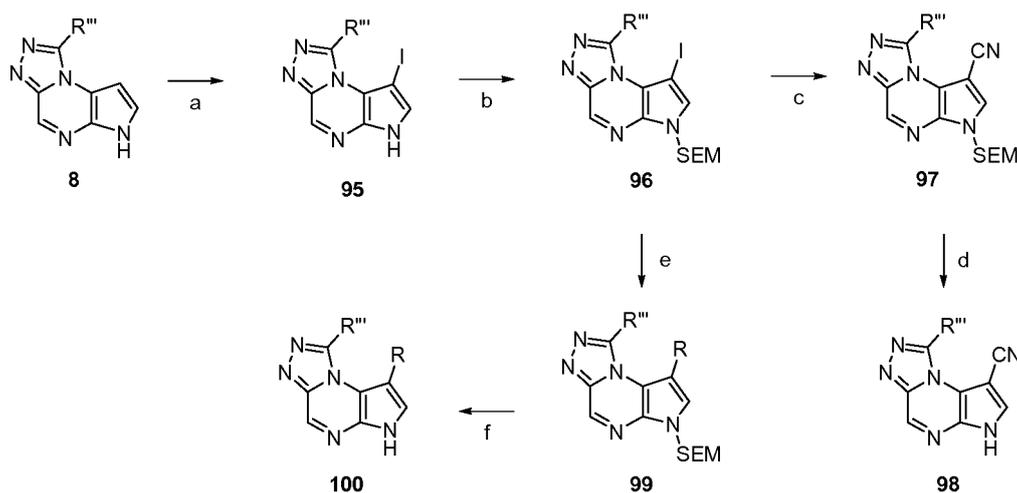
20

30

【 0 2 1 4 】

【 化 3 7 】

スキーム XVI



40

50

【0215】

本発明の化合物の調製で用いられる置換4-(スルホンアミドメチル)シクロペンタンカルボン酸110を調製する方法は、スキームXVIIに示される。工程aにおいて、5-置換-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エン101は、調製番号11、*Bioorganic & Medicinal Chemistry*、2007年、15、7581頁または*Journal of Organic Chemistry*、1993年、58、4745頁に記載されるものなどの知られた条件を用いて、ジカルボン酸102に酸化される。モノ-エステル103の形成は、調製番号11に記載されるとおりに環状無水物を介して行われる(スキームXVII、工程b)。t-ブチルエステル104は、調製番号11または上記で参照したLarock, R. C.に記載されるものなどの標準的な条件を用いて、工程cで調製される。化合物104のメチルエステルのアルコール105への還元は、調製番号21に見られるものなどのよく知られた条件を用いて行われる(スキームXVII、工程d)。メシラート106は、調製番号21に記載されるように、または当業者に知られた方法によって調製される(スキームXVII、工程e)。工程fで示されるように、調製番号21または上記で参照したLarock, R. C.に記載されるものなどのよく知られた条件を用いて、メシラート106を用いて、アジド107を形成させることができる(スキームXVII、工程f)。アジド107のアミン108への還元は、調製番号21に記載されるとおりに、または一般手順TTTもしくは上記で参照したLarock, R. C.に記載されるものなどの条件を用いて行うことができる標準的な転換である(スキームXVII、工程g)。工程hは、アミン108からのスルホンアミド109の形成を示し、これは、一般手順KもしくはK.1に記載されるとおりに、または当業者に知られた方法(例えば、上記で参照したGreene, T. W.およびWuts, P. G. M.)によって行われる。t-ブチルエステル109を酸分解して、4-(スルホンアミドメチル)シクロペンタンカルボン酸110を与えること(スキームXVII、工程i)は、一般手順QQQに記載される条件を用いて、または当業者に知られた方法(例えば、上記で参照したLarock, R. C.またはGreene, T. W.およびWuts, P. G. M.の書籍)によって行うことができる。

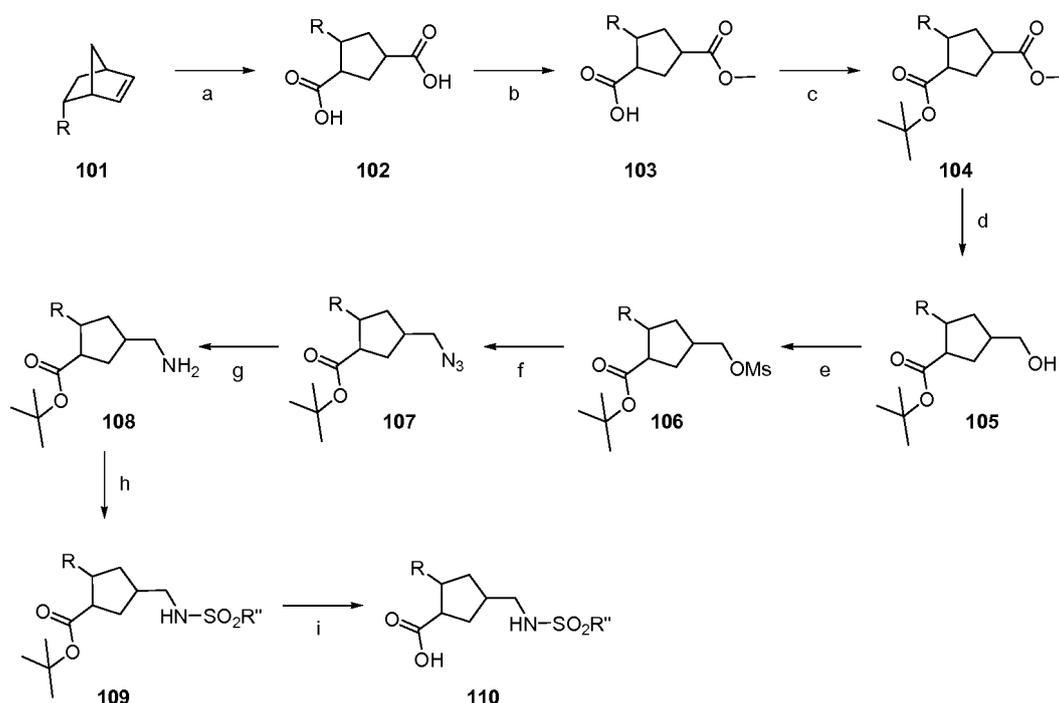
10

20

【0216】

【化38】

スキームXVII



30

40

【0217】

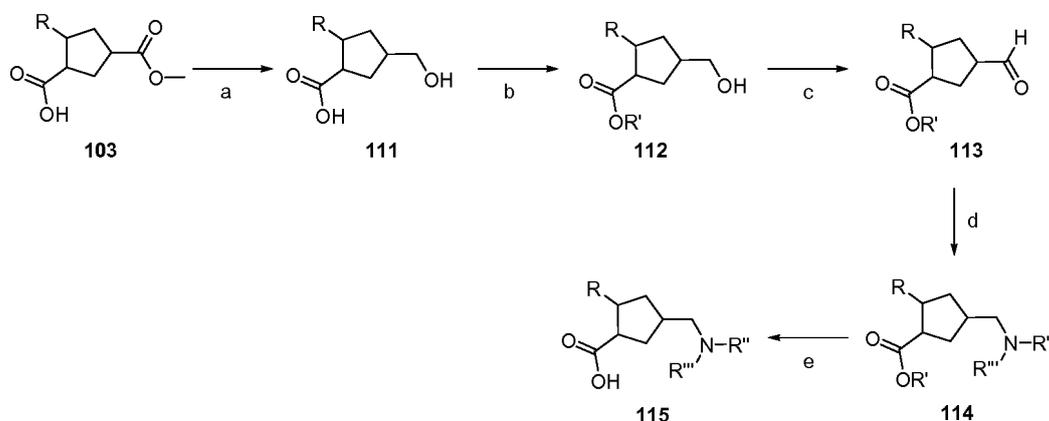
50

本発明の化合物の調製で用いられる4-(ジベンジルアミノ)メチル)-2-置換-シクロペンタンカルボン酸115を調製する方法は、スキームXVIIに示される。化合物103のメチルエステルのアルコール111への還元は、調製番号22または上記で参照したLarock, R. C.に見られるものなどのよく知られた条件を用いて行われる(スキームXVII、工程a)。工程bは、エステル112の形成を示し、これは、調製番号22または上記で参照したLarock, R. C.に記載されるとおりに行われる。工程cにおいて、アルコール112は、調製番号22または上記で参照したLarock, R. C.に記載されるものなどの知られた条件を用いてアルデヒド113に酸化される。一般手順XまたはX.1に記載されるものなどの条件を用いてアルデヒド113を還元アミノ化することは、アミン114を与える(スキームXVII、工程d)。工程eにおいて、エステル114は、一般手順ZもしくはTTに記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法(例えば、上記で参照したLarock, R. C.またはGreene, T. W.およびWuts, P. G. M.の書籍)によって、加水分解させて、4-(ジベンジルアミノ)メチル)-2-置換-シクロペンタンカルボン酸115を与える。

【0218】

【化39】

スキームXVIII



【0219】

本発明の3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-アミン化合物を調製する方法は、スキームXIXに示される。当業者に知られた方法(例えば、一般手順SまたはS.1)による、ピロロピラジン-2-イルカルバメート11のt-ブチル2-プロモアセテートによるアルキル化は、ピロロピラジン16を与える(スキームXIX、工程a)。ピロロピラジン116のアミノ酢酸117への二重保護は、一般手順E、E.1、またはQQQに記載されるものなどの条件を用いて行うことができる(スキームXIX、工程b)。酸117とアミンとのカップリングは、一般手順Hまたは上記で参照したLarock, R. C.に示されるものなどのよく知られた条件を用いて、アミド118を与える(スキームXIX、工程c)。工程dで示されるように、アミド118のイミダゾピロロピラジン-8-アミン119への環化は、一般手順OOまたはOO.1に記載されるものなどの条件を用いて行うことができる。イミダゾピロロピラジン-8-アミン119におけるR'またはR''基のさらなる官能基化は、必要に応じて、当業者に知られた反応(例えば、上記に参照したLarock, R. C.)を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンは、第一級または第二級アミンを有するR'またはR''をもつイミダゾピロロピラジン-8-アミン119から調製することができる(例えば、一般手順G、H、I、J、J.1、XXX、EEEE、K、K.1、L、DD、QQ、RR、YY、ZZ、続いてAAA、CCC、YYY、X、

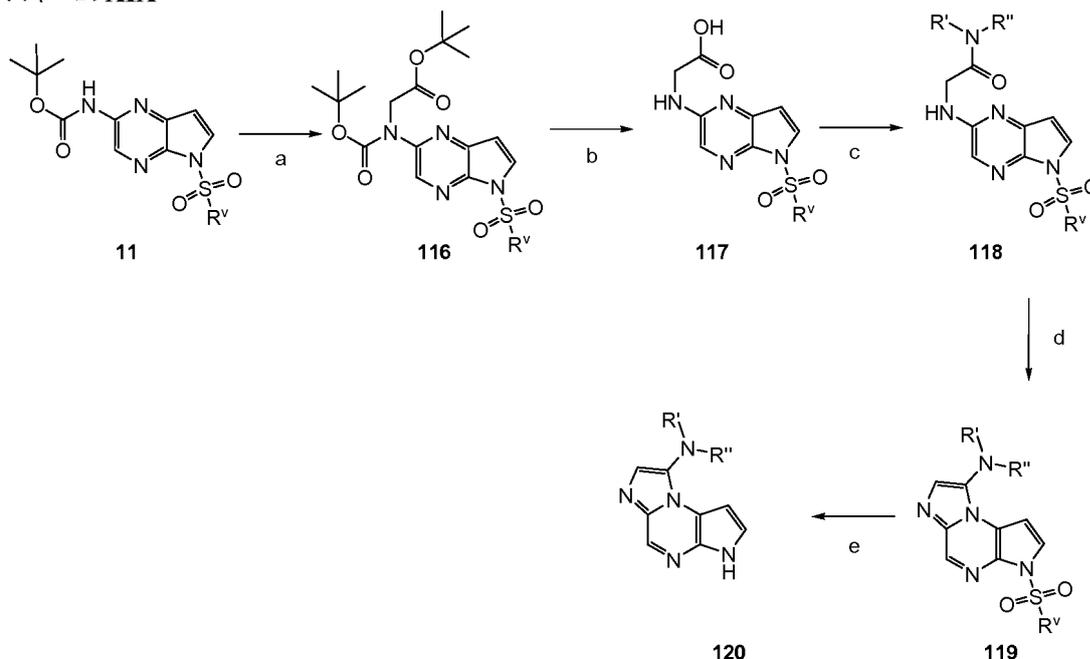
X . 1、TTTT、またはEEEE)。また、イミダゾピロピラジン - 8 - アミン 119 における R' または R'' 基を脱保護して、脱保護された化合物 119 を生成させることは、上記で参照した Greene, T. W. および Wuts, P. G. M.、または一般手順 E、E . 1、F、F . 1、Y、もしくは BB に記載されるものなどの条件を用いて行うことができ、次いで、脱保護された化合物 119 は、上記のとおりさらに反応させることができる。イミダゾピロピラジン - 8 - アミン 119 のスルホンアミド保護基の除去は、一般手順 D、XXX、AAAA、BBBB、もしくは CCCC に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照した Larock, R. C. または Greene, T. W. および Wuts, P. G. M. の書籍）によって行い、イミダゾピロピラジン - 8 - アミン 120 を与えることができる（スキーム XIX、工程 e）。

10

【0220】

【化40】

スキーム XIX



20

30

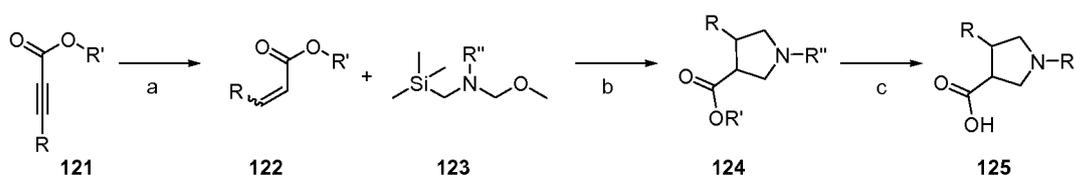
【0221】

本発明の化合物の調製で用いられるピロリジン - 3 - カルボン酸 125 を調製する方法は、スキーム XX に示される。工程 a において、アルキン 121 は、一般手順 RRR に記載されるとおりに、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照した Larock, R. C.）によって、アルケン 122 に還元される。アルケン 122 および N - 置換 - 1 - メトキシ - N - ((トリメチルシリル)メチル)メタナミン 123 が 1, 3 - 双極子環状付加して、ピロリジン 124 を与えること（スキーム XX、工程 b）は、当業者に知られた方法（例えば、一般手順 SSS または Journal of Medicinal Chemistry、2009 年、52 (24)、7946 - 7949 頁）によって行うことができる。化合物 124 のエステルは、一般手順 Z もしくは TT または上記で参照した Larock, R. C. に記載されるものなどの条件を用いて、水性塩基または酸条件下で加水分解させて、カルボン酸 125 を与えることができる（スキーム XX、工程 c）。

40

【0222】

【化 4 1】
スキーム XX



【 0 2 2 3 】

本発明のスルホン置換 1 - シクロペンチル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン化合物を調製する方法は、スキーム X X I に示される。工程 a で示されるように、アルコール 4 6 と適当なチオールとの Mitsunobu 反応は、一般手順 M M M に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法（例えば、上記に参照した L a r o c k , R . C . ）によってスルフィド 1 2 6 を与える。スルフィド 1 2 6 のスルホン 1 2 7 への酸化（スキーム X X I 、工程 b ）は、一般手順 L L L に記載されるように、または当業者に知られた方法（例えば、上記で参照した L a r o c k , R . C . ）によって行われる。ピロロトリアゾロピラジン 1 2 7 の S E M 保護基は、一般手順 L L および L L . 1 に記載されるものなどの方法によって、または上記で参照した G r e e n e , T . W . および W u t s , P . G . M . に記載されるような条件を用いて除去して、ピロロトリアゾロピラジン 1 2 8 を与えることができる（スキーム X X I 、工程 c ）。

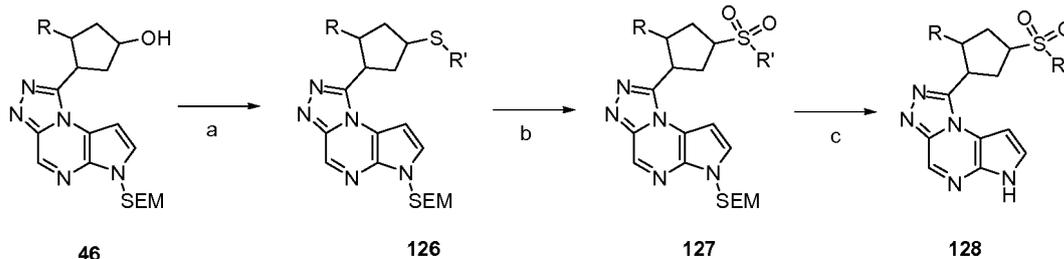
10

20

【 0 2 2 4 】

【化 4 2】

スキーム XXI



30

【 0 2 2 5 】

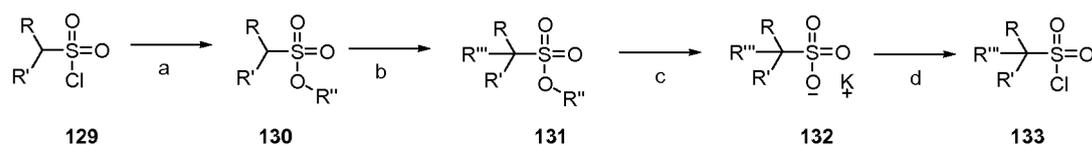
本発明の調製で用いられる塩化スルホニル 1 3 3 を調製する方法は、スキーム X X I I に示される。工程 a において、スルホネート 1 3 0 は、調製番号 6 工程 A 、 W O 2 0 0 7 0 1 4 0 1 1 、または W O 2 0 0 9 0 1 8 2 3 8 に記載されるものなどの知られた反応条件を用いて、塩化スルホニル 1 2 9 から調製される。一般手順 K K K 、 W O 2 0 0 7 0 1 4 0 1 1 、または W O 2 0 0 9 0 1 8 2 3 8 に記載されるとおりに、さらなる置換基をスルホネート 1 3 0 に加えて、アルキル化によってスルホネート 1 3 1 を与える（スキーム X X I I 、工程 b ）。工程 c において、スルホン酸カリウム 1 3 2 は、一般手順 J J J 、 W O 2 0 0 7 0 1 4 0 1 1 、または W O 2 0 0 9 0 1 8 2 3 8 におけるものなどの条件を用いて、水性シアン化カリウムによってスルホネート 1 3 1 から調製される。スルホン酸カリウム 1 3 2 は、一般手順 E E E 、 W O 2 0 0 7 0 1 4 0 1 1 、または W O 2 0 0 9 0 1 8 2 3 8 に記載されるように塩化チオニルを用いて、塩化スルホニル 1 3 3 に変換される（スキーム X X I I 、工程 d ）。

40

【 0 2 2 6 】

【化 4 3】

スキーム XXII



【0227】

本発明のイミダゾピロロ[2,3-e]ピラジン化合物を調製する方法は、スキームXIIIに示される。イミダゾピロロピラジン15 [T = N、U = CH]または20 [T = CH、U = N]は、一般手順GGGまたはGGG.1に記載されるものなどの条件を用いてハロゲン化して、8-ハロイミダゾピロロピラジン138を与えることができる(スキームXIII、工程a)。工程bにおいて、8-ハロイミダゾピロロピラジン138は、上記で参照したGreene, T.W.およびWuts, P.G.M.に見られるものなどの文献で知られた条件を用いて、または一般手順KKにおけるように、SEM基で保護することができる。得られたSEM-保護8-ハロイミダゾピロロピラジン139は、限定されるものではないが、一般手順HHHに記載されるとおりのシアノ化(スキームXIII、工程c)、または一般手順VVVに記載されるとおりのSuzukiカップリング反応、または一般手順CCCCCに記載されるとおりのStilleカップリング反応(スキームXIII、工程e)を含めて、当業者に知られた様々な反応(例えば、上記で参照したLarock, R.C.)を行うことができる。得られた生成物140または142は、一般手順LLおよびLL.1に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法(例えば、上記で参照したGreene, T.W.およびWuts, P.G.M.)によって脱保護して、イミダゾピロロ[2,3-e]ピラジン141または143を与えることができる(スキームXIII、それぞれ、工程dおよびf)。

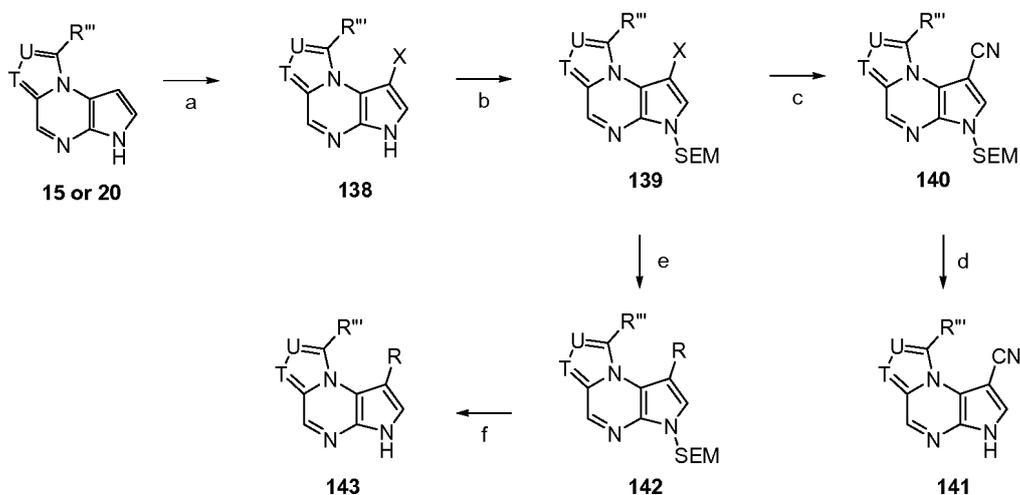
10

20

【0228】

【化 4 4】

スキーム XXIII



30

40

【0229】

一般的なケトン中間体から本発明の化合物を調製する方法は、スキームXIVに示される。スキームXIV、工程aで示されるように、ケトン144は、当業者に知られた条件(例えば、上記で参照したLarock, R.C.または一般手順ZZZ)を用いて、アルキルリチウムまたはグリニャール試薬と反応させて、アルコール145を与えることができる。代替として、ケトン144は、一般手順IIIに記載されるとおりに、エチル2-(ジエトキシホスホリル)アセテート(R''' = CO₂Et)またはジエチルシアノメチルホスホネート(R''' = CN)などの試薬とのHorner-Wadsw

50

r t h - E m m o n s 反応を行って、アルケン 146 を与えることができる (スキーム X X I V、工程 b)。アルケン 146 は、一般手順 W および W . 1 に記載されるものなどのよく知られた条件を用いて、アルカン 147 に水素化することができる (スキーム X X I V、工程 c)。R' ' ' 基は、上記で参照した L a r o c k , R . C . に記載されるものなどの様々な反応を用いてさらに官能基化することができる。例えば、R' ' ' = C O₂ E t について、アルコール 148 は、一般手順 Z Z Z に記載されるとおりに調製することができる (スキーム X X I V、工程 d)、またはオキサジアゾール 149 は、一般手順 D D D D に記載されるとおりに調製することができる (スキーム X X I V、工程 e)。スキーム X X I V、工程 f で示されるように、ケトン 144 は、一般手順 P または上記で参照した L a r o c k , R . C . に記載されるとおりにアルコール 150 に還元することもできる。メシラート 151 は、一般手順 I I I I に記載されるものなどの当業者に知られた条件を用いて、アルコール 150 から形成され (スキーム X X I V、工程 g)、一般手順 J J J J に記載されるとおりに様々な求核試薬 (N u) と反応させて (スキーム X X I V、工程 h)、化合物 152 を与えることができる。用いられる求核試薬に応じて、さらなる官能基化を行って、化合物 153 を与えることができる (スキーム X X I V、工程 i)。これらの官能基化は、上記で参照した L a r o c k , R . C . または一般手順 Q Q Q Q もしくは U U U U に記載されるものなどの方法を用いて行うことができる。

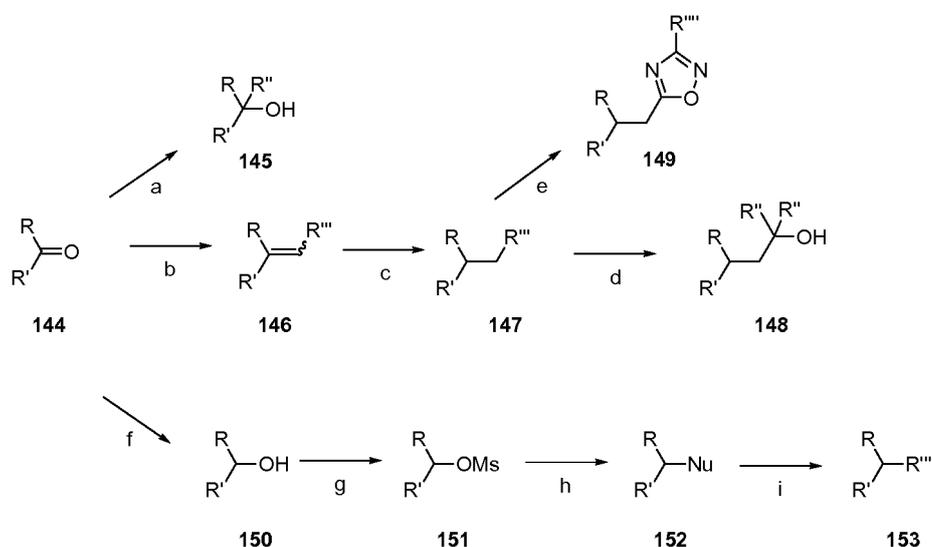
10

【 0 2 3 0 】

【 化 4 5 】

スキーム XXIV

20



30

【 0 2 3 1 】

本発明の 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - アミン化合物を調製する方法は、スキーム X X V に示される。ジアミン 136 (スキーム X V I I I) は、一般手順 R R R R に記載されるとおりに臭化シアンと反応させることができる (スキーム X X V、工程 a)。得られた 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - アミン 154 は、必要に応じて、当業者に知られた反応 (例えば、上記の L a r o c k , R . C . を参照) を用いて、さらに官能基化して、1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - アミン 155 を与えることができる (スキーム X X V、工程 b)。1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - アミン 155 または 154 のスルホンアミド保護基の除去は、一般手順 D、A A A A、B B B B、もしくは C C C C に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法 (例えば、上記で参照した L a r o c k , R . C . または G r e e n e , T . W . および W u t s , P . G . M . の書籍) によって行い、それぞれ、1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - アミン 156 または 157 を与えることができる (スキーム X X V、工

40

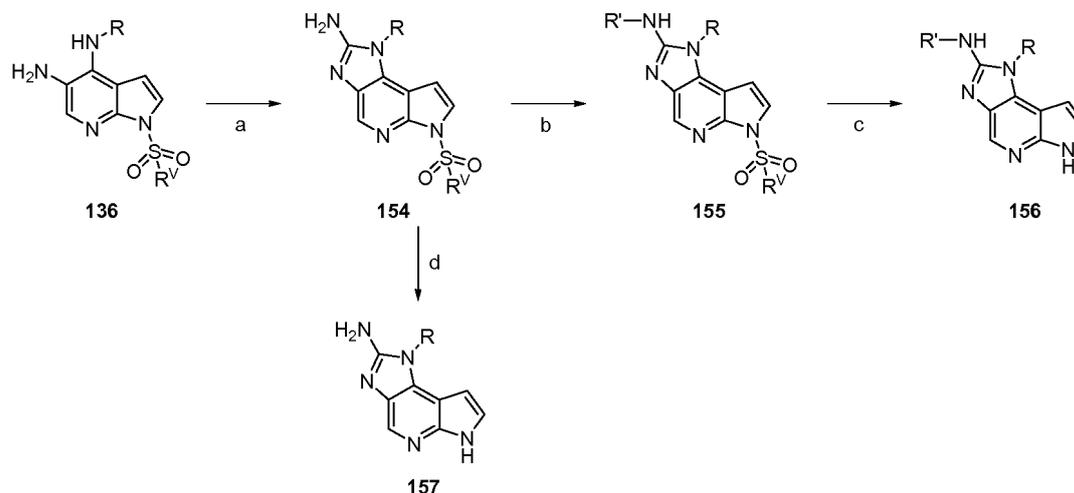
50

程 c および d)。

【 0 2 3 2 】

【 化 4 6 】

スキーム XXV



10

【 0 2 3 3 】

本発明の 1, 6 - ジヒドロピロロ [2 , 3 - b] [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリジン化合物を調製する方法は、スキーム XXVI に示される。ジアミン 136 (スキーム XVII I) は、一般手順 S S S に記載されるとおりに亜硝酸ナトリウムと反応させて、1, 6 - ジヒドロピロロ [2 , 3 - b] [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリジン 158 を与えることができる (スキーム XXVI、工程 a)。1, 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - アミン 158 のスルホンアミド保護基の除去は、一般手順 D、A A A A、B B B B、もしくは C C C C に記載されるものなどの条件を用いて、または当業者に知られた方法 (例えば、上記で参照した L a r o c k , R . C . または G r e e n e , T . W . および W u t s , P . G . M . の書籍) によって行い、1, 6 - ジヒドロピロロ [2 , 3 - b] [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリジン 159 を与えることができる (スキーム XXV、工程 b)。

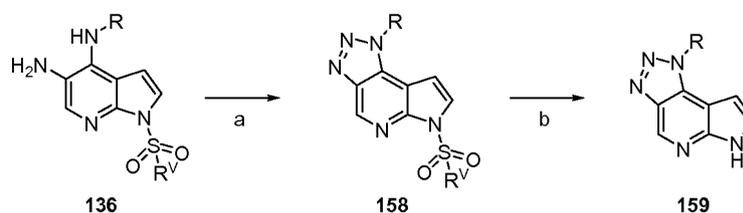
20

30

【 0 2 3 4 】

【 化 4 7 】

スキーム XXVI



40

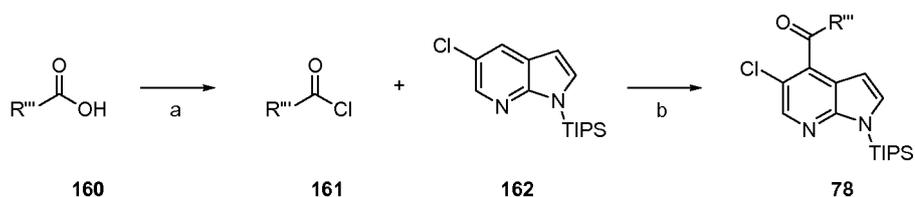
【 0 2 3 5 】

本発明のジヒドロピラゾロ [4 , 3 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン化合物を作るために用いられるケトン中間体を調製する代替の方法は、スキーム XXVII に示される。工程 a において、カルボン酸 160 は、一般手順 W W W W に記載されるものなどの当業者に広く知られた条件を用いて、対応する酸クロリド 161 に変換される。酸クロリド 161 は、一般手順 V V V V に記載されるとおりに 5 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン 162 と反応させて (スキーム XXVII、工程 b)、ケトン 78 を与え、これは、スキーム X I I I に記載されるとおりにさらに反応させることができる。

【 0 2 3 6 】

【化 4 8】

スキームXXVII



【0237】

本発明のイミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン化合物を調製する代替方法は、スキームXXVIIに示される。工程aにおいて、カルボン酸160は、一般手順FFFFまたはJ. Org. Chem. 2004年、69、1629頁に記載されるものなどの条件を用いて、対応するスルホキソニウムイリド163に変換される。ピロロピラジン-2-アミン164は、一般手順Eまたは上記で参照したGreene, T. W. およびWuts, P. G. M. に記載されるものなどの当業者に知られた条件を用いて、ピロロピラジン-2-イルカルバメート11 (スキームII) から調製することができる (スキームXXVII、工程b)。スルホキソニウムイリド163は、一般手順GGGGまたはOrg. Lett. 2009年、11、3566頁に記載されるものなどの条件を用いて、ピロロピラジン-2-アミン164と反応させて、ピロロピラジン13を与えることができ、これは、スキームIIに記載されるとおりにさらに反応させることができる (スキームXXVII、工程c)。代替として、工程dで示されるように、ピロロピラジン-2-アミン164は、一般手順YYYYに示されるものなどの条件を用いて、ハロアルデヒドと反応させて、イミダゾピロロピラジン14を与えることができ、これは、スキームIIに記載されるとおりにさらに反応させることができる。

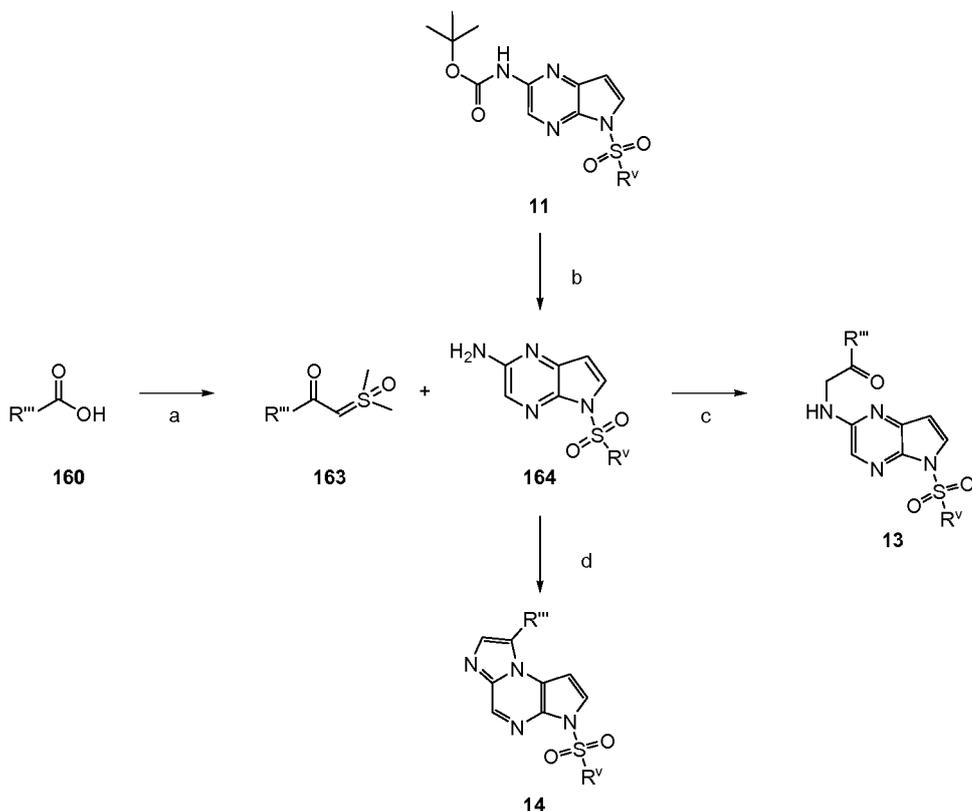
10

20

【0238】

【化 4 9】

スキーム XXVIII



30

40

【0239】

50

必要に応じて、スキーム I - X X V I I I におけるキラル化合物のいずれかのキラル分離は、キラル分取 H P L C もしくはキラル S F C (例えば、一般手順 A A) または実施例番号 5 に記載されるとおりのジアステレオマー塩の結晶化などの当業者に知られた方法を用いて行うことができる。上記 R 基 (例えば、R、R''、R''''、R''''、および R''''') のいずれかのさらなる官能基化は、必要に応じて、当業者に知られた反応 (例えば、上記で参照した L a r o c k, R . C .) を用いて行うことができる。例えば、アミド、尿素、スルホンアミド、アリールアミン、ヘテロアリールアミン、スルホニル尿素、置換アミン、スクアラミド、またはグアニジンの形成は、第一級または第二級アミンを有する R 基で調製することができる (例えば、一般手順 G、H、I、J . J . 1、X X X、E E E E、K、K . 1、L、D D、Q Q、R R、Y Y、Z Z、続いて A A A、C C C、Y Y Y、X、X . 1、T T T T、または E E E E E)。また、R 基を脱保護して、脱保護された化合物を生成させることは、上記で参照した G r e e n e, T . W . および W u t s, P . G . M . または一般手順 E、E . 1、F、F . 1、Y、もしくは B B に記載されるものなどの条件を用いて行うことができ、次いで、脱保護された化合物は、上記のとおりさらに反応させることができる。

10

【0240】

一般的手順および実施例

本明細書にて開示されている大部分の化合物を構築するために利用した一般的合成スキームを、以下のスキーム 1 - 1 1 1 に記載する。これらのスキームは例示のみを目的として提供されるものであり、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

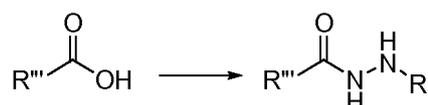
20

【0241】

スキーム 1 . カルボン酸からのヒドラジドの形成 (一般的手順 A)

【0242】

【化50】



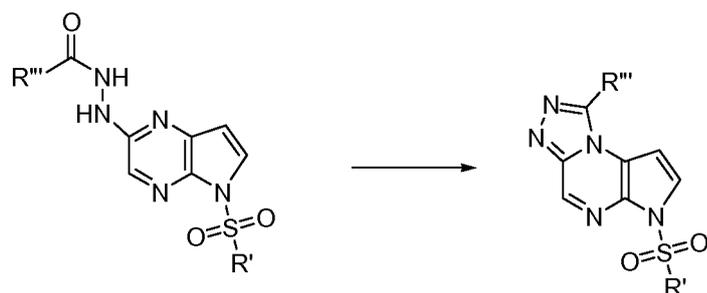
【0243】

スキーム 2 . ヒドラジドの環化 (一般的手順 B)

【0244】

30

【化51】



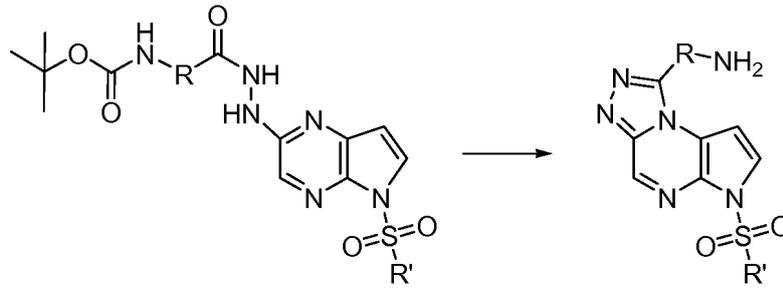
【0245】

スキーム 3 . B o c - 保護基の脱離を伴うヒドラジドの環化 (一般的手順 C)

【0246】

40

【化52】



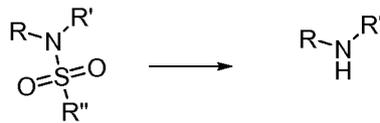
【0247】

スキーム4 . スルホンアミドの加水分解 (一般的手順 D)

10

【0248】

【化53】



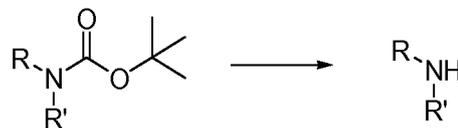
【0249】

スキーム5 . B o c - 保護化アミンの酸開裂 (一般的手順 E および E . 1)

【0250】

20

【化54】



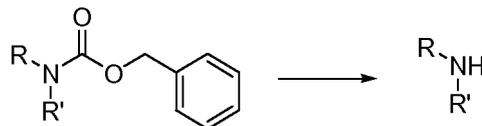
【0251】

スキーム6 . A c O H 中の H B r を用いる C b z - 保護化アミンの脱保護 (一般的手順 F および F . 1)

【0252】

【化55】

30

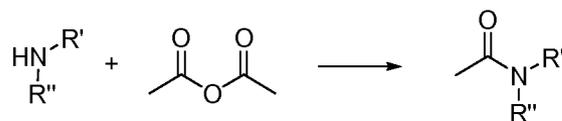


【0253】

スキーム7 . アセトアミドの形成 (一般的手順 G)

【0254】

【化56】



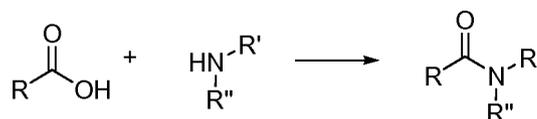
40

【0255】

スキーム8 . カルボン酸およびアミンからのアミドの形成 (一般的手順 H)

【0256】

【化57】



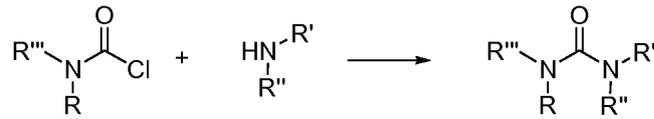
50

【0257】

スキーム9. アミンおよびカルバモイルクロリドから尿素の形成 (一般的手順I)

【0258】

【化58】

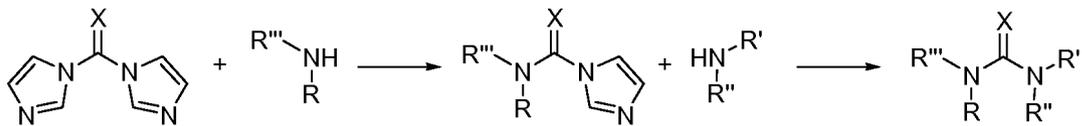


【0259】

スキーム10. CDIまたはチオカルボニルジイミダゾールをそれぞれ用いる尿素 (X = O) またはチオ尿素 (X = S) の形成 (一般的手順JおよびJ.1)

【0260】

【化59】

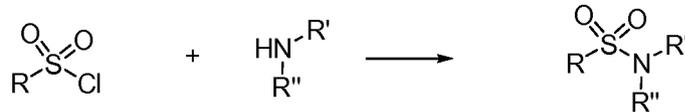


【0261】

スキーム11. アミンからのスルホンアミドの形成 (一般的手順KおよびK.1)

【0262】

【化60】

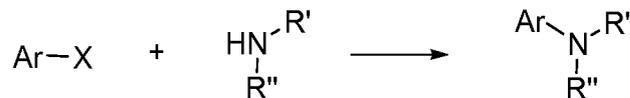


【0263】

スキーム12. アミンを用いるアリールまたはヘテロアリールハライドの置換 (一般的手順L)

【0264】

【化61】

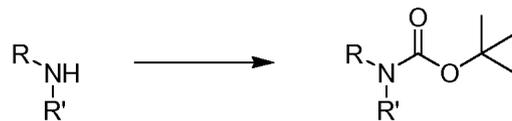


【0265】

スキーム13. アミンのBoc-保護化 (一般的手順MおよびM.1)

【0266】

【化62】

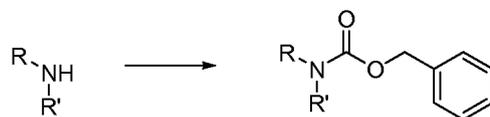


【0267】

スキーム14. アミンのCbz-保護化 (一般的手順N)

【0268】

【化63】



【0269】

スキーム15. ピリジンの還元 (一般的手順O)

10

20

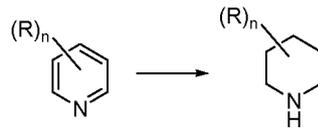
30

40

50

【 0 2 7 0 】

【 化 6 4 】

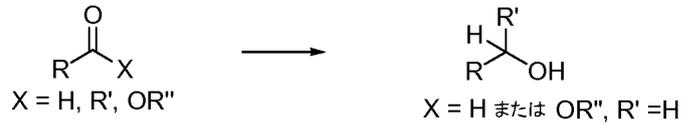


【 0 2 7 1 】

スキーム 16 . カルボニルのアルコールへの還元 (一般的手順 P)

【 0 2 7 2 】

【 化 6 5 】



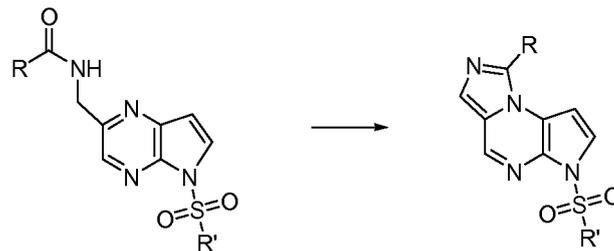
10

【 0 2 7 3 】

スキーム 17 . ジチアホスフェタン試薬を用いるアミドの環化 (一般的手順 Q)

【 0 2 7 4 】

【 化 6 6 】



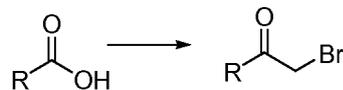
20

【 0 2 7 5 】

スキーム 18 . 酸からのプロモメチルケトンの形成 (一般的手順 R)

【 0 2 7 6 】

【 化 6 7 】



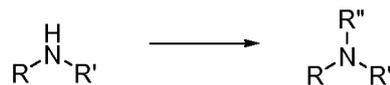
30

【 0 2 7 7 】

スキーム 19 . アルキルハライド、 - ハロケトン、または - ハロアミドを用いる N - アルキル化 (一般的手順 S および S . 1)

【 0 2 7 8 】

【 化 6 8 】



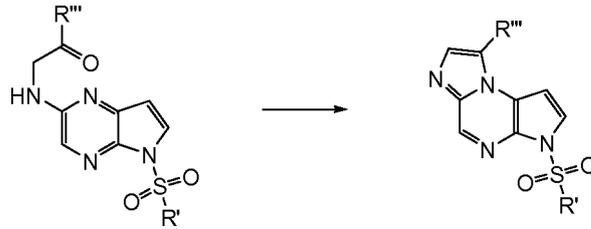
40

【 0 2 7 9 】

スキーム 20 . ジチアホスフェタン試薬を用いるケトンの環化 (一般的手順 T)

【 0 2 8 0 】

【化 6 9】

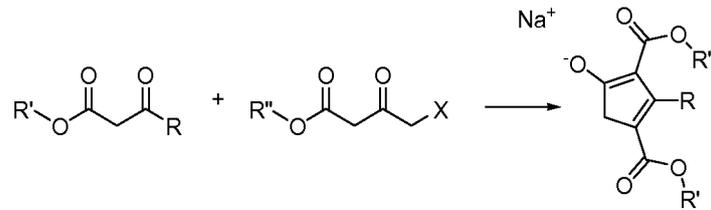


【0281】

スキーム 2 1 . 置換されたシクロペンタジエンを形成するためのクネベナーゲル縮合 (10
 一般的手順 U)

【0282】

【化 7 0】



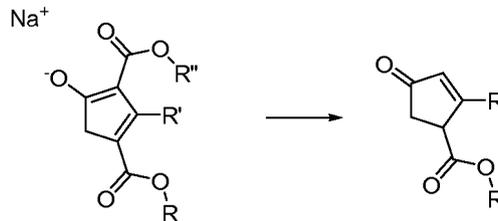
【0283】

20

スキーム 2 2 . - ケトエステルエノレートの脱カルボニル化 (一般的手順 V)

【0284】

【化 7 1】



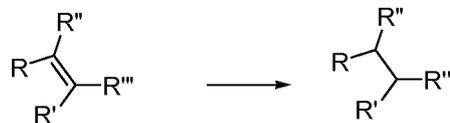
【0285】

30

スキーム 2 3 . アルケンの水素化 (一般的手順 W および W . 1)

【0286】

【化 7 2】



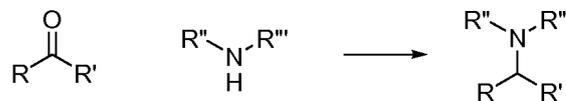
【0287】

スキーム 2 4 . ケトンまたはアルデヒド (R ' = H) の還元アミノ化 (一般的手順 X お
 よび X . 1)

40

【0288】

【化 7 3】

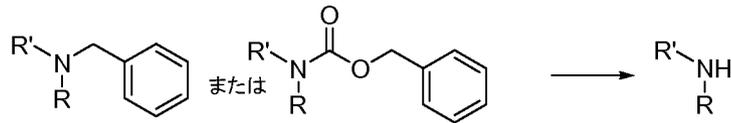


【0289】

スキーム 2 5 . ベンジル - または C b z - 保護化アミンの水素化 (一般的手順 Y)

【0290】

【化 7 4】



【0 2 9 1】

スキーム 2 6 . エステルのカルボン酸への塩基性加水分解 (一般的手順 Z)

【0 2 9 2】

【化 7 5】



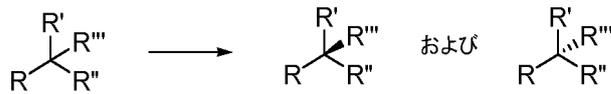
10

【0 2 9 3】

スキーム 2 7 : 立体異性体のキラル分取 H P L C 分離 (一般的手順 A A)

【0 2 9 4】

【化 7 6】

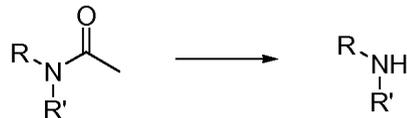


【0 2 9 5】

スキーム 2 8 : アセチル保護化アミンの酸性加水分解 (一般的手順 B B)

【0 2 9 6】

【化 7 7】

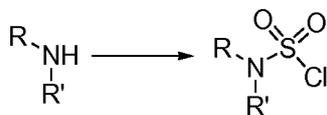


【0 2 9 7】

スキーム 2 9 : スルファモイルクロリドの形成 (一般的手順 C C)

【0 2 9 8】

【化 7 8】

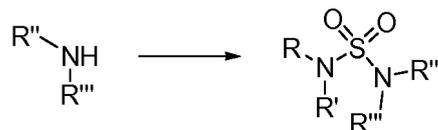


【0 2 9 9】

スキーム 3 0 : スルホニル尿素の形成 (一般的手順 D D)

【0 3 0 0】

【化 7 9】



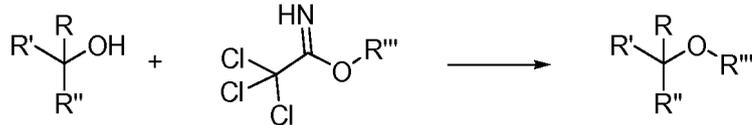
40

【0 3 0 1】

スキーム 3 1 : トリクロロアセチミデート誘導体からのエーテル形成 (一般的手順 E E)

【0 3 0 2】

【化 8 0】

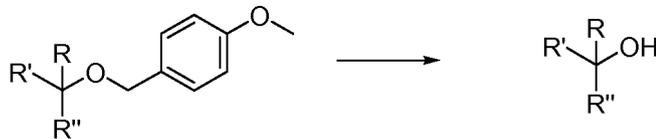


【 0 3 0 3 】

スキーム 3 2 : P M B - 保護化アルコールの脱保護 (一般的手順 F F)

【 0 3 0 4 】

【化 8 1】



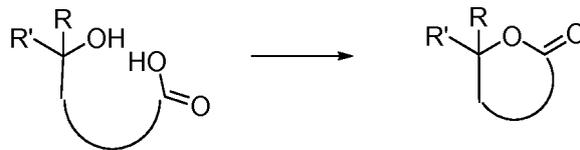
10

【 0 3 0 5 】

スキーム 3 3 : ラクトンの形成 (一般的手順 G G)

【 0 3 0 6 】

【化 8 2】



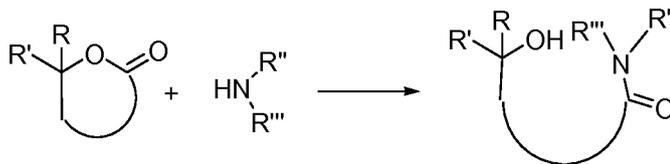
20

【 0 3 0 7 】

スキーム 3 4 : アミンまたはヒドラジンをを用いるラク톤の開環 (一般的手順 H H)

【 0 3 0 8 】

【化 8 3】



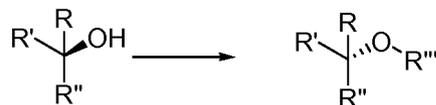
30

【 0 3 0 9 】

スキーム 3 5 : アルコールの光延反応 (一般的手順 I I)

【 0 3 1 0 】

【化 8 4】



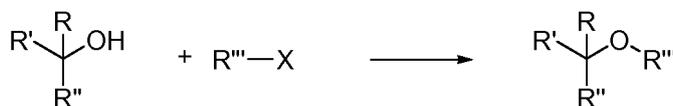
【 0 3 1 1 】

スキーム 3 6 : アルコールを用いるハライドの置換 (一般的手順 J J)

40

【 0 3 1 2 】

【化 8 5】

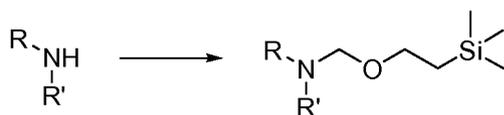


【 0 3 1 3 】

スキーム 3 7 : 窒素の S E M 保護化 (一般的手順 K K)

【 0 3 1 4 】

【化 8 6】

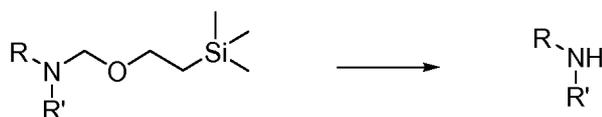


【 0 3 1 5】

スキーム 38 : 窒素の SEM 脱保護化 (一般的手順 LL および LL . 1)

【 0 3 1 6】

【化 8 7】



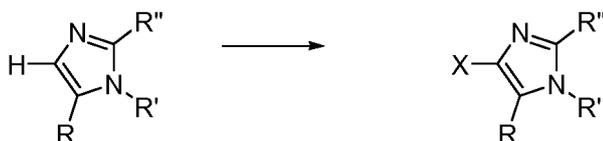
10

【 0 3 1 7】

スキーム 39 : イミダゾールのハロゲン化 (一般的手順 MM)

【 0 3 1 8】

【化 8 8】



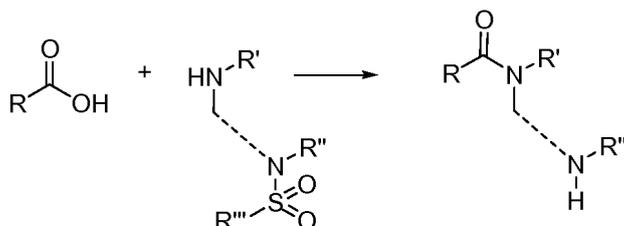
20

【 0 3 1 9】

スキーム 40 : スルホンアミド保護基の脱離を伴うカルボン酸およびアミンからのアミドの形成 (一般的手順 NN)

【 0 3 2 0】

【化 8 9】



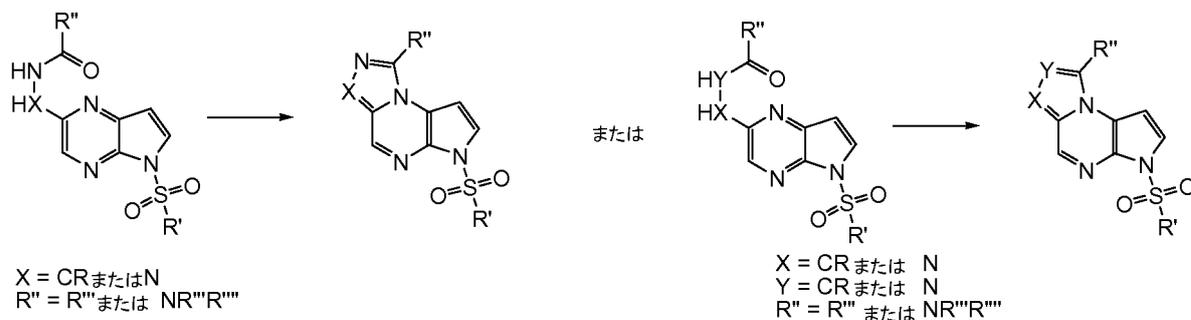
30

【 0 3 2 1】

スキーム 41 : POCl₃ を用いる環化 (一般的手順 OO および OO . 1)

【 0 3 2 2】

【化 9 0】



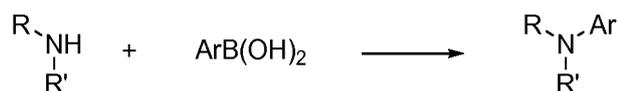
40

【 0 3 2 3】

スキーム 42 : アミンとアリールボロン酸との反応 (一般的手順 PP)

【 0 3 2 4】

【化 9 1】

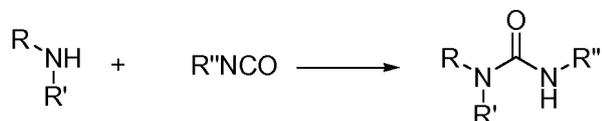


【 0 3 2 5】

スキーム 4 3 : アミンおよびイソシアネートからの尿素の形成 (一般的手順 Q Q)

【 0 3 2 6】

【化 9 2】



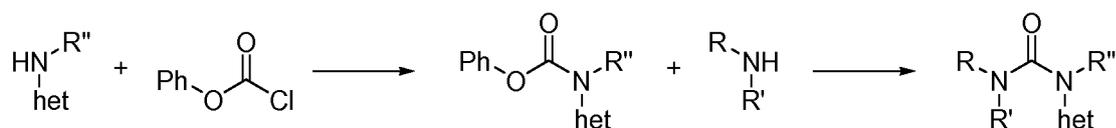
10

【 0 3 2 7】

スキーム 4 4 : アミン、ヘテロアリアルアミンおよびクロロギ酸フェニルからの尿素の形成 (一般的手順 R R)

【 0 3 2 8】

【化 9 3】



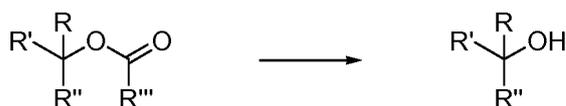
20

【 0 3 2 9】

スキーム 4 5 : エステルのアルコールへの加水分解 (一般的手順 S S)

【 0 3 3 0】

【化 9 4】



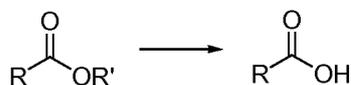
【 0 3 3 1】

スキーム 4 6 : エステルのカルボン酸への酸 - 媒介転化 (一般的手順 T T)

30

【 0 3 3 2】

【化 9 5】

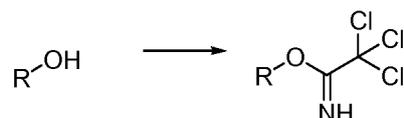


【 0 3 3 3】

スキーム 4 7 : 2, 2, 2 - トリクロロアセトイミデートの形成 (一般的手順 U U)

【 0 3 3 4】

【化 9 6】



40

【 0 3 3 5】

スキーム 4 8 : T B D M S - 保護化アルコールの形成 (一般的手順 V V)

【 0 3 3 6】

【化 9 7】



【 0 3 3 7】

スキーム 4 9 : ケタールの形成 (一般的手順 W W)

【 0 3 3 8】

【化 9 8】



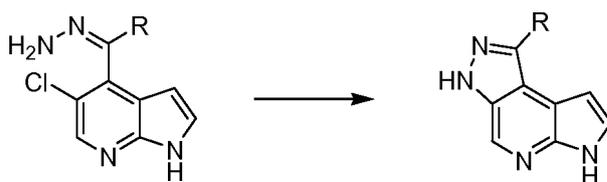
10

【 0 3 3 9】

スキーム 5 0 : ヒドラゾンのパラジウム触媒カップリング (一般的手順 X X)

【 0 3 4 0】

【化 9 9】



20

【 0 3 4 1】

スキーム 5 1 : アミンの , - 不飽和スルホンアミドへのマイケル付加 (一般的手順 Y Y)

【 0 3 4 2】

【化 1 0 0】



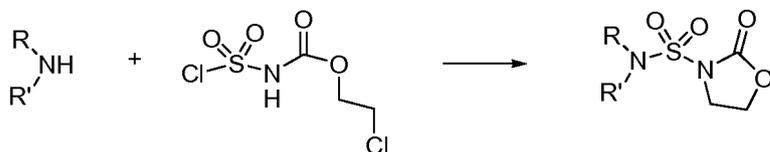
30

【 0 3 4 3】

スキーム 5 2 : オキサゾリジノンスルホノ尿素の形成 (一般的手順 Z Z)

【 0 3 4 4】

【化 1 0 1】



【 0 3 4 5】

スキーム 5 3 : オキサゾリジノンスルホノ尿素からのスルホニル尿素の形成 (一般的手順 A A A)

40

【 0 3 4 6】

【化 1 0 2】



【 0 3 4 7】

スキーム 5 4 : ニトロ基の還元 (一般的手順 B B B)

【 0 3 4 8】

50

【化 1 0 3】



【 0 3 4 9】

スキーム 5 5 : アミドの形成 (一般的手順 C C C)

【 0 3 5 0】

【化 1 0 4】



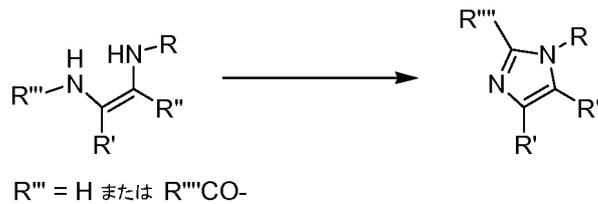
10

【 0 3 5 1】

スキーム 5 6 : 縮合イミダゾールを形成するための環化 (一般的手順 D D D)

【 0 3 5 2】

【化 1 0 5】



20

【 0 3 5 3】

スキーム 5 7 : スルホニルクロリドの形成 (一般的手順 E E E)

【 0 3 5 4】

【化 1 0 6】



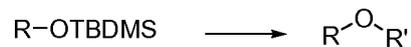
【 0 3 5 5】

スキーム 5 8 : 還元条件下でのエーテルの発生 (一般的手順 F F F)

30

【 0 3 5 6】

【化 1 0 7】

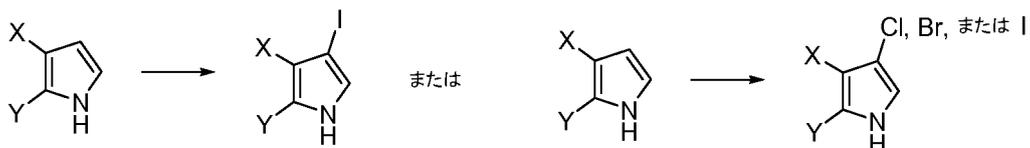


【 0 3 5 7】

スキーム 5 9 : ヘテロサイクルのヨウ素化、塩素化または臭素化もしくはヘテロサイクルのハロゲン化 (一般的手順 G G G および G G G . 1)

【 0 3 5 8】

【化 1 0 8】



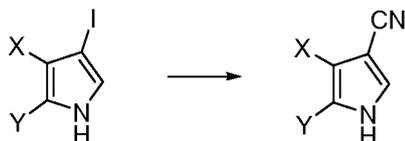
40

【 0 3 5 9】

スキーム 6 0 : ヘテロサイクルのシアノ化 (一般的手順 H H H)

【 0 3 6 0】

【化109】

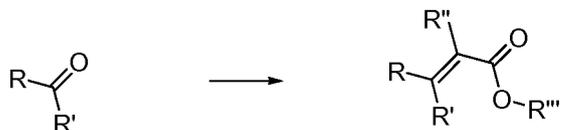


【0361】

スキーム61：ケトンのホーナー-ワズワース-エモンズ反応（一般的手順III）

【0362】

【化110】



10

【0363】

スキーム62：カリウムスルホネートの形成（一般的手順JJJ）

【0364】

【化111】



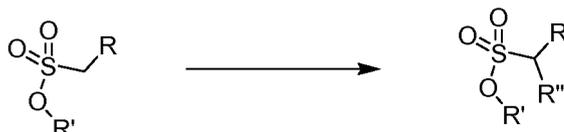
20

【0365】

スキーム63：スルホネートのアルキル化（一般的手順KKK）

【0366】

【化112】



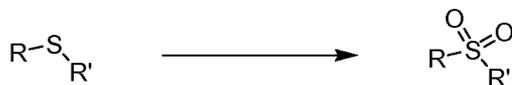
30

【0367】

スキーム64：チオエーテルのスルホンへの酸化（一般的手順LLL）

【0368】

【化113】

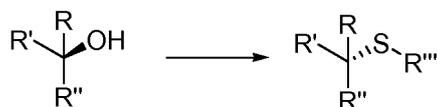


【0369】

スキーム65：チオールを用いる光延反応（一般的手順MMM）

【0370】

【化114】



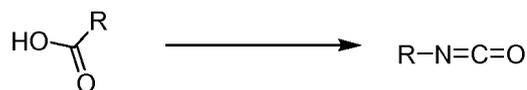
40

【0371】

スキーム66：イソシアネートを形成するためのクルチウス反応（一般的手順NNN）

【0372】

【化 1 1 5】

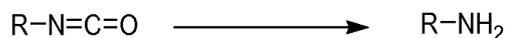


【0 3 7 3】

スキーム 6 7 : イソシアネートの加水分解 (一般的手順 O O O)

【0 3 7 4】

【化 1 1 6】



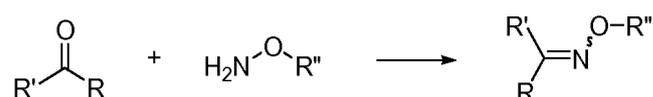
10

【0 3 7 5】

スキーム 6 8 : ケトンからのオキシムエーテルの形成 (一般的手順 P P P)

【0 3 7 6】

【化 1 1 7】



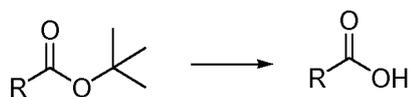
【0 3 7 7】

スキーム 6 9 : エステルのカルボン酸への T F A - 媒介転化 (一般的手順 Q Q Q)

【0 3 7 8】

20

【化 1 1 8】

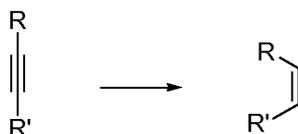


【0 3 7 9】

スキーム 7 0 : アルキンのアルケンへの還元 (一般的手順 R R R)

【0 3 8 0】

【化 1 1 9】



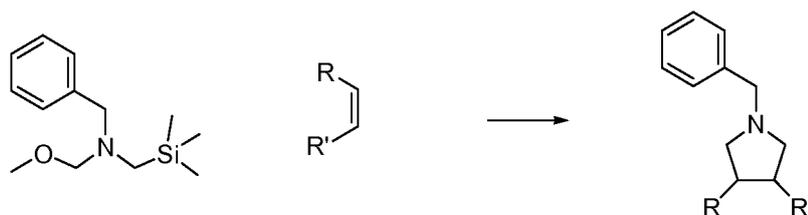
30

【0 3 8 1】

スキーム 7 1 : ピロリジン形成のための 1, 3 - 双極子付加環化反応 (一般的手順 S S S)

【0 3 8 2】

【化 1 2 0】



40

【0 3 8 3】

スキーム 7 2 : アジドのアミンへの水素化 (一般的手順 T T T)

【0 3 8 4】

【化 1 2 1】



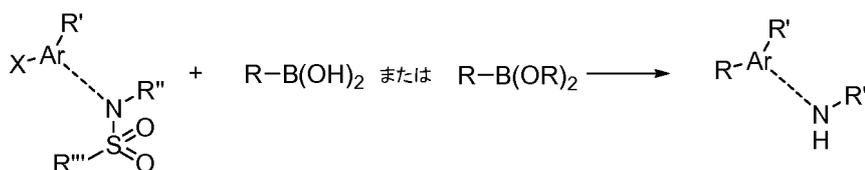
50

【 0 3 8 5 】

スキーム 7 3 : アリールまたはヘテロアリールハライドとボロン酸またはボロン酸エステルとの反応、続いてトシル脱保護 (一般的手順 U U U)

【 0 3 8 6 】

【 化 1 2 2 】



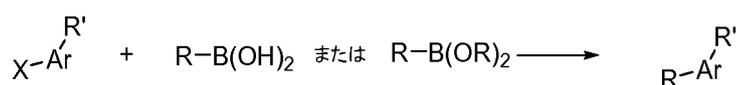
10

【 0 3 8 7 】

スキーム 7 4 : アリールまたはヘテロアリールハライドとボロン酸またはボロン酸エステルとの反応 (一般的手順 V V V)

【 0 3 8 8 】

【 化 1 2 3 】



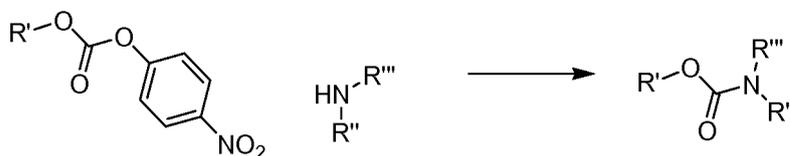
【 0 3 8 9 】

スキーム 7 5 : カルバメートの形成 (一般的手順 W W W)

20

【 0 3 9 0 】

【 化 1 2 4 】



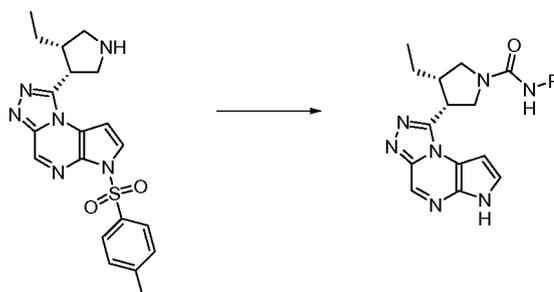
【 0 3 9 1 】

スキーム 7 6 : 保護基の脱離を伴う尿素形成 (一般的手順 X X X)

【 0 3 9 2 】

30

【 化 1 2 5 】



【 0 3 9 3 】

スキーム 7 7 : マイケル付加 (一般的手順 Y Y Y)

40

【 0 3 9 4 】

【 化 1 2 6 】



X = NH, O

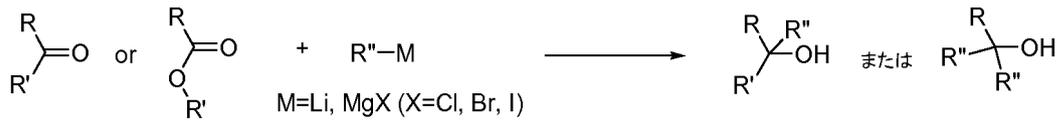
【 0 3 9 5 】

スキーム 7 8 : カルボニル含有化合物へのグリニャールまたはアルキルリチウム付加 (一般的手順 Z Z Z)

50

【 0 3 9 6 】

【 化 1 2 7 】



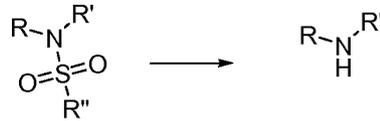
【 0 3 9 7 】

スキーム 79 : D B U を用いるスルホンアミドの脱保護 (一般的手順 A A A A)

【 0 3 9 8 】

【 化 1 2 8 】

10



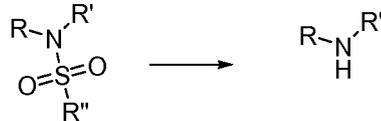
【 0 3 9 9 】

スキーム 80 : T B A F を用いるスルホンアミドの脱保護 (一般的手順 B B B B)

【 0 4 0 0 】

【 化 1 2 9 】

20



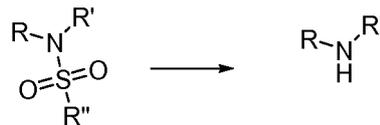
【 0 4 0 1 】

スキーム 81 : K C N を用いるスルホンアミドの脱保護 (一般的手順 C C C C)

【 0 4 0 2 】

【 化 1 3 0 】

30

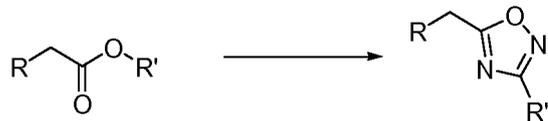


【 0 4 0 3 】

スキーム 82 : オキサジアゾールの形成 (一般的手順 D D D D)

【 0 4 0 4 】

【 化 1 3 1 】



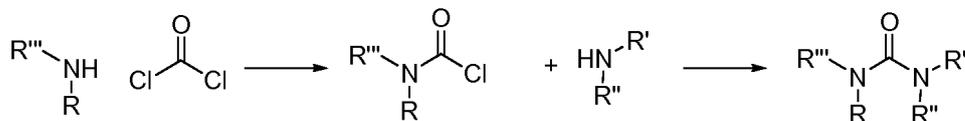
【 0 4 0 5 】

スキーム 83 : ホスゲンを用いる尿素の形成 (一般的手順 E E E E)

40

【 0 4 0 6 】

【 化 1 3 2 】



【 0 4 0 7 】

スキーム 84 : エステルからのアミドの形成 (一般的手順 F F F F)

【 0 4 0 8 】

【化 1 3 3】

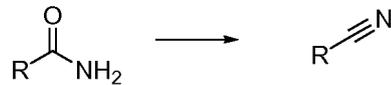


【0 4 0 9】

スキーム 8 5 : 一級アミドからのニトリルの形成 (一般的手順 G G G G)

【0 4 1 0】

【化 1 3 4】



10

【0 4 1 1】

スキーム 8 6 : KOH または NaOH および TBA B を用いる O - アルキル化 (一般的手順 H H H H)

【0 4 1 2】

【化 1 3 5】



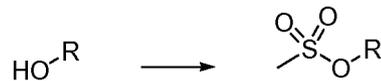
【0 4 1 3】

スキーム 8 7 : メシレート形成 (一般的手順 I I I I)

20

【0 4 1 4】

【化 1 3 6】

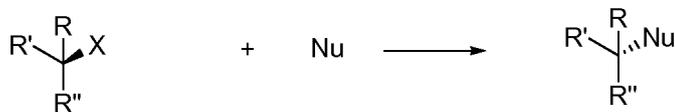


【0 4 1 5】

スキーム 8 8 : 求核試薬を用いるアルキルメシレート、トシレートまたはハライドの置換 (一般的手順 J J J J)

【0 4 1 6】

【化 1 3 7】



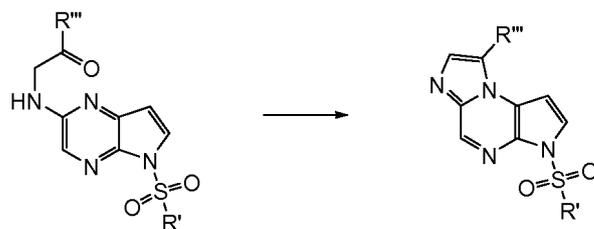
30

【0 4 1 7】

スキーム 8 9 : TFA A または PFPA A を用いるケトンの環化 (一般的手順 K K K K)

【0 4 1 8】

【化 1 3 8】



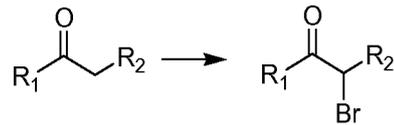
40

【0 4 1 9】

スキーム 9 0 : プロモケトンの形成 (一般的手順 L L L L)

【0 4 2 0】

【化 1 3 9】

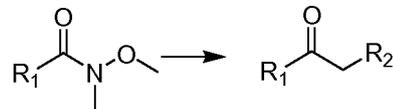


【0 4 2 1】

スキーム 9 1 : ワインレブアミドからのケトンの形成 (一般的手順 M M M M)

【0 4 2 2】

【化 1 4 0】



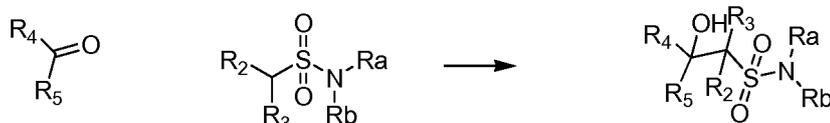
10

【0 4 2 3】

スキーム 9 2 : ケトンからの α -ヒドロキシスルホンアミドの形成 (一般的手順 N N N N)

【0 4 2 4】

【化 1 4 1】



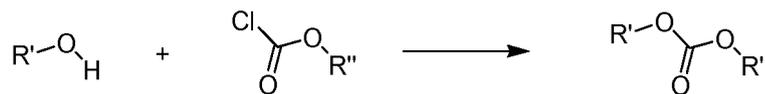
20

【0 4 2 5】

スキーム 9 3 : フェニルカルボネートの形成 (一般的手順 O O O O)

【0 4 2 6】

【化 1 4 2】

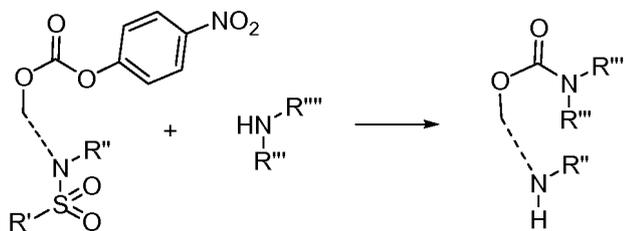


【0 4 2 7】

スキーム 9 4 : カルバメートの形成、続いてスルホンアミドの加水分解 (一般的手順 P P P P)

【0 4 2 8】

【化 1 4 3】



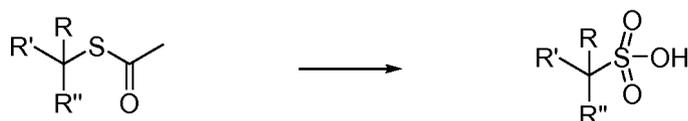
40

【0 4 2 9】

スキーム 9 5 : アルキルチオアセテートのアルキルスルホン酸への酸化 (一般的手順 Q Q Q Q)

【0 4 3 0】

【化 1 4 4】



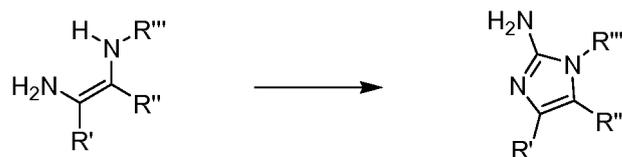
50

【 0 4 3 1 】

スキーム 9 6 : 臭化シアンを用いるジアミンの環化 (一般的手順 R R R R)

【 0 4 3 2 】

【 化 1 4 5 】



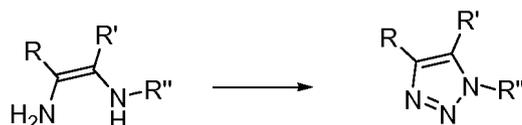
【 0 4 3 3 】

スキーム 9 7 : NaNO_2 を用いるジアミンの環化 (一般的手順 S S S S)

10

【 0 4 3 4 】

【 化 1 4 6 】



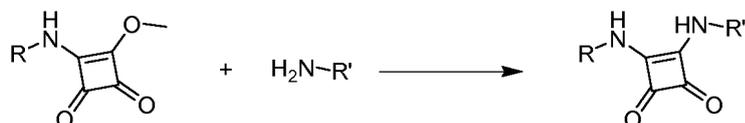
【 0 4 3 5 】

スキーム 9 8 : スクアルアミドの形成 (一般的手順 T T T T)

【 0 4 3 6 】

20

【 化 1 4 7 】

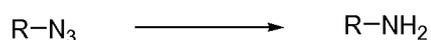


【 0 4 3 7 】

スキーム 9 9 : アジドのアミンへの還元 (一般的手順 U U U U)

【 0 4 3 8 】

【 化 1 4 8 】



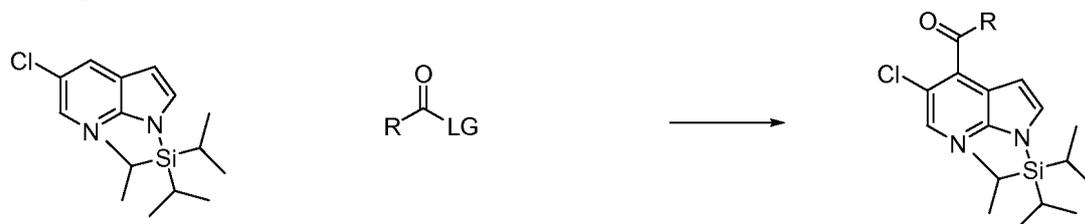
30

【 0 4 3 9 】

スキーム 1 0 0 : ヘテロアリアルハライドからのケトンの形成 (一般的手順 V V V V)

【 0 4 4 0 】

【 化 1 4 9 】



40

【 0 4 4 1 】

スキーム 1 0 1 : 酸クロリドの形成 (一般的手順 W W W W)

【 0 4 4 2 】

【 化 1 5 0 】



【 0 4 4 3 】

スキーム 1 0 2 : ヒドラゾンの形成 (一般的手順 X X X X)

50

【 0 4 4 4 】

【 化 1 5 1 】

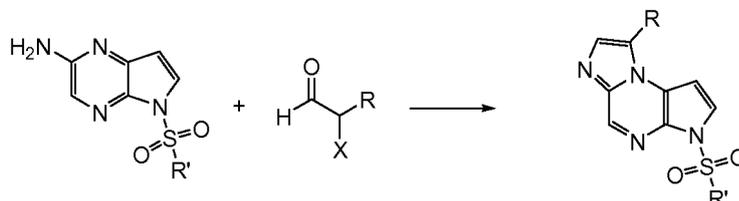


【 0 4 4 5 】

スキーム 1 0 3 : - ハロアルデヒドを用いる環化 (一般的手順 Y Y Y Y)

【 0 4 4 6 】

【 化 1 5 2 】



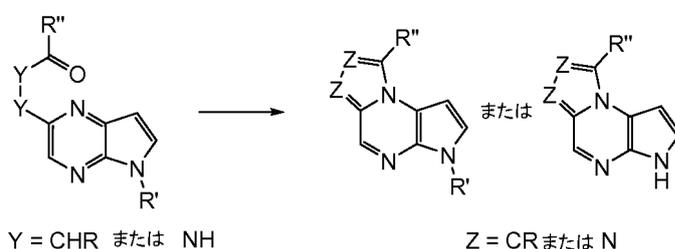
10

【 0 4 4 7 】

スキーム 1 0 4 : ヒドラジドの環化、続いてスルホンアミドの加水分解 (一般的手順 Z Z Z Z)

【 0 4 4 8 】

【 化 1 5 3 】



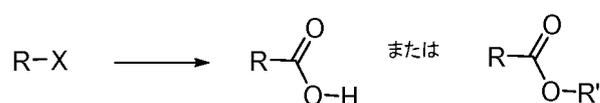
20

【 0 4 4 9 】

スキーム 1 0 5 : アリールハライドからのカルボン酸またはエステル形成 (一般的手順 A A A A A)

【 0 4 5 0 】

【 化 1 5 4 】



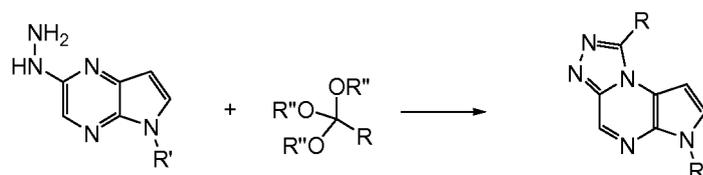
30

【 0 4 5 1 】

スキーム 1 0 6 : オルトホルメートを用いる環化 (一般的手順 B B B B B)

【 0 4 5 2 】

【 化 1 5 5 】



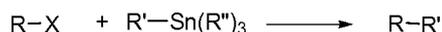
40

【 0 4 5 3 】

スキーム 1 0 7 : アリールまたはヘテロアリールハライドのスティレカップリング (一般的手順 C C C C C)

【 0 4 5 4 】

【化 1 5 6】

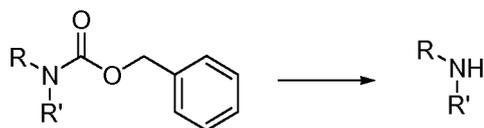


【 0 4 5 5】

スキーム 1 0 8 : トリエチルシランを用いる C b z - 保護化アミンの脱保護 (一般的手順 D D D D D)

【 0 4 5 6】

【化 1 5 7】



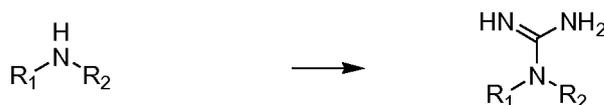
10

【 0 4 5 7】

スキーム 1 0 9 : グアニジンの形成 (一般的手順 E E E E E)

【 0 4 5 8】

【化 1 5 8】



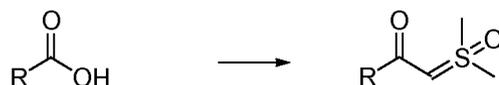
20

【 0 4 5 9】

スキーム 1 1 0 : スルホキソニウムイリドの形成 (一般的手順 F F F F F)

【 0 4 6 0】

【化 1 5 9】

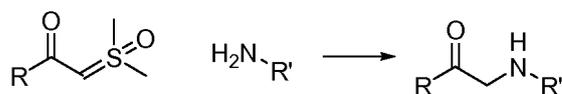


【 0 4 6 1】

スキーム 1 1 1 : スルホキソニウムイリドとアミンとの反応 (一般的手順 G G G G G)

【 0 4 6 2】

【化 1 6 0】



30

【 0 4 6 3】

一般的手順のリスト

一般的手順 A カルボン酸からのヒドラジドの形成

一般的手順 B ヒドラジドの環化

一般的手順 C B o c - 保護基の脱離を伴うヒドラジドの環化

一般的手順 D スルホンアミドの加水分解

一般的手順 E B o c - 保護化アミンの酸開裂

一般的手順 E . 1 B o c - 保護化アミンの酸開裂

一般的手順 F A c O H 中の H B r を用いる C b z - 保護化アミンの脱保護

一般的手順 G アセトアミドの形成

一般的手順 H カルボン酸およびアミンからのアミドの形成

一般的手順 I アミンおよびカルバモイルクロリドから尿素の形成

一般的手順 J C D I またはチオカルボニルジイミダゾールをそれぞれ用いる尿素またはチオ尿素の形成

一般的手順 K アミンからのスルホンアミドの形成

一般的手順 K . 1 アミンまたは窒素含有ヘテロサイクルからのスルホンアミドの形成

一般的手順 L アミンを用いるアリールまたはヘテロアリールハライドの置換

40

50

一般的手順 M	アミンの B o c - 保護化	
一般的手順 M . 1	窒素含有化合物の B o c - 保護化	
一般的手順 N	アミンの C b z - 保護化	
一般的手順 O	ピリジンの還元	
一般的手順 P	カルボニルのアルコールへの還元	
一般的手順 Q	ジチアホスフェタン試薬を用いるアミドの環化	
一般的手順 R	酸からのプロモメチルケトンの形成	
一般的手順 S	アルキルハライドまたは - ハロケトンを用いる N - アルキル化	
一般的手順 T	ジチアホスフェタン試薬を用いるケトンの環化	
一般的手順 U	置換されたシクロペンタジエンを形成するためのクネベナーゲル縮合	10
一般的手順 V	- ケトエステルエノレートの脱カルボニル化	
一般的手順 W	アルケンの水素化	
一般的手順 W . 1	アルケンの水素化	
一般的手順 X	ケトンまたはアルデヒドの還元アミノ化	
一般的手順 X . 1	ケトンまたはアルデヒドの還元アミノ化	
一般的手順 Y	ベンジル - または C b z - 保護化アミンの水素化	
一般的手順 Z	エステルのカルボン酸への塩基性加水分解	
一般的手順 A A	立体異性体のキラル分取 H P L C 分離	
一般的手順 B B	アセチル保護化アミンの酸性加水分解	
一般的手順 C C	スルファモイルクロリドの形成	20
一般的手順 D D	スルホニル尿素の形成	
一般的手順 E E	トリクロロアセトイミデート誘導体からのエーテル形成	
一般的手順 F F	P M B - 保護化アルコールの脱保護	
一般的手順 G G	ラクTONの形成	
一般的手順 H H	アミンまたはヒドラジンをを用いるラクTONの開環	
一般的手順 I I	アルコールの光延反応	
一般的手順 J J	アルコールを用いるハライドの置換	
一般的手順 K K	窒素の S E M 保護化	
一般的手順 L L	窒素の S E M 脱保護化	
一般的手順 M M	イミダゾールのハロゲン化	30
一般的手順 N N	スルホンアミド保護基の脱離を伴うカルボン酸およびアミンからのアミドの形成	
一般的手順 O O	P O C l ₃ を用いる環化	
一般的手順 O O . 1	P O C l ₃ を用いる環化	
一般的手順 P P	アミンとアリールボロン酸との反応	
一般的手順 Q Q	アミンおよびイソシアネートからの尿素の形成	
一般的手順 R R	アミン、ヘテロアリールアミンおよびクロロギ酸フェニルからの尿素の形成	
一般的手順 S S	エステルのアルコールへの加水分解	
一般的手順 T T	エステルのカルボン酸への酸 - 媒介転化	40
一般的手順 U U	2 , 2 , 2 - トリクロロアセトイミデートの形成	
一般的手順 V V	T B D M S - 保護化アルコールの形成	
一般的手順 W W	ケタールの形成	
一般的手順 X X	ヒドラゾンのパラジウム触媒カップリング	
一般的手順 Y Y	アミンの , - 不飽和スルホンアミドへのマイケル付加	
一般的手順 Z Z	オキサゾリジノンスルホノ尿素の形成	
一般的手順 A A A	オキサゾリジノンスルホノ尿素からのスルホニル尿素の形成	
一般的手順 B B B	ニトロ基の還元	
一般的手順 C C C	アミドの形成	
一般的手順 D D D	縮合イミダゾールを形成するための環化	50

一般的手順 E E E	スルホニルクロリドの形成	
一般的手順 F F F	還元条件下でのエーテルの発生	
一般的手順 G G G	ヘテロサイクルのヨウ素化、塩素化または臭素化もしくはヘテロサイ クルのハロゲン化	
一般的手順 G G G	1. ヘテロサイクルのヨウ素化、またはヘテロサイクルのハロゲン化	
一般的手順 H H H	ヘテロサイクルのシアノ化	
一般的手順 I I I	ケトンのホーナー - ワズワース - エモンズ反応	
一般的手順 J J J	カリウムスルホネートの形成	
一般的手順 K K K	スルホネートのアルキル化	
一般的手順 L L L	チオエーテルのスルホンへの酸化	10
一般的手順 M M M	チオールを用いる光延反応	
一般的手順 N N N	イソシアネートを形成するためのクルチウス反応	
一般的手順 O O O	イソシアネートの加水分解	
一般的手順 P P P	ケトンからのオキシムエーテルの形成	
一般的手順 Q Q Q	t - ブチルエステルのカルボン酸への T F A - 媒介転化	
一般的手順 R R R	アルキンのアルケンへの還元	
一般的手順 S S S	ピロリジンを形成するための 1, 3 - 双極子付加環化反応	
一般的手順 T T T	アジドのアミンへの水素化	
一般的手順 U U U	アリールまたはヘテロアリールハライドとボロン酸またはボロン酸エ ステルとの反応、続いてトシル脱保護	20
一般的手順 V V V	アリールまたはヘテロアリールハライドとボロン酸またはボロン酸エ ステルとの反応	
一般的手順 W W W	カルバメートの形成	
一般的手順 X X X	保護基の脱離を伴う尿素形成	
一般的手順 Y Y Y	マイケル付加	
一般的手順 Z Z Z	カルボニル含有化合物へのグリニャールまたはアルキルリチウム付加	
一般的手順 A A A A	D B U を用いるスルホンアミドの脱保護	
一般的手順 B B B B	T B A F を用いるスルホンアミドの脱保護	
一般的手順 C C C C	K C N を用いるスルホンアミドの脱保護	
一般的手順 D D D D	オキサジアゾールの形成	30
一般的手順 E E E E	ホスゲンを用いる尿素の形成	
一般的手順 F F F F	エステルからのアミドの形成	
一般的手順 G G G G	一級アミドからのニトリルの形成	
一般的手順 H H H H	K O H または N a O H および T B A B を用いる O - アルキル化	
一般的手順 I I I I	メシレートの形成	
一般的手順 J J J J	求核試薬を用いるアルキルメシレート、トシレートまたはハライド の置換	
一般的手順 K K K K	T F A A または P F P A A を用いるケトンの環化	
一般的手順 L L L L	ケトンまたはアルデヒドからのプロモケトンの形成	
一般的手順 M M M M	ワインレブアミドからのケトンの形成	40
一般的手順 N N N N	ケトンからの α - ヒドロキシスルホンアミドの形成	
一般的手順 O O O O	フェニルカルボネートの形成	
一般的手順 P P P P	カルバメートの形成、続いてスルホンアミドの加水分解	
一般的手順 Q Q Q Q	アルキルチオアセテートのアルキルスルホン酸への酸化	
一般的手順 R R R R	臭化シアンを用いるジアミンの環化	
一般的手順 S S S S	N a N O ₂ を用いるジアミンの環化	
一般的手順 T T T T	スクアルアミドの形成	
一般的手順 U U U U	アジドのアミンへの還元	
一般的手順 V V V V	ヘテロアリールハライドからのケトンの形成	
一般的手順 W W W W	酸クロリドの形成	50

- 一般的手順 X X X X ヒドラゾンの形成
 一般的手順 Y Y Y Y - ハロアルデヒドを用いる環化
 一般的手順 Z Z Z Z ヒドラジドの環化、続いてスルホンアミドの加水分解
 一般的手順 A A A A A アリールハライドからのカルボン酸またはエステル形成
 一般的手順 B B B B B オルトホルメートを用いる環化
 一般的手順 C C C C C アリールまたはヘテロアリールハライドのスティレカップリング
 一般的手順 D D D D D トリエチルシランを用いる C b z - 保護化アミンの脱保護
 一般的手順 E E E E E グアニジンの形成
 一般的手順 F F F F F スルホキソニウムイリドの形成
 一般的手順 G G G G G スルホキソニウムイリドとアミンとの反応

10

【0464】

以下の実施例は、これらの調製に使用した最終の一般的手順に従って並べている。新規な中間体への合成経路は何れも、必要に応じて更に反応物または試薬と共に、これらの名称の後に括弧内の一般的手順（文字コード）を順次列挙することにより詳述する。本プロトコルの作業例を、非限定的な例示として調製番号 Z . 1 を用いて下記に示す。調製番号 Z . 1 は、スキーム A にて示す通り、一般的手順 Z を用いて (1 S , 2 R , 4 S) - エチル 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレートから調製された (1 S , 2 R , 4 S) - 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチルシクロペンタン - カルボン酸である。

20

【0465】

【化161】

スキーム A



【0466】

調製番号 Z . 1 への前駆体である (1 S , 2 R , 4 S) - エチル 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチルシクロペンタン - カルボキシレートを、一般的手順 K に示される条件に従って、エチル 4 - アミノ - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート（調製番号 Y . 1 ）を市販されているシクロプロパンスルホニルクロリドと最初に反応させることにより調製（スキーム B に示す通り）して、立体異性体の混合物としてエチル 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチルシクロペンタン - カルボキシレートを得た。この立体異性体の混合物を、表 2 中の方法 1 からの条件を用いて、一般的手順 A A に記載した通りに分離して、調製番号 Z . 1 への前駆体である (1 S , 2 R , 4 S) - エチル 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチルシクロペンタン - カルボキシレートを保持時間が 9 . 5 分であり負の旋光度を有する単一エナンチオマーとして得る。調製番号 Z . 1 への前駆体である (1 S , 2 R , 4 S) - エチル 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチルシクロペンタン - カルボキシレート（上記に詳述した）を合成する反応順序は、(1 S , 2 R , 4 S) - エチル 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチルシクロペンタン - カルボキシレート（調製番号 Y . 1 およびシクロプロパンスルホニルクロリドから K、A A を用いて調製した [表 2、方法 1、R_t = 9 . 5 分、旋光度 = 負] ）への調製および実施例の章にて結果的に説明される。それ故に、調製番号 Z . 1 は次の通りに記載される：一般的手順 Z を用いて (1 S , 2 R , 4 S) - エチル 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート（調製番号 Y . 1 およびシクロプロパンスルホニルクロリドから K、A A を用いて調製した [表 2、方法 1、R_t = 9 . 5 分、旋光度 = 負] ）から調製番号 Z . 1 を調製した。

30

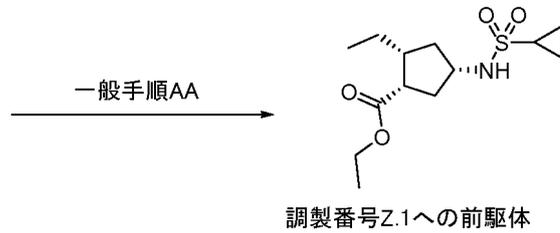
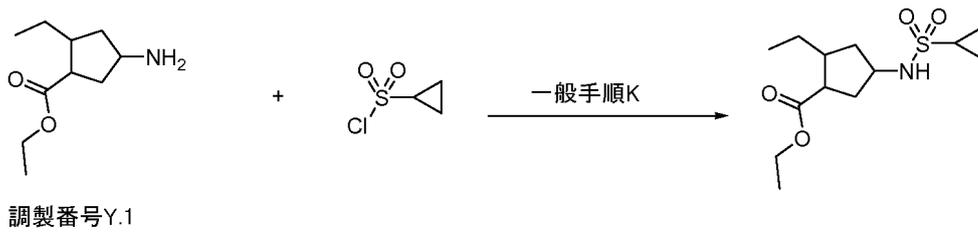
40

【0467】

50

【化 1 6 2】

スキーム B



10

【 0 4 6 8】

分析方法

分析データは、以下の手順内である一般的手順の説明中または実施例の表中のいずれかに含めた。別段の断りがない限り、¹H NMRデータはいずれも、Varian Mercury Plus 400 MHz装置またはVarian Inova 600 MHz装置で収集したものであり、化学シフトは百万分率 (ppm) で引用している。LC / MSおよびHPLCデータは、表 1 に提供した括弧内の小文字の方法を示す文字を用いて、LC / MSおよびHPLC条件の表を参照したものである。

20

【 0 4 6 9】

【表 2】

表1. LC/MSおよびHPLC方法

方法	条件
a	LC/MS: 勾配は、1. 5分で5-60%B、次いで2. 5分に60-95%B、1. 2分間95%Bで保持した(流速1. 3mL/分)。移動相Aは10mMのNH ₄ OAcであり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、4. 6 x 50 mm MAC-MOD Halo C18カラム(2. 7 μm粒子)である。検出方法は、ダイオードアレイ(DAD)および蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに正/負エレクトロスプレーイオン化である。
b	LC/MS: 勾配は、1. 5分で5-60%B、次いで2. 5分に60-95%B、1. 2分間95%Bで保持した(流速1. 3mL/分)。移動相Aは10mMのNH ₄ OAcであり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、4. 6 x 50 mm MAC-MOD Halo C8カラム(2. 7 μm粒子)である。検出方法は、ダイオードアレイ(DAD)および蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに正/負エレクトロスプレーイオン化である。
c	LC/MS: 勾配は、0. 75分で5-60%B、次いで1. 15分に60-95%B、0. 75分間95%Bで保持した(流速1. 3mL/分)。移動相Aは10mMのNH ₄ OAcであり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、4. 6 x 50 mm MAC-MOD Halo C8カラム(2. 7 μm粒子)であった。検出方法は、ダイオードアレイ(DAD)および蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに正/負エレクトロスプレーイオン化である。
d	HPLC: 勾配は、40分かけて5-100%B、5分間100%で保持し、5%Bに2分戻し、4分間5%Bで保持した(流速2. 1 mL/分)。移動相Aは50mMのNH ₄ OAc(pH4. 5)であり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、21. 2 x 250 mm Hypersil C18 HSカラム(8 μm粒子)であった。検出方法はUVであった。
e	HPLC: 勾配は、3分かけて1-5%B、次いで6分かけて5-55%Bにし、0. 10分間55%Bで保持し、次いで1. 5分かけて55-95%Bであった(流速2. 5 mL/分)。移動相Aは50mMのNH ₄ OAc(pH4. 5)であり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであり、クロマトグラフィーに使用したカラムは19 x 50 mm Waters Atlantis T3 OBD C18カラム(5 μm粒子)であり、検出方法は、フォトダイオードアレイDADおよびWaters ZQ 2000質量分析計である。
f	HPLC: 勾配は、9分かけて10-75%B、0. 10分間75%Bで保持し、次いで1. 5分かけて75-100%Bであった(流速2. 5 mL/分)。移動相Aは50mMのNH ₄ OAc(pH4. 5)であり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであり、クロマトグラフィーに使用したカラムは19 x 50 mm Waters Atlantis T3 OBD C18カラム(5 μm粒子)であり、検出方法は、フォトダイオードアレイDADおよびWaters ZQ 2000質量分析計であった。
g	HPLC: 勾配は、2. 5分かけて10%B、次いで0. 50分かけて10-15%B、次いで3分かけて15-75%B、次いで3. 10分かけて75-85%B、次いで1. 5分かけて85-100%Bであった。(流速2. 5 mL/分)。移動相Aは50mMのNH ₄ OAc(pH4. 5)であり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであり、クロマトグラフィーに使用したカラムは19 x 50 mm Waters Atlantis T3 OBD C18カラム(5 μm粒子)であり、検出方法は、Waters 2996フォトダイオードアレイDADおよびWaters ZQ 2000質量分析計であった。

10

20

30

40

方法	条件
h	HPLC: 勾配は、9.00分かけて10-85%B、次いで0.10分かけて85-95%B、次いで1.50分間95%Bで保持した(流速25.0mL/分)。移動相Aは50mMのNH ₄ OAc (pH4.5)であり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであり、クロマトグラフィーに使用したカラムは19x50mm Waters Atlantis T3 OBD C18カラム(5μm粒子)であり、検出方法は、Waters 2996フォトダイオードアレイDADおよびWaters ZQ 2000質量分析計であった。
i	HPLC: 勾配は、45分かけて10-35%Bであった(流速25mL/分)。移動相Aは50mMのNH ₄ OAc (pH4.5)であり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、21.2x250mm Hypersil C18 HSカラム(8μm粒子)であった。検出方法はUVであった。
j	HPLC: 勾配は、25分かけて5-75%Bであった(流速21mL/分)。移動相Aは50mMのNH ₄ OAc (pH4.5)であり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、21.2x250mm Hypersil C18 HSカラム(8μm粒子)であった。検出方法はUVであった。
k	HPLC: 勾配は、30分かけて20-40%Bであった(流速21mL/分)。移動相Aは50mMのNH ₄ OAc (pH4.5)であり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、21.2x250mm Hypersil C18 HSカラム(8μm粒子)であった。検出方法はUVであった。
l	HPLC: 勾配は、30分かけて0-100%Bであった(流速21mL/分)。移動相Aは50mMのNH ₄ OAc (pH4.5)であり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、21.2x250mm Hypersil C18 HSカラム(8μm粒子)であった。検出方法はUVであった。
m	HPLC: 勾配は、5%B、5分間保持し、40分かけて5-100%B、5分間100%で保持し、5%Bに2分戻し、4分間5%Bで保持した(流速21mL/分)。移動相Aは50mMのNH ₄ OAc (pH4.5)であり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、21.2x250mm Hypersil C18 HSカラム(8μm粒子)であった。検出方法はUVであった。
n	LC/MS: 勾配は、0.60分で5-60%B、次いで1.0分に60-95%B、0.30分間95%Bで保持した(流速1.25mL/分)。移動相Aは10mMのNH ₄ OAcであり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、2.1x30mm Acquity UPLC HSS T3カラム(1.8μm粒子)である。検出方法は、ダイオードアレイ(DAD)および蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに正/負エレクトロスプレーイオン化である。
o	LC/MS: 勾配は、1.15分で60-95%B、3分間95%Bで保持した(流速1.3mL/分)。移動相Aは10mMのNH ₄ OAcであり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、4.6x50mm MAC-MOD Halo C8カラム(2.7μm粒子)である。検出方法は、ダイオードアレイ(DAD)および蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに正/負エレクトロスプレーイオン化である。
p	LC/MS: 勾配は、5%B、0.2分間保持し、1.7分かけて5-95%B、1.3分間95%で保持し、0.01分内で5%Bに戻した(流速2.3mL/分)。移動相Aは水(0.05%TFA)であり、移動相BはHPLCグレードのMeCN(0.05%TFA)であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、4.6x50mm XBridge C18カラム(3.5μm粒子)であった。温度50°C。検出方法はUVであった。
q	HPLC: 勾配は、10分かけて10-75%Bであった(流速22.5mL/分)。移動相Aは50mMのNH ₄ OAc (pH4.5)であり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであり、クロマトグラフィーに使用したカラムは、19x50mm Waters Atlantis T3 OBD C18カラム(5μm粒子)であり、検出方法はフォトダイオードアレイDADおよびWaters ZQ 2000質量分析計であった。

10

20

30

40

方法	条件
r	LC/MS: 勾配は、1. 80分で80-65%B、次いで2. 80分に65-40%B、更に1. 20分間40%で保持した(流速1. 3mL/分)。クロマトグラフィーに使用したカラムは、4. 6x50mm X-bridge親水性相互作用(HILIC)カラム(3. 5 μ m粒子)である。移動相Aは10mM酢酸アンモニウムであり、移動相BはHPLCグレードのアセトニトリルであった。検出方法は、ダイオードアレイ(DAD)および蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに正/負エレクトロスプレーイオン化である。
s	HPLC: 勾配は、15分かけて0-100%B、15分間100%で保持した(流速2. 1mL/分)。移動相Aは50mMのNH ₄ OAc(pH4. 5)であり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、21. 2x250mm Hypersil C18 HSカラム(8 μ m粒子)であった。検出方法はUVであった。
t	HPLC: 勾配は、2分かけて24%B、次いで7. 6分かけて24-55%B、次いで1分かけて55-98%Bであった(流速2. 5mL/分)。移動相Aは50mMのNH ₄ OAc(pH4. 5)であり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであり、クロマトグラフィーに使用したカラムは、19x50mm Waters Atlantis T3 OBD C18カラム(5 μ m粒子)であり、検出方法はWaters 2996フォトダイオードアレイDADおよびWaters ZQ 2000質量分析計であった。
u	LC/MS: 勾配は、0-0. 1分10%A、0. 1-1. 1分10-100%A、1. 1-1. 3分100%A、次いで1. 3-1. 4分100-10%Aであった。流速は1mL/分であった。移動相AはHPLCグレードのアセトニトリルであり、移動相Bは水中0. 1%トリフルオロ酢酸であった。使用したカラムは、55 $^{\circ}$ Cの温度でWaters BEH C8、1. 7 μ m(2. 1mmx30mm)であった。検出方法は、ダイオードアレイ(DAD)および蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに正APCIイオン化であった。
v	勾配は、0-0. 1分10%A、0. 1-2. 6分10-100%A、2. 6-2. 9分100%A、2. 9-3. 0分100-10%A、次いで0. 5分ポストラン遅延。流速は2mL/分であった。移動相AはHPLCグレードのアセトニトリルであり、移動相Bは水中0. 1%トリフルオロ酢酸であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、55 $^{\circ}$ Cの温度でPhenomenex Luna Combi-HTS C8(2) 5 μ m 100 \AA (2. 1mmx50mm)であった。検出方法は、ダイオードアレイ(DAD)および蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに正APCIイオン化であった。
w	HPLC: 勾配は、3. 5分かけて15%B、次いで6. 1分かけて15-46%B、次いで1. 2分かけて46-98%Bであった(流速2. 5mL/分)。移動相Aは50mMのNH ₄ OAc(pH4. 5)であり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであり、クロマトグラフィーに使用したカラムは、19x50mm Waters Atlantis T3 OBD C18カラム(5ミクロン粒子)であり、検出方法はWaters 2996フォトダイオードアレイDADおよびWaters ZQ 2000質量分析計であった。
x	HPLC: 勾配は、5分かけて0-80%B、4分間80%で保持、90%Bで0. 1分、次いで2. 9分間90から0%B、2分間0%Bで保持した(流速1mL/分)。移動相Aは水中0. 1% H ₃ PO ₄ であり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、4. 6x150mm Ascentis Expressカラム(2. 8 μ m粒子)であった。検出方法はUVであった。
y	HPLC: 勾配は、45分かけて0-50%Bであった(流速2. 5mL/分)。移動相Aは50mMのNH ₄ OAc(pH4. 5)であり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、21. 2x250mm Hypersil C18 HSカラム(8 μ m粒子)であった。検出方法はUVであった。

10

20

30

40

【 0 4 7 0 】

【表 3】

表2. キラルHPLC方法

方法	条件	
1	25分間定組成50%A(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのMeOHとEtOH(200プルーフ)との50:50混合物であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。	
2	13分間定組成100%EtOH(200プルーフ)(流速10mL/分)。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。	10
3	10-23分間定組成20%A(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。	
4	25分間定組成70%A(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。	20
5	20分間定組成50%A(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。	
6	18分間定組成25%A(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのMeOHとEtOH(200プルーフ)との50:50混合物であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。	
7	18分間定組成30%A(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのMeOHとEtOH(200プルーフ)との50:50混合物であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。	30
8	勾配は、16分で15-54%A、次いでステップ0.5分で90%Aへのステップ、4.3分間90%で保持した(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのMeOHとEtOH(200プルーフ)との50:50混合物であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。	
9	勾配は、16分で10-70%A、次いで9分間10%Aで再度平衡化した(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、UV、λ=315nmであった。	40

方法	条件
10	勾配は、19分で10-50%A、2分間50%で保持した（流速20mL/分）。移動相AはEtOH（200プルーフ）であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム（5μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ELSD）検出ならびに旋光度であった。
11	20分間定組成60%A（流速20mL/分）。移動相AはEtOH（200プルーフ）であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム（5μm粒子）であった。検出方法は、UV、λ=300nmであった。
12	25分間定組成30%A（流速20mL/分）。移動相AはHPLCグレードのIPAであり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム（5μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ELSD）検出ならびに旋光度であった。
13	20分間定組成20%A（流速20mL/分）。移動相AはHPLCグレードのIPAであり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム（5μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ELSD）検出ならびに旋光度であった。
14	20分間定組成100%EtOH（200プルーフ）（流速13mL/分）。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20x250mmカラム（5μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ELSD）検出ならびに旋光度であった。
15	20分間定組成50%A（流速20mL/分）。移動相AはHPLCグレードのIPAであり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム（5μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ELSD）検出ならびに旋光度であった。
16	18分間定組成30%A（流速20mL/分）。移動相AはHPLCグレードのMeOHとEtOH（200プルーフ）との50:50混合物であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム（5μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ELSD）検出ならびに旋光度であった。
17	勾配は、19分で10-50%A、2分間50%で保持し、次いで11分間10%Aで再度平衡化した（流速20mL/分）。移動相AはEtOH（200プルーフ）であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20x250mmカラム（5μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ELSD）検出ならびに旋光度であった。
18	勾配は、19分で10-50%A、1.5分間50%で保持した（流速20mL/分）。移動相AはHPLCグレードのIPAであり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム（5μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ELSD）検出および/またはUV（可変波長）ならびに旋光度であった。
19	勾配は、19分で10-50%A、次いで6分間10%Aで再度平衡化した（流速20mL/分）。移動相AはHPLCグレードのIPAであり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20x250mmカラム（5μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ELSD）検出ならびに旋光度であった。
20	16分間定組成40%A（流速20mL/分）。移動相AはHPLCグレードのIPAであり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム（5μm粒子）であった。検出方法は、蒸発光散乱（ELSD）検出ならびに旋光度であった。

10

20

30

40

方法	条件
21	15-25分間定組成40%A(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
22	勾配は、19分で10-40%Aであった(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IB、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
23	勾配は、19分で15-70%Aであった(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
24	14分間定組成15%A(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
25	10分間定組成30%A(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのIPAであり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IB、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
26	5分間定組成40%A、次いで2分で勾配40から95%A、11分間95%で保持した(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのMeOHとEtOH(200プルーフ)との50:50混合物であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
27	勾配は、19分で10-50%Aであった(流速20mL/分)で。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IB、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
28	35分間定組成15%A(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
29	勾配は、19分で10-50%A、3分間50%で保持し、次いで13分間10%Aで再度平衡化した(流速1mL/分)。移動相AはIPAであり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、4.6x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
30	20分間定組成20%A(流速1mL/分)。移動相AはIPAであり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、4.6x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、UV、λ=230nmならびに正エレクトロスプレーイオン化であった。
31	10分間定組成20%A(流速20mL/分)。移動相Aはエタノール(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。

10

20

30

40

方法	条件
32	勾配は、19分で10-70%A、次いで11分間10%Aで再度平衡化した(流速20mL/分)。移動相Aはエタノール(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、ELSD検出および旋光度であった。
33	20-30分間定組成30%A(流速20mL/分)。移動相Aはエタノール(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
34	10-30分間定組成40%A(流速20mL/分)。移動相Aはエタノール(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
35	22.5分間定組成15%A、次いで60%Aへのステップ、5分間保持した(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのIPAであり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、UV、λ=325nmであった。
36	20分間定組成40%A(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのMeOHとEtOH(200プルーフ)との50:50混合物であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
37	勾配は、19分で10-70%Aであった(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
38	25分間定組成35%A(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのIPAであり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
39	7分間定組成70%A、次いで3分で勾配70-95%A、12分間95%Aで保持した(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
40	25分間定組成25%A(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのIPAであり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、UV、λ=325nmであった。
41	25分間定組成10%A(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、UV、λ=320nmであった。
42	20分間定組成20%A(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20×250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。

10

20

30

40

方法	条件
4 3	30分間定組成15%A(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IB、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
4 4	25分間定組成25%A(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
4 5	勾配は、20分で10-60%A(流速20mL/分)であった。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
4 6	勾配は、13分で10-50%A(流速20mL/分)であった。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
4 7	勾配は、17分で10-50%A(流速20mL/分)であった。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
4 8	勾配は、17分で15-60%A(流速20mL/分)であった。移動相AはHPLCグレードのMeOHとEtOH(200プルーフ)との50:50混合物であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
4 9	17分間定組成25%A、次いで60%Aへのステップ、10分間保持した(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのIPAであり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、UV、λ=340nmであった。
5 0	20分間定組成20%A(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.1%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IB、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
5 1	60分間定組成10%A(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのMeOHとEtOH(200プルーフ)との50:50混合物であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
5 2	20分間定組成50%A(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのMeOHとEtOH(200プルーフ)との50:50混合物であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。

10

20

30

40

方法	条件
53	勾配は、18分で30-70%A、4分間70%で保持し、次いで13分間30%Aで再度平衡化した(流速20mL/分)。移動相AはIPAであり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出ならびに旋光度であった。
54	30分間定組成30%A(流速20mL/分)。移動相Aはエタノール(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
55	30分間定組成30%A(流速20mL/分)。移動相Aはエタノール(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、(R,R)Wheeler-01、21x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
56	30分間定組成35%A(流速20mL/分)。移動相Aはエタノール(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
57	30分間定組成30%A(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのMeOHとEtOH(200プルーフ)との50:50混合物であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
58	11分間定組成15%A、次いで0.5分で50%Aへのステップ、4.5分間で保持した(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのエタノール(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
59	勾配は、17分で10-95%A、2分間95%で保持した(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
60	10分間定組成20%A、次いで0.5分で60%Aへのステップ、5.5分間60%で保持した(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのIPAであり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
61	勾配は28分で10-20%A、2分間20%で保持し、次いで5分で20-70%Aであった(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
62	30分間定組成22%A(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IB、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。

10

20

30

40

方法	条件
63	30分間定組成25%A(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IB、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
64	30分間定組成65%A(流速20mL/分)。移動相Aはエタノール(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、(R,R)Wheik-O1、21x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
65	6分間定組成65%A、次いで0.5分で90%Aへのステップ、6.5分間90%で保持した(流速20mL/分)。移動相Aはエタノール(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、(R,R)Wheik-O1、21x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
66	30分間定組成30%A(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのIPAであり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
67	8分間定組成55%A、次いで1分で90%Aへのステップ、7分間90%で保持した(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
68	勾配は、4分で60-90%A、6分間90%で保持した(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
69	12分間定組成20%A、次いで0.5分で50%Aへのステップ、3.5分間50%で保持した(流速20mL/分)。移動相AはEtOH(200プルーフ)であり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IA、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。
70	勾配は、10分かけて20-50%Bであった(流速0.6mL/分)。移動相Aは10mM KH ₂ PO ₄ 緩衝液(pH=6.9)であり、移動相BはHPLCグレードのMeCNであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、4.6x150mm Chiralpak AS-RH、Daicelカラムであった。検出方法はUVであった。
71	勾配は、37分で15-85%A、0.5分間85%Aで保持した(流速20mL/分)。移動相AはHPLCグレードのIPAであり、移動相Bは、加えた0.12%ジエチルアミンを含むHPLCグレードのヘプタンであった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Daicel IC、20x250mmカラム(5μm粒子)であった。検出方法は、蒸発光散乱(ELSD)検出および/またはUV(可変波長)ならびに旋光度であった。

10

20

30

40

【0471】

精製方法

一般的手順に関し、中間体および最終化合物を、同業者に知られている何れかの技術または技術の組合せにより精製することができる。非限定的である例は、固体相(例えばシリカゲル、アルミナ、など)および所望の化合物を溶離する溶媒(または溶媒の組合せ)(例えばヘプタン、EtOAc、DCM、MeOH、MeCN、水、など)を用いるフラッシュクロマトグラフィー; 固体相(例えばシリカゲル、アルミナなど)および所望の化合物を溶離する溶媒(または溶媒の組合せ)(例えばヘプタン、EtOAc、DCM、MeOH、MeCN、水、など)を用いる分取TLC; 逆相HPLC(多少の非限定的条件

50

に関しては表1を参照のこと) ; 適切な溶媒または溶媒 (例えばMeOH、EtOH、IPA、EtOAc、トルエン、など) の組合せ、もしくは溶媒の組合せ (例えばEtOAc/ヘプタン、EtOAc/MeOH、など) からの再結晶 ; 固体相および所望の化合物を溶離する適切な溶媒 (多少の非限定的条件に関しては表2を参照のこと) を用いるキラルLC ; 固体相および適切な修飾剤 (例えば、ジエチルアミン、TFAなどの更なる修飾剤を含むかまたは含まないMeOH、EtOH、IPA、など) を含むCO₂を用いるキラルSFC ; 溶媒の組合せ (例えばDMF/水、DMSO/DCM、EtOAc/ヘプタン、など) からの沈殿物 ; 適切な溶媒 (例えばEtOAc、DCM、MeCN、MeOH、EtOH、IPA、n-IPA、など) を用いる摩砕 ; 適切な非混和液 (例えばDCM/水、EtOAc/水、DCM/飽和NaHCO₃水溶液、EtOAc/飽和NaHCO₃水溶液、DCM/10% HCl水溶液、EtOAc/10% HCl水溶液、など) を用いて、液および洗液に化合物を溶解することによる抽出 ; 蒸留 (例えば単蒸留、分別蒸留、クーゲルロール蒸留、など) ; 適切な温度、キャリアーガスおよび流速を用いるガスクロマトグラフィー ; 適切な温度および圧力での昇華 ; 溶媒 (例えばヘプタン、ヘキサン、EtOAc、DCM、MeOH、など) または溶媒の組合せを用い、媒体 (例えばフロリジル (登録商標)、アルミナ、セライト (登録商標)、シリカゲル、など) を通しての濾過 ; 固体担体 (樹脂ベースの、例えばイオン交換樹脂) を用いてのまたは用いない塩形成を含む。所定の化合物は、特定の塩形成精製方法を使用せずに塩として単離することができる。例えば、水性TFA緩衝液を用いる逆相HPLCで精製を行う場合、TFA塩を単離することができる。これらの技術の詳細は、以下の参考文献に見ることができる :

10

20

30

40

【実施例】

【0472】

調製および実施例

それぞれの一般的手順に使用した一般的合成方法は、指定された一般的手順を用いて合成した化合物の説明に従い、およびそれを含むものである。下記の具体的な条件および試薬のいずれも、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではなく、例示のみを目的として提供されるものである。全ての出発物は、化学名の後に別段の断りがない限り、Sigma-Aldrich (FlukaおよびDiscovery CPRを含む) から市販されている。記載した試薬/反応剤名は、市販されている容器に名付けられているままか、またはIUPAC会議、CambridgeSoft (登録商標) ChemDraw Ultra 9.0.7、CambridgeSoft (登録商標) Chemistry

50

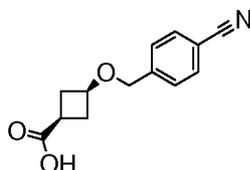
E - Notebook 9.0.127、またはAutonom 2000により生み出されたままかである。塩として指定した化合物（例えば塩酸塩、酢酸塩）は、1モル当量より多い塩を含んでいてよい。市販されているエナンチオマー的に純粋な出発物または立体化学的に明確にされている中間体を用いることにより、もしくはX線回折により、絶対立体化学が決定されてきた本発明の化合物は、実施例番号の後ろに星印を付けることにより表示している。

【0473】

調製番号1：cis-3-(4-シアノベンジルオキシ)シクロブタンカルボン酸

【0474】

【化163】



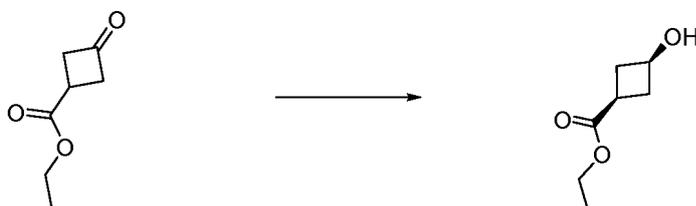
10

【0475】

ステップA：cis-エチル3-ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート

【0476】

【化164】



20

【0477】

エチル3-オキシシクロブタンカルボキシレート(2.90g、20.4mmol、Parkway)のEtOH(30mL)中溶液を、周囲温度でNaBH₄(0.77g、20mmol)で処理した。反応物を約1時間攪拌し、次いで2N HCl水溶液を加えてpHを約2に調節した。反応物を真空中で濃縮した。反応物をDCM(50mL)およびブライン(50mL)で分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣をDCM中20-40%EtOAcを用いるシリカゲル(80g)上で精製して、cis-エチル3-ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート(2.75g、66%)を透明油として得た：¹H NMR(DMSO-d₆) 5.17(d, 1H)、4.09-3.99(m, 2H)、3.99-3.90(m, 1H)、2.57-2.47(m, 1H)、2.42-2.29(m, 2H)、1.98-1.89(m, 2H)、1.17(m, 3H)。

30

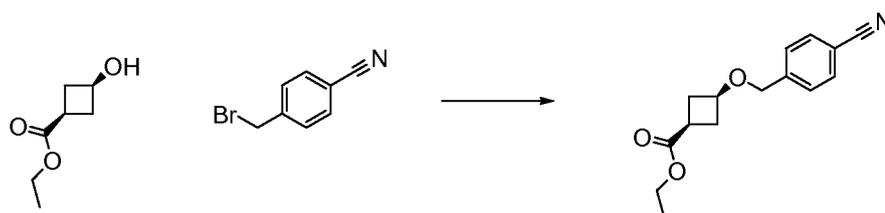
【0478】

ステップB：cis-エチル3-(4-シアノベンジルオキシ)シクロブタンカルボキシレート

40

【0479】

【化165】



【0480】

cis-エチル3-ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート(0.17g、1.2m

50

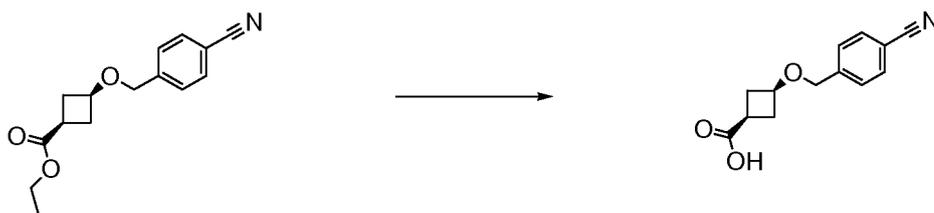
mol)のDMF(4mL)中溶液に、 K_2CO_3 (0.24g、1.8mmol)を、続いて4-(ブromoメチル)ベンゾニトリル(0.28g、1.4mmol)を加えた。反応物を約25で約16時間撹拌した。反応物をEtOAc(50mL)とブライン(50mL)との間で分配した。層を分離し、有機層を更にブライン(50mL)で洗浄した。次いで有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、cis-エチル3-(4-シアノベンジルオキシ)-シクロブタンカルボキシレート(0.29g、95%)を油として得た： 1H NMR(DMSO- d_6) 7.82(d, J=8.5 Hz、2H)、7.63(d, J=8.4 Hz、2H)、4.75(s, 2H)、4.02(q, J=7.1 Hz、2H)、3.93(m, 1H)、2.58-2.45(m, 1H)、2.41-2.28(m, 2H)、1.98-1.85(m, 2H)、1.20-1.08(t, J=7.1 Hz、3H)。

【0481】

ステップC：cis-3-(4-シアノベンジルオキシ)シクロブタンカルボン酸

【0482】

【化166】



【0483】

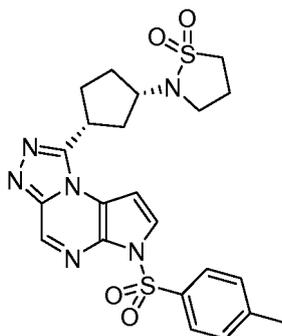
cis-エチル3-(4-シアノベンジルオキシ)シクロブタンカルボキシレート(0.44g、1.70mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)中溶液に、NaOH水溶液(1N、2.0mL)を加えた。反応物を約25で約16時間撹拌した。反応物を10%AcOH水溶液(20mL)とEtOAc(25mL)との間で分配した。層を分離し、水層を更にEtOAc(25mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(20mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮して、cis-3-(4-シアノベンジルオキシ)-シクロブタンカルボン酸(0.24g、60%)を得た：LC/MS(表1、方法b) R_t = 1.67分；MSm/z：232(M+H)⁺。

【0484】

調製番号2*：(1S, 3R)-1-[3-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-イソチアゾリジン-2-イル-1,1-ジオキシド]シクロペンタン

【0485】

【化167】

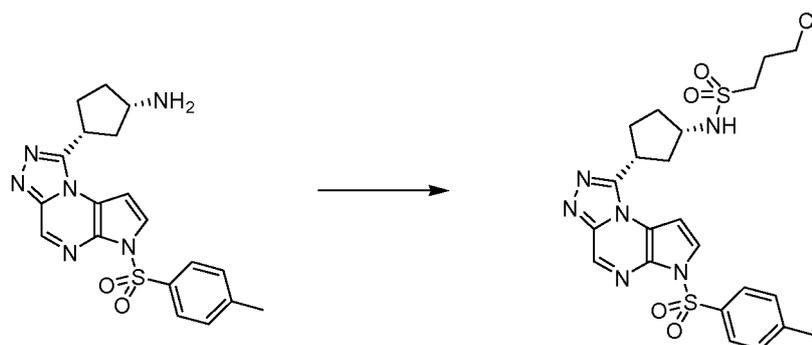


【0486】

ステップA：3-クロロ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)プロパン-1-スルホンアミド

【0487】

【化168】



10

【0488】

(1S, 3R) - 3 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタンアミン塩酸塩 (0.05 g、0.11 mmol、調製番号 B.1 および HCl から E を用いて調製した) および TEA (0.03 mL、0.21 mmol) の DCM (5 mL) 中懸濁液に、約 0 で 3 - クロロプロパン - 1 - スルホニルクロリド (0.02 g、0.11 mmol) を滴下添加した。反応混合物を約 0 で約 1.5 時間撹拌した。反応混合物を 5% クエン酸水溶液 (10 mL) で希釈し、層を分離した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL)、水 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、3 - クロロ - N - ((1S, 3R) - 3 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)プロパン - 1 - スルホンアミド (0.052 g、91%) を茶褐色残渣として得た：LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 2.18 分；MS m/z : 537 (M+H)⁺。

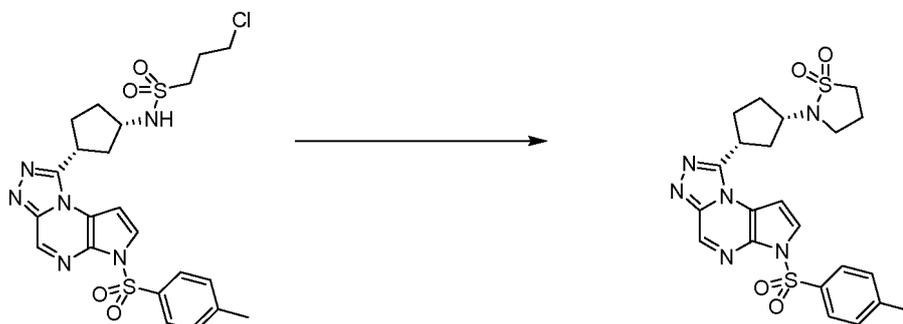
20

【0489】

ステップ B : (1S, 3R) - 1 - [3 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル) - イソチアゾリジン - 2 - イル - 1, 1 - ジオキシド]シクロペンタン

【0490】

【化169】



30

【0491】

3 - クロロ - N - ((1S, 3R) - 3 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)プロパン - 1 - スルホンアミド (0.11 g、0.21 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、1, 8 - ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデク - 7 - エン (0.04 mL、0.27 mmol 粗製物) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 16 時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去して、(1S, 3R) - 1 - [3 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル) - イソチアゾリジン - 2 - イル - 1, 1 - ジオキシド]シクロペンタン (0.106 g、99%) を得た：LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 2.04 分；MS m/z : 501 (M+H)⁺。

40

調製番号 3* : 1 - ((1R, 3S) - 3 - (1H - ピロール - 1 - イル)シクロペンチル)

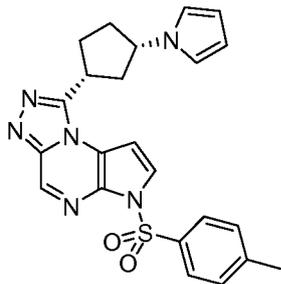
50

ル) - 6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a]

ピラジン

【 0 4 9 2 】

【 化 1 7 0 】



10

【 0 4 9 3 】

2,5 - ジメトキシテトラヒドロフラン (0 . 1 4 g、1 . 1 m m o l) の水 (3 m L) 中溶液を約 1 0 0 で約 1 . 5 時間加熱した。溶液を周囲温度に冷却した。(1 S , 3 R) - 3 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロ - ペンタンアミン塩酸塩 (0 . 1 0 g、0 . 2 1 m m o l、調製番号 B . 1 および H C l から E を用いて調製した) および N a O A c (0 . 0 5 g、0 . 6 1 m m o l) の D C M (5 m L) 中懸濁液を、水溶液に加えた。反応混合物を周囲温度で約 1 時間攪拌し、続いて更に 2,5 - ジメトキシテトラヒドロフラン (0 . 1 4 g、1 . 1 m m o l) を加えた。反応混合物を約 4 0 に約 1 5 時間加熱した。更に 2,5 - ジメトキシテトラヒドロフラン (0 . 1 4 g、1 . 1 m m o l) を加え、反応混合物を約 4 0 で約 8 時間、次いで約 3 5 で約 4 8 時間攪拌した。反応物を D C M (1 0 m L) および水 (1 0 m L) で希釈した。層を分離し、有機層を水 (2 × 1 0 m L) およびブライン (1 0 m L) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、1 - ((1 R , 3 S) - 3 - (1 H - ピロール - 1 - イル) シクロペンチル) - 6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン (0 . 0 9 5 g、9 9 %) を黄色残渣として得た : L C / M S (表 1、方法 a) R_t = 2 . 4 2 分 ; M S m / z : 4 4 7 (M + H)⁺。

20

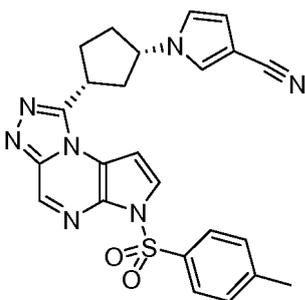
【 0 4 9 4 】

調製番号 4^{*} : 1 - ((1 S , 3 R) - 3 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボニトリル

30

【 0 4 9 5 】

【 化 1 7 1 】



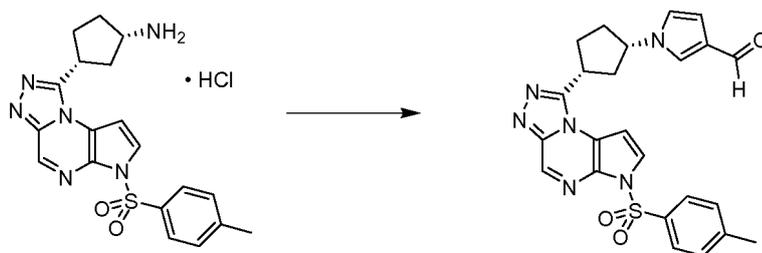
40

【 0 4 9 6 】

ステップ A : 1 - ((1 S , 3 R) - 3 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルバルデヒド

【 0 4 9 7 】

【化172】



【0498】

(1*S*, 3*R*)-3-(6-トシル-6*H*-ピロロ[2,3-*e*][1,2,4]トリアゾロ[4,3-*a*]ピラジン-1-イル)シクロペンタンアミン塩酸塩(0.175 g、0.373 mmol、調製番号B.1およびHClからEを用いて調製した)およびNaOAc(0.100 g、1.22 mmol)のDCM(3 mL)および水(2 mL)中懸濁液に、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(0.600 g、3.37 mmol)を加えた。反応物を約40℃に約24時間加熱した。反応混合物をDCM(30 mL)で希釈し、水(4×20 mL)で洗浄した。有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、茶褐色残渣を得た。粗製物をDCM中20-100% EtOAcの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1-(1*S*, 3*R*)-3-(6-トシル-6*H*-ピロロ[2,3-*e*][1,2,4]トリアゾロ[4,3-*a*]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-1*H*-ピロール-3-カルバルデヒド(0.059 g、33%)を黄色非晶性固体として得た：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 2.10$ 分；MS $m/z : 475 (M+H)^+$ 。

10

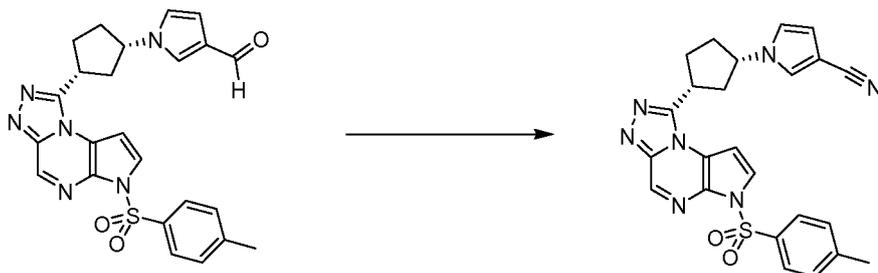
20

【0499】

ステップB：1-(1*S*, 3*R*)-3-(6-トシル-6*H*-ピロロ[2,3-*e*][1,2,4]トリアゾロ[4,3-*a*]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-1*H*-ピロール-3-カルボニトリル

【0500】

【化173】



30

【0501】

1-(1*S*, 3*R*)-3-(6-トシル-6*H*-ピロロ[2,3-*e*][1,2,4]トリアゾロ[4,3-*a*]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-1*H*-ピロール-3-カルバルデヒド(0.050 g、0.105 mmol)のTHF(2 mL)中溶液に、ヨウ素(0.083 g、0.327 mmol)およびNH₄OH水溶液(28-30重量/容量%、0.733 mL、5.27 mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度で約24時間撹拌した。反応混合物を飽和Na₂SO₃水溶液(30 mL)およびEtOAc(30 mL)で希釈した。層を分配し、有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、1-(1*S*, 3*R*)-3-(6-トシル-6*H*-ピロロ[2,3-*e*][1,2,4]トリアゾロ[4,3-*a*]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-1*H*-ピロール-3-カルボニトリル(0.05 g、100%)を得た：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 2.33$ 分；MS $m/z : 472 (M+H)^+$ 。

40

【0502】

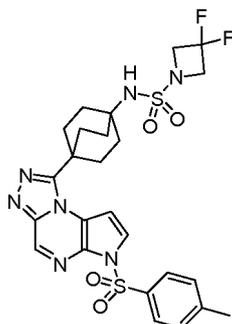
調製番号5：3,3-ジフルオロ-N-(4-(6-トシル-6*H*-ピロロ[2,3-

50

e) [1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル) ビシクロ[2.2.2] オクタン-1-イル) アゼチジン-1-スルホンアミド

【0503】

【化174】



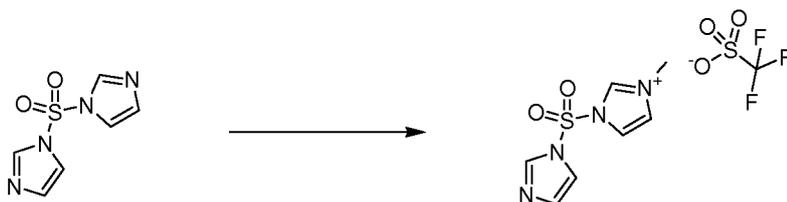
10

【0504】

ステップA: 1-(1H-イミダゾール-1-イルスルホニル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロメタンスルホネート

【0505】

【化175】



20

【0506】

1, 1'-スルホニルジイミダゾール (3.50 g、17.7 mmol) の DCM (75 mL) 中溶液に、約 0 でメチルトリフルオロメタンスルホネート (1.94 mL、17.7 mmol) を加えた。反応混合物を約 0 で約 1 時間攪拌し、次いで周囲温度に加熱し、約 5 時間攪拌した。固体を真空濾過により集め、DCM (10 mL) で洗浄して、1-(1H-イミダゾール-1-イルスルホニル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロメタンスルホネート (6.35 g、98%) を白色固体として得た: LC/MS (表 1、方法 a) $R_t = 0.082$ 分; MS m/z 213 ($M+H$)⁺。

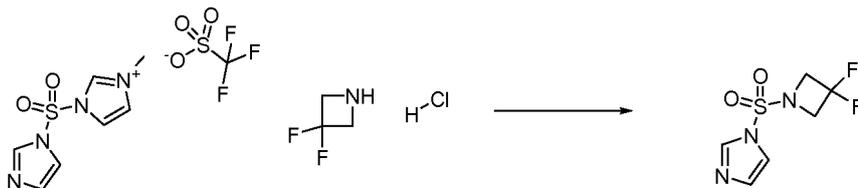
30

【0507】

ステップB: 1-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イルスルホニル)-1H-イミダゾール

【0508】

【化176】



40

【0509】

3, 3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (1.00 g、7.72 mmol) および DIEA (1.5 mL、8.6 mmol) の MeCN (5 mL) 中溶液を約 5 分間攪拌し、次いで 1-(1H-イミダゾール-1-イルスルホニル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムトリフルオロメタンスルホネート (4.20 g、11.6 mmol) の MeCN (10 mL) 中溶液に約 0 で加えた。反応混合物を約 0 で約 1 時間攪拌し、次いで周囲温度に加熱し、約 16 時間攪拌した。次いで反応混合物を減圧下に濃縮した。粗製

50

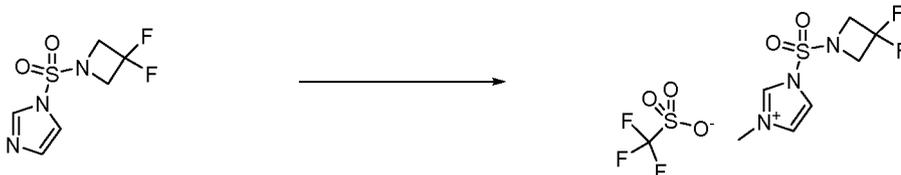
物をDCM中5 - 100% EtOAcの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イルスルホニル) - 1H - イミダゾール (0.95 g, 55%) を黄色固体として得た: LC/MS (表1、方法c) $R_t = 1.16$ 分; MS m/z 224 (M + H)⁺。

【0510】

ステップC: 1 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イルスルホニル) - 3 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イウムトリフルオロメタンスルホネート

【0511】

【化177】



10

【0512】

1 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イルスルホニル) - 1H - イミダゾール (0.500 g, 2.24 mmol) のDCM (5 mL) 中溶液に、約0 でメチルトリフルオロメタンスルホネート (0.27 mL, 2.46 mmol) を約3分かけて滴下添加した。反応混合物を約0 で約2時間撹拌した。固体を真空濾過により集め、DCM (10 mL) で洗浄し、真空下に乾燥して、1 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イルスルホニル) - 3 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イウムトリフルオロメタンスルホネート (0.79 g, 90%) を白色固体として得た: LC/MS (表1、方法c) $R_t = 1.12$ 分; MS m/z 238 (M + H)⁺。

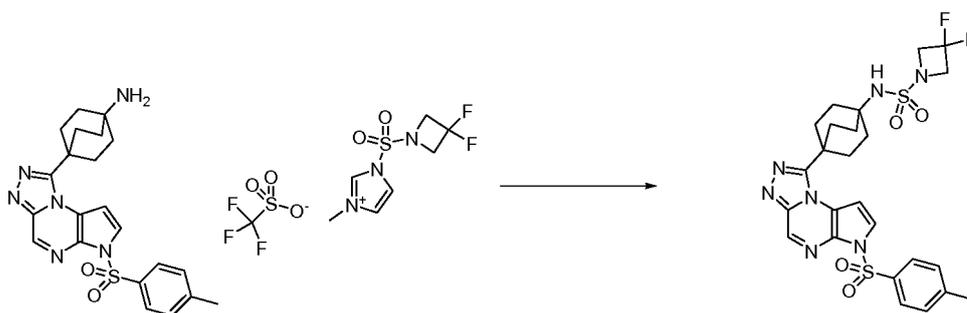
20

【0513】

ステップD: 3, 3 - ジフルオロ - N - (4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)アゼチジン - 1 - スルホンアミド

【0514】

【化178】



30

【0515】

4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)ピシクロ[2.2.2] - オクタン - 1 - アミン (0.20 g, 0.46 mmol, 実施例番号9、ステップF) のMeCN (5 mL) 中溶液に、1 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イルスルホニル) - 3 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イウムトリフルオロメタンスルホネート (0.19 g, 0.50 mmol) を加えた。反応混合物を約70 に約24時間加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残渣をEtOAc (30 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。層を分離し、有機層を水 (10 mL) およびブライン (2 x 10 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗製物をDCM中0 - 10% MeOHの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、3, 3 - ジフルオロ - N - (4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 -

40

50

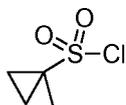
a] ピラジン - 1 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - スルホンアミド (0 . 1 1 9 g、3 8 %) を得た : L C / M S (表 1、方法 a) R_t = 2 . 3 2 分 ; M S m / z 5 9 2 (M + H)⁺。

【 0 5 1 6 】

調製番号 6 : 1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホニルクロリド

【 0 5 1 7 】

【 化 1 7 9 】



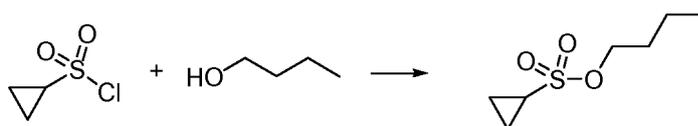
10

【 0 5 1 8 】

ステップ A : ブチルシクロプロパンスルホネート

【 0 5 1 9 】

【 化 1 8 0 】



【 0 5 2 0 】

シクロプロパンスルホニルクロリド (5 . 0 0 g、3 5 . 6 m m o l) の n - B u O H (2 0 m L) 中溶液に、 - 2 0 でピリジン (5 . 7 5 m L、7 1 . 1 m m o l) を滴下添加した。得られた混合物を約 1 6 時間攪拌し、周囲温度にゆっくり加温した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を D C M と水 (それぞれ 5 0 m L) との間で分配した。有機相をブライン (4 0 m L) で更に洗浄し、無水 M g S O₄ で脱水し、減圧下に濃縮して、ブチルシクロプロパンスルホネート (4 . 7 g、7 4 %) を黄色油として得た。¹ H N M R (D M S O - d₆) 4 . 2 (t , 2 H)、2 . 8 2 (m , 1 H)、1 . 6 4 (m , 2 H)、1 . 3 5 (m , 2 H)、1 . 0 8 (m , 2 H)、1 . 0 1 (m , 2 H)、0 . 8 9 (t , 3 H)。

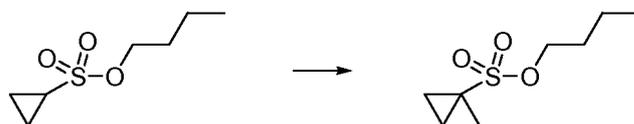
20

【 0 5 2 1 】

ステップ B : ブチル 1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホネート

【 0 5 2 2 】

【 化 1 8 1 】



30

【 0 5 2 3 】

ブチルシクロプロパンスルホネート (1 . 5 g、8 . 4 m m o l) の T H F (8 m L) 中溶液に、約 - 7 8 で n - B u L i (ヘキサン中 1 . 6 M、5 . 2 6 m L、8 . 4 2 m m o l) およびヨードメタン (0 . 6 8 4 m L、1 0 . 9 m m o l) を同時に加え、得られた混合物を約 - 7 8 で約 2 時間、次いで周囲温度で約 2 時間攪拌した。飽和 N H₄ C l 水溶液 (7 m L) を加えることにより反応物をクエンチし、層を分離した。水層を E t O A c (1 5 m L) で逆抽出し、合わせた有機抽出物を無水 M g S O₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 0 分かけてヘプタン中 5 から 2 5 % E t O A c) に供して、ブチル 1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホネート (0 . 8 g、4 9 %) を無色油として得た。¹ H N M R (D M S O - d₆) 4 . 1 7 (t , 2 H)、1 . 6 2 (m , 2 H)、1 . 4 3 (s , 3 H)、1 . 3 5 (m , 2 H)、1 . 2 2 (m , 2 H)、0 . 9 4 (m , 2 H)、0 . 8 8 (t , 3 H)。

40

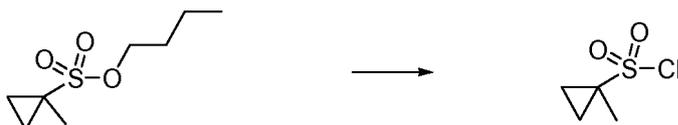
【 0 5 2 4 】

50

ステップ C : 1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホニルクロリド

【 0 5 2 5 】

【 化 1 8 2 】



【 0 5 2 6 】

ブチル 1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホネート (0 . 8 0 g 、 4 . 2 m m o l) およびチオシアン酸カリウム (0 . 4 0 4 g 、 4 . 1 6 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン / 水 (1 : 1 、 1 0 m L) 中混合物を約 8 時間加熱還流した。反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に濃縮して、粗製のカリウム 1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホネートを得、これを塩化チオニル (7 m L) 中に懸濁した。DMF (0 . 0 5 m L) を加え、混合物を約 8 時間加熱還流し、次いで冷却した。揮発物を減圧下に除去し、残渣を D C M (2 0 m L) に溶解し、水 (1 5 m L) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で脱水し、減圧下に濃縮して、1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホニルクロリド (0 . 5 6 g 、 8 6 %) を黄色油として得た。¹H NMR (D M S O - d ₆) 1 . 8 2 (b r s , 2 H) 、 1 . 7 9 (s , 3 H) 、 1 . 1 5 (m , 2 H) 。

10

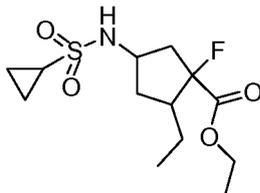
【 0 5 2 7 】

調製番号 7 : エチル 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチル - 1 - フルオロシクロペンタンカルボキシレート

20

【 0 5 2 8 】

【 化 1 8 3 】



【 0 5 2 9 】

エチル 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート (0 . 6 3 0 g 、 2 . 1 8 m m o l 、 調製番号 Y . 1 およびシクロプロパンスルホニルクロリドから K を用いて調製した) の T H F (1 4 . 5 m L) 中溶液を約 - 7 8 °C に冷却し、次いで LDA (T H F / ヘキサン中 1 . 8 M 、 3 . 6 3 m L 、 6 . 5 3 m m o l) を約 3 0 分かけて反応混合物に滴下添加した。反応混合物を約 - 7 8 °C で約 5 0 分間攪拌した後、N - フルオロ - N - (フェニルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド (2 . 0 6 g 、 6 . 5 3 m m o l) の T H F (7 . 3 m L) 中溶液を約 3 0 分かけて滴下添加した。反応混合物を約 - 7 8 °C で約 1 時間攪拌し、次いで周囲温度に加温し、約 1 6 時間攪拌した。飽和 N H ₄ C l 水溶液 (1 0 0 m L) を加えた。反応混合物を E t O A c (5 0 m L) で分配した。水層を E t O A c (2 × 5 0 m L) で更に抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中 0 - 6 0 % E t O A c の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチル - 1 - フルオロシクロペンタンカルボキシレート (0 . 4 1 g 、 4 6 %) を透明油として得た : L C / M S (表 1 、 方法 b) R _t = 2 . 1 2 分 ; M S m / z : 3 0 6 (M - H) ⁻ 。

30

40

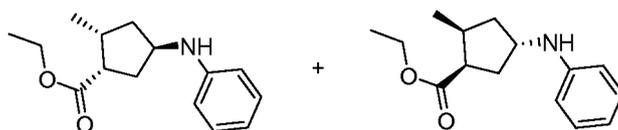
【 0 5 3 0 】

調製番号 8 : (1 S , 2 R , 4 R) - エチル 2 - メチル - 4 - (フェニルアミノ) シクロペンタンカルボキシレートおよび (1 R , 2 S , 4 S) - エチル 2 - メチル - 4 - (フェニルアミノ) シクロペンタンカルボキシレート

【 0 5 3 1 】

50

【化184】



【0532】

エチル4-ヒドロキシ-2-メチルシクロペンタンカルボキシレート(1.81g、10.5mmol、実施例番号7、ステップGおよびNaBH₄からPを用いて調製した)およびピリジン(1.28mL、15.8mmol)のTHF(52.5mL)中溶液を約0℃に冷却した。メタンスルホニルクロリド(0.90mL、12mmol)を滴下添加した。反応混合物を周囲温度で約16時間攪拌し、次いで水(50mL)とDCM(30mL)との間で分配した。層を分離し、水層をDCM(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、白色固体を得た。得られた固体をアニリン(78.0g、841mmol)と混合し、約90℃で約16時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、DCM中20-100%EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、賦形剤として29mol%アニリンを含む(1S, 2R, 4R)-エチル2-メチル-4-(フェニルアミノ)シクロペンタンカルボキシレートおよび(1R, 2S, 4S)-エチル2-メチル-4-(フェニルアミノ)シクロペンタンカルボキシレート(2.73g、75%)を暗色油として得た：LC/MS(表1、方法b)R_t=2.67分；MSm/z: 248(M+H)⁺。

10

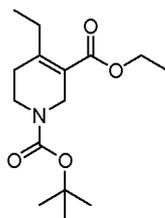
20

【0533】

調製番号9：1-tert-ブチル3-エチル4-エチル-5,6-ジヒドロピリジン-1,3(2H)-ジカルボキシレート

【0534】

【化185】



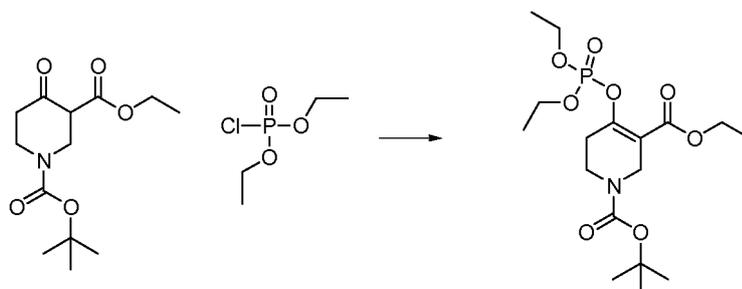
30

【0535】

ステップA：1-tert-ブチル3-エチル4-(ジエトキシホスホリルオキシ)-5,6-ジヒドロピリジン-1,3(2H)-ジカルボキシレート

【0536】

【化186】



40

【0537】

1-tert-ブチル3-エチル4-オキソペリジン-1,3-ジカルボキシレート(11.50g、42.4mmol、ASDI)のMTBE(500mL)中溶液に、約-78℃でNaHMDS(THF中1M、53.0mL、53.0mmol)を加えた。約1時間後、ジエチルホスホロクロリド(7.62mL、53.0mmol)を反応混合物に加えた。約30分後、反応混合物を周囲温度に加温し、約16時間攪拌した。反

50

応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 mL) と EtOAc (50 mL) との間で分配した。層を分離した。水層を EtOAc (2 × 50 mL) で更に抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をヘプタン中 0 - 100% EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1-tert-ブチル3-エチル4-(ジエトキシホスホリルオキシ)-5,6-ジヒドロピリジン-1,3(2H)-ジカルボキシレート(8.55 g、49%)を黄色油として得た：LC/MS(表1、方法b) $R_t = 2.35$ 分；MS m/z : 408 (M+H)⁺。

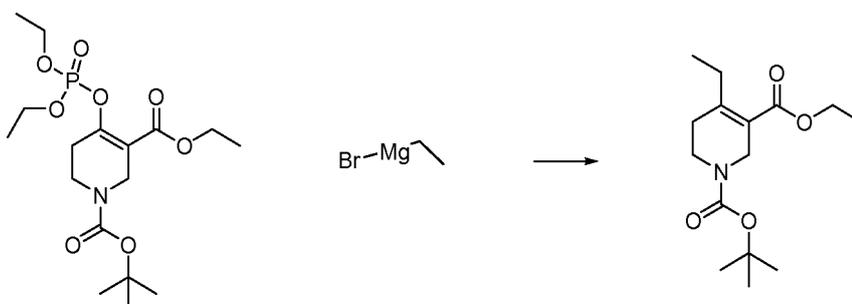
【0538】

ステップB：1-tert-ブチル3-エチル4-エチル-5,6-ジヒドロピリジン-1,3(2H)-ジカルボキシレート

10

【0539】

【化187】



20

【0540】

CuI (4.21 g、22.12 mmol) の THF (61.4 mL) 中スラリー液に、約 0 でエチルマグネシウムブロミド (THF 中 1.0 M、44.2 mL、44.2 mmol) を滴下添加した。約 30 分後、反応混合物を約 -78 に冷却し、1-tert-ブチル3-エチル4-(ジエトキシホスホリルオキシ)-5,6-ジヒドロピリジン-1,3(2H)-ジカルボキシレート (7.51 g、18.43 mmol) の THF (61 mL) 中溶液をゆっくり加えた。反応混合物を約 -78 で約 1 時間攪拌し、次いで約 0 に加温した。反応混合物を約 0 で約 15 時間攪拌し、次いで周囲温度に加温し、約 1 時間攪拌した。反応混合物を約 -78 に冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液 (100 mL) をゆっくり加えた。反応混合物を周囲温度に加温し、約 16 時間攪拌した。混合物を Et_2O (100 mL) で抽出した。水層を Et_2O (2 × 50 mL) で更に抽出した。有機層を合わせ、飽和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、ヘプタン中 0 - 30% EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1-tert-ブチル3-エチル4-エチル-5,6-ジヒドロピリジン-1,3(2H)-ジカルボキシレート (0.785 g、15%) を透明油として得た：¹H NMR (CDCl_3) 4.23 (d, $J = 7.1$ Hz、2H)、4.12 (s, 2H)、3.48 (t, $J = 5.8$ Hz、2H)、2.52 (q, $J = 7.5$ Hz、2H)、2.28 (t, $J = 5.8$ Hz、2H)、1.51 (s, 9H)、1.32 (t, $J = 7.1$ Hz、3H)、1.09 (t, $J = 7.5$ Hz、3H)。

30

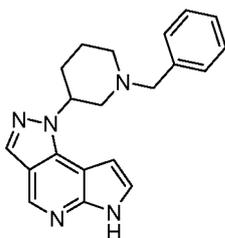
40

【0541】

調製番号 10：1-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【0542】

【化188】

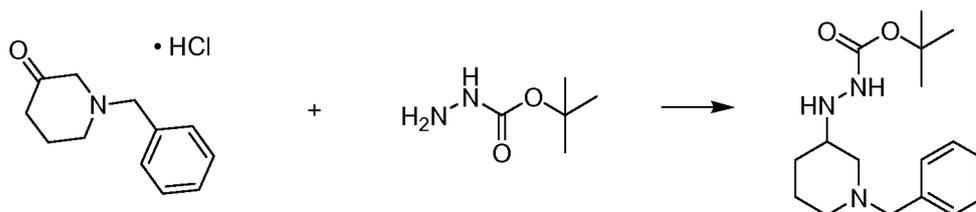


【0543】

ステップA: tert-ブチル2-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)ヒドラジンカルボキシレート 10

【0544】

【化189】



【0545】

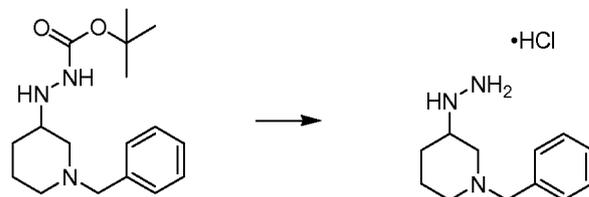
1-ベンジルピペリジン-3-オン塩酸塩(1.00g、4.10mmol)、tert-ブチルヒドラジンカルボキシレート(0.596g、4.51mmol)およびAcOH(0.470mL、8.21mmol)のDCE(20mL)中混合物を周囲温度で約1時間攪拌し、次いでNaCNBH₃(0.258g、4.10mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度で約16時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液(50mL)を加えることにより反応混合物をクエンチした。有機層を分離し、減圧下に濃縮し、RP-HPLC(表1、方法h)により精製して、tert-ブチル2-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)ヒドラジンカルボキシレート(1.25g、100%)を透明油として得た: LC/MS(表1、方法b) R_t = 1.66分; MS m/z: 306 (M+H)⁺。 20

【0546】

ステップB: 1-ベンジル-3-ヒドラジニルピペリジン塩酸塩 30

【0547】

【化190】



【0548】

tert-ブチル2-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)ヒドラジンカルボキシレート(1.25g、4.10mmol)のHCl水溶液(6N、6.83mL、41.0mmol)中溶液を周囲温度で約8時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、粗製の1-ベンジル-3-ヒドラジニルピペリジン塩酸塩(1.45g、112%)を白色固体として得、これを更には精製せずに使用した: LC/MS(表1、方法b) R_t = 0.66分; MS m/z: 206 (M+H)⁺。 40

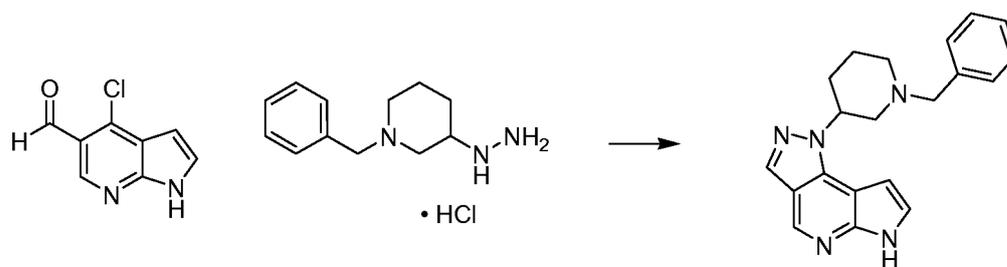
【0549】

ステップC: 1-(1-ベンジルピペリジン-3-イル)-1,6-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【0550】

50

【化191】



【0551】

4 - クロロ - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルバルデヒド (0 . 4 0 g 、 2 . 2 1 m m o l 、 A d e s i s) および 1 - ベンジル - 3 - ヒドラジニルピペリジン塩酸塩 (1 . 3 9 g 、 4 . 4 3 m m o l) を n - B u O H (1 1 . 1 m L) 中に懸濁した。混合物を約 9 0 ° で約 3 時間加熱し、次いで約 1 2 0 ° で約 5 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を D C M 中 0 - 5 % M e O H の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1 - (1 - ベンジルピペリジン - 3 - イル) - 1 , 6 - ジヒドロピラゾロ [3 , 4 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (0 . 1 0 5 g 、 1 4 %) を茶褐色油として得た：L C / M S (表 1 、 方法 b) $R_t = 1 . 5 3$ 分；M S m / z : 3 3 2 (M + H) ⁺。

10

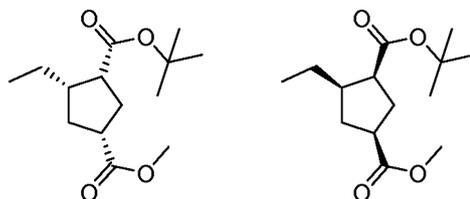
【0552】

調製番号 1 1 : c i s - 3 - t e r t - ブチル 1 - メチル 4 - エチルシクロペンタン - 1 , 3 - ジカルボキシレート

20

【0553】

【化192】



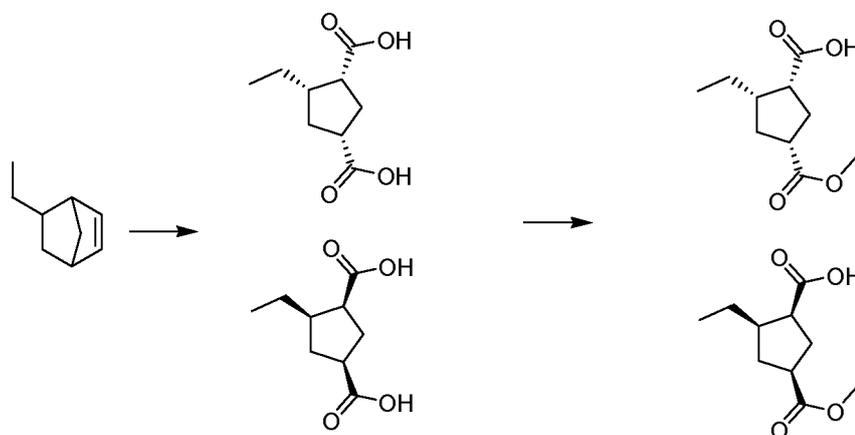
【0554】

ステップ A : c i s - 2 - エチル - 4 - (メトキシカルボニル) シクロペンタンカルボン酸

30

【0555】

【化193】



40

【0556】

塩化ルテニウム (I I I) 水和物 (0 . 2 0 3 g 、 0 . 9 0 0 m m o l) を、5 - エチルピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - エン (5 . 0 0 g 、 4 0 . 9 m m o l 、 C h e m S a m p C o) および過ヨウ素酸ナトリウム (3 5 . 0 g 、 1 6 4 m m o l) の水 (1 1

50

7 mL)、MeCN (78 mL) および EtOAc (78 mL) 中混合物に加えた。反応混合物を周囲温度で約 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、Et₂O (2 × 100 mL) で抽出した。水層を Et₂O (3 × 100 mL) で更に抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を Ac₂O (20 mL、24 mmol) に溶解し、約 4 時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。MeOH (40 mL) を加え、反応混合物を約 6 時間加熱還流した。溶媒を減圧下に除去して、cis-2-エチル-4-(メトキシカルボニル)シクロペンタンカルボン酸 (4.84 g、59%) を茶褐色油として得た：LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 1.91 分；MS m/z : 201 (M+H)⁺。

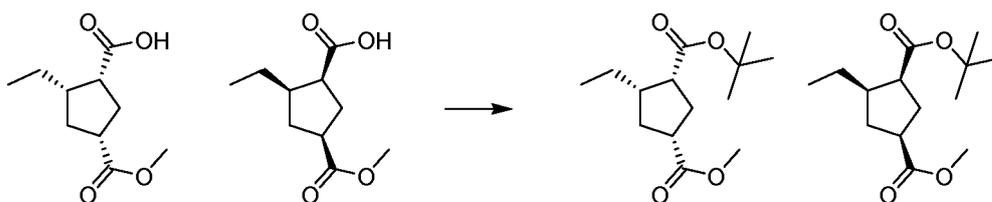
10

【0557】

ステップ B : cis-3-tert-ブチル 1-メチル 4-エチルシクロペンタン-1,3-ジカルボキシレート

【0558】

【化194】



20

【0559】

cis-2-エチル-4-(メトキシカルボニル)シクロペンタンカルボン酸 (4.50 g、22.47 mmol) の SOCl₂ (8.20 mL、112 mmol) 中混合物を周囲温度で約 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。得られた残渣を t-BuOH (22.5 mL) に溶解した。反応混合物を周囲温度で約 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残渣を水 (50 mL) および DCM (100 mL) に溶解した。有機層を分離し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、cis-3-tert-ブチル 1-メチル 4-エチルシクロペンタン-1,3-ジカルボキシレート (3.94 g、68%) を暗茶褐色油として得た：LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 2.86 分；MS m/z : 257 (M+H)⁺。

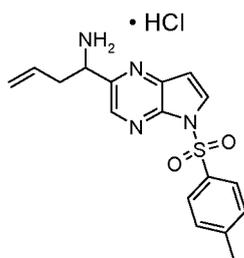
30

【0560】

調製番号 12 : 1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ブト-3-エン-1-アミン塩酸塩

【0561】

【化195】



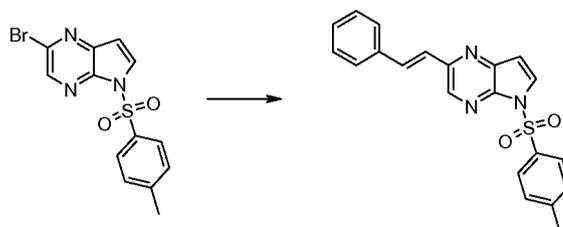
40

【0562】

ステップ A : (E)-2-スチリル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【0563】

【化196】



【0564】

2 - ブロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (3 . 1 g 、 8 . 8 m m o l 、 実施例番号 1 、 ステップ B) 、 P d C l ₂ (d p p f) ・ D C M (0 . 7 1 9 g 、 0 . 8 8 0 m m o l) および (E) - スチリルボロン酸 (2 . 6 0 g 、 1 7 . 6 m m o l) の T H F (3 m L) および水 (2 m L) 中溶液に、 N a ₂ C O ₃ (2 . 3 3 g 、 2 2 . 0 m m o l) を加えた。反応混合物をアルゴンで約 5 分間脱気した。反応混合物を約 5 0 ° C で加熱した。約 2 4 時間後、更に P d C l ₂ (d p p f) ・ D C M (0 . 7 1 9 g 、 0 . 8 8 0 m m o l) 、 (E) - スチリルボロン酸 (2 . 6 0 g 、 1 7 . 6 m m o l) および N a ₂ C O ₃ (2 . 3 3 g 、 2 2 . 0 m m o l) を反応混合物に加えた。約 5 0 ° C で約 4 8 時間加熱した後、反応混合物を周囲温度に冷却し、 D C M (2 0 0 m L) および水 (2 0 0 m L) で希釈した。有機層を分離し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。5 % D C M を含むヘプタン中 2 0 - 6 0 % E t O A c の勾配で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、(E) - 2 - スチリル - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジンを黄色固体として得た (1 . 2 g 、 3 6 %) : L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 2 . 9 9 分 ; M S m / z : 3 7 6 (M + H) ⁺。

10

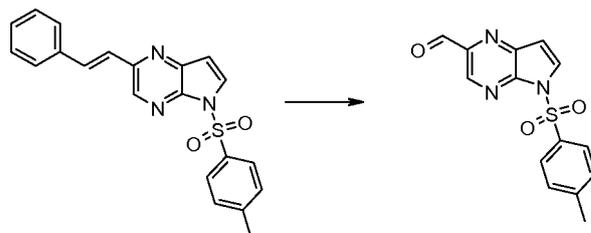
20

【0565】

ステップ B : 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルバルデヒド

【0566】

【化197】



30

【0567】

(E) - 2 - スチリル - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (1 . 2 g 、 3 . 2 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (2 0 m L) および水 (2 . 0 m L) 中溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (2 . 7 3 g 、 1 2 . 8 m m o l) を、続いて四酸化オスミウム (t - B u O H 中 2 . 5 重量 % 、 4 . 0 1 m L 、 0 . 3 2 0 m m o l) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 1 日間攪拌し、次いで更に過ヨウ素酸ナトリウム (2 . 7 3 g 、 1 2 . 7 8 m m o l) および四酸化オスミウム (t - B u O H 中 2 . 5 重量 % 、 4 . 0 1 m L 、 0 . 3 2 0 m m o l) を加えた。約 2 日間攪拌した後、1 0 % N a ₂ S ₂ O ₃ 水溶液 (1 0 0 m L) および E t O A c (1 0 0 m L) の溶液を加えた。有機層を分離し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して固体を得、これをヘプタンで摩砕してベンズアルデヒドを除去した。得られた固体を真空中で乾燥して、5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルバルデヒドを茶褐色固体として得た (0 . 7 7 g 、 8 0 %) : L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 2 . 0 1 分 ; M S m / z : 3 3 4 (M + H) ⁺。

40

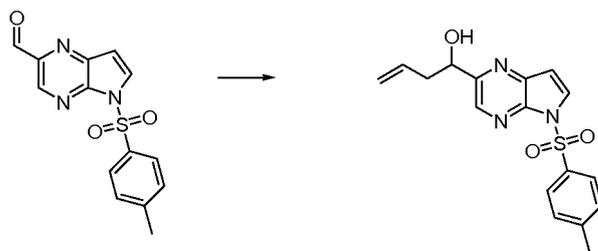
【0568】

ステップ C : 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) プト - 3 - エン - 1 - オール

50

【0569】

【化198】



【0570】

10

5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルバルデヒド (5 . 1 g 、 17 mmol) の THF (100 mL) および水 (33 . 3 mL) 中溶液に、3 - プロモプロブ - 1 - エン (2 . 86 mL 、 33 . 9 mmol) を、続いてインジウム (3 . 89 g 、 33 . 9 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 15 時間攪拌し、次いで HCl 水溶液 (1 N 、 150 mL) および EtOAc (150 mL) を加えた。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空中で濃縮し、ヘプタン中 20 - 60 % EtOAc で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) プロ - 3 - エン - 1 - オール (4 g 、 69 %) を濃厚油として得た：LC / MS (表 1 、 方法 a) R_t = 2 . 30 分；MS m / z : 344 (M + H)⁺。

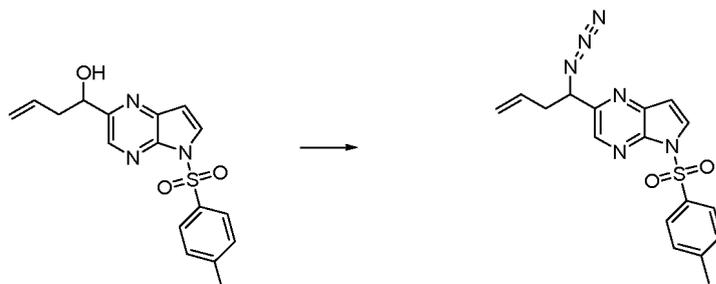
20

【0571】

ステップ D : 2 - (1 - アジドプロ - 3 - エニル) - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン

【0572】

【化199】



30

【0573】

1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) プロ - 3 - エン - 1 - オール (0 . 14 g 、 0 . 41 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、塩化チオニル (0 . 045 mL 、 0 . 61 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 8 時間攪拌し、次いで EtOAc および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (それぞれ 10 mL) を加えた。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製のクロリドを DMF (10 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (0 . 159 g 、 2 . 45 mmol) を反応混合物に加えた。反応混合物を周囲温度で約 15 時間攪拌し、次いで EtOAc および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (それぞれ 10 mL) を反応混合物に加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、ヘプタン中 10 - 60 % EtOAc で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、2 - (1 - アジドプロ - 3 - エニル) - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (0 . 153 g 、 87 %) を油として得た：LC / MS (表 1 、 方法 a) R_t = 2 . 84 分；MS m / z : 369 (M + H)⁺。

40

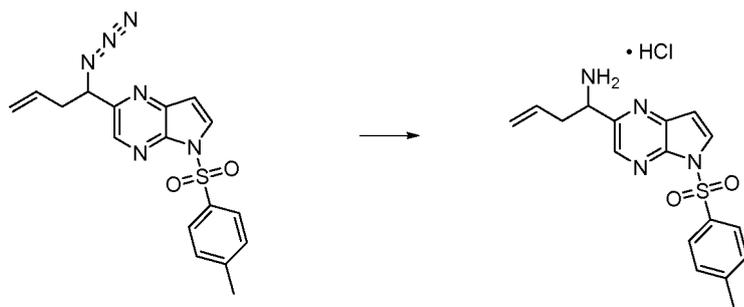
【0574】

ステップ E : 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) プロ - 3 - エン - 1 - アミン塩酸塩

【0575】

50

【化200】



【0576】

10

2 - (1 - アジドプロ - 3 - エニル) - 5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン (3.90 g、10.6 mmol) の THF (60 mL) および水 (30 mL) 中溶液に、トリフェニルホスフィン (3.33 g、12.7 mmol) を加えた。反応混合物を約 50 で約 15 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を EtOAc (30 mL) に溶解し、pH が約 1 で維持されるまで HCl (気体) を加え、続いて Et₂O を加えて沈殿物を生成させた。約 15 時間撹拌した後、沈殿物を濾取して、1 - (5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 2 - イル) プロ - 3 - エン - 1 - アミン塩酸塩 (2.5 g、62%) を黄褐色固体として得た：LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 1.80 分；MS m/z : 343 (M + H)⁺。

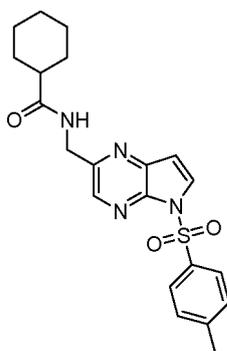
【0577】

20

調製番号 13 : N - ((5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 2 - イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド

【0578】

【化201】



30

【0579】

(5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 2 - イル)メタンアミン塩酸塩 (0.50 g、1.476 mmol、実施例番号 5、ステップ C) の DCM (10 mL) 中スラリー液に、シクロヘキサンカルボニルクロリド (0.221 mL、1.623 mmol) を、続いて DIEA (0.644 mL、3.69 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 4 時間撹拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) および DCM (20 mL) を反応混合物に加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、DCM 中 20 - 80% EtOAc で溶離するシリカゲル (40 g) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、N - ((5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 2 - イル)メチル)シクロヘキサンカルボキサミド (0.49 g、80%) を無色固体として得た：LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 2.40 分；MS m/z : 413 (M + H)⁺。

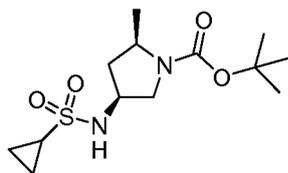
40

【0580】

調製番号 14* : (2R, 4S) - tert - ブチル 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート

【0581】

【化202】



【0582】

炭素担持20重量% Pd(OH)₂ (0.605 g、0.862 mmol) の EtOH (75 mL) 中スラリー液に、(2R,4S)-tert-ブチル4-アジド-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (3.9 g、17 mmol、Rosen、T.; Chu、D.T.W.; Lico、I.M.; Fernandes、P.B.; Marsh、K.; Shen、L.; Cepa、V.G.; Pernet、A.G.J. Med. Chem. 1988年、31巻、1598-1611頁に記載されている通りに合成した) の EtOH (25 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を水素でパージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。反応混合物を周囲温度で約2時間攪拌し、次いで濾過し、真空中で濃縮した。残渣を DCM (100 mL) に溶解し、約0℃に冷却し、TEA (6.01 mL、43.1 mmol) を、続いてシクロプロパンスルホニルクロリド (2.67 g、19.0 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約15時間攪拌し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) を反応混合物に加え、有機層を分離し、真空中で濃縮し、ヘプタン中20-80% EtOAc で溶離するシリカゲル (80 g) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、(2R,4S)-tert-ブチル4-(シクロプロパンスルホンアミド)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (2.55 g、48%) を油として得た：LC/MS (表1、方法a) R_t = 1.98 min (ELSD); MS m/z : 305 (M+H)⁺。

10

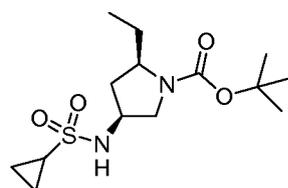
20

【0583】

調製番号15* : (2R,4S)-tert-ブチル4-(シクロプロパンスルホンアミド)-2-エチルピロリジン-1-カルボキシレート

【0584】

【化203】



30

【0585】

炭素担持20重量% Pd(OH)₂ (0.044 g、0.062 mmol) の EtOH (30 mL) 中スラリー液に、(2R,4S)-tert-ブチル4-アジド-2-エチルピロリジン-1-カルボキシレート (1.5 g、6.2 mmol、Rosen、T.; Chu、D.T.W.; Lico、I.M.; Fernandes、P.B.; Marsh、K.; Shen、L.; Cepa、V.G.; Pernet、A.G.J. Med. Chem. 1988年、31巻、1598-1611頁に記載されている通りに合成した) の EtOH (10 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を水素でパージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。反応混合物を周囲温度で約4時間攪拌し、次いで濾過し、真空中で濃縮した。残渣をピリジン (30 mL) に溶解し、シクロプロパンスルホニルクロリド (1.05 g、7.49 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約15時間攪拌し、次いで EtOAc (50 mL) と飽和 CuSO₄ 水溶液 (50 mL) との間で分配した。有機層を分離し、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空中で濃縮し、ヘプタン中20-80% EtOAc で溶離するシリカゲル (80 g) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、(2R,4S)-tert-ブチル4-(シ

40

50

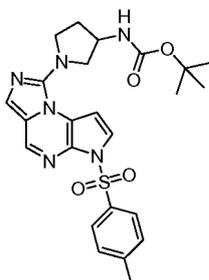
クロロパンスルホンアミド) - 2 - エチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.95 g、48%) を油として得た: LC/MS (表1、方法a) $R_t = 2.12 \text{ min}$ (ELSD); MS m/z : 319 (M+H)⁺。

【0586】

調製番号16: tert-ブチル1-(6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピロリジン-3-イルカルバメート

【0587】

【化204】



10

【0588】

tert-ブチル1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモチオイル)-ピロリジン-3-イルカルバメート (0.54 g、1.0 mmol、調製番号J.1) の THF (15 mL) 中溶液に、DIEA (0.444 mL、2.54 mmol) を、続いて水銀 (I) トリフルオロアセテート (0.478 g、1.12 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約2時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) および EtOAc (30 mL) を加えた。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物を DCM 中 10-40% EtOAc で溶離するシリカゲル (40 g) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル1-(6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピロリジン-3-イルカルバメート (0.411 g、81%) を黄色ガラス状物として得た: LC/MS (表1、方法a) $R_t = 2.50 \text{ 分}$; MS m/z : 497 (M+H)⁺。

20

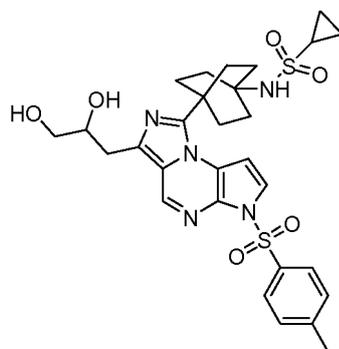
【0589】

調製番号17: N-(4-(3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンスルホンアミド

30

【0590】

【化205】



40

【0591】

N-(4-(3-アリル-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンスルホンアミド (0.27 g、0.47 mmol、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸 [Prime Orga

50

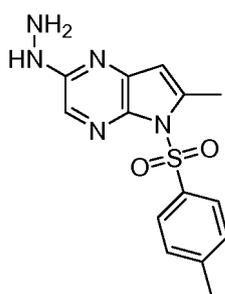
n i c s] を用いての E、シクロプロピルスルホニルクロリドを用いての K、調製番号 12、H A T U および D I E A から H、ローソン試薬および水銀 (I I) トリフルオロアセテートを用いての Q を用いて調製した) の 1, 4 - ジオキサン (10 m L) および水 (1 m L) 中溶液に、N - メチルモルホリン - N - オキシド (0.22 g、1.8 m m o l) を、続いて四酸化オスミウム (水中 4 重量%、0.36 m L、0.047 m m o l) を加えた。反応混合物を約 15 時間攪拌し、次いで D C M (20 m L) および水 (10 m L) を反応混合物に加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、D C M 中 10 - 50 % M e C N で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、N - (4 - (3 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - トシル - 6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) シクロプロパンスルホンアミド (0.009 g、3%) を得た：L C / M S (表 1、方法 a) $R_t = 1.90$ 分；M S m / z : 612 (M - H)⁻。

【0592】

調製番号 18 : 2 - ヒドラジニル - 6 - メチル - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン

【0593】

【化206】

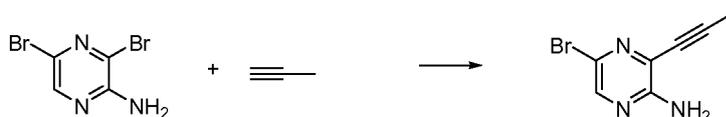


【0594】

ステップ A : 5 - ブロモ - 3 - (プロブ - 1 - イニル) ピラジン - 2 - アミン

【0595】

【化207】



【0596】

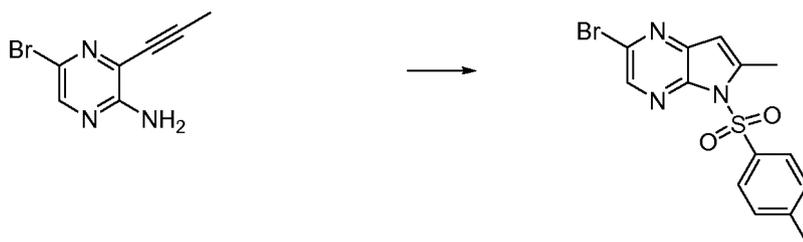
3, 5 - ジブromoピラジン - 2 - アミン (10.0 g、39.5 m m o l) の T H F (200 m L) 中溶液に、ヨウ化銅 (I) (0.377 g、1.98 m m o l)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリド (1.39 g、1.98 m m o l) および T E A (16.5 m L、119 m m o l) を加えた。反応混合物を約 0 ° に冷却し、A r で脱気した。反応混合物を約 5 分間攪拌し、次いで反応混合物をプロピンでバージし、風船によりプロピン圧を維持した。反応混合物を約 0 ° で約 30 分間攪拌し、次いで周囲温度に加温した。反応混合物を約 2 時間攪拌し、次いで E t O A c (100 m L) および水 (100 m L) を反応混合物に加えた。有機層を分離し、無水 N a₂ S O₄ で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製混合物を D C M 中 10 - 60 % E t O A c (乾燥充填) で溶離するシリカゲル (120 g) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、5 - ブロモ - 3 - (プロブ - 1 - イニル) ピラジン - 2 - アミン (7.05 g、84%) を黄色固体として得た：L C / M S (表 1、方法 a) $R_t = 1.79$ 分；M S m / z : 212、214 (1 : 1) (M + H)⁺。

【0597】

ステップ B : 2 - ブロモ - 6 - メチル - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン

【0598】

【化208】



【0599】

10

NaH (鉱油中60%分散液、2.00g、49.9mmol)のNMP(100mL)中スラリー液に、5-ブロモ-3-(プロブ-1-イニル)ピラジン-2-アミン(7.05g、33.2mmol)のNMP(20mL)中溶液をゆっくり加えた。反応混合物を周囲温度で約20分間攪拌し、次いでp-トルエンシルホニルクロリド(6.97g、36.6mmol)のNMP(20mL)中溶液を加えた。反応混合物を周囲温度で約20時間攪拌し、次いでHCl水溶液(1N、100mL)を反応混合物に加えた。得られた固体を濾取した。茶褐色固体をDCM/EtOAc(1:1、30mL)で摩砕し、濾取して、2-ブロモ-6-メチル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(9.0g、74%)を茶褐色固体として得た：LC/MS(表1、方法a)R_t=2.68分；MSm/z：366、368(1:1)(M+H)⁺。

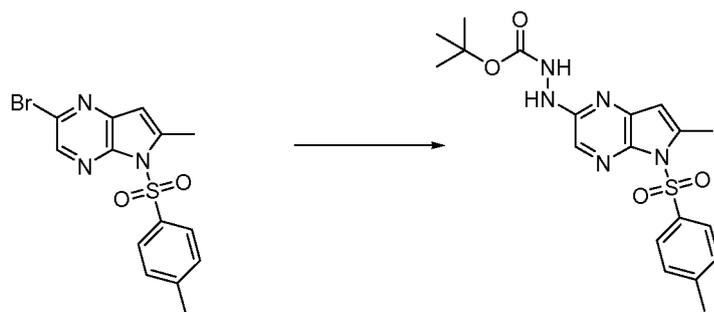
20

【0600】

ステップC：tert-ブチル2-(6-メチル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレート

【0601】

【化209】



30

【0602】

トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.250g、0.273mmol)および2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(0.232g、0.546mmol)を1,4-ジオキサン(15mL)中で合わせた。溶媒を吹き込んでフラスコを排気し、次いで窒素で(3回)注意深く再充填した。次いで窒素を反応混合物中に直接吹き込んだ。次いで混合物を約80℃で約10分間加熱し、次いで加熱源から除去した。2-ブロモ-6-メチル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(1.0g、2.73mmol)、tert-ブチルヒドラジンカルボキシレート(0.541g、4.10mmol)およびNaOt-Bu(0.501mL、4.10mmol)を加え、反応物を約80℃で約1時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。黒色残渣をEtOAc(50mL)に溶解し、濾過した。濾液を飽和NH₄Cl水溶液(50mL)、EDTA(1.0M水溶液、50mL)および飽和NaHCO₃水溶液(50mL)で洗浄した。溶液を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をヘプタン中25-100%EtOAcで溶離するシリカゲル(80g)上でのクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル2-(6-メチル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2

40

50

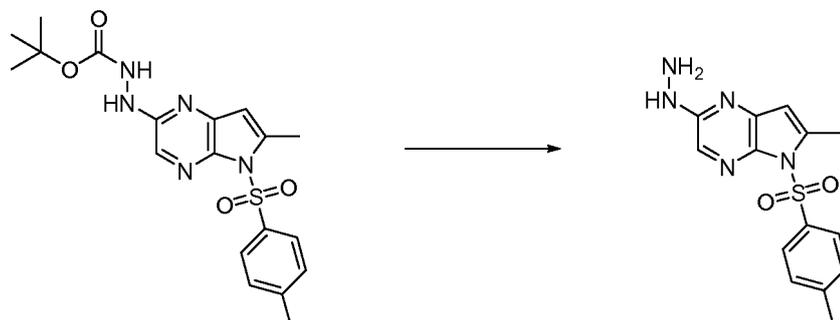
-イル)ヒドラジンカルボキシレート(0.160g、14%)を茶褐色油として得た:
LCMS(表1、方法a) $R_t = 2.51$ 分; MS m/z : 418 (M+H)⁺。

【0603】

ステップD: 2-ヒドラジニル-6-メチル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]
]ピラジン

【0604】

【化210】



10

【0605】

tert-ブチル2-(6-メチル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレート(0.16g、0.38mmol)を密封バイアル中1,4-ジオキサン(1.9mL)中で攪拌して茶褐色溶液を得た。HCl(1,4-ジオキサン中4M、0.958mL、3.83mmol)を加え、反応物を周囲温度で約20時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残渣を飽和NaHCO₃水溶液(10mL)とEtOAc(10mL)との間で分配した。層を分離し、水層をEtOAc(2x10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、2-ヒドラジニル-6-メチル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(0.089g、73%)を得た: LC/MS(表1、方法a) $R_t = 1.92$ 分; MS m/z : 318 (M+H)⁺。

20

【0606】

調製番号19:

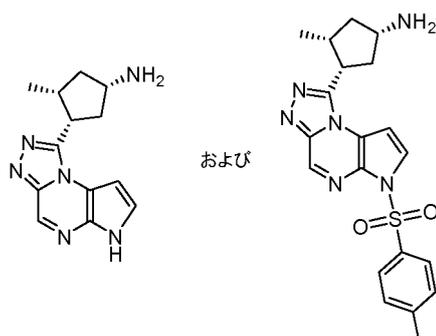
調製番号19.1: (1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタンアミン

30

調製番号19.2: (1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタンアミン

【0607】

【化211】



40

【0608】

N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アセトアミド(1.52g、3.36mmol、実施例番号7、ステップHおよびPd/

50

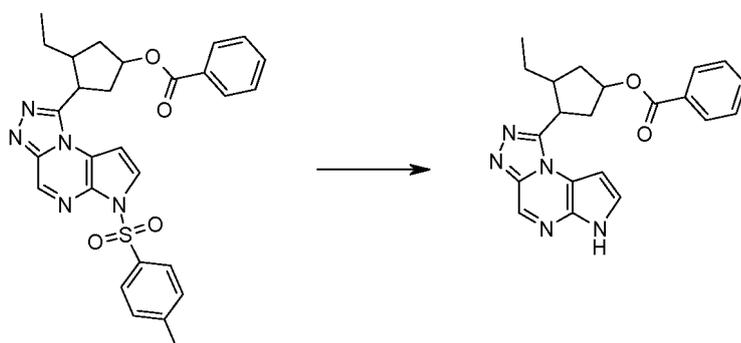
C から Y、G、A A [表 2、方法 3、 $R_t = 6.1$ 分、旋光度 = ND]、NaOH を用いての Z、実施例番号 1 ステップ D、HATU および TEA を用いての A、ならびに TEA を用いての B を用いて調製した) と 1,4-ジオキササン (25 mL) との混合物に、HCl 水溶液 (6 N、25 mL、150 mmol) を加えた。反応物を約 100 で約 14 時間加熱し、次いで周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。得られた茶褐色残渣に MeOH (30 mL) を加え、溶液を減圧下に濃縮した。得られた残渣に MeOH (5 mL) を加え、続いて Et₂O (20 mL) をゆっくり加えた。最初に濁った溶液が生成し、次いで暗色油/ゴム状物が生成し、混合物を減圧下に濃縮した。得られた茶褐色残渣に、MeOH (30 mL)、別の反応からの (1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタン-アミン (1.35 g、2.50 mmol、UV 純度 75%) およびシリカゲル (7 g) を加えた。混合物を減圧下に濃縮し、DCM 中 0-100% (DCM/[MeOH 中 2M NH₃]) (9:1) の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、カラムを MeOH 次いで MeOH/NH₄OH 水溶液 (9:1) で更にフラッシュして、(1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタンアミン [調製番号 19.1] (0.092 g、5%) を暗茶褐色固体として: LC/MS (表 1、方法 a) $R_t = 1.35$ 分; MS m/z: 257 (M+H)⁺、および DCM と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (それぞれ 50 mL) との間で分配した茶褐色残渣 2.9 g を得た。層を分離し、水層を更に DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、(1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタンアミン [調製番号 19.2] (1.94 g、78%) を茶色がかった灰色発泡体として得た: LC/MS (表 1、方法 a) $R_t = 1.80$ 分; MS m/z: 411 (M+H)⁺。

【0609】

調製番号 20: 3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルベンゾエート

【0610】

【化 212】



【0611】

3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルベンゾエート (5.00 g、7.84 mmol、安息香酸を用いての II および B を用いる実施例番号 4 ステップ J から調製した) の MeOH (16 mL) 中混合物に、シアン化カリウム (0.74 mL、17.2 mmol) の MeOH (16 mL) 中溶液を加えた。反応物を周囲温度で約 16 時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して残渣を得た。残渣を水 (20 mL) と DCM (20 mL) との間で分配した。層を分離し、水層を DCM (3 × 10 mL) で抽出した。次いで抽出物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製の油を得た。粗製物を DCM 中 0-10% MeOH の勾配で溶離する

10

20

30

40

50

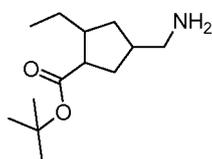
シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルベンゾエート(2.30g、78%)を赤色がかった固体として得た。LC/MS(表1、方法a) $R_t = 2.08$ 分; MS m/z: 376 (M+H)⁺。

【0612】

調製番号21: tert-ブチル4-(アミノメチル)-2-エチルシクロペンタンカルボキシレート

【0613】

【化213】



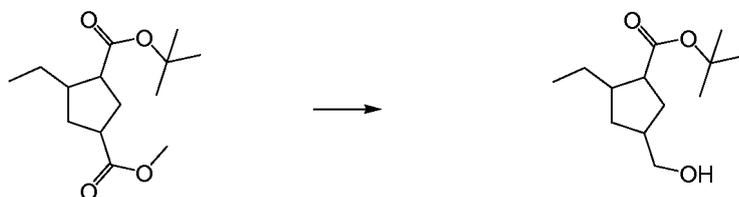
10

【0614】

ステップA: tert-ブチル2-エチル-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンタンカルボキシレート

【0615】

【化214】



20

【0616】

3-tert-ブチル1-メチル4-エチルシクロペンタン-1,3-ジカルボキシレート(3.88g、15.1mmol、調製番号11、ステップB)のEt₂O(150mL)中溶液を約-40に冷却した。LAH(THF中2N、8.32mL、16.6mmol)を滴下添加した。反応混合物を約-40で約1時間撹拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(50mL)とEtOAc(3×50mL)との間で分配した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮した。粗製物を0-100%EtOAc/ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル2-エチル-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンタンカルボキシレート(1.00g、29%)を茶褐色油として得た: LC/MS(表1、方法a) $R_t = 2.37$ 分; MS m/z: 229 (M+H)⁺。

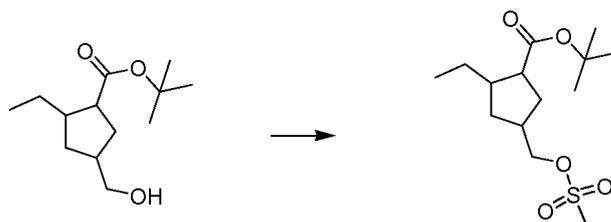
30

【0617】

ステップB: tert-ブチル2-エチル-4-(メチルスルホニルオキシ)メチルシクロペンタンカルボキシレート

【0618】

【化215】



40

【0619】

tert-ブチル2-エチル-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンタンカルボキシレート(0.220g、0.964mmol)のDCM(5mL)中溶液に、約0でTE

50

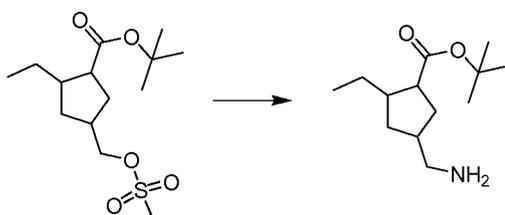
A (0.16 mL、1.15 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (0.083 mL、1.06 mmol) を加えた。反応混合物を約 25 に加温し、約 25 で約 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) と DCM (20 mL) との間で分配した。水溶液を DCM (2 × 20 mL) で洗浄した。合わせた有機抽出物を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、tert-ブチル 2-エチル-4-((メチルスルホニルオキシ)メチル)シクロペンタンカルボキシレート (0.295 g、100%) を得た：LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 2.55 分；MS m/z : 307 (M+H)⁺。

【0620】

ステップ C : tert-ブチル 4-(アミノメチル)-2-エチルシクロペンタンカルボキシレート

【0621】

【化216】



10

【0622】

tert-ブチル 2-エチル-4-((メチルスルホニルオキシ)メチル)シクロペンタンカルボキシレート (0.295 g、0.964 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、アジ化ナトリウム (0.313 g、4.82 mmol) を加えた。反応物を約 50 で約 16 時間加熱し、次いで約 15 - 20 に冷却した。水 (40 mL) を反応混合物に加えた。水溶液を DCM (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油を得た。茶褐色油を THF (6.5 mL) および水 (3.5 mL) に溶解した。トリフェニルホスフィン (0.316 g、1.205 mmol) を加えた。反応混合物を約 25 で約 15 時間攪拌した。有機溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) と DCM (20 mL) との間で分配した。有機相を減圧下に濃縮した。得られた残渣を DCM 中 0 - 20% (MeOH 中 20% (MeOH 中 7N アンモニウム)) の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、tert-ブチル 4-(アミノメチル)-2-エチルシクロペンタンカルボキシレート (0.102 g、46%) を茶褐色油として得た：LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 1.72 分；MS m/z : 228 (M+H)⁺。

20

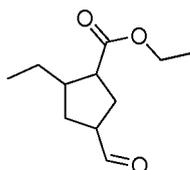
30

【0623】

調製番号 22 : エチル 2-エチル-4-ホルミルシクロペンタンカルボキシレート

【0624】

【化217】



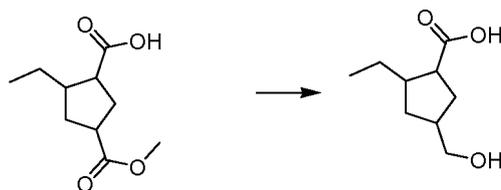
40

【0625】

ステップ A : 2-エチル-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンタンカルボン酸

【0626】

【化 2 1 8】



【0627】

2 - エチル - 4 - (メトキシカルボニル)シクロペンタンカルボン酸 (8 . 3 4 g、4 1 . 7 m m o l、調製番号 1 1、ステップ A) の T H F (2 0 8 m L) 中溶液に、約 - 2 0 で LiBH_4 (0 . 9 0 7 g、4 1 . 7 m m o l) を加えた。反応混合物を約 - 2 0 で約 1 時間攪拌した。反応混合物を約 2 5 に加温し、次いで約 2 5 で約 1 6 時間攪拌した。更に LiBH_4 (0 . 9 0 7 g、4 1 . 7 m m o l) を加えた。反応混合物を約 2 5 で約 4 時間攪拌した。水 (1 0 m L) をゆっくり加えて反応をクエンチした。固体を真空濾過により除去した。濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を水 (5 0 m L) と D C M (3 × 5 0 m L) との間で分配した。合わせた有機抽出物を無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、2 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル)シクロペンタンカルボン酸 (7 . 2 9 g、1 0 0 %) を得た：L C / M S (表 1、方法 n) $R_t = 0 . 4 4$ 分；M S m / z : 1 7 3 (M + H) ⁺。

10

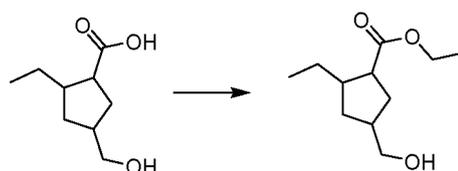
【0628】

20

ステップ B : エチル 2 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル)シクロペンタンカルボキシレート

【0629】

【化 2 1 9】



【0630】

30

H C l ガスを 2 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル)シクロペンタンカルボン酸 (7 . 2 9 g、4 2 . 3 m m o l) の E t O H (6 0 m L) 中溶液に約 2 5 で約 1 0 分間吹き込んだ。反応混合物を約 2 5 で約 7 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。粗製残渣を水 (3 0 m L) と D C M (3 × 3 0 m L) との間で分配した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮した。粗製物を 0 - 1 0 0 % E t O A c / ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル 2 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル)シクロペンタンカルボキシレート (4 . 8 9 g、5 8 %) を黄色油として得た：¹H N M R (C D C l ₃) 4 . 2 3 - 4 . 0 2 (m , 2 H)、3 . 7 4 - 3 . 4 7 (m , 2 H)、2 . 9 6 - 2 . 8 3 (m , 1 H)、2 . 3 1 - 2 . 1 7 (m , 1 H)、2 . 1 5 - 1 . 9 8 (m , 2 H)、1 . 9 7 - 1 . 8 4 (m , 1 H)、1 . 7 9 - 1 . 6 6 (m , 1 H)、1 . 6 5 - 1 . 5 0 (m , 1 H)、1 . 4 9 - 1 . 3 7 (m , 1 H)、1 . 3 0 - 1 . 2 1 (m , 5 H)、1 . 0 4 - 0 . 8 2 (m , 3 H)。

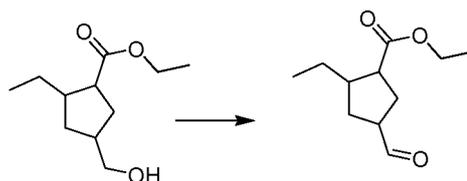
40

【0631】

ステップ C : エチル 2 - エチル - 4 - ホルミルシクロペンタンカルボキシレート

【0632】

【化 2 2 0】



【0 6 3 3】

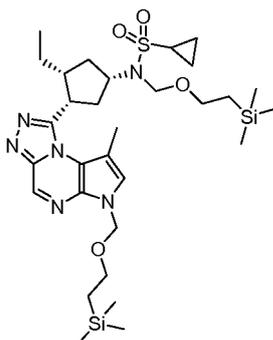
エチル 2 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル)シクロペンタンカルボキシレート (4 . 8 4 g、2 4 . 2 m m o l) の D C M (1 0 0 m L) 中溶液に、ピリジニウムクロロクロメート (1 0 . 4 2 g、4 8 . 3 m m o l) を加えた。反応混合物を約 2 5 で約 3 時間 10
 攪拌した。シリカゲル (1 g) を加えた。混合物を約 2 5 で約 3 0 分間攪拌した。固体を真空濾過により除去し、D C M (1 0 0 m L) で濯いだ。濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を 0 - 4 0 % E t O A c / ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、エチル 2 - エチル - 4 - ホルミルシクロペンタンカルボキシレート (3 . 0 3 g、6 3 %) を透明油として得た：¹H N M R (D M S O - d₆) 9 . 6 6 - 9 . 4 7 (m, 1 H)、4 . 1 2 - 3 . 9 4 (m, 2 H)、2 . 9 4 - 2 . 7 3 (m, 2 H)、2 . 1 9 - 1 . 9 0 (m, 4 H)、1 . 5 5 - 1 . 6 5 (m, 1 H)、1 . 3 7 - 1 . 2 3 (m, 1 H)、1 . 2 3 - 1 . 0 6 (m, 4 H)、0 . 9 6 - 0 . 8 2 (m, 3 H)。

【0 6 3 4】

調製番号 2 3 : N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (8 - メチル - 6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル) - N - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル)シクロプロパンスルホンアミド 20

【0 6 3 5】

【化 2 2 1】



30

【0 6 3 6】

炭酸セシウム (0 . 2 7 4 g、0 . 8 4 1 m m o l)、トリシクロヘキシルホスフィン (トルエン中 2 0 重量% 溶液、0 . 0 9 4 g、0 . 0 6 7 m m o l)、Pd₂(dba)₃ (0 . 0 3 9 g、0 . 0 4 2 m m o l) およびトリメチルボレート (0 . 0 6 9 g、0 . 5 4 7 m m o l) を、N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (8 - ヨード - 6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル) - N - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル)シクロプロパンスルホンアミド (0 . 3 2 g、0 . 4 2 1 m m o l、調製番号 G G G . 1 から K K を用いて調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (8 m L) 中溶液に加えた。混合物を脱気し、約 8 5 で約 2 時間加熱した。溶媒を除去し、残渣を E t O A c と水 (それぞれ 2 0 m L) との間で分配した。有機相をブライン (1 5 m L) で洗浄し、無水 M g S O₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中 4 0 から 1 0 0 % E t O A c) により精製して、N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (8 - メチル - 6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [40 50

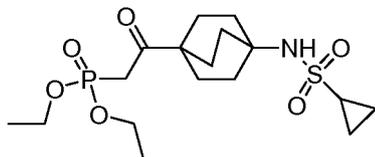
1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-N-(
(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)シクロプロパンスルホンアミド(0.2
1g、77%)を黄色非晶性固体として得た。LC/MS(表1、方法a) $R_t = 3.3$
9分; MS m/z: 650 (M+H)⁺。

【0637】

調製番号24: ジエチル2-(4-(シクロプロパンスルホンアミド)ビスクロ[2.
2.2]オクタン-1-イル)-2-オキソエチルホスホネート

【0638】

【化222】



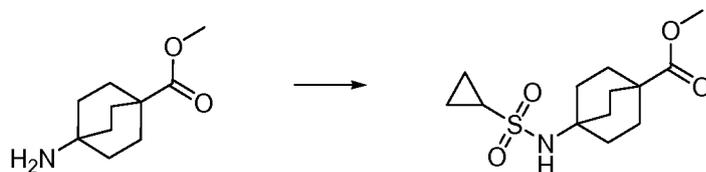
10

【0639】

ステップA: メチル4-(シクロプロパンスルホンアミド)ビスクロ[2.2.2]オ
クタン-1-カルボキシレート

【0640】

【化223】



20

【0641】

メチル4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(500m
g、2.73mmol)(Yeh、V.S.C.; Kurukulasuriya、R.
; Madar、D.; Patel、J.R.; Fung、S.; Monzon、K.; C
hiou、W.; Wang、J.; Jacobson、P.; Sham、H.L.; Li
nk、J.T. Bioorg. and Med. Chem. Lett、2006年、16巻
、20号、5408-5413頁)のDCM(10mL)中溶液に、室温でTEA(0.
76mL、5.46mmol)およびDMAPI(50mg、0.41mmol)を加えた
。シクロプロパンスルホニルクロリド(764mg、5.46mmol、Matrix)
を注射器により滴下添加した。反応混合物を室温で約15時間攪拌した。混合物を水(1
0mL)で洗浄し、水層をDCM(2×10mL)で抽出し、有機層を合わせ、無水Na
2SO4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をヘキサン中20-35%EtO
Acの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル4-(シク
ロプロパンスルホンアミド)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(
410mg、収率52%)を得た。LC/MS(表1、方法p) $R_t = 1.68$ 分; MS
m/z: 288 (M+H)⁺。

30

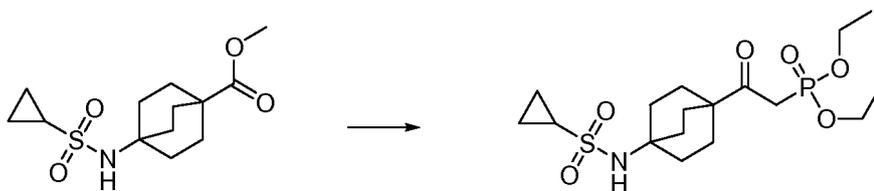
40

【0642】

ステップB: ジエチル(4-(シクロプロパンスルホンアミド)ビスクロ[2.2.2
]オクタン-1-イル)メチルホスホネート

【0643】

【化224】



【0644】

ジエチルメチルホスホネート(1.27g、8.36mmol)の溶液をTHF(20mL)に溶解し、窒素下ドライアイス-アセトン浴中で約-78℃に冷却した。次いでn-BuLi(9.77mmol、3.9mL、ヘキサン中2.5M)を約5分かけて滴下添加した。温度を約-70℃未満に維持しながら、反応混合物を約3時間撹拌した。次いで温度を約-78℃で維持しながら、メチル4-(シクロプロパンスルホンアミド)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(800mg、2.79mmol)のTHF(10mL)中溶液を加えた。溶液を約15時間撹拌し、温度を室温にゆっくり上げた。反応混合物に飽和NH₄Cl水溶液(30mL)を加え、EtOAc(3×30mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濃縮して、ジエチル(4-(シクロプロパンスルホンアミド)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)メチルホスホネート(1.30g、収率100%)を得た。粗生成物を更には精製せずに次のステップに使用した。LC/MS(表1、方法p)R_t=1.62分;MSm/z:408(M+H)⁺。

10

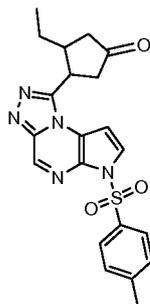
20

【0645】

調製番号25:3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタノン

【0646】

【化225】



30

【0647】

ステップA:エチル2-エチル-4-オキシシクロペンタンカルボキシレート

【0648】

【化226】



40

【0649】

丸底フラスコに、DCM(22mL)中のエチル2-エチル-4-オキシシクロペンタンカルボキシレート(1.5g、8.1mmol、実施例番号22、ステップB)を仕込んだ。フラスコに、エチレングリコール(0.91mL、16mmol)、トリエチルオルトホルメート(2.0mL、12mmol)およびp-トルエンスルホン酸1水和物(0.31g、1.6mmol)を加えた。反応混合物を室温で約24時間撹拌した。溶液を減圧下に濃縮して茶褐色油を得、これをEtOAcに溶解し、ヘプタン中0-50% E

50

t O A c の勾配で溶離するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (S i l i c y c l e 2 5 g カラム) により精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮乾燥して、エチル 2 - エチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレートを得た (1 . 6 g 、 8 3 %) : L C / M S (表 1 、 方法 c) M S m / z 2 2 9 (M + H) ⁺ ; ¹ H N M R (C D C l) 4 . 1 4 (q , 2 H) 、 3 . 9 0 (m , 4 H) 、 2 . 9 9 (q , 1 H) 、 2 . 3 2 - 2 . 2 7 (m , 1 H) 、 2 . 2 6 - 2 . 1 1 (m , 1 H) 、 2 . 0 5 - 1 . 9 9 (m , 1 H) 、 1 . 9 6 - 1 . 9 1 (m , 1 H) 、 1 . 8 3 - 1 . 7 8 (m , 1 H) 、 1 . 4 6 - 1 . 3 9 (m , 1 H) 、 1 . 3 1 - 1 . 2 4 (m , 1 H) 、 1 . 2 6 (t , 3 H) 、 0 . 9 0 (t , 3 H) 。

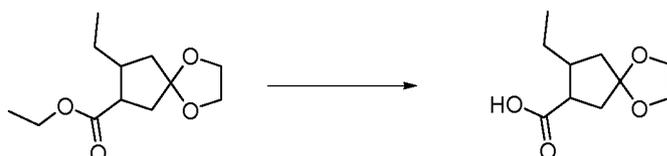
【 0 6 5 0 】

10

ステップ B : 8 - エチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボン酸

【 0 6 5 1 】

【 化 2 2 7 】



【 0 6 5 2 】

丸底フラスコに、エチル 8 - エチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボキシレート (0 . 3 2 g 、 1 . 4 m m o l) および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 4 . 0 m L 、 1 4 . 0 m m o l) を仕込んだ。溶液を室温で終夜撹拌した。溶液に D C M (3 0 m L) を加え、続いて 2 0 % クエン酸水溶液 (約 2 0 m L) を加えて p H を約 2 にした。層を分離し、水溶液を D C M (2 × 3 0 m L) および D C M / E t O A c (1 : 1 、 3 0 m L) で抽出した。合わせた抽出物を無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、8 - エチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボン酸を透明無色油として得た (0 . 2 7 g 、 9 6 %) : L C / M S (表 1 、 方法 c) R _t = 1 . 2 0 分 ; M S m / z : 2 0 1 (M + H) ⁺ 。

20

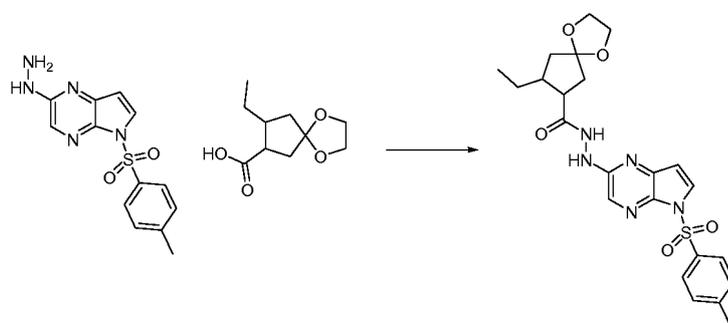
【 0 6 5 3 】

ステップ C : 8 - エチル - N ' - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボヒドラジド

30

【 0 6 5 4 】

【 化 2 2 8 】



40

【 0 6 5 5 】

5 0 m L 丸底フラスコに、2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (0 . 3 5 0 g 、 1 . 1 6 m m o l 、 実施例番号 1 、 ステップ D) 、 8 - エチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボン酸 (0 . 2 5 0 g 、 1 . 2 5 m m o l) および D C M (6 . 0 m L) を仕込んだ。反応混合物に H A T U (0 . 4 8 3 g 、 1 . 2 7 m m o l) および T E A (0 . 6 4 m L 、 4 . 6 m m o l) を加え、得られた黄色懸濁液を室温で約 3 時間撹拌した。反応溶液に D C M (2 5 m L) を加え、溶液を水およびブライン (それぞれ 2 0 m L) で洗浄した。有機層を無水 M g S O ₄ で脱水し

50

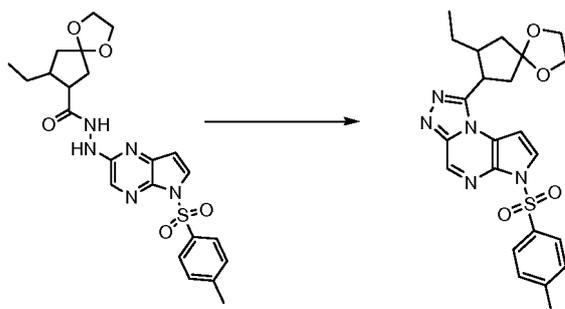
、濾過し、減圧下に濃縮して、茶褐色油を得た。粗生成物を25分かけてDCM中0-10% MeOHの勾配で溶離するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(25g Silicycleカラム)により精製した。生成物を含むフラクションを減圧下に濃縮して、8-エチル-N'-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン-7-カルボヒドラジドを発泡体として得た(0.50g、89%)：LC/MS(表1、方法c) $R_t = 1.49$ 分；MSm/z：486(M+H)⁺。

【0656】

ステップD：1-(8-エチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン

【0657】

【化229】



【0658】

丸底フラスコに、8-エチル-N'-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン-7-カルボヒドラジド(4.90g、10.1mmol)および1,4-ジオキサン(50mL)を仕込んだ。フラスコにDIEA(8.81mL、50.5mmol)を加え、続いて塩化チオニル(0.770mL、10.6mmol)を加えた。混合物を約75℃に約90分間加熱した。更に塩化チオニル(0.074mL、1.0mmol)を加え、約1時間加熱を続けた。反応物を室温に冷却し、終夜撹拌した。溶液をDCM(75mL)で希釈し、水(50mL)で洗浄した。層を分離し、有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油を得た。粗生成物をヘプタン中0-60%アセトンの勾配で、ヘプタン中60%アセトンで保持して溶離するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して物質を得、これをヘプタン中0-60%アセトンの勾配で溶離する第2のカラム(Silicycle、40gカラム)上に仕込んだ。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、1-(8-エチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンを黄褐色粉体として得た(3.0g、64%)：LC/MS(表1、方法c) $R_t = 1.44$ 分；MSm/z：468(M+H)⁺。

【0659】

ステップE：3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタノン

【0660】

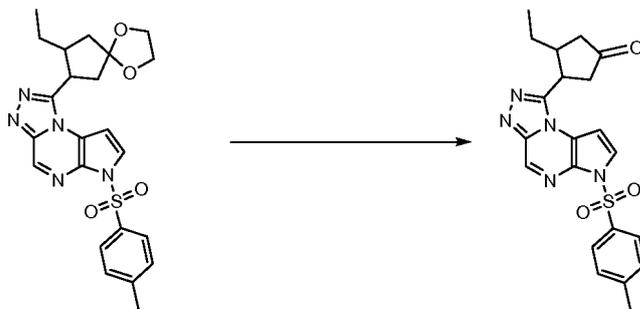
10

20

30

40

【化230】



10

【0661】

丸底フラスコに、1 - ((7 S , 8 R) - 8 - エチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - イル) - 6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン (3 . 5 6 g 、 7 . 6 1 m m o l) および T H F (2 0 m L) を仕込んだ。溶液に H C l 水溶液 (6 N 、 3 . 8 1 m L 、 2 2 . 8 m m o l) を加え、混合物を室温で約 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、D C M (7 5 m L) および水 (5 0 m L) を加えた。層を分離し、有機溶液を無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノン を茶褐色発泡体として得た (2 . 9 9 g 、 9 3 %) : L C / M S (表 1 、 方法 c) R _t = 1 . 4 0 分 ; M S m / z : 4 2 4 (M + H) ⁺。

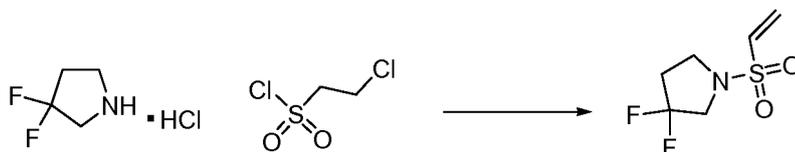
20

【0662】

調製番号 2 6 : 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - (ビニルスルホニル) ピロリジン

【0663】

【化231】



30

【0664】

3 , 3 - ジフルオロピロリジン塩酸塩 (0 . 3 g 、 2 . 1 m m o l 、 M a t r i x) および D I E A (0 . 3 7 m L 、 2 . 1 m m o l) の M e C N (5 m L) 中溶液を約 5 0 で約 3 0 分間攪拌した。反応物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。固体を M e C N (2 m L) に溶解し、2 - クロロエタンスルホニルクロリド (0 . 2 2 m L 、 2 . 1 m m o l) の E t ₂ O (3 m L) 中溶液を約 - 7 8 で加え、約 2 時間攪拌した。反応混合物に D I E A (0 . 6 m L 、 3 . 4 m m o l) を加え、約 1 時間攪拌した。反応物を周囲温度に加熱し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を D C M (5 m L) と水 (2 × 2 m L) との間で分配した。合わせた有機層を無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製の 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - (ビニルスルホニル) ピロリジン (0 . 1 1 g 、 2 7 %) を得、これを更には精製せずに使用した : L C / M S (表 1 、 方法 b) R _t = 2 . 0 4 分 ; M S m / z : 1 9 8 (M + H) ⁺。

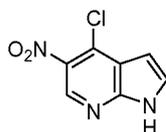
40

【0665】

調製番号 2 7 : 4 - クロロ - 5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン

【0666】

【化232】



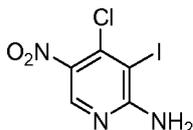
50

【0667】

ステップA：4-クロロ-3-ヨード-5-ニトロピリジン-2-アミン

【0668】

【化233】



【0669】

4-クロロ-3-ヨードピリジン-2-アミン(0.25g、0.982mmol、Boa Pharma)の濃H₂SO₄(1.95mL)中溶液を約0°Cに冷却した後、硝酸カリウム(0.21g、2.2mmol)を10分かけて少しずつ加えた。反応物を約0°Cで約4時間撹拌した。反応混合物を氷浴中水酸化アンモニウムおよび砕氷の溶液(10mL)上にピペットでゆっくり移した。水酸化アンモニウムを更に加えることにより、反応物のpHを9以上に維持した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥して、4-クロロ-3-ヨード-5-ニトロピリジン-2-アミン(0.085g、29%)を緑がかった固体として得た。LC/MS(表1、方法n)R_t=0.64分;MSm/z:298(M-H)⁻。

10

【0670】

ステップB：4-クロロ-5-ニトロ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-アミン

20

【0671】

【化234】



【0672】

4-クロロ-3-ヨード-5-ニトロピリジン-2-アミン(5.30g、17.7mmol)のTHF(90mL)中溶液に、TEA(15.0mL、108mmol)を加えた。反応混合物を3回脱気し窒素でパージした。ビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)ジクロリド(0.62g、0.88mmol、Strem)、ヨウ化銅(I)(0.17g、0.89mmol)およびトリメチルシリルアセチレン(5.4mL、39mmol)を反応混合物に加えた。混合物を3回脱気し窒素でパージした。反応物を約60°Cで約16時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。反応混合物を濾過し、THF(200mL)で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。DCM(100mL)を残渣に加え、生成した沈殿物を濾過し、集めて、4-クロロ-5-ニトロ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-アミン(0.77g)を得た。残った濾液を減圧下に濃縮し、粗製物をDCM中0-100%EtOAcの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。精製物を沈殿物0.77gと合わせて、4-クロロ-5-ニトロ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-アミン(2.22g、47%)を黄色固体として得た:LC/MS(表1、方法c)R_t=1.62分;MSm/z268(M-H)⁻。

30

40

【0673】

ステップC：4-クロロ-3-エチニル-5-ニトロピリジン-2-アミン

【0674】

【化235】



【0675】

4-クロロ-5-ニトロ-3-(トリメチルシリル)エチニルピリジン-2-アミン(1.98 g、7.34 mmol)のDMF(25 mL)中溶液に、アルミナ担持フッ化カリウム(40重量%、2.67 g、18.35 mmol)を加えた。懸濁液を周囲温度で約1時間攪拌した。活性炭(0.3 g)を加え、懸濁液をセライト(登録商標)を通して濾過し、DMF(150 mL)で洗浄した。溶媒を減圧下に除去し、粗製物をDCM中0-10% MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-3-エチニル-5-ニトロピリジン-2-アミン(1.03 g、71%)を黄色固体として得た：LC/MS(表1、方法n) $R_t = 0.59$ 分；MSm/z：196(M-H)⁻。

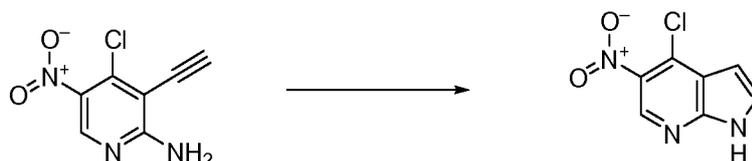
10

【0676】

ステップD：4-クロロ-5-ニトロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

【0677】

【化236】



20

【0678】

4-クロロ-3-エチニル-5-ニトロピリジン-2-アミン(0.16 g、0.81 mmol)のDMF(3 mL)中溶液に、クロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(0.02 g、0.04 mmol)およびトリス(4-フルオロフェニル)ホスフィン(0.128 g、0.405 mmol)を加えた。15分間アルゴンを吹き込むことにより反応混合物を脱気した。反応混合物を約80℃で約45分間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去し、残渣をエーテル(10 mL)中に懸濁した。沈殿物を濾取し、乾燥して、4-クロロ-5-ニトロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.132 g、83%、DMFおよそ6 mol%およびトリス(4-フルオロフェニル)ホスフィンおよそ3 mol%を含む)を茶褐色固体として得た：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 2.05$ 分；MSm/z 198(M+H)⁺。

30

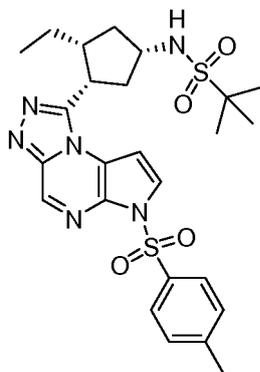
【0679】

調製番号28*：N-((1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-2-メチルプロパン-2-スルホンアミド

40

【0680】

【化237】



10

【0681】

(1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタンアミン (115 mg、0.271 mmol、調製番号BB.1*) のDCM (1.5 mL) 中溶液に、DIEA (0.071 mL、0.406 mmol) を、続いて2 - メチルプロパン - 2 - スルフィン酸クロリド (0.037 mL、0.298 mmol) を加えた。約4時間後、反応混合物をEtOAc (10 mL) および飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) で希釈した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をDCM (1.5 mL) に溶解し、m - クロロ過安息香酸の調製したての溶液 (0.271 mL、0.271 mmol、DCM中1M) を加えた。約2時間後、反応混合物をEtOAc (10 mL) および飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL) で希釈した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をEtOAcで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、N - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルホンアミド (95 mg、収率64%) を油として得た。LC/MS (表1、方法a) R_t = 2.40分; MS m/z : 545 (M+H)⁺。

20

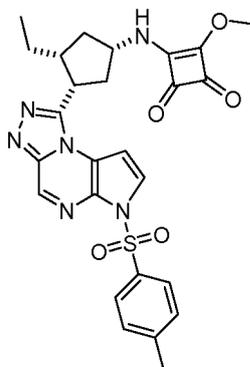
【0682】

調製番号29* : 3 - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチルアミノ) - 4 - メトキシシクロブト - 3 - エン - 1, 2 - ジオン

30

【0683】

【化238】



40

【0684】

(1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタンアミン (0.40 g、0.942 mmol、実施例番号8ステップM) のMeOH (3 mL) 中溶液に、3, 4 - ジメトキシシクロブト - 3 - エン - 1, 2 - ジオン (0.14 g、0.98 mmol) およびDIEA (0.18 mL、1.0 mmol) を加えた。反応物を室温

50

で約 16.5 時間撹拌した。次いで反応混合物からの固体を真空濾過により集め、冷 MeOH (約 4、10 mL) で洗浄し、真空乾燥器中約 60 で乾燥して、粗製の 3 - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルアミノ) - 4 - メトキシシクロブト - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン (0.36 g、73%、純度 90%) を得た：LC / MS (表 1、方法 a) $R_t = 2.13$ 分；MS m / z : 535 (M + H)⁺。

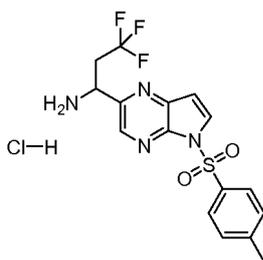
【0685】

調製番号 30 : 3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) プロパン - 1 - アミン塩酸塩

10

【0686】

【化 239】



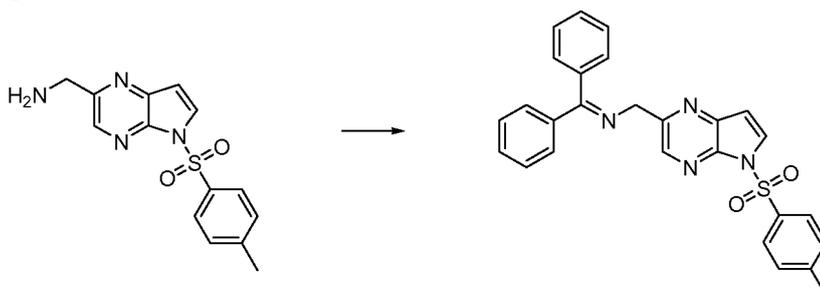
【0687】

ステップ A : N - (ジフェニルメチレン) - 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) メタンアミン

20

【0688】

【化 240】



30

【0689】

(5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) メタンアミン (2.00 g、6.61 mmol、実施例番号 5 ステップ C) の DCM (30 mL) 中溶液に、ジフェニルメタンイミン (1.16 mL、6.61 mmol) を加えた。約 2 日後、反応混合物を真空中で濃縮して、N - (ジフェニルメチレン) - 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) メタンアミン (2.75 g、89%) を発泡体として得、更には精製せずに使用した。LC / MS (表 1、方法 a) $R_t = 3.02$ 分；MS m / z : 467 (M + H)⁺。

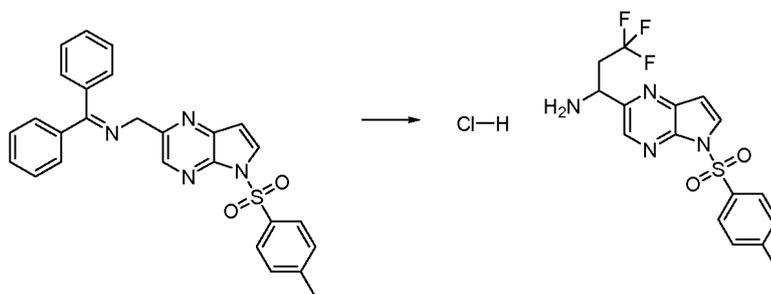
40

【0690】

ステップ B : 3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) プロパン - 1 - アミン、塩酸塩

【0691】

【化241】



【0692】

10

N-(ジフェニルメチレン)-1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン(0.722g、1.55mmol)のTHF(3mL)中溶液に、約-78でNaHMDS(THF中0.5M、1.55mL、1.55mmol)を加えた。約30分後、1,1,1-トリフルオロ-2-ヨードエタン(1.51mL、15.5mmol)を反応混合物に加えた。約4時間後、反応混合物を室温に終夜ゆっくり加温した。約15時間後、EtOAc(30mL)および飽和NaHCO₃水溶液(30mL)を加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、EtOAc/ヘプタン(20-50%)で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、粗製のアルキル化イミンを得た。イミンを酢酸イソプロピル(30mL)に溶解し、濃HCl(0.50mL)を加えた。反応混合物を回転蒸発器上で1時間回転した後、およそ10mLに部分的に濃縮した。更に酢酸イソプロピル(30mL)を加え、およそ10mLが残るまで溶媒を真空中で部分的に除去した。Et₂O(30mL)を加え、溶液を約30分間熟成した。得られた固体を濾取し、真空中で乾燥して、3,3,3-トリフルオロ-1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)プロパン-1-アミン塩酸塩(0.150g、23%)を無色固体として得た。LC/MS(表1、方法a)R_t=1.88分;MSm/z385(M+H)⁺。

20

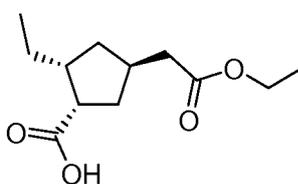
【0693】

調製番号31:(1S,2R,4R)-4-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-2-エチルシクロペンタンカルボン酸

【0694】

30

【化242】



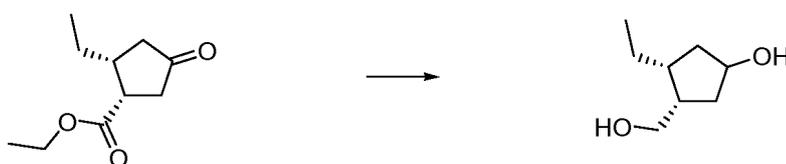
【0695】

ステップA:(3R,4S)-3-エチル-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンタノール

【0696】

40

【化243】



【0697】

(1S,2R)-エチル2-エチル-4-オキソシクロペンタンカルボキシレート(5g、27.1mmol、実施例番号22ステップB)のTHF(100mL)中溶液に、約-78でLAH(THF中2M、54.3mL、109mmol)を加えた。約1時

50

間後、反応混合物を室温にゆっくり加温した。約4時間後、水(4.8 mL)を、続いてNaOH水溶液(15重量/容量%、4.8 mL)を、続いて水(9.6 mL)を反応混合物に加えた。約15時間後、無水Na₂SO₄を加え、スラリー液を濾過し、真空中で濃縮して、粗製の(3R, 4S)-3-エチル-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンタノール(3.9 g、100%)を油として得、これを更には精製せずに使用した。LC/MS(表1、方法a)R_t = 2.40分; MS m/z: 145 (M+H)⁺。

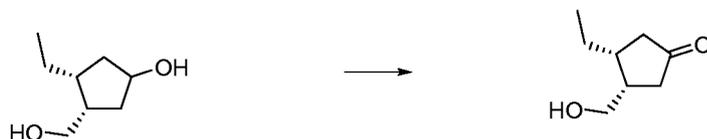
【0698】

ステップB: (3R, 4S)-3-エチル-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンタノン

【0699】

10

【化244】



【0700】

(3R, 4S)-3-エチル-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンタノール(4.00 g、27.7 mmol)のMeCN(70 mL)および水(30.0 mL)中溶液に、臭素酸カリウム(1.487 mL、29.1 mmol)およびCAN(0.760 g、1.387 mmol)を加えた。反応混合物を約80℃に加熱した。約2時間後、反応混合物を室温に冷却し、Et₂O(100 mL)を加えた。有機層を分離し、ブライン(30 mL)で洗浄し、真空中で濃縮し、EtOAc/ヘプタン(20-60%)で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、(3R, 4S)-3-エチル-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンタノン(2.4 g、61%)を油として得た。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 3.79(dd, J = 10.5, 5.3 Hz、1H)、3.70(dd, J = 10.5, 6.5 Hz、1H)、2.55-2.44(m, 1H)、2.41-2.25(m, 4H)、2.15-2.05(m, 1H)、1.55-1.65(m, 2H)、1.43-1.30(m, 1H)、0.97(t, J = 7.3 Hz、3H)。

20

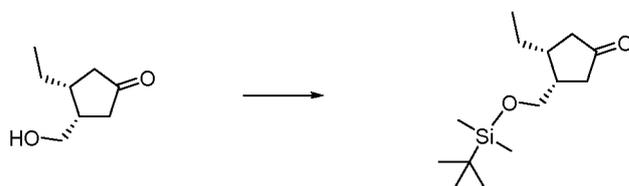
【0701】

30

ステップC: (3S, 4R)-3-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-4-エチルシクロペンタノン

【0702】

【化245】



40

【0703】

(3R, 4S)-3-エチル-4-(ヒドロキシメチル)シクロペンタノン(2.60 g、18.3 mmol)のDMF(30 mL)中溶液に、イミダゾール(1.87 g、27.4 mmol)を、続いてtert-ブチルクロロジメチルシラン(3.03 g、20.1 mmol)を加えた。約4時間後、ヘプタン(50 mL)を加えた。ヘプタン層を除去し、ブラインで洗浄した。ブライン層をDMF層と合わせ、EtOAc/ヘプタン(1:1、30 mL)で抽出した。ヘプタンおよびEtOAc層を合わせ、真空中で濃縮し、EtOAc/ヘプタン(0-30%)で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、(3S, 4R)-3-((tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル)-4-エチルシクロペンタノン(3.5 g、75%)を無色油として得た。¹H N

50

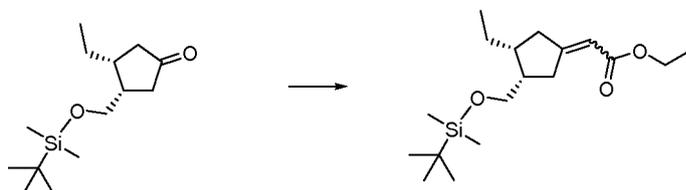
MR (400 MHz, CDCl₃) 3.77 (dd, J = 10.5, 4.3 Hz, 1H)、3.64 (dd, J = 10.5, 4.0 Hz, 1H)、2.40 - 2.20 (m, 5H)、2.18 - 2.02 (m, 1H)、1.65 - 1.55 (m, 1H)、1.52 - 1.37 (m, 1H)、0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H)、0.87 (s, 9H)、0.43 (s, 3H)、0.03 (s, 3H)。

【0704】

ステップD：エチル 2 - ((3S, 4R) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ)メチル) - 4 - エチルシクロペンチリデン)アセテート

【0705】

【化246】



10

【0706】

NaH (鉱油中60%分散液、0.608 g、15.2 mmol)のTHF (50 mL)中スラリー液に、エチル 2 - (ジエトキシホスホリル)アセテート (3.25 mL、16.2 mmol)を加えた。約30分後、(3S, 4R) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ)メチル) - 4 - エチルシクロペンタノン (2.6 g、10.14 mmol)を仕込んだフラスコに、ホスホネート溶液を加えた。約20時間後、EtOAc (20 mL)および飽和NH₄Cl水溶液 (20 mL)を加えた。有機層を真空中で濃縮除去し、EtOAc / ヘプタン (20 - 60%)で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、エチル 2 - ((3S, 4R) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ)メチル) - 4 - エチルシクロペンチリデン)アセテート (3.3 g、100%)を油として得た。LC / MS (表1、方法a) R_t = 3.91、3.96分; MS m/z : 327 (M + H)⁺。

20

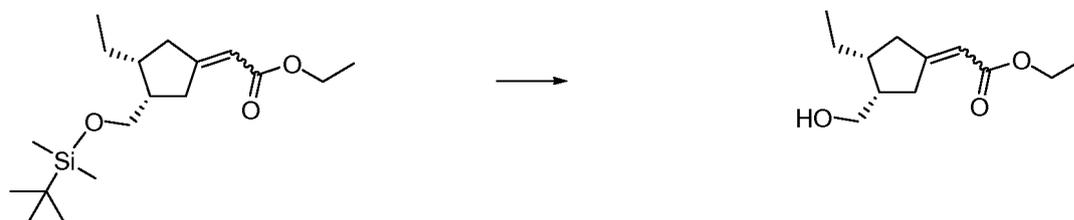
【0707】

ステップE：エチル 2 - ((3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル)シクロペンチリデン)アセテート

30

【0708】

【化247】



40

【0709】

エチル 2 - ((3S, 4R) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリルオキシ)メチル) - 4 - エチルシクロペンチリデン)アセテート (1.00 g、3.06 mmol)のTHF (20 mL)中溶液に、TBAF (THF中1M、4.59 mL、4.59 mmol)を加えた。6時間後、EtOAcおよび水を加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、EtOAc / ヘプタンで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、エチル 2 - ((3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル)シクロペンチリデン)アセテート (0.620 g、95%)を油として得た。LC / MS (表1、方法a) R_t = 1.96、2.08分; MS m/z : 213 (M + H)⁺。

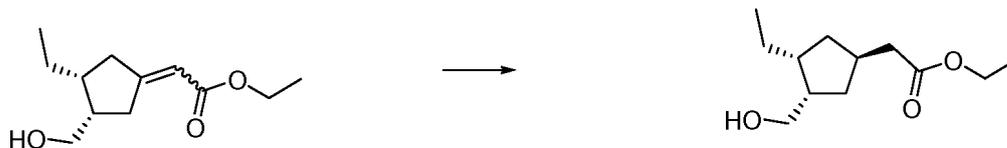
【0710】

50

ステップF：エチル 2 - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) アセテート

【 0 7 1 1 】

【 化 2 4 8 】



【 0 7 1 2 】

エチル 2 - ((3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチリデン) アセテート (0 . 1 6 0 g 、 0 . 7 5 4 m m o l) の D C M (3 m L) 中溶液に、クラブトリー触媒 (0 . 0 3 0 g 、 0 . 0 3 8 m m o l) を加えた。反応混合物を水素で約 5 分間パージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。約 2 4 時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、E t O A c / ヘプタン (3 0 - 8 0 %) で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、エチル 2 - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) アセテート (0 . 1 4 0 g 、 8 7 %) を油として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 4 . 1 2 (q , J = 7 . 1 H z 、 2 H) 、 3 . 7 1 - 3 . 6 4 (d d , J = 1 0 . 5 , 8 . 0 H z 、 1 H) 、 3 . 4 7 (d d , J = 1 0 . 5 , 8 . 0 H z 、 1 H) 、 2 . 5 5 - 2 . 4 1 (m , 1 H) 、 2 . 3 2 (d , J = 6 . 7 H z 、 2 H) 、 2 . 0 2 - 1 . 8 9 (m , 1 H) 、 1 . 8 8 - 1 . 7 6 (m , 1 H) 、 1 . 7 0 - 1 . 6 0 (m , 1 H) 、 1 . 4 8 - 1 . 3 3 (m , 4 H) 、 1 . 2 6 (t , J = 7 . 1 H z 、 3 H) 、 1 . 2 2 - 1 . 0 7 (m , 1 H) 、 0 . 9 0 (t , J = 7 . 4 H z 、 3 H) 。

10

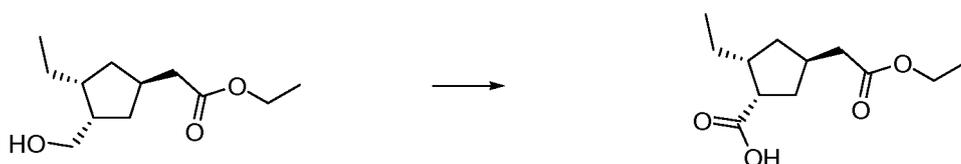
20

【 0 7 1 3 】

ステップG：(1 S , 2 R , 4 R) - 4 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 2 - エチルシクロペンタンカルボン酸

【 0 7 1 4 】

【 化 2 4 9 】



30

【 0 7 1 5 】

エチル 2 - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロペンチル) アセテート (0 . 1 4 0 g 、 0 . 6 5 3 m m o l) の M e C N (2 m L) 、 水 (4 m L) および E t O A c (2 m L) 中溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (0 . 3 4 9 g 、 1 . 6 3 3 m m o l) を、続いて塩化ルテニウム (I I I) 水和物 (0 . 0 0 1 5 g 、 0 . 0 0 6 5 m m o l) を加えた。約 2 時間後、反応混合物を E t O A c (2 0 m L) および水 (1 0 m L) で希釈した。有機層を分離し、NaOH水溶液 (1 N 、 1 0 m L) で抽出した。水層の pH を濃 HCl で約 1 に調節し、E t O A c (2 0 m L) で抽出した。有機層を無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、(1 S , 2 R , 4 R) - 4 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 2 - エチルシクロペンタンカルボン酸 (0 . 1 5 0 g 、 1 0 1 %) を油として得、これを更には精製せずに使用した。¹H NMR (6 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 1 0 . 6 8 (b s , 1 H) 、 4 . 1 3 (q , J = 7 . 1 H z 、 2 H) 、 2 . 9 9 - 2 . 9 5 (m , 1 H) 、 2 . 7 6 - 2 . 6 4 (m , 1 H) 、 2 . 3 1 (d , J = 7 . 6 H z 、 2 H) 、 2 . 2 4 (d d d , J = 1 3 . 5 , 8 . 7 , 4 . 8 H z 、 1 H) 、 2 . 1 8 - 2 . 1 1 (m , 1 H) 、 1 . 8 1 (d t , J = 1 3 . 0 , 8 . 4 H z 、 1 H) 、 1 . 5 5 - 1 . 4 5 (m , 3 H) 、 1 . 3 1 - 1 . 2 7 (m , 1 H) 、 1

40

50

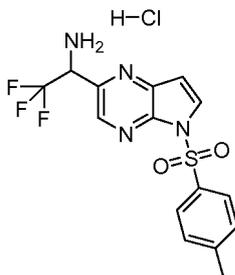
. 25 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), (t, J = 7.4 Hz, 3 H)。

【0716】

調製番号32: 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) エタンアミン、塩酸塩

【0717】

【化250】



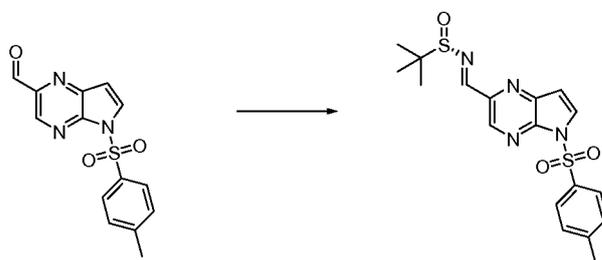
10

【0718】

ステップA: (S, E) - 2 - メチル - N - ((5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) メチレン) プロパン - 2 - スルフィンアミド

【0719】

【化251】



20

【0720】

5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - カルバルデヒド (8.66 g、28.7 mmol、調製番号12ステップB) および (S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4.18 g、34.5 mmol) の DCM (20 mL) 中溶液に、粉末の無水硫酸銅 (II) (13.8 g、86 mmol) を周囲温度で加えた。約 20 時間後、反応混合物を濾過し、部分的に真空中で濃縮した。ヘプタンを溶液に加え、得られた固体を濾取し、真空中で乾燥して、(S, E) - 2 - メチル - N - ((5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) メチレン) プロパン - 2 - スルフィンアミド (11.5 g、99%) を固体として得た。LC/MS (表1、方法a) $R_t = 2.50$ 分; MS m/z: 405 (M+H)⁺。

30

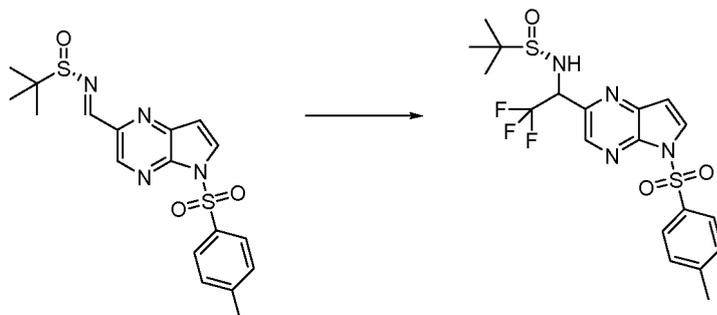
【0721】

ステップB: (S) - 2 - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド

40

【0722】

【化 2 5 2】



10

【 0 7 2 3】

4 モレキュラーシーブ (5 g) およびテトラメチル - アンモニウムフルオリド (0.553 g、5.93 mmol) を仕込んだ乾燥フラスコに、THF (20 mL) を加えた。反応混合物を約 30 分間攪拌し、その後これを約 -78 に冷却し、(S, E) - 2 - メチル - N - ((5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) メチレン) プロパン - 2 - スルフィンアミド (1.20 g、2.97 mmol) の THF (10 mL) 中溶液を加えた。約 15 分後、トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (0.877 mL、5.93 mmol) を反応混合物に加えた。混合物を -35 から -45 に加温した。約 3 時間後、反応混合物を -78 に冷却し、NH₄Cl 水溶液を加えた。反応混合物を室温に加温した。EtOAc (30 mL) およびブライン (30 mL) を加えた。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、粗製の (S) - 2 - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド (1.4 g、99%) を発泡性スルホンアミドとして得、これを更には精製せずに使用した。LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 2.49 分; MS m/z 475 (M + H)⁺。

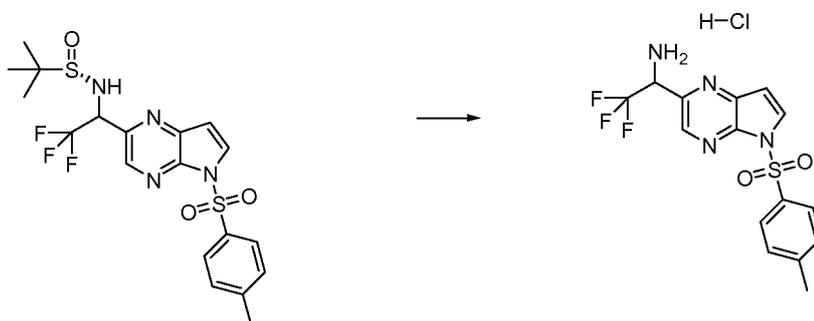
20

【 0 7 2 4】

ステップ C : 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) エタンアミン塩酸塩

【 0 7 2 5】

【化 2 5 3】



30

【 0 7 2 6】

(S) - 2 - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) エチル) プロパン - 2 - スルフィンアミド (1.40 g、2.95 mmol) の MeOH (20 mL) 中溶液に、HCl (1, 4 - ジオキサン中 4 N、7.38 mL、29.5 mmol) を加えた。約 2 時間後、反応混合物を真空中で部分的に濃縮し、固体が形成され始めるまで Et₂O で希釈した。約 30 分後、得られた固体を濾取し、真空中で乾燥して、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) エタンアミン塩酸塩 (0.840 g、70%) を固体として得た。LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 2.16 分; MS m/z 371 (M + H)⁺。

40

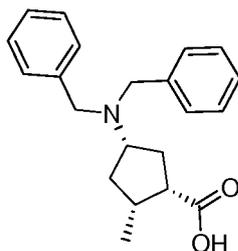
【 0 7 2 7】

50

調製番号 33 : (1S, 2R, 4S) - 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロ
 ペンタンカルボン酸

【0728】

【化254】



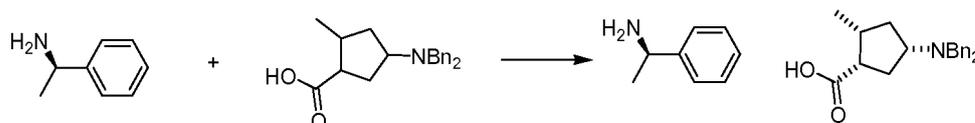
10

【0729】

ステップ A : (1S, 2R, 4S) - 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロ
 ペンタンカルボキシレート (R) - 1 - フェニルエタンアミン

【0730】

【化255】



20

【0731】

4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボン酸 (1240 g、14
 99 mmol、実施例番号 24 ステップ H およびジベンジルアミンを用いての X ならびに
 TT を用いて調製した) の THF (8.0 L) 中溶液に、(R) - (+) - 1 - フェニル
 エチルアミン (0.193 L、1499 mmol) を加えた。混合物を還流状態に加温し
 て固体を溶解し、次いで周囲温度に冷却した。約 15 時間後、反応混合物を濾過し、TH
 F (800 mL) で洗浄し、真空乾燥器中で乾燥して、(1S, 2R, 4S) - 4 - (ジ
 ベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボキシレート (R) - 1 - フェニルエ
 タンアミン (565 g、85%、97.5% ee) を得た：LC/MS (表 2、方法 70
) $R_t = 8.49$ 分。母液を濃縮した。残渣を THF (1 L) に溶解し、加熱して固体を
 溶解し、周囲温度に冷却した。約 15 時間後、反応混合物を濾過し、THF (800 mL
) で洗浄し、真空乾燥器中で乾燥して、更に (1S, 2R, 4S) - 4 - (ジベンジルア
 ミン) - 2 - メチルシクロペンタンカルボキシレート (R) - 1 - フェニルエタンアミン
 (78.5 g、12%、95.2% ee) を得た：HPLC (表 2、方法 70) $R_t = 8$
 .57 分

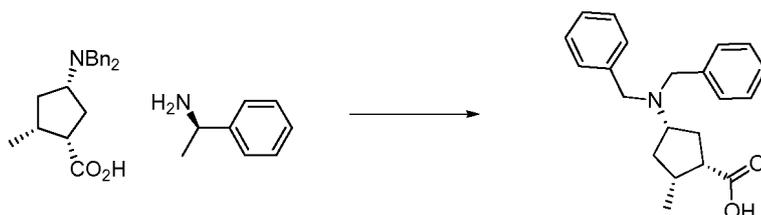
30

【0732】

ステップ B : (1S, 2R, 4S) - 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロ
 ペンタンカルボン酸

【0733】

【化256】



40

【0734】

リン酸 (11.40 mL、196 mmol) を、水 (500 mL) を含むフラスコに加
 えた。溶液を約 5 分間攪拌した。(1S, 2R, 4S) - 4 - (ジベンジルアミノ) - 2
 - メチルシクロペンタンカルボキシレート (R) - 1 - フェニルエタンアミン (83 g、

50

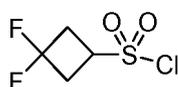
187 mmol) を溶液に少量ずつ加えた。MTBE (500 mL) を加え、内容物を良くかき混ぜて固体を溶解した。相を静置し、分離した。水層をMTBE (150 mL) で逆抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、(1S, 2R, 4S) - 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボン酸 (60 g、99%) を油として得た：HPLC (表1、方法x) $R_t = 4.57$ 分

【0735】

調製番号34：3, 3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - スルホニルクロリド

【0736】

【化257】



10

【0737】

ステップA：3 - ブロモ - 1, 1 - ジフルオロシクロブタン

【0738】

【化258】



20

【0739】

激しく攪拌した3 - ブロモシクロブタノン (18.0 g、121 mmol、J. Am. Chem. Soc.、1971年、93巻、2481頁に記載されている通りに調製した) のDCM (375 mL) 中溶液に、約0 で滴下漏斗を用い約1時間かけてDAST (36.9 mL、279 mmol) を滴下添加した。反応混合物を約0 で約2時間、周囲温度で約14時間攪拌を続けた。反応物を氷/アセトン浴中で約-5 に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液 (400 mL) を滴下漏斗を用いて滴下添加した。2層を約1時間激しく攪拌した。層を分配し、水層をDCM (4 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧 (最大180 mmHg、30 水浴) 下に除去して、3 - ブロモ - 1, 1 - ジフルオロシクロブタン (15.3 g、59%) を生成物として薄茶褐色油として得た：¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 4.28 - 4.14 (m, 1H)、3.35 - 3.16 (m, 2H)、3.06 - 2.87 (m, 2H)。

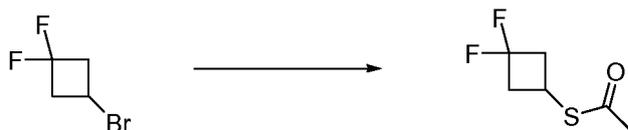
30

【0740】

ステップB：S - 3, 3 - ジフルオロシクロブチルエタンチオエート

【0741】

【化259】



40

【0742】

3 - ブロモ - 1, 1 - ジフルオロシクロブタン (13.8 g、64.7 mmol) のDMF (24.6 mL) 中溶液に、チオ酢酸カリウム (22.2 g、194 mmol) を加えた。溶液を約45 で約16時間加熱した。水 (20 mL) およびEt₂O (50 mL) を加えた。層を分配し、水層をEt₂O (7 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧 (最大60 mmHg、30 水浴) 下に除去して、粗製のS - 3, 3 - ジフルオロシクロブチルエタンチオエート (13.09 g、78%) を油として得た：¹H NMR (400 MHz、d₆-DMSO) 3.8

50

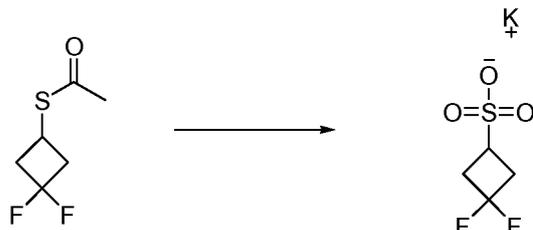
4 - 3 . 6 9 (m , 1 H)、 3 . 1 4 (d d d , J = 1 3 . 0 , 7 . 5 , 3 . 9 H z、 2 H)、 2 . 6 6 - 2 . 5 5 (m , 2 H)、 2 . 3 3 (s , 3 H)。

【 0 7 4 3 】

ステップ C : カリウム 3 , 3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - スルホネート

【 0 7 4 4 】

【 化 2 6 0 】



10

【 0 7 4 5 】

粗製の S - 3 , 3 - ジフルオロシクロブチルエタノール (1 3 . 0 g、 3 9 . 1 mmol) の酢酸 (1 0 0 mL) 中溶液に、 H_2O_2 (2 4 . 0 mL、 2 3 5 mmol、水中 3 0 %) を加えた。約 4 時間後、発熱が見られ、これは反応混合物を還流状態にするのに十分な熱が発生した。約 2 0 時間後、反応混合物をトルエン (5 0 0 mL) で希釈し、真空中で部分的に濃縮した。このプロセスを繰り返した (5 回)。溶液を EtOH (約 5 0 0 mL) で希釈し、KOH (4 . 4 g、 7 8 mmol) を反応混合物に加えた。沈殿物を濾取し、廃棄した。更に KOH (4 . 4 g、 7 8 mmol) を濾液に加え、沈殿物を濾取した。溶液を真空中で部分的に濃縮した。溶液を EtOH (およそ 5 0 0 mL) で希釈し、再度 (3 回) 部分的に濃縮した。沈殿物を濾取した。最後の 2 つの集めた固体を真空中で乾燥し、合わせて、カリウム 3 , 3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - スルホネート (3 . 5 g、 4 2 . 6 %) を得た。更に KOH (4 . 3 9 g、 7 8 mmol) および溶液を真空中で部分的に濃縮した。溶液を EtOH (およそ 5 0 0 mL) で希釈し、再度 (3 回) 濃縮した。得られた固体を濾取して、カリウム 3 , 3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - スルホネート (1 . 6 g、 1 9 %) を得た： 1H NMR (4 0 0 MHz、 d_6 -DMF) 3 . 0 1 (d d d , J = 1 3 . 5 , 6 . 3 , 2 . 5 H z、 1 H)、 2 . 7 2 - 2 . 5 9 (m , 4 H)。

20

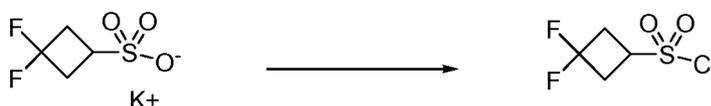
30

【 0 7 4 6 】

ステップ D : 3 , 3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - スルホニルクロリド

【 0 7 4 7 】

【 化 2 6 1 】



【 0 7 4 8 】

カリウム 3 , 3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - スルホネート (0 . 2 5 0 g、 1 . 1 8 9 mmol) の塩化チオニル (2 . 6 0 mL、 3 5 . 7 mmol) 中懸濁液に、DMF (3 滴) を加えた。反応物を約 6 0 分に約 2 1 時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を更には処理または精製せずに次の反応に使用して、粗製の 3 , 3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - スルホニルクロリド (0 . 2 2 7 g、 1 0 0 %) を生成物として得た。 1H NMR (4 0 0 MHz、 $CDCl_3$) 4 . 3 3 - 4 . 1 7 (m , 1 H)、 3 . 2 8 (d d , J = 1 1 . 1 , 7 . 6 H z、 2 H)、 3 . 2 1 - 3 . 0 5 (m , 2 H)。

40

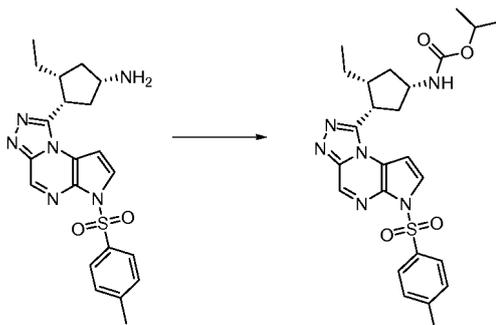
【 0 7 4 9 】

調製番号 3 5 : イソプロピル (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルカルバメート

50

【 0 7 5 0 】

【 化 2 6 2 】



10

【 0 7 5 1 】

(1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタンアミン (0.080 g、0.19 mmol、調製番号 BB.1*) の THF (2 mL) 中溶液に、TEA (0.079 mL、0.565 mmol) を加え、溶液を周囲温度で約 10 分間攪拌した。反応物に、クロロギ酸イソプロピル (トルエン中 1 M、0.18 mL、0.18 mmol) を加え、反応混合物を約 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、DCM (5 mL) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 mL) を加えた。層を分離し、有機層をブライン (2 mL) で洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製のイソプロピル (1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチルカルバメート (0.080 g、60%) を得、これを更には精製せずに使用した：LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 2.33 分；MS m/z : 511 (M+H)⁺。

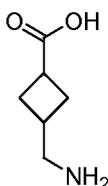
20

【 0 7 5 2 】

調製番号 36 : 3 - (アミノメチル)シクロブタンカルボン酸

【 0 7 5 3 】

【 化 2 6 3 】



30

【 0 7 5 4 】

炭素担持 10% パラジウム (0.20 g、0.19 mmol) を仕込んだフラスコに、ベンジル 3 - (アジドメチル)シクロブタンカルボキシレート (2.00 g、8.15 mmol、ベンジル 3 - (ヒドロキシメチル)シクロブタンカルボキシレート (Parkway Scientific) から IIII、アジ化ナトリウムを用いての JJJJ を用いて調製した) の MeOH (100 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を水素でパージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。反応混合物を周囲温度で約 4 時間攪拌し、次いでセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、MeOH で洗浄し、真空中で濃縮して、粗製の 3 - (アミノメチル)シクロブタンカルボン酸 (1.08 g、100%) を得、これを更には精製せずに使用した：LC/MS (表 1、方法 r) R_t = 2.41 分 (ELSD)；MS m/z : 130 (M+H)⁺。

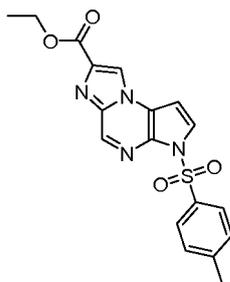
40

【 0 7 5 5 】

調製番号 37 : エチル 3 - トシル - 3H - イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン - 7 - カルボキシレート

【 0 7 5 6 】

【化 2 6 4】



【0757】

10

3 - プロモ - 2 - オキソ - プロピオン酸エチルエステル (0.090 mL、0.72 mmol) を、窒素下 5 - トシル - 5H - ピロロ [3, 2 - b] ピラジン - 2 - アミン (0.180 g、0.624 mmol、実施例番号 3 ステップ E および HCl から E を用いて調製した) と 1, 4 - ジオキサン (3.5 mL) との混合物に加えた。約 3 日後、揮発物を減圧下に除去した。残渣を Et₂O (5 mL) 中でスラリーにし、次いで濾過して、黄褐色粉体を得た。固体を窒素下 MeCN (3.50 mL) 中でスラリーにした。PFPA (0.40 mL、2.1 mmol) を加えた。約 30 分後、揮発物を減圧下に除去した。残渣を DCM (20 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 / 水 (2 : 1、20 mL) で洗浄した。水層を DCM (20 mL) で抽出した。合わせた有機物を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を 20 - 100% EtOAc / ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル 3 - トシル - 3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 7 - カルボキシレート (0.181 g、75%) を得た：LC / MS (表 1、方法 n) R_t = 0.70 分；MS m / z : 385 (M + H)⁺。

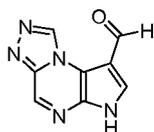
20

【0758】

調製番号 38 : 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 8 - カルバルデヒド

【0759】

【化 2 6 5】



30

【0760】

水 (1.0 mL) を、6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン (0.200 g、1.26 mmol、調製番号 BBBB B . 1 および NaOH から D を用いて調製した) とヘキサメチレンテトラミン (0.264 g、1.89 mmol) との混合物に加えた。酢酸 (0.5 mL) を加えた。反応容器を密封し、混合物を約 100 に加温した。約 8 時間後、溶液を周囲温度に冷却した。約 13 時間攪拌した後、混合物を約 0 に冷却した。得られた混合物を水 (1 mL) で希釈し、次いで濾過し、水で濯いだ。固体を乾燥して、6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 8 - カルバルデヒド (0.041 g、18%) を得た：LC / MS (表 1、方法 n) R_t = 0.23 分；MS m / z 188 (M + H)⁺。

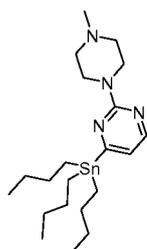
40

【0761】

調製番号 39 : 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - (トリブチルスタニル) ピリミジン

【0762】

【化266】



【0763】

1-メチルピペラジン(0.160 mL、1.44 mmol)を、窒素下2-(メチルスルホニル)-4-(トリブチルスタニル)ピリミジン(0.250 g、0.481 mmol、Majeed、A. J.ら、Tetrahedron 1989年、45巻、993-1006頁に記載されている通りに合成した)および1,4-ジオキサンの(1.0 mL)の溶液に加えた。約2時間後、溶液を約50 に加温した。約30分後、溶液を約80 に加温した。約30分後、還流冷却器を装着し、溶液を約100 に加温した。約16時間後、茶褐色溶液を周囲温度に冷却した。水(5 mL)を加えた。混合物をEtOAc(2×5 mL)で抽出した。合わせた有機物を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を2-10% MeOH / DCMの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィにより精製して、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-(トリブチルスタニル)ピリミジン(0.127 g、56%)を得た：¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.07(d, J = 4.6 Hz、1H)、6.63(d, J = 4.6 Hz、1H)、3.98-3.82(m, 4H)、2.63-2.48(m, 4H)、2.40(s, 3H)、1.70-1.43(m, 6H)、1.42-1.20(m, 6H)、1.18-0.97(m, 6H)、0.88(t, J = 7.3 Hz、9H)。

10

20

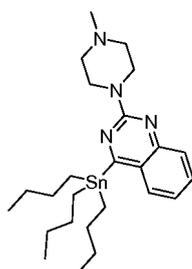
【0764】

調製番号40：2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-(トリブチルスタニル)キナゾリン

【0765】

【化267】

30



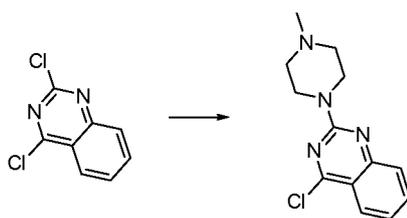
【0766】

ステップA：4-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン

【0767】

【化268】

40



【0768】

2,4-ジクロロキナゾリン(2.00 g、10.1 mmol、Prasad、M.ら、Org. Process Res. Dev. 2004年、8巻、330-340頁に記

50

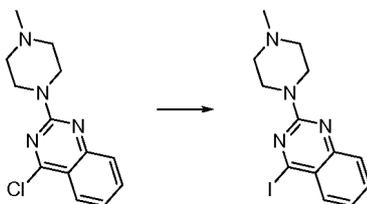
載されている通りに調製した)を1,4-ジオキサソラン(20.0 mL)中でスラリーにした。1,4-ジメチルピペラジン(1.44 mL、10.6 mmol)を加えた。混合物をCEMマイクロ波中約150℃で約5分間加熱した。物質を飽和NaHCO₃水溶液/水(1:1、150 mL)に注ぎ入れた。混合物をEtOAc(5×100 mL)で抽出した。シリカゲル20gを合わせた有機物に加え、揮発物を減圧下に除去した。得られた固体を2-10%MeOH/DCMの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン(1.36 g、52%)を得た:LC/MS(表1、方法n)R_t=0.51分;MSm/z263(M+H)⁺。

【0769】

ステップB:4-ヨード-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン

【0770】

【化269】



10

【0771】

ヨウ化水素(55%水溶液、4.00 mL、29.3 mmol)を、周囲温度の水浴中で冷却しながら、空気下4-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン(1.36 g、5.18 mmol)にゆっくり加えた。約5分後、浴を除去し、反応容器をアルミホイルで包み、混合物を周囲温度で約5時間攪拌した。DCM(4.0 mL)を加え、混合物を約39時間攪拌した。ヨウ化水素(55%水溶液、8.0 mL、110 mmol)を加え、混合物を約71時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液(200 mL)およびEtOAc(200 mL)にゆっくり加えた。クエンチ完了後、層を分離した。有機物を飽和NaHCO₃水溶液/水(1:1、200 mL)で洗浄した。有機物を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を2-5%MeOH/DCMの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、4-ヨード-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリンの4-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリンに対する3:1混合物(1.18 g、69%)として得た。4-ヨード-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン:LC/MS(表1、方法n)R_t=0.55分;MSm/z355(M+H)⁺。

20

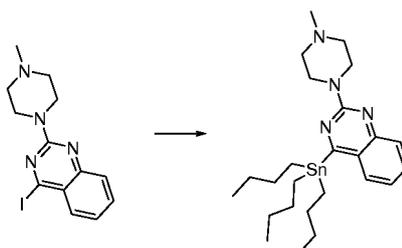
30

【0772】

ステップC:2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-(トリブチルスタンニル)キナゾリン

【0773】

【化270】



40

【0774】

ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)アセテート(0.063 g、0.085 mmol)を、窒素下4-ヨード-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン:4-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリンの3:1混合

50

物 (0.300 g) に加えた。ビス(トリブチルスズ) (0.855 mL、1.69 mmol) を加えた。TBAF (THF 中 1.0 M 溶液、2.54 mL、2.54 mmol) を加えた。混合物を窒素で約 20 分間パージし、次いで窒素下周囲温度で約 7 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 / 水 (1 : 1、20 mL) および EtOAc (50 mL) を加えた。混合物を注射器フィルターを通して濾過し、層を分離し、有機物を水 (2 × 10 mL) で洗浄した。有機物を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を 5 - 10 % MeOH / DCM の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、粘稠性茶褐色固体を得た。物質を EtOAc (10 mL) に溶解し、水 (2 × 5 mL) で洗浄した。有機物を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - (トリブチルスタンニル) キナゾリン : 4 - クロロ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) キナゾリンの 1 : 1 混合物 (0.058 g、17%) を得た。2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - (トリブチルスタンニル) キナゾリン : ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.69 - 7.64 (m, 1H)、7.61 - 7.57 (m, 1H)、7.49 - 7.44 (m, 1H)、7.31 - 7.26 (m, 1H)、3.95 - 3.83 (m, 4H)、2.44 - 2.35 (m, 4H)、2.22 (s, 3H)、1.66 - 1.48 (m, 6H)、1.37 - 1.18 (m, 12H)、0.82 (t, J = 7.3 Hz、9H)。

10

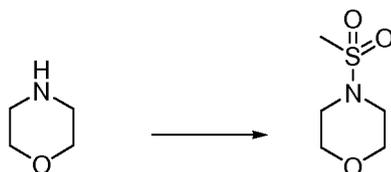
【0775】

調製番号 41 : 4 - (メチルスルホニル) モルホリン

【0776】

20

【化271】



【0777】

モルホリン (2.00 mL、22.96 mmol) の DCM (40 mL) 中溶液に、約 -20 で TEA (3.20 mL、22.96 mmol) を加え、次いでメタンサルホニルクロリド (2.68 mL、34.4 mmol) を約 -20 で滴下添加した。反応混合物を約 -20 で約 2 時間攪拌し、次いで室温に加温した。混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) および DCM (3 × 50 mL) で分配した。合わせた有機層を濃縮し、0 - 100 % EtOAc / ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、4 - (メチルスルホニル) モルホリン (3.95 g、100%) を白色固体として得た : ¹H NMR (DMSO - d₆) 3.70 - 3.60 (m, 4H)、3.12 - 3.04 (m, 4H)、2.89 (s, 3H)。

30

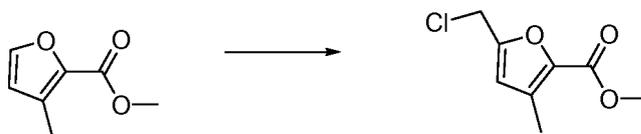
【0778】

調製番号 42 : メチル 5 - (クロロメチル) - 3 - メチルフラン - 2 - カルボキシレート

【0779】

40

【化272】



【0780】

メチル 3 - メチルフラン - 2 - カルボキシレート (8.00 g、57.1 mmol) の DCM (285 mL) 中溶液に、塩化亜鉛 (2.14 g、15.7 mmol) およびパラホルムアルデヒド (2.2 mL、82 mmol) を加えた。溶液を約 35 に加温した。HCl ガスを反応混合物に約 20 分間吹き込んだ。混合物を水 (50 mL) および DCM

50

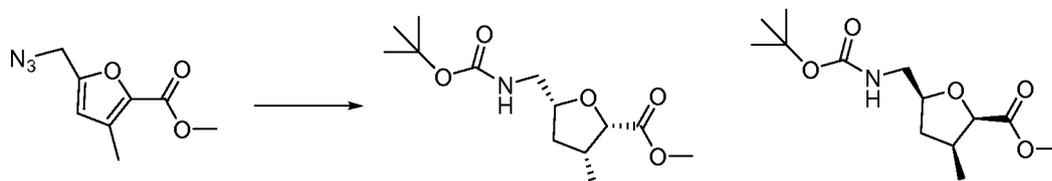
(3 × 30 mL) で分配した。合わせた有機層を濃縮し、0 - 50% EtOAc / ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル 5 - (クロロメチル) - 3 - メチルフラン - 2 - カルボキシレート (8.24 g, 77%) を白色固体として得た：LC / MS (表 1、方法 n) $R_t = 0.69$ 分；MS m / z : 189 (M + H)⁺。

【0781】

調製番号 43 : cis - メチル 5 - ((t - ブトキシカルボニルアミノ) メチル) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボキシレート

【0782】

【化 273】



10

【0783】

メチル 5 - (アジドメチル) - 3 - メチルフラン - 2 - カルボキシレート (3.10 g、15.88 mmol, 調製番号 42 およびアジ化ナトリウムから一般的手順 J J J J を用いて調製した) の MeOH (50 mL) 中溶液を、50 mL 圧力瓶中で 5% Rh / C (0.31 g、3.01 mmol) およびジ - tert - ブチルジカルボネート (4.16 g、19.06 mmol) の懸濁液に加えた。反応混合物を 40 psi の水素下約 50 で約 3.5 日間攪拌した。混合物をナイロン製膜を通して濾過した。有機溶媒を減圧下に濃縮して、cis - メチル 5 - ((t - ブトキシカルボニルアミノ) メチル) - 3 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボキシレート (4.19 g、81%) を茶褐色油として得た：¹H NMR (CDCl₃) 5.70 (s, 1H)、4.43 - 4.46 (d, 1H)、4.28 - 4.12 (m, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.50 - 3.30 (m, 2H)、2.75 - 2.55 (m, 1H)、1.95 - 2.05 (m, 1H)、1.65 - 1.48 (m, 1H)、1.45 (s, 9H)、1.03 - 0.97 (d, 3H)。

20

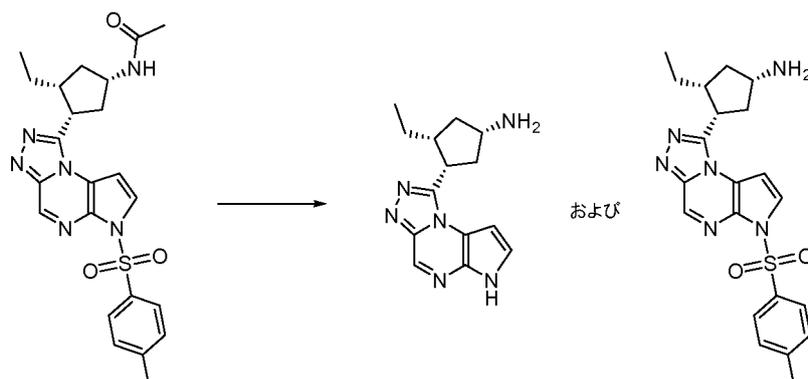
30

【0784】

調製番号 44 : (1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタンアミン および (1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタンアミン

【0785】

【化 274】



40

【0786】

N - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3

50

- e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) アセトアミド (5 . 0 g 、 1 0 . 7 m m o l 、 実施例番号 8 ステップ L) と T H F (1 1 0 m L) との混合物に、H C l 水溶液 (6 N 、 6 3 m L 、 3 7 5 m m o l) を加えた。反応物を約 9 5 で約 2 0 時間加熱し、次いで周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。得られた茶褐色残渣に、D C M (1 0 0 m L) を加え、溶液を飽和 N a H C O ₃ (3 x 5 0 m L) で洗浄した。水溶液部分を D C M (3 x 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質を 0 - 1 0 0 % D C M / M e O H / N H ₄ O H (9 5 0 : 4 5 : 5) で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタンアミンと (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタンアミンとの混合物 (3 . 2 g 、 7 0 %) を H - N M R を基にして 1 : 1 0 比で灰白色固体として得た : L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 1 . 7 5 分 ; M S m / z : 4 2 5 (M + H) ⁺。

10

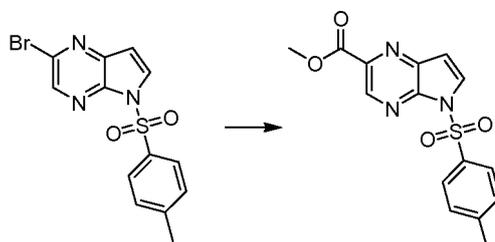
【 0 7 8 7 】

調製番号 4 5 : メチル 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボキシレート

【 0 7 8 8 】

【 化 2 7 5 】

20



【 0 7 8 9 】

C O を 5 L 丸底フラスコ内で約 2 分間、2 - ブロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (5 0 . 0 g 、 1 4 2 m m o l 、 実施例番号 7 、 ステップ B) の D M F (2 . 5 0 L) 中オレンジ色溶液中に吹き込んだ。ビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (I I) ジクロリド (9 . 9 6 g 、 1 4 . 2 m m o l) 、 T E A (5 9 m L 、 4 2 3 m m o l) および M e O H (1 7 3 . 0 m L 、 4 2 5 9 m m o l) を加え、フラスコに C O の風船を装着した。混合物を C O (1 気圧) の雰囲気下約 9 5 で加熱した。終夜撹拌後、反応混合物を周囲温度に終夜冷却し、氷水 (3 . 2 L) 中に注ぎ入れた。混合物を約 1 0 分間撹拌し、沈殿物を濾取し、水で洗浄し、1 時間乾燥した。粗製物を D C M に溶解し、残った水から分離し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、シリカゲルを加え、減圧下に濃縮して、クロマトグラフィー用に調製した。粗製物を D C M 中 0 - 5 % M e O H で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、賦形剤として 5 m o l % D C M を含むメチル 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボキシレート (4 0 . 7 g 、 8 6 % 、 純度 9 3 %) を得た : L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 2 . 3 5 分 ; M S m / z 3 3 2 (M + H) ⁺。

30

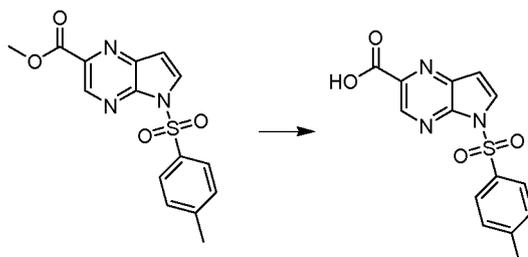
40

【 0 7 9 0 】

調製番号 4 6 : 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボン酸

【 0 7 9 1 】

【化276】



【0792】

HCl (6 N水溶液、714 mL)を、2 L丸底フラスコ内でメチル5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボキシレート (17 . 8 g、53 . 6 mmol、調製番号45) の1 , 4 - ジオキサン (715 mL) 中黄色溶液に加え、混合物を約60 で約16時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。有機溶媒を減圧下に除去し、沈殿物を集め、水で洗浄し、乾燥して、5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボン酸 (14 . 4 g、85 %) を黄色固体として得た：LC / MS (表1、方法 a) $R_t = 1.63$ 分；MSm / z 316 (M - H)⁻。

10

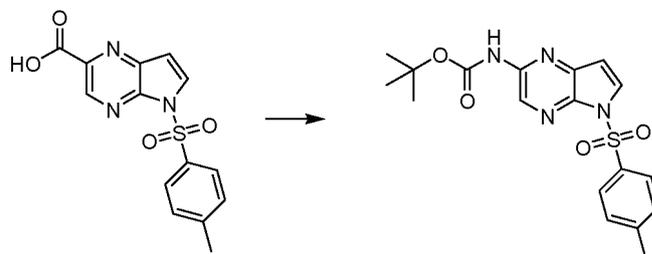
【0793】

調製番号47：tert - ブチル5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イルカルバメート

【0794】

20

【化277】



【0795】

500 mL丸底フラスコ中、t - BuOH (200 mL) 中の5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボン酸 (14 . 4 g、45 . 3 mmol、調製番号46)、ジフェニルホスホリルアジド (9 . 78 mL、45 . 3 mmol) およびTEA (13 . 9 mL、100 mmol) を加えてオレンジ色懸濁液を得た。混合物を約70で約16時間加熱し、周囲温度に冷却し、不溶物を濾別した。溶媒を減圧下に除去し、粗製物をヘプタン中25 - 60 % EtOAcで30分かけて溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イルカルバメート (9 . 75 g、54 %) を灰白色固体として得た：LC / MS (表1、方法 a) $R_t = 2.79$ 分；MSm / z 389 (M + H)⁺。

30

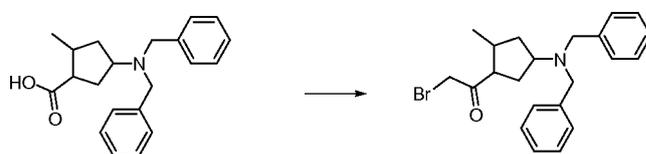
【0796】

調製番号48：2 - ブロモ - 1 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) エタノン

40

【0797】

【化278】



【0798】

塩化オキサリル (4 . 37 mL、49 . 9 mmol) を、4 - (ジベンジルアミノ) -

50

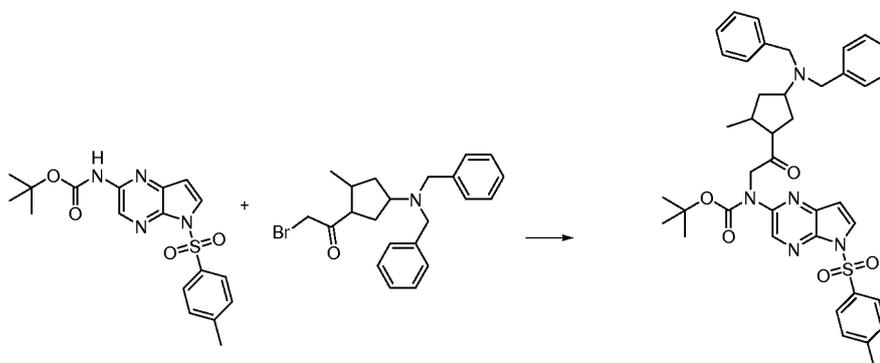
2 - メチルシクロペンタンカルボン酸 (7.34 g、22.7 mmol、実施例番号7、ステップI) のDCM (100 mL) 中溶液にゆっくり加え (注意: 温和なガス発生)、続いてDMF (0.26 mL、3.41 mmol) を滴下添加した。混合物を周囲温度で約14時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去してベージュ色非晶性固体を得、これをTHFおよびMeCN (1:1、100 mL) に溶解し、約0 でトリメチルシリルジアゾメタン (Et₂O中2 M、39.7 mL、79 mmol) のTHFおよびMeCN (1:1、100 mL) 中溶液に加えた。得られた混合物を約0 で約3時間攪拌し、次いでHBr (48%水溶液、25 mL、221 mmol) を滴下添加することによりクエンチした。飽和NaHCO₃水溶液 (300 mL) を滴下添加することにより、得られた混合物を中和し、層を分離した。有機層を無水MgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中5%から45%のEtOAcで溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2 - プロモ - 1 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) エタノン (6.3 g、69%) を黄色油として得た: LC/MS (表1、方法a) R_t = 2.90分; MS m/z 400、402 (M+H)⁺。

【0799】

調製番号49: tert - ブチル 2 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - オキシエチル (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) カルバメート

【0800】

【化279】



【0801】

tert - ブチル 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イルカルバメート (0.59 g、1.519 mmol、実施例番号7、ステップC) のDMF (5 mL) 中溶液を、約0 でNaH (鉱油中60%分散液、0.058 g、1.45 mmol) のDMF (5 mL) 中懸濁液に滴下添加した。得られた混合物を約0 で約30分間攪拌し、次いで約0 で2 - プロモ - 1 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) エタノン (0.73 g、1.8 mmol) のDMF (10 mL) 中溶液に滴下添加した。得られた混合物を約0 で約1時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を飽和NaHCO₃水溶液とEtOAc (それぞれ100 mL) との間で分配した。有機相を分離し、無水MgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、tert - ブチル 2 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - オキシエチル (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) カルバメート (1.04 g、97%) を黄色非晶性固体として得た: LC/MS (表1、方法a) R_t = 3.30分; MS m/z 708 (M+H)⁺。

【0802】

調製番号50: 1 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イルアミノ) エタノン

【0803】

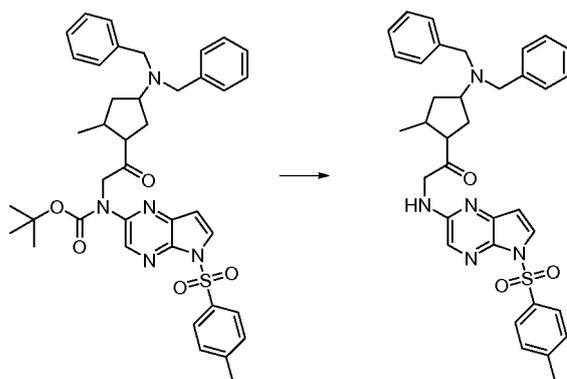
10

20

30

40

【化280】



10

【0804】

tert - ブチル 2 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - オキソエチル (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) カルバメート (6 . 1 9 g 、 8 . 7 5 m m o l 、 調製番号 4 9) を H C l (1 , 4 - ジオキサン中 4 N 、 2 5 m L) に溶解した。反応混合物を周囲温度で約 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和 N a H C O ₃ 水溶液と E t O A c (それぞれ 1 0 0 m L) との間で分配した。有機相をブライン (8 0 m L) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で脱水し、減圧下に濃縮して、1 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イルアミノ) エタノン (5 . 2 g 、 9 8 %) を茶褐色非晶性固体として得た： L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 3 . 0 0 分； M S m / z 6 0 8 (M + H) ⁺。

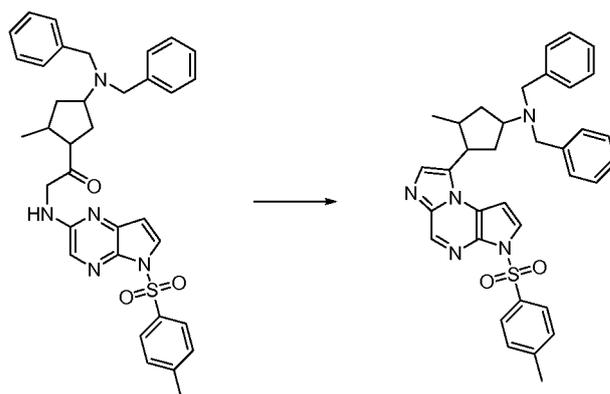
20

【0805】

調製番号 5 1： N , N - ジベンジル - 3 - メチル - 4 - (3 - トシル - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタンアミン

【0806】

【化281】



30

【0807】

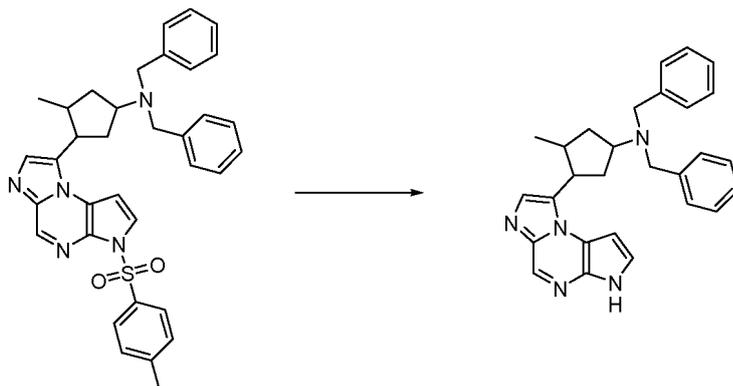
1 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イルアミノ) エタノン (5 . 3 2 g 、 8 . 7 5 m m o l 、 調製番号 5 0) とローソン試薬 (1 . 8 8 g 、 4 . 6 4 m m o l) との混合物を約 6 0 °C で約 2 時間加熱した。ローソン試薬 (1 . 8 8 g 、 4 . 6 4 m m o l) を加えた。反応混合物を約 6 0 °C で約 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、 D C M 中 0 - 8 % M e O H の勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製して、 N , N - ジベンジル - 3 - メチル - 4 - (3 - トシル - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタンアミン (4 . 4 7 g 、 8 7 %) を茶褐色非晶性固体として得た： L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 2 . 9 9 分； M S m / z 5 9 0 (M + H) ⁺。

40

【0808】

50

調製番号 52 : N, N - ジベンジル - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンタンアミン
 【 0 8 0 9 】
 【 化 2 8 2 】



10

【 0 8 1 0 】

N, N - ジベンジル - 3 - メチル - 4 - (3 - トシル - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタン - アミン (4 . 4 7 g 、 7 . 5 8 m m o l 、 調製番号 5 1) を 1 , 4 - ジオキサン (4 0 m L) に溶解した。NaOH (2 N 水溶液、4 mL) を加え、反応混合物を約 9 0 ° で約 8 0 分間加熱した。有機溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和 NH₄Cl 水溶液 (7 0 m L) で処理し、DCM (2 x 6 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (7 0 m L) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。DCM 中 0 - 8 % MeOH の勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N, N - ジベンジル - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンタン - アミン (1 . 8 4 g 、 5 6 %) を黄色油として得た : LC / MS (表 1 、 方法 a) R_t = 2 . 3 1 分 ; MS m / z 4 3 6 (M + H)⁺。

20

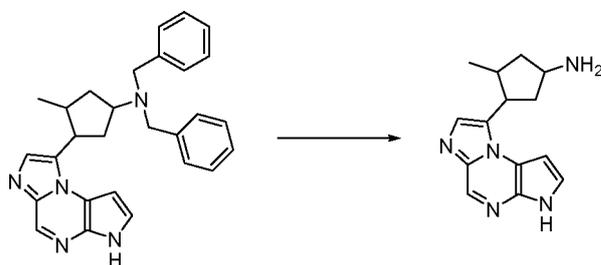
【 0 8 1 1 】

調製番号 53 : 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンタンアミン

30

【 0 8 1 2 】

【 化 2 8 3 】



40

【 0 8 1 3 】

N, N - ジベンジル - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロ - ペンタンアミン (1 . 8 4 g 、 4 . 2 2 m m o l 、 調製番号 5 2) の EtOH (5 0 m L) 中混合物に、炭素担持 2 0 重量 % Pd (OH)₂ (0 . 4 3 g 、 0 . 6 1 m m o l) を加え、得られた混合物を約 5 0 p s i の水素圧下 Parr 振盪器上約 5 0 ° で約 2 時間振盪した。触媒をセライト (登録商標) のパッドを用いて濾別し、炭素担持 2 0 重量 % Pd (OH)₂ (0 . 4 3 g 、 0 . 6 1 m m o l) を加え、混合物を約 5 0 p s i の水素圧下 Parr 振盪器上約 5 0 ° で約 1 6 時間振盪した。触媒をセライト (登録商標) のパッドを用いて濾別し、炭素担持 2 0 重量 % Pd (OH)₂ (0 . 4 3 g 、 0 . 6 1 m m o l) を加え、混合物を約 5 0 p s i の水素圧下 Parr

50

r 振盪器上約 50 で約 4 時間振盪した。触媒をセライト（登録商標）のパッドを用いて濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンタンアミン (0 . 8 8 g、8 2 %) を灰白色非晶性固体として得た：L C / M S (表 1、方法 a) $R_t = 0 . 7 5$ 分および 0 . 8 7 分；M S m / z 2 5 6 (M + H) ⁺。

【 0 8 1 4 】

一般的手順 A：カルボン酸からのヒドラジドの形成

2 - ヒドラジニルピロロ [2 , 3 - b] ピラジン（好ましくは 1 当量）およびカルボン酸（1 - 2 当量、好ましくは 1 . 1 - 1 . 3 当量）の有機溶媒（DCM、DMF または THF など、好ましくは DMF）中混合物に、EDC・HCl または HATU などのカップリング剤（1 . 0 - 2 . 0 当量、好ましくは 1 . 2 - 1 . 6 当量）を、有機塩基（TEA または DIEA など、2 - 5 当量、好ましくは 3 - 4 当量）の存在下または非存在下で加える。約 20 - 60（好ましくは約周囲温度）で約 1 - 7 2 時間（好ましくは 2 - 1 6 時間）後、反応物を以下の方法の 1 つを用いて処理する。DMF が溶媒の場合、反応物を最初に減圧下に濃縮する。方法 1：水を加え、層を分離する。場合によって、混合物をセライト（登録商標）を通して濾過した後、層を分離することができる。次いで水層を EtOAc または DCM などの有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。方法 2：反応物を EtOAc または DCM などの有機溶媒で希釈し、水またはブラインもしくは両方の何れかで洗浄する。水層を場合によって EtOAc または DCM などの有機溶媒で更に抽出する。次いで有機層または合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。方法 3：反応物を EtOAc または DCM などの有機溶媒で希釈し、水を加える。層を分離し、有機層を減圧下に濃縮し、クロマトグラフィーにより直接精製する。

10

20

【 0 8 1 5 】

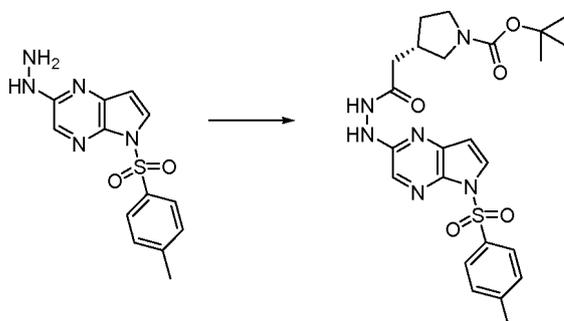
一般的手順 A の説明

調製番号 A . 1 *：(S) - tert - ブチル 3 - (2 - オキソ - 2 - (2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジニル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

30

【 0 8 1 6 】

【 化 2 8 4 】



40

【 0 8 1 7 】

(S) - 3 - カルボキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0 . 7 5 6 g、3 . 3 0 m m o l、A s t a T e c h) および 2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (1 . 0 g、3 . 3 m m o l、実施例番号 1、ステップ D) の DMF (3 3 m L) 中溶液に、TEA (1 . 3 8 m L、9 . 8 9 m m o l) を加え、続いて HATU (1 . 2 5 g、3 . 3 0 m m o l) を加えた。得られた混合物を周囲温度で約 1 5 時間攪拌し、次いで減圧下に濃縮した。残渣を EtOAc (1 0 0 m L) に溶解し、水 (1 0 0 m L) で洗浄した。有機部分を分離し、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、(S) - t

50

tert - ブチル 3 - (2 - オキソ - 2 - (2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジニル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート を 粘 稠 性 茶 褐 色 固 体 と し て 得 た (1 . 9 0 g 、 1 0 0 %) . こ の 物 質 を 更 に は 精 製 せ ず に 使 用 し た : L C / M S (表 1 、 方 法 c) R_t = 1 . 3 8 分 ; M S m / z : 5 1 5 (M + H)⁺ .

【 0 8 1 8 】

一般的手順 B : ヒドラジドの環化

2 - ヒドラジジル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (好 ま し く は 1 当 量) の 有 機 溶 媒 (例 え ば 、 1 , 4 - ジ オ キ サ ン) 中 溶 液 に 、 塩 基 (T E A ま た は D I E A な ど 、 1 - 5 当 量 、 好 ま し く は 2 - 4 当 量) お よ び S O C l₂ (1 - 5 当 量 、 好 ま し く は 1 - 2 当 量) を 加 え る 。 混 合 物 を 約 6 0 - 1 0 0 (好 ま し く は 約 8 0) で 約 1 - 1 6 時 間 (好 ま し く は 約 1 - 2 時 間) 加 熱 す る 。 反 応 混 合 物 を 周 囲 温 度 に 冷 却 し 、 以 下 の 方 法 の 1 つ を 用 い て 処 理 す る 。 方 法 1 : 有 機 溶 媒 (E t O A c ま た は D C M な ど) お よ び 水 を 加 え る 。 層 を 分 離 し 、 水 層 を 場 合 に よ っ て 更 に 有 機 溶 媒 で 抽 出 す る 。 合 わ せ た 有 機 層 を 場 合 に よ っ て 塩 基 水 溶 液 (N a H C O₃ な ど) お よ び / ま た は プ ラ イ ン で 洗 浄 し 、 無 水 N a₂ S O₄ ま た は M g S O₄ で 脱 水 し 、 次 い で デ カ ン ト 処 理 ま た は 濾 過 し た 後 、 減 圧 下 に 濃 縮 す る 。 方 法 2 : 有 機 溶 媒 (E t O A c ま た は D C M な ど) を 加 え 、 有 機 層 を 場 合 に よ っ て プ ラ イ ン ま た は 水 で 洗 浄 し 、 無 水 M g S O₄ ま た は N a₂ S O₄ で 脱 水 し 、 濾 過 ま た は デ カ ン ト 処 理 し 、 減 圧 下 に 濃 縮 し た 。 方 法 3 : 反 応 混 合 物 を 有 機 溶 媒 (E t O A c ま た は D C M な ど) と 飽 和 N a H C O₃ 水 溶 液 ま た は プ ラ イ ン と の 間 で 分 配 し 、 無 水 N a₂ S O₄ ま た は M g S O₄ で 脱 水 し 、 次 い で デ カ ン ト 処 理 ま た は 濾 過 し た 後 、 減 圧 下 に 濃 縮 す る 。

10

20

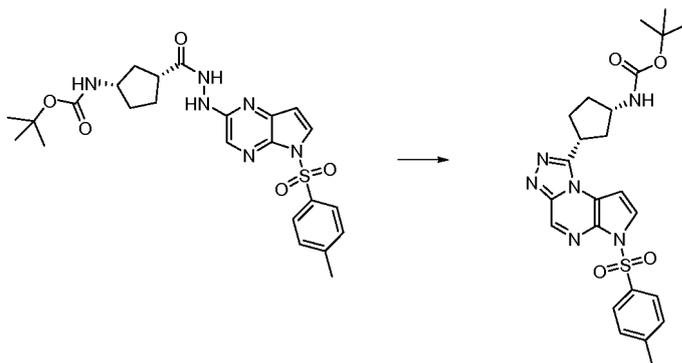
【 0 8 1 9 】

一般的手順 B の説明

調製番号 B . 1 * : tert - ブチル (1 S , 3 R) - 3 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルカルバメート

【 0 8 2 0 】

【 化 2 8 5 】



30

【 0 8 2 1 】

tert - ブチル (1 S , 3 R) - 3 - (2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボニル) シクロペンチルカルバメート (9 . 3 0 g 、 1 8 . 1 m m o l 、 実 施 例 番 号 1 ス テ ッ プ D お よ び (1 R , 3 S) - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ) シクロペンタンカルボン酸 [P e p t e c h] から A を 用 い て 調 製 し た) の 1 , 4 - ジ オ キ サ ン (1 0 0 m L) 中 溶 液 に 、 T E A (1 0 . 0 m L 、 7 2 . 3 m m o l) お よ び S O C l₂ (2 . 1 1 m L 、 2 8 . 9 m m o l) を 加 え た 。 混 合 物 を 約 8 0 で 約 1 . 5 時 間 加 熱 し た 。 反 応 混 合 物 を 周 囲 温 度 に 冷 却 し 、 E t O A c (2 0 0 m L) お よ び 水 (2 0 0 m L) を 加 え 、 層 を 分 離 し た 。 水 溶 液 部 分 を E t O A c (2 x 1 0 0 m L) で 抽 出 し 、 合 わ せ た 有 機 抽 出 物 を 飽 和 N a H C O₃ 水 溶 液 (1 0 0 m L) お よ び プ ラ イ ン (1 0 0 m L) で 洗 浄 し 、 無 水 N a₂ S O₄ で 脱 水 し 、 濾 過 し 、 減 圧 下 に 濃 縮 し た 。 粗 製 物 を D C M 中 2 5 - 1 0 0 % E t O A c の 勾 配 で 溶 離 す る シ リ カ ゲ ル ク

40

50

ロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル-(1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルカルバメート(7.65g、85%)を得た：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 2.37$ 分；MSm/z：497(M+H)⁺。

【0822】

一般的手順C：Boc-保護基の脱離を伴うヒドラジドの環化

Boc保護基(好ましくは1当量)を含み、適切に置換された2-ヒドラジジル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンおよびTEAまたはDIEA(0-6当量、好ましくは4当量)の有機溶媒(1,4-ジオキサンまたはDCMなど、好ましくは1,4-ジオキサン)中溶液に、SOCl₂(2.0-6.0当量、好ましくは2.5当量)を加える。反応物を約60-120(好ましくは約80-90)で約1-8時間(好ましくは約2-4時間)加熱し、次いで以下の方法の1つを用いて処理する。方法1：反応混合物を濾過し、適切な有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど)で洗浄して、更には精製せずに標的化合物を得る。方法2：粗製物を適切な有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液を加え、層を分離し、有機部分を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。方法3：反応混合物を塩基水溶液(好ましくは飽和NaHCO₃水溶液)で洗浄し、濾過して、更には精製せずに、Boc-脱保護した標的化合物を得る。部分的にBoc-脱保護が起こる場合、濾液を適切な有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど)で抽出し、層を分離し、有機部分を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、残っているBoc-保護化合物を得る。粗製のBoc-保護化合物または上記得られた部分的なBoc-保護化合物を、1,4-ジオキサンまたはDCM(好ましくは1,4-ジオキサン)に溶解し、HClの有機溶媒(1-6N、好ましくは1,4-ジオキサン中4NHCl)中溶液に加え、約30-60(好ましくは約50)に約1-5時間(好ましくは約3時間)加熱する。沈殿物が生成する場合、これを集め、次いで適切な有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど)に溶解し、塩基水溶液(好ましくは飽和NaHCO₃水溶液)で洗浄する。沈殿物が生成しない場合、反応混合物を塩基水溶液(好ましくは飽和NaHCO₃水溶液)で洗浄する。何れの場合においても、層を分離し、有機部分を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

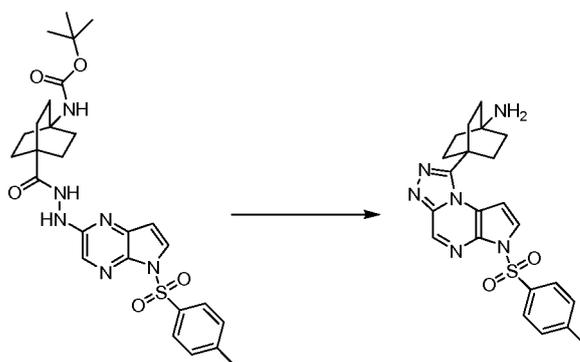
【0823】

一般的手順Cの説明

調製番号C.1 4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン

【0824】

【化286】



【0825】

tert-ブチル4-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジincarボニル)-ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(6.1g、11.0mmol、実施例番号9、ステップE)およびTEA(6.1

mL、44.0 mmol)の1,4-ジオキサン(110 mL)中溶液に、 SOCl_2 (2.0 mL、27.5 mmol)を加えた。反応混合物を約80 で約2時間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液(3×50 mL)で洗浄した。層を分離し、水溶液部分を濾過して、4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピシクロ[2.2.2]-オクタン-1-アミンを茶褐色固体として得た(1.17 g、24%)：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 1.28$ 分；MS m/z：437 (M+H)⁺。残った濾液をEtOAc(10 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製のtert-ブチル4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イルカルバメート(3.5 g)を得た。粗製のBoc-保護化物を1,4-ジオキサン(38 mL)に溶解し、HCl(1,4-ジオキサン中4 N、8 mL)を加えた。反応混合物を約50 で約3時間加熱した。生成した沈殿物を濾取した。固体をDCM(50 mL)に溶解し、飽和 NaHCO_3 水溶液(3×20 mL)で洗浄した。層を分離し、有機部分を無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、更に4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミンを茶褐色固体として得た(2.3 g、2ステップかけて50%)：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 1.28$ 分；MS m/z：437 (M+H)⁺。

10

20

30

40

【0826】

一般的手順D：スルホンアミドの加水分解

有機溶媒(1,4-ジオキサン、MeOHまたはTHF/MeOHなど、好ましくは1,4-ジオキサン)中のスルホンアミド、例えば、スネホニル-保護化ピロール(好ましくは1当量)を含むフラスコに、塩基水溶液(Na_2CO_3 水溶液または NaOH 水溶液など、1-30当量、好ましくは NaOH 水溶液の場合に2-3当量、好ましくは Na_2CO_3 水溶液の場合に15-20当量)を加える。混合物を約25-100 (好ましくは約60)で約1-72時間(好ましくは約1-16時間)撹拌する。TLC、LC/MSまたはHPLCによりモニターされた際に反応が完結していない場合、更に塩基水溶液(Na_2CO_3 水溶液など、10-20当量、好ましくは10当量または NaOH 水溶液、1-5当量、好ましくは1-2当量)および/または共溶媒(EtOHなど)を加える。反応を約25-100 (好ましくは約60)で約0.25-3時間(好ましくは約1-2時間)続ける。更に塩基に不安定な基が存在する何れの場合においても(例えば、エステル、トリフルオロメチルまたはシアノ基)、この基を加水分解することもできる。反応物を以下の方法の1つを用いて処理する。方法1.有機溶媒を場合によって減圧下に除去し、適切な酸水溶液(HCl水溶液など)を加えて水溶液を中和する。適切な有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど)および水を加え、層を分離し、有機溶液を無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、標的化合物を得る。方法2.有機溶媒を場合によって減圧下に除去し、適切な有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど)および水を加え、層を分離し、有機溶液を無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、標的化合物を得る。方法3.反応混合物を減圧下に濃縮し、引き続く方法の1つにより直接精製する。

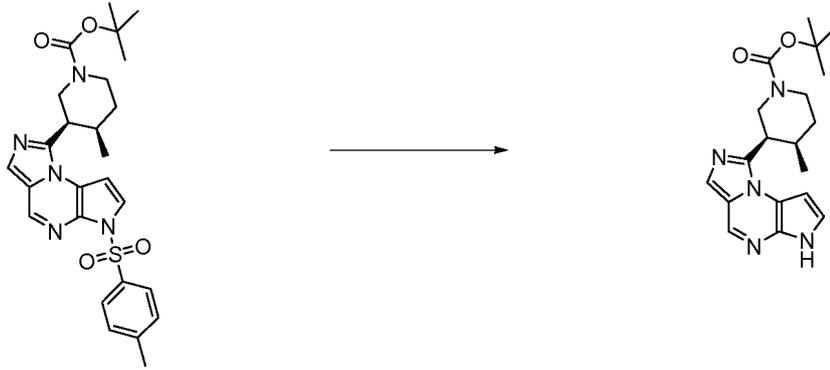
【0827】

一般的手順Dの説明

調製番号D.1*：(3R,4R)-tert-ブチル-3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)-4-メチルペリジン-1-カルボキシレート

【0828】

【化 2 8 7】



10

【 0 8 2 9】

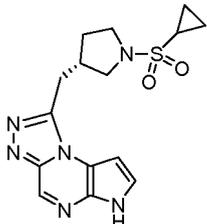
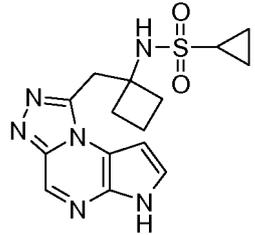
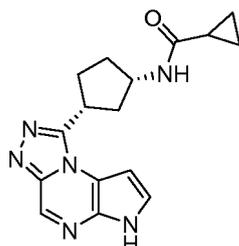
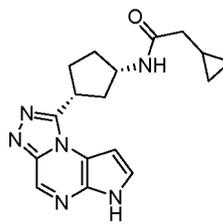
(3R, 4R) - tert - ブチル 4 - メチル - 3 - (6 - トシル - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (40 g、78 mmol、実施例番号 5 ステップ H) の 1 , 4 - ジオキサン (160 mL) 中溶液に、NaOH (1 N 水溶液、157 mL) を加えた。反応物を約 60 °C で約 1 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却した。反応物を HCl 水溶液 (4 N、50 mL) で中和した。層を DCM (2 x 300 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (400 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。生成物を DCM 中 1 - 5 % MeOH を用いるシリカゲル (330 g) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、(3R, 4R) - tert - ブチル 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (30 g、99 %) を得た：LC / MS (表 1、方法 b) R_t = 2 . 00 分；MS m / z : 356 (M + H)⁺。

20

【 0 8 3 0】

【表 4】

表D. 1 一般的手順Dを用いNaOHを用いて調製した実施例

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺	
(S)-1-(1-(シクロプロピルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メチル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(調製番号A.1からC、ならびにシクロプロパンスルホニルクロリドおよびTEAを用いてのKを用いて調製した)		D. 1. 1*	1. 34 (a)	347	10
N-(1-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)メチル)シクロブチル)-シクロプロパンスルホンアミド(実施例番号1ステップDおよび2-(tert-ブトキシカルボニル-アミノ)シクロブチル)酢酸[Eur. J. Med. Chem.、1999年、34巻、363頁に記載されている通りに調製した]からEDC・HClを用いてのA、TEAを用いてのB、HClを用いてのE、シクロプロパンスルホニルクロリドおよびDIEAを用いてのKを用いて調製した)		D. 1. 2	1. 60 (a)	347	20
N-((1S,3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンカルボキサミド(HClを用いての調製番号B.1からE、シクロプロパンカルボン酸、EDCおよびDIEAを用いてのHを用いて調製した)		D. 1. 3*	1. 15 (c)	311	30
2-シクロプロピル-N-((1S,3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アセトアミド(調製番号B.1からHClを用いてのE、シクロプロピル酢酸[Lancaster]、EDCおよびDIEAを用いてのHを用いて調製した)		D. 1. 4*	1. 17 (c)	325	40

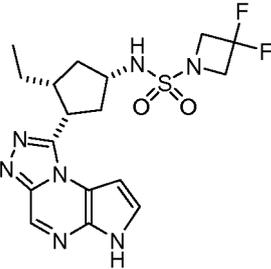
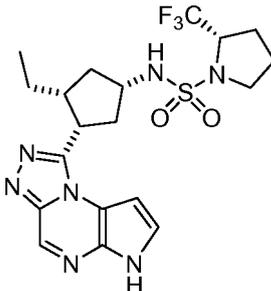
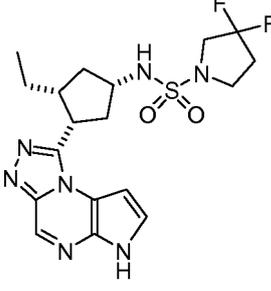
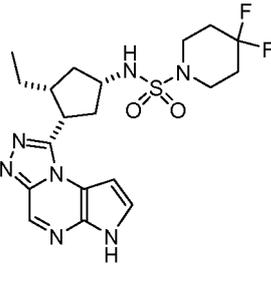
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
4-フルオロ-N-((1R, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アニリン (実施例番号2ステップF、4-フルオロフェニルボロン酸およびDIEAを用いてのPPを用いて調製した)		D. 1. 5*	1. 91 (a)	337
4-クロロ-N-((1R, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アニリン (実施例番号2ステップF、4-クロロフェニルボロン酸およびDIEAを用いてのPPを用いて調製した)		D. 1. 6*	2. 07 (a)	353
3, 4-ジクロロ-N-((1R, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アニリン (実施例番号2ステップF、3, 4-ジクロロフェニルボロン酸およびDIEAを用いてのPPを用いて調製した)		D. 1. 7*	2. 24 (a)	387
4-メトキシ-N-((1R, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アニリン (実施例番号2ステップF、4-メトキシフェニルボロン酸およびDIEAを用いてのPPを用いて調製した)		D. 1. 8*	1. 74 (a)	349
4-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-N-((1R, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アニリン (実施例番号2ステップF、4-メトキシフェニルボロン酸およびDIEAを用いてのPPを用いて調製した)		D. 1. 9*	2. 30 (a)	455
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アゼチジン-1-スルホンアミド (調製番号DD. 1)		D. 1. 10*	1. 81 (a)	390

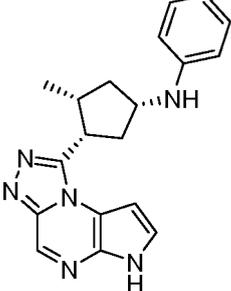
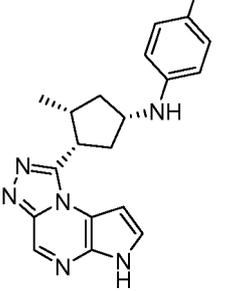
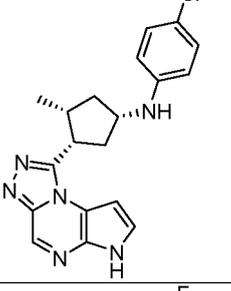
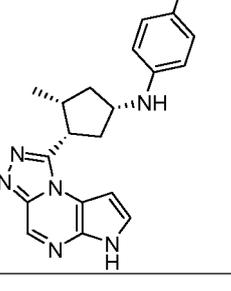
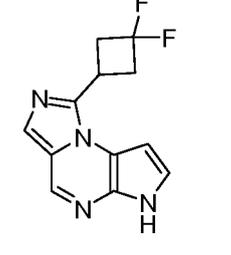
10

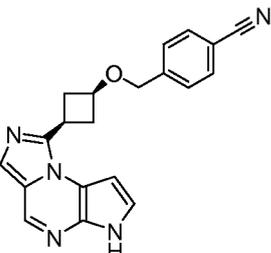
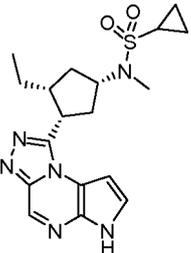
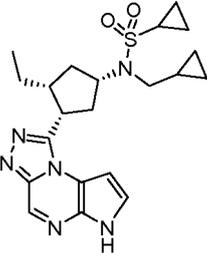
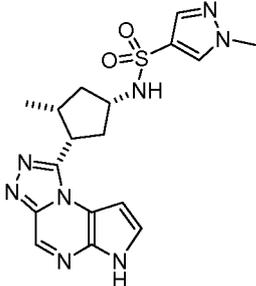
20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺	
<p>N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-3,3-ジフルオロアゼチジン-1-スルホンアミド (実施例番号8ステップM、3,3-ジフルオロアゼチジン-1-スルホニルクロリド [Matrix] およびDIEAを用いてのCCから調製した) およびTEAを用いてのDDを用いて調製した)</p>		D. 1. 11*	1. 97 (a)	426	10
<p>(S)-N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-スルホンアミド (実施例番号8ステップM、(S)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-スルホニルクロリド [(S)-(-)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン] およびDIEAを用いてのCCから調製した) およびTEAを用いてのDDを用いて調製した)</p>		D. 1. 12*	2. 13 (a)	472	20
<p>N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド (実施例番号8ステップM、3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホニルクロリド [3,3-ジフルオロピロリジン] およびDIEAを用いてのCCから調製した) およびTEAを用いてのDDを用いて調製した)</p>		D. 1. 13*	1. 98 (a)	440	30
<p>N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-4,4-ジフルオロピペリジン-1-スルホンアミド (実施例番号8ステップM、4,4-ジフルオロピペリジン-1-スルホニルクロリド [4,4-ジフルオロピペリジン] およびDIEAを用いてのCCから調製した) およびTEAを用いてのDDを用いて調製した)</p>		D. 1. 14*	2. 01 (a)	454	40

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺	
N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アニリン(調製番号19.2、フェニルボロン酸およびDIEAからPPを用いて調製した)		D. 1. 15*	2. 01 (a)	333	10
4-メチル-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アニリン(調製番号19.2、p-トリルボロン酸およびDIEAからPPを用いて調製した)		D. 1. 16*	2. 08 (a)	347	
4-クロロ-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アニリン(調製番号19.2、4-フルオロフェニルボロン酸およびDIEAからPPを用いて調製した)		D. 1. 17*	2. 25 (a)	367	20
4-フルオロ-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アニリン(調製番号19.2、4-フルオロフェニルボロン酸およびDIEAからPPを用いて調製した)		D. 1. 18*	2. 05 (a)	351	30
1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(実施例番号5ステップCおよび3,3-ジフルオロシクロブタンカルボン酸 [Waterstone]、HATU、ならびにDIEAからH; ローソン試薬および水銀(II)トリフルオロアセテートを用いてのQを用いて調製した)		D. 1. 19	1. 63 (b)	249	40

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
4-(cis-3-(6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)シクロブトキシ)メチルベンゾニトリル(実施例番号5ステップCおよび調製番号1からHATUおよびDIEAを用いてのH; ローソン試薬および水銀(II)トリフルオロアセテートを用いてのQを用いて調製した)		D. 1. 20	1. 81 (b)	344
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-N-メチルシクロプロパンスルホンアミド(実施例番号1ステップDおよび調製番号Z. 1からHATUおよびTEAを用いてのA、TEAを用いてのB、ヨードメタンおよびNaHを用いてのSを用いて調製した)		D. 1. 21*	1. 75 (a)	389
N-(シクロプロピルメチル)-N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(実施例番号1ステップDおよび調製番号Z. 1からHATUおよびTEAを用いてのA、TEAを用いてのB、(プロモメチル)-シクロプロパンおよびNaHを用いてのSを用いて調製した)		D. 1. 22*	1. 98 (a)	429
1-メチル-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-1H-ピラゾール-4-ルスルホンアミド(調製番号19. 2、1-メチル-1H-ピラゾール-4-ルスルホニルクロリド[Oakwood]およびDIEAからKを用いて調製した)		D. 1. 23*	1. 60 (a)	401

10

20

30

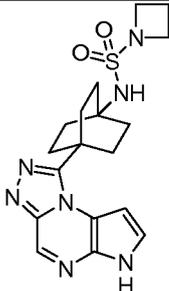
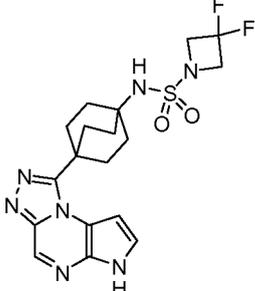
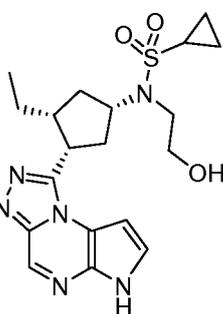
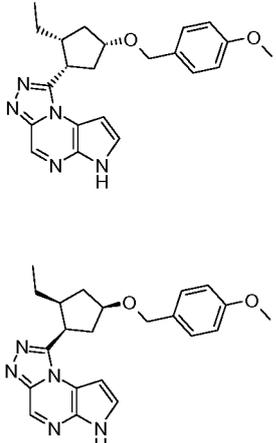
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
N-((1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (実施例番号8ステップMおよび3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド [Matrix] ならびにDIEAからKを用いて調製した)		D. 1. 24*	2. 05 (a)	431
N-((3S, 5R) -5-エチル-1-(3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド (実施例番号3ステップEおよびtert-ブチルプロモアセテートからS、HClを用いてのE、調製番号E. 1を用いてのH、OOを用いて調製した)		D. 1. 25*	1. 60 (a)	375
N-((1R, 3S, 4R) -3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロペンタンスルホンアミドおよびN-((1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロペンタンスルホンアミド (調製番号Y. 1およびシクロペンタンスルホニルクロリドからK、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、TEAを用いてのBを用いて調製した)		D. 1. 26	1. 77 (a)	403
(1S, 3R) -1-[3-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-イソチアゾリジン-2-イル]-1,1-ジオキソ]シクロペンタン (調製番号2)		D. 1. 27*	1. 47 (a)	347
1-((1R, 3S) -3-(1H-ピロール-1-イル)シクロペンチル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (調製番号3)		D. 1. 28*	1. 82 (a)	293

10

20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E SI+ (M+H) ⁺
<p>N-(4-(6-トシル-6H-ピロロ [2,3-e][1,2,4]トリアゾ ロ[4,3-a]ピラジン-1-イル) ビシクロ[2.2.2]オクタン-1- イル)アゼチジン-1-スルホンアミド (実施例番号9、ステップFおよび調製 番号CC. 1を用いてのDDを用いて調 製した)</p>		D. 1. 29	1. 44 (a)	402
<p>3,3-ジフルオロ-N-(4-(6- トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1, 2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラ ジン-1-イル)ビシクロ[2.2.2] オクタン-1-イル)アゼチジン-1- スルホンアミド (調製番号5)</p>		D. 1. 30	1. 61 (a)	438
<p>2-(N-((1S,3R,4S)-3- エチル-4-(6-トシル-6H-ピ ロロ[2,3-e][1,2,4]トリ アゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イ ル)シクロペンチル)シクロプロ パンスルホンアミド)エチルアセ テート (調製番号Z. 1、実施例 番号1、ステップD、HATUおよ びTEAからA、TEAを用いて のB、2-プロモエチルアセテ ートを用いてのSを用いて調製 した)</p>		D. 1. 31*	1. 54 (a)	419
<p>1-((1S,2R,4S)-2-エチ ル-4-(4-メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル)-6-トシル-6H- ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリ アゾロ[4,3-a]ピラジンおよび 1-((1R,2S,4R)-2-エチ ル-4-(4-メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル)-6-トシル-6H- ピロロ[2,3-e][1,2,4] トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (調 製番号EE. 1からZ、実施例 番号1、ステップD、HATUおよ びTEAからA、DIEAを用いて のBを用いて調製した)</p>		D. 1. 32	2. 02 (b)	392

10

20

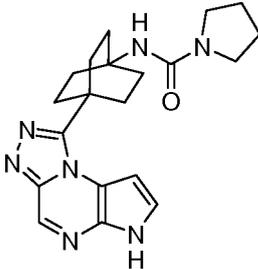
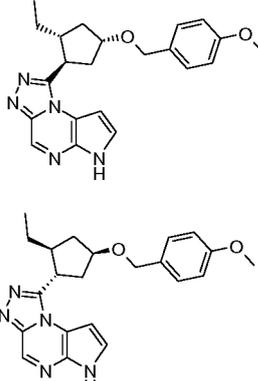
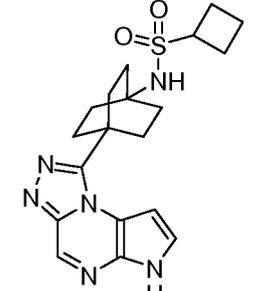
30

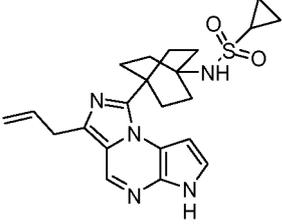
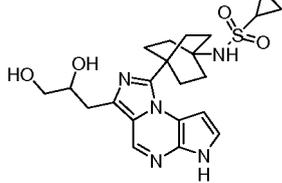
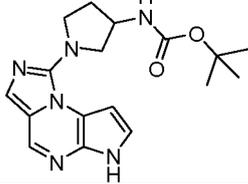
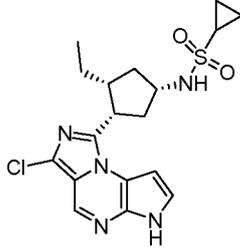
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _f 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
1-メチル-N-(4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパン-1-スルホンアミド (調製番号C. 1および調製番号6からKを用いて調製した)		D. 1. 33	1. 48 (a)	401
4-メチル-N-((1R,3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アニリン (実施例番号2、ステップFおよびp-トリルボロン酸からPPを用いて調製した)		D. 1. 34*	1. 89 (b)	333
N-((1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミド (実施例番号8、ステップMおよび調製番号6からKを用いて調製した)		D. 1. 35*	1. 66 (a)	389
1-((1S,2R,4S)-4-(ベンジルオキシ)-2-エチルシクロペンチル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンおよび1-((1R,2S,4R)-4-(ベンジルオキシ)-2-エチルシクロペンチル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (ベンジル2,2,2-トリクロロアセトイミデートおよび調製番号FF. 1からEEを用いて調製した)		D. 1. 36	2. 15 (b)	362

10

20

30

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺	
<p>N-(4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド (メチル4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート塩酸塩 [Prime Organics]、ピロリジン-1-カルボニルクロリドおよびTEAからI、NaOHを用いてのZ、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAからA、TEAを用いてのBを用いて調製した)</p>		D. 1. 37	1. 65 (a)	380	10
<p>1-((1R, 2R, 4S)-2-エチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)シクロペンチル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンおよび1-((1S, 2S, 4R)-2-エチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)シクロペンチル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (調製番号EE. 1からZ、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAからA、DIEAを用いてのBを用いて調製した)</p>		D. 1. 38	2. 14 (b)	392	20
<p>N-(4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロブタンスルホンアミド (メチル4-アミノビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート臭化水素塩 [Prime Organics]、シクロブタンスルホニルクロリド [Hande] およびTEAからK、NaOHを用いてのZ、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAからA、TEAを用いてのBを用いて調製した)</p>		D. 1. 39	1. 71 (a)	401	30

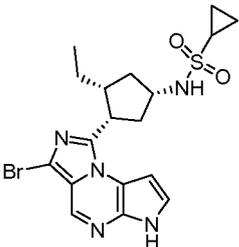
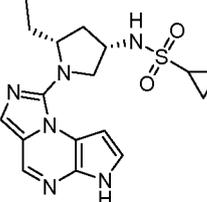
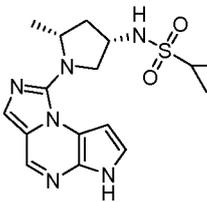
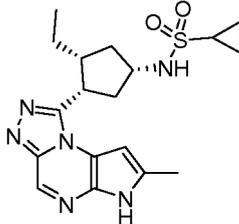
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
N-(4-(3-(3-アリル-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンスルホンアミド(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸 [Prime Organics] を用いてのE、シクロプロピルスルホニルクロリドを用いてのK、調製番号12、HATUおよびDIEAからH、ローソン試薬および水銀(II)トリフルオロアセテートを用いてのQを用いて調製した)		D. 1. 40	1. 89 (a)	426
N-(4-(3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンスルホンアミド (調製番号17)		D. 1. 41	1. 37 (a)	460
tert-ブチル1-(6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピロリジン-3-イルカルバメート (調製番号16)		D. 1. 42	1. 78 (a)	343
3-ブromo-1-シクロヘキシル-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン (調製番号MM. 1)		D. 1. 43	2. 38 (a)	319, 321 (1:1)
N-((1S, 3S, 4R)-3-(3-クロロ-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)-4-エチルシクロペンチル)-シクロプロパンスルホンアミド (実施例番号5、ステップCおよび調製番号Z. 1、HATUならびにDIEAからH、ローソン試薬および水銀(II)トリフルオロアセテートを用いてのQ、NCSを用いてのMMを用いて調製した)		D. 1. 44*	2. 01 (a)	408

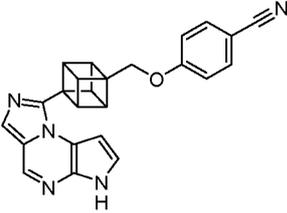
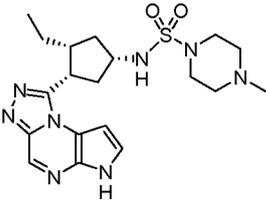
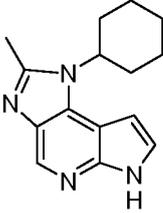
10

20

30

40

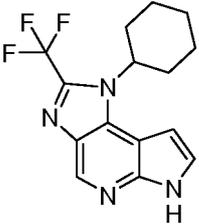
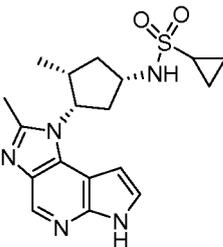
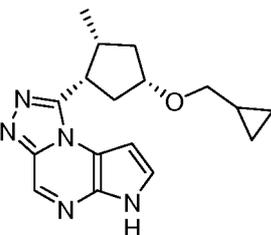
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺	
N-((1S, 3S, 4R)-3-(3-ブロモ-6-トシル-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)-4-エチルシクロペンチル)-シクロプロパンスルホンアミド (実施例番号5、ステップCおよび調製番号Z. 1、HATUならびにDIEAからH、ローソン試薬および水銀(I I)トリフルオアセテートを用いてのQ、NBSを用いてのMMを用いて調製した)		D. 1. 45*	2. 05 (a)	452, 4 54 (1: 1)	10
N-((3S, 5R)-5-エチル-1-(6-トシル-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド、(調製番号15からE、実施例番号5、ステップCからCDIを用いてのJ、OOを用いて調製した)		D. 1. 46*	1. 63 (a)	375	20
N-((3S, 5R)-5-メチル-1-(6-トシル-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド、(調製番号14からE、実施例番号5、ステップCからCDIを用いてのJ、OOを用いて調製した)		D. 1. 47*	1. 31 (a)	359	20
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(7-メチル-6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (調製番号18および調製番号Z. 1を用いてのA、塩化チオニルおよびTEAを用いてのBを用いて調製した)		D. 1. 48*	1. 74 (a)	389	30

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
<p>4-((4-(6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)キユバニル)メトキシ)ベンゾニトリル((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(実施例番号5、ステップC)および4-メトキシカルボニルキユバンカルボン酸[Boron Molecular]からEDC·HClおよびDIEAを用いてのH; DIBAL-Hを用いてのP; 4-ヒドロキシベンゾニトリル、トリフェニルホスフィンおよびDIADを用いてのII; ローソン試薬および水銀(II)トリフルオロアセテートを用いてのQを用いて調製した)</p>		D. 1. 49	2. 05 (b)	392
<p>N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-4-メチルピペラジン-1-スルホンアミド(調製BB. 1からZZ, 1-メチルピペラジンを用いてのAAAを用いて調製した)</p>		D. 1. 50*	1. 32 (a)	433
<p>1-シクロヘキシル-2-メチル-6-トシル-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン(実施例番号21、ステップEから4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリドを用いてのK. 1、シクロヘキシルアミンを用いてのL、BBB、無水酢酸を用いてのGおよびOOを用いて調製した)</p>		D. 1. 51	1. 86 (a)	255

10

20

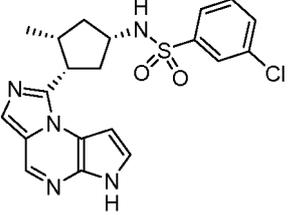
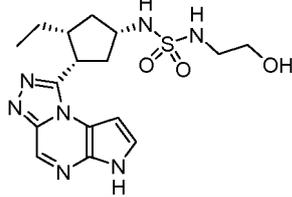
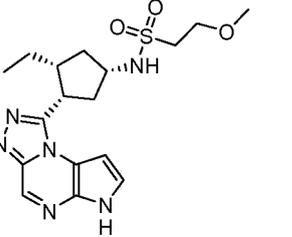
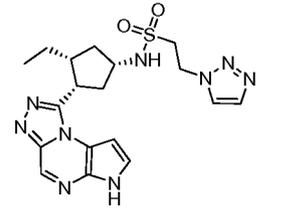
30

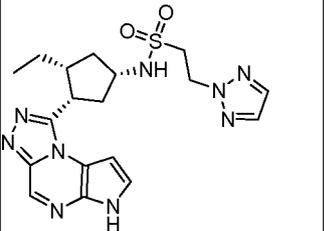
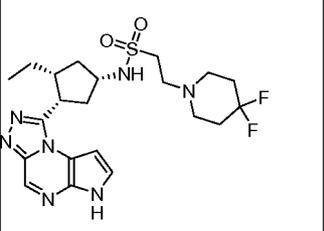
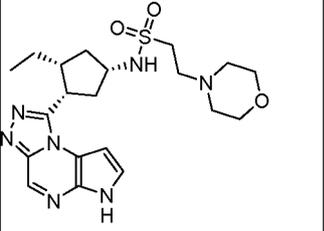
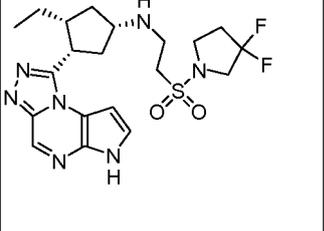
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _i 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
<p>1-シクロヘキシル-6-トシル-2-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン(実施例番号21、ステップEから4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリドを用いてのK、1、シクロヘキシルアミンを用いてのL、B、BB、トリフルオロ酢酸無水物を用いてのG、2,4,6-トリプロピル-[1,3,5,2,4,6]トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシドを用いてのDDDを用いて調製した)</p>		D. 1. 52	2. 37 (a)	309
<p>N-((1S,3R,4S)-3-メチル-4-(2-メチル-6-トシルイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1(6H)-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(調製番号27および調製番号000、1からDIEAを用いてのL、TsClおよびNaHを用いてのK、1、BBB、無水酢酸を用いてのH、ならびにPOCl₃を用いてのDDDを用いて調製した)</p>		D. 1. 53*	1. 59 (a)	374
<p>1-((1S,2R,4S)-4-(シクロプロピルメトキシ)-2-メチルシクロペンチル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(実施例番号24ステップHおよびNaBH₄からP、VV、2-シクロプロピルアセトアルデヒドを用いてのFFF、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、SOCl₂およびDIEAを用いてのBを用いて調製した)</p>		D. 1. 54	1. 73 (a)	312

10

20

30

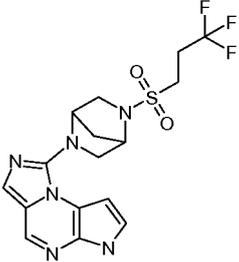
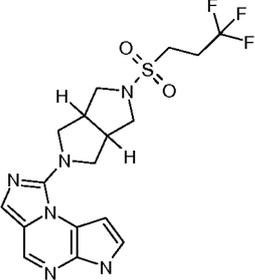
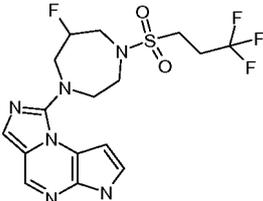
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺	
<p>1-メチル-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパン-1-スルホンアミド(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(WO2009152133)および(1S, 2R, 4S)-4-アセトアミド-2-メチルシクロペンタンカルボン酸[エチル4-アミノ-2-メチルシクロペンタンカルボキシレート(WO2009152133)からG、AA[表2、方法3、R_t=6.1分、または=ND]、Hを用いてのZ、OO、BB、および3-クロロフェニスルホンニルクロリドを用いてのKから調製した]から調製した)</p>		D. 1. 55*	2. 17 (a)	430	10
<p>N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-2-ヒドロキシエチルアミノ-1-スルホンアミド(調製番号ZZ. 1)</p>		D. 1. 56*	1. 33 (a)	394	20
<p>N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-2-メトキシエタンスルホンアミド(実施例番号8ステップMおよび2-メトキシエタン-1-スルホンニルクロリド[Focus Synthesis]からTEAを用いてのKを用いて調製した)</p>		D. 1. 57*	1. 53 (b)	393	30
<p>N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エタンスルホンアミド(実施例番号8ステップMおよび2-クロロエタンスルホンニルクロリドからTEAを用いてのK. 1、1H-1, 2, 3-トリアゾールおよびDIEAを用いてのYYを用いて調製した)</p>		D. 1. 58*	1. 45 (b)	430	40

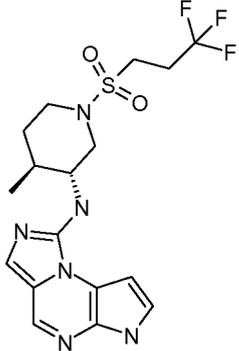
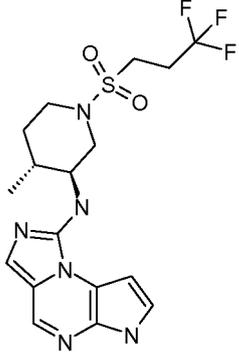
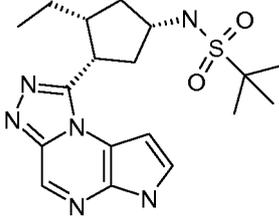
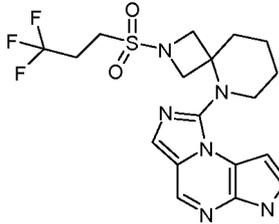
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
<p>N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-2-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)エタンスルホンアミド(実施例番号8ステップMおよび2-クロロエタンスルホニルクロリドからTEAを用いてのK. 1、1H-1, 2, 3-トリアゾールおよびDIEAを用いてのYYを用いて調製した)</p>		D. 1. 59*	1. 58 (b)	430
<p>2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)エタンスルホンアミド(実施例番号8ステップMおよび2-クロロエタンスルホニルクロリドからTEAを用いてのK. 1、4, 4-ジフルオロピペリジン塩酸塩およびDIEAを用いてのYYを用いて調製した)</p>		D. 1. 60*	1. 76 (b)	482
<p>N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-2-モルホリノエタンスルホンアミド(実施例番号8ステップMおよび2-クロロエタンスルホニルクロリドからTEAを用いてのK. 1、モルホリンを用いてのYYを用いて調製した)</p>		D. 1. 61*	1. 35 (b)	448
<p>(1S, 3R, 4S)-N-(2-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イルスルホニル)エチル)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタンアミン(調製番号26および実施例番号8ステップMからDIEAを用いてのYYを用いて調製した)</p>		D. 1. 62*	1. 53 (b)	468

10

20

30

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺	
<p>(cis)-6-トシル-1-(5-(3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン((cis)-tert-ブチル2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート(US 2003/225268)および3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド(Matrix)からK、HClを用いてのE、CDIおよび(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(実施例番号5、ステップC)を用いDIEAを用いてのJ、OOを用いて調製した)。</p>		D. 1. 63	1. 85	415	10
<p>(cis)-6-トシル-1-(5-(3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロロ-2(1H)-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン((cis)-tert-ブチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロロ-2(1H)-カルボキシレートおよび3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド(Matrix)からK、HClを用いてのE、CDIおよび(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(実施例番号5、ステップC)を用いDIEAを用いてのJ、OOを用いて調製した)。</p>		D. 1. 64	1. 80	429	20
<p>1-(6-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(tert-ブチル6-フルオロ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(WO 2007/126935)および3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド(Matrix)からK、HClを用いてのE、CDIおよび(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(実施例番号5、ステップC)を用いDIEAを用いてのJ、OOを用いて調製した)。</p>		D. 1. 65	1. 86	435	40

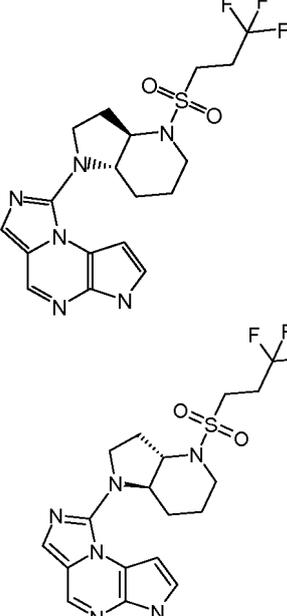
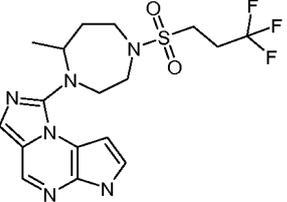
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
<p>trans-N-(4-メチル-1-(3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニル)ピペリジン-3-イル)-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-アミン (trans-tert-ブチル4-メチルピペリジン-3-イルカルバメート (WO2009/140320) および3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド (Matrix) からK、HClを用いてのE、CDIおよび(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (実施例番号5、ステップC) を用いDIEAを用いてのJ、OOを用いて調製した)。</p>	 	D. 1. 66	1. 89	431
<p>N-((1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-2-メチルプロパン-2-スルホンアミド (調製番号28)</p>		D. 1. 67*	1. 76	391
<p>6-トシル-1-(2-(3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニル)-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(5-ベンジル-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン (WO2008/60767) および3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド (Matrix) からK、Pd(OH)₂を用いてのY、CDIおよび(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (実施例番号5、ステップC) を用いDIEAを用いてのJ、OOを用いて調製した)。</p>		D. 1. 68	2. 07	443

10

20

30

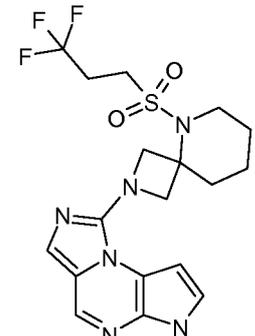
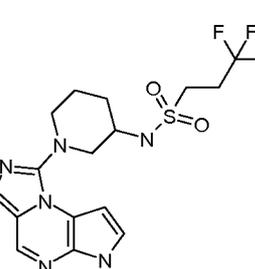
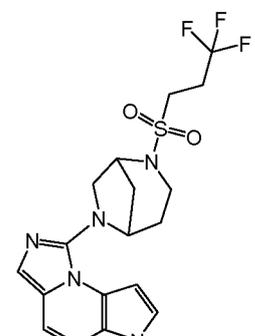
40

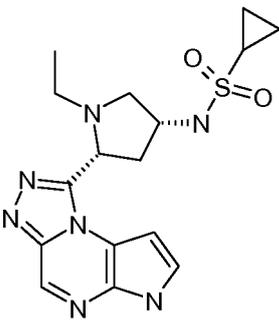
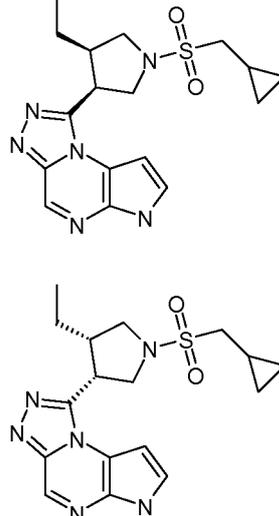
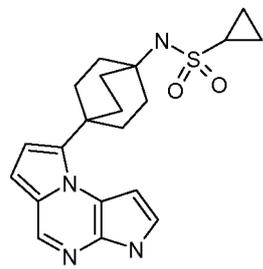
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
<p>6-トシル-1-((trans)-4-(3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピラジン-1-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン((trans)-tert-ブチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピラジン-1-カルボキシレート (WO2009/140320) および3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド (Matrix) からK、HClを用いてのE、CDIおよび(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (実施例番号5、ステップC)を用いDIEAを用いてのJ、OOを用いて調製した)。</p>		D. 1. 69	1. 94	443
<p>1-(7-メチル-4-(3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(ベンジル7-メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート、塩酸 (Wlodarczyk, N.; Gilleron, P.; Millet, R.; Houssin, R.; Henichart, J.-P., Tet. Let., 2007年, 48巻, 14号, 2583-2586頁) および3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド (Matrix) からK、Pd(OH)₂を用いてのY、CDIおよび(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (実施例番号5、ステップC)を用いDIEAを用いてのJ、OOを用いて調製した)。</p>		D. 1. 70	1. 97	431

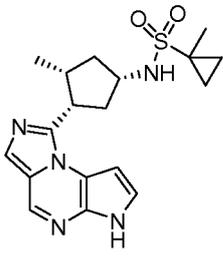
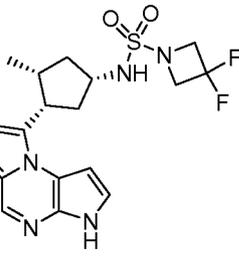
10

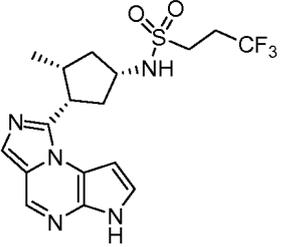
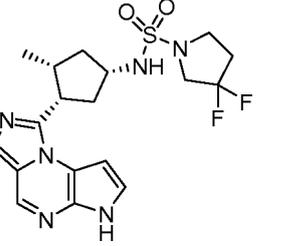
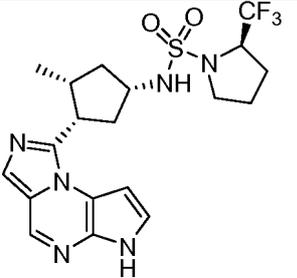
20

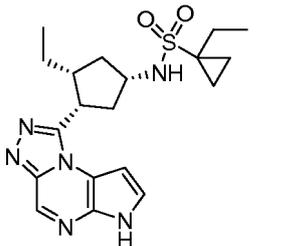
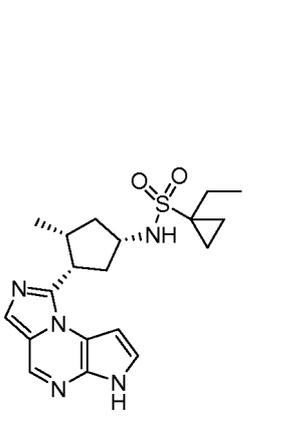
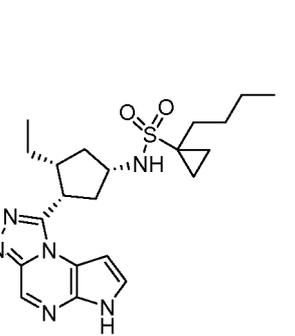
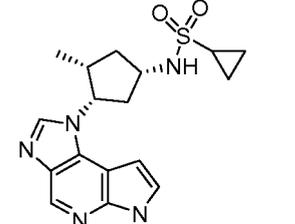
30

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E SI+ (M+H) ⁺	
6-トリフルオロプロピル-5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)スルホニル-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(tert-ブチル2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(WO2008/60767)および3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド(Matrix)からK、HClを用いてのE、CDIおよび(5-トリフルオロプロピル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(実施例番号5、ステップC)を用いDIEAを用いてのJ、OOを用いて調製した)。		D. 1. 71	2. 03	443	10
3,3,3-トリフルオロ-N-(1-(6-トリフルオロプロピル-5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)スルホニル-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピペリジン-3-イル)プロパン-1-スルホンアミド(tert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(3B-Scientific Corp.)および3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド(Matrix)からK、HClを用いてのE、CDIおよび(5-トリフルオロプロピル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(実施例番号5、ステップC)を用いDIEAを用いてのJ、OOを用いて調製した)。		D. 1. 72	1. 76	417	20
6-トリフルオロプロピル-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)スルホニル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(ベンジル2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-カルボキシレート(Pharmabridge)および3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド(Matrix)からK、Pd(OH) ₂ を用いてのY、CDIおよび(5-トリフルオロプロピル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(実施例番号5、ステップC)を用いDIEAを用いてのJ、OOを用いて調製した)。		D. 1. 73	1. 91	429	30

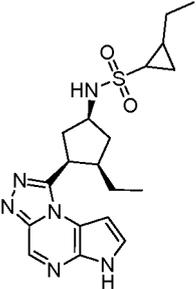
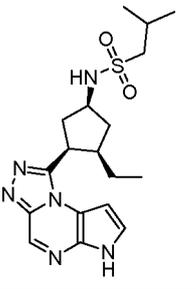
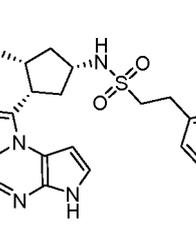
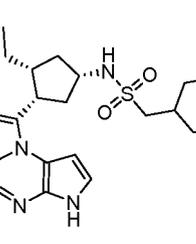
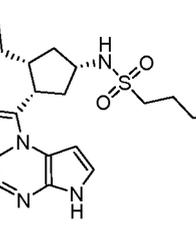
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺	10
<p>N-((3R, 5R) -1-エチル-5-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド ((2R, 4R) -1-tert-ブチル-2-メチル-4-アミノピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート塩酸 (Acesys Pharmatech Corp) およびシクロプロピルスルホニルクロリドならびにTEAを用いてのK、NaOHを用いてのZ、実施例番号8ステップMを用いてのA、B、HClを用いてのE、アセトアルデヒドを用いてのXを用いて調製した。</p>		D. 1. 74*	1. 32	376	10
<p>(cis)-tert-ブチル-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (N-ベンジル-1-メトキシ-N-(トリメチルシリル)メチル)メタンアミンおよび(Z)-エチルペント-2-エノエート (Lee, R. D. ; Kashaun, K. ; Abbott, F. S. J. of Pharm. Sci. , 1989年, 78巻, 8号, 667-671頁) からSSS, TT, Y, M, A, B, EならびにシクロプロピルメタンスルホニルクロリドおよびTEAを用いてのKを用いて調製した)</p>		D. 1. 75	1. 66	375	20
<p>N-(4-(3-トシル-3H-ジピロロ[1, 2-a:2', 3'-e]ピラジン-8-イル)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)シクロプロパンスルホンアミド (5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-カルバルデヒド (調製番号12 : ステップB) およびジエチル-2-(4-(シクロプロパンスルホンアミド)ビスクロ[2. 2. 2]オクタン-1-イル)-2-オキソエチルホスホネート (調製番号24) からIII, W, ローソン試薬を用いてのTを用いて調製した)。</p>		D. 1. 76	1. 97	385	40

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺	
<p>1-メチル-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパン-1-スルホンアミド(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(WO2009152133)および(1S, 2R, 4S)-4-アセトアミド-2-メチルシクロペンタンカルボン酸[エチル4-アミノ-2-メチルシクロペンタンカルボキシレート(WO2009152133)からG、AA[表2、方法3、R_t=6.1分、または=非検出]およびZを用いて調製した]から、H、OO、BB、ならびに調製番号6およびTEAからKを用いて調製した)</p>		D. 1. 77*	1. 87 (a)	374	10
<p>3, 3-ジフルオロ-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アゼチジン-1-スルホンアミド(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(WO2009152133)および(1S, 2R, 4S)-4-アセトアミド-2-メチルシクロペンタンカルボン酸[エチル4-アミノ-2-メチルシクロペンタンカルボキシレート(WO2009152133)からG、AA[表2、方法3、R_t=6.1分、または=非検出]、およびZを用い、H、OO、BB、ZZならびに3, 3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩およびTEAを用いてのAAAを用いて調製した)</p>		D. 1. 78*	1. 99 (a)	411	20 30

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺	
<p>3, 3, 3-トリフルオロ-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)プロパン-1-スルホンアミド(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (WO2009152133) および(1S, 2R, 4S)-4-アセトアミド-2-メチルシクロペンタンカルボン酸 [エチル4-アミノ-2-メチル-シクロペンタンカルボキシレート (WO2009152133) からG, AA [表2、方法3、R_t=6.1分、または=非検出] およびZを用い、H, OO, BB、ならびに3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド [Matrix] およびTEAからKを用いて調製した)</p>		D. 1. 79*	2. 00 (a)	416	10
<p>3, 3-ジフルオロ-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ピロリジン-1-スルホンアミド(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (WO2009152133) および(1S, 2R, 4S)-4-アセトアミド-2-メチルシクロペンタンカルボン酸 [エチル4-アミノ-2-メチル-シクロペンタンカルボキシレート (WO2009152133) からG, AA [表2、方法3、R_t=6.1分、または=非検出]、およびZを用い調製した]、H, OO, BB, ZZならびに3, 3-ジフルオロピロリジン塩酸塩およびTEAを用いてのAAAを用いて調製した)</p>		D. 1. 80*	2. 01 (a)	425	20
<p>(R)-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-スルホンアミドスルホンアミド (調製番号AAA. 1)</p>		D. 1. 81*	2. 16 (a)	457	40

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺	
1-エチル-N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパン-1-スルホンアミド (実施例番号8ステップMおよび調製番号EEE. 1からKおよびTEAを用いて調製した)		D. 1. 82*	1. 90 (a)	403	10
1-エチル-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパン-1-スルホンアミド (5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (WO2009152133) および (1S, 2R, 4S)-4-アセトアミド-2-メチルシクロペンタンカルボン酸 [エチル4-アミノ-2-メチルシクロペンタンカルボキシレート (WO2009152133) からG、AA [表2、方法3、R _t =6. 1分、または=非検出]、およびZを用いて調製した] からH、OO、BB、およびKを用い調製番号EEE. 1およびTEAを用いて調製した)		D. 1. 83*	1. 96 (a)	388	20
1-ブチル-N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパン-1-スルホンアミド (実施例番号8ステップMおよび1-ブチルシクロプロパン-1-スルホニルクロリド [調製番号6ステップAおよび1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタン、KHMD SからKKK、JJJ、およびEEEを用いTEAを用いて調製した] からKおよびTEAを用いて調製した)		D. 1. 84*	2. 13 (a)	431	30
N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシルイミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1(6H)-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (調製番号DDD. 1)		D. 1. 85*	1. 65 (a)	360	40

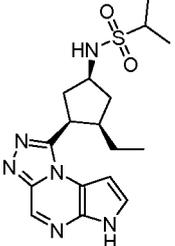
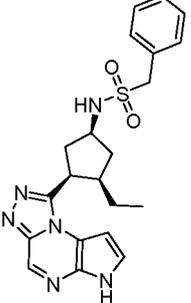
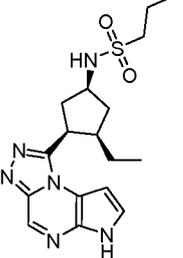
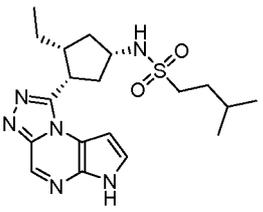
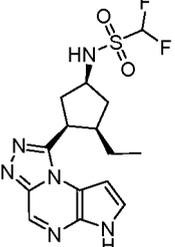
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺	
N-((1S, 3S, 4R)-3-(2-シクロプロピル-6-トシルイミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1(6H)-イル)-4-メチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(調製番号27および調製番号000. 1から、LおよびDIEA、TsClおよびNaHを用いてのK. 1、BBB、シクロプロパンカルボン酸、HATU、およびTEAを用いてのH、ならびにPOCl ₃ を用いてのDDDを用いて調製した)		D. 1. 86*	1. 74 (a)	400	10
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシルピロロ[2, 3-b][1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-d]ピリジン-1(6H)-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(調製番号SSSS. 1)		D. 1. 87*	1. 82 (a)	375	
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ペンタン-2-スルホンアミド(実施例番号8ステップMおよびペンタン-2-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 88	1. 88 (b)	405	20
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-3-フェニルプロパン-1-スルホンアミド(実施例番号8ステップMおよび3-フェニルプロパン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 89*	1. 98 (b)	453	30
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-4, 4, 4-トリフルオロブタン-1-スルホンアミド(実施例番号8ステップMおよび4, 4, 4-トリフルオロブタン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 90*	1. 85 (b)	445	40

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _f 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
2-エチル-N-((1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジん-1-イル) シクロペンチル) シクロプロパン-1-スルホンアミド (実施例番号8ステップMおよび2-エチルシクロプロパン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 91	1. 81 (b)	403
N-((1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジん-1-イル) シクロペンチル) -2-メチルプロパン-1-スルホンアミド (実施例番号8ステップMおよび2-メチルプロパン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 92*	1. 77 (b)	391
N-((1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジん-1-イル) シクロペンチル) -2-フェニルエタン スルホンアミド (実施例番号8ステップMおよび2-フェニルエタン スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 93*	1. 92 (b)	439
1-シクロヘキシル-N-((1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジん-1-イル) シクロペンチル) メタン スルホンアミド (実施例番号8ステップMおよびシクロヘキシルメタン スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 94*	2. 04 (b)	431
N-((1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジん-1-イル) シクロペンチル) ブタン-1-スルホンアミド (実施例番号8ステップMおよびブタン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 95*	1. 78 (b)	391

10

20

30

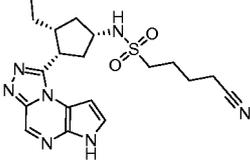
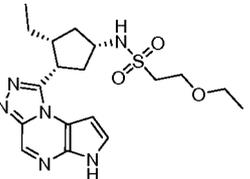
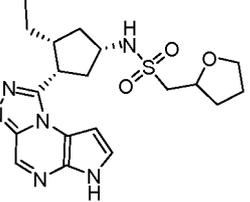
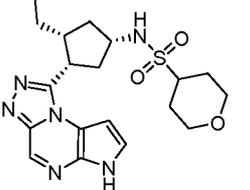
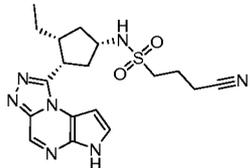
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)プロパン-2-スルホンアミド (実施例番号8ステップMおよびプロパン-2-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 96*	1. 61 (b)	377
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-1-フェニルメタンスルホンアミド (実施例番号8ステップMおよびフェニルメタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 97*	1. 82 (b)	425
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)プロパン-1-スルホンアミド (実施例番号8ステップMおよびプロパン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 98*	1. 64 (b)	377
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-3-メチルブタン-1-スルホンアミド (実施例番号8ステップMおよび3-メチルブタン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 99*	1. 90 (b)	405
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド (実施例番号8ステップMおよびジフルオロメタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 100*	1. 75 (b)	385

10

20

30

40

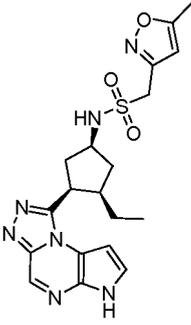
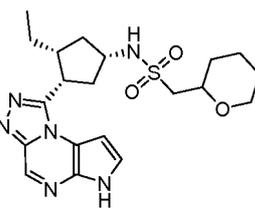
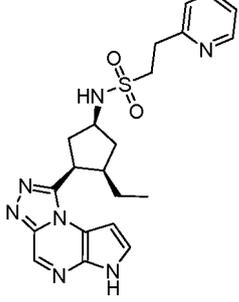
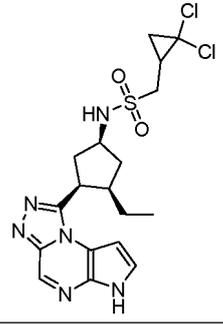
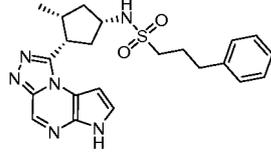
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
4-シアノ-N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ブタン-1-スルホンアミド (実施例番号8ステップMおよび4-シアノブタン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 101*	1. 56 (b)	416
2-エトキシ-N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)エタンスルホンアミド (実施例番号8ステップMおよび2-エトキシエタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 102*	1. 62 (b)	407
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンスルホンアミド (実施例番号8ステップMおよび(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 103	1. 58 (b)	419
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド (実施例番号8ステップMおよびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 104*	1. 50 (b)	419
3-シアノ-N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)プロパン-1-スルホンアミド (実施例番号8ステップMおよび3-シアノプロパン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 105*	1. 51 (b)	402

10

20

30

40

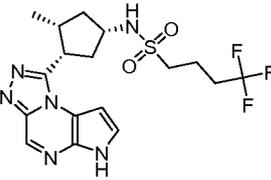
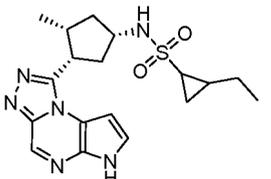
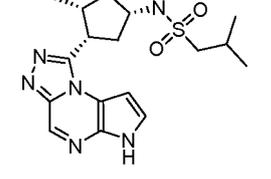
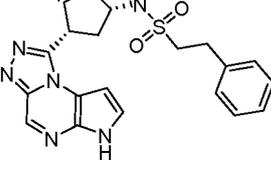
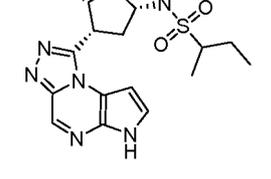
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
N-((1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-1-(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メタンスルホンアミド (実施例番号8ステップMおよび(5-メチルイソキサゾール-3-イル)メタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 106*	1. 66 (b)	430
N-((1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メタンスルホンアミド (実施例番号8ステップMおよび(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 107	1. 73 (b)	433
N-((1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-2-(ピリジン-2-イル)エタンスルホンアミド (実施例番号8ステップMおよび2-(ピリジン-2-イル)エタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 108*	1. 58 (b)	440
1-(2,2-ジクロロシクロプロピル)-N-((1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メタンスルホンアミド (実施例番号8ステップMおよび(2,2-ジクロロシクロプロピル)メタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 109	1. 91 (b)	457
N-((1S, 3R, 4S) -3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-3-フェニルプロパン-1-ールスルホンアミド (調製番号19.2および3-フェニルプロパン-1-ールスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 110*	1. 90 (b)	439

10

20

30

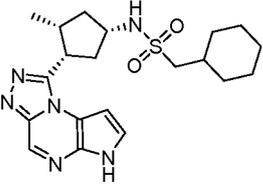
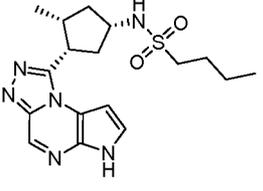
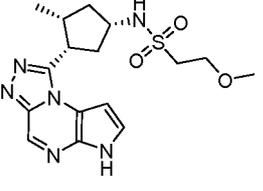
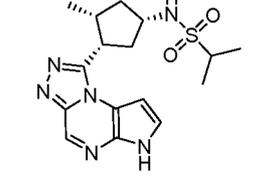
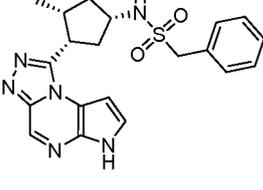
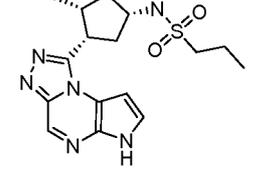
40

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E SI+ (M+H) ⁺
4, 4, 4-トリフルオロ-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ブタン-1-スルホンアミド (調製番号19. 2および4, 4, 4-トリフルオロブタン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 111*	1. 76 (b)	431
2-エチル-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパン-1-スルホンアミド (調製番号19. 2および2-エチルシクロプロパン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 112	1. 70 (b)	389
2-メチル-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)プロパン-1-スルホンアミド (調製番号19. 2および2-メチルプロパン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 113*	1. 67 (b)	377
N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-2-フェニルエタン-1-スルホンアミド (調製番号19. 2および2-フェニルエタン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 114*	1. 83 (b)	425
N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ブタン-2-スルホンアミド (調製番号19. 2および2-(メチルスルホニル)ブタンからKを用いて調製した)		D. 1. 115	1. 63 (b)	377

10

20

30

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _f 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
1-シクロヘキシル-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メタンスルホンアミド (調製番号19. 2およびシクロヘキシルメタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 116*	1. 94 (b)	417
N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ブタン-1-スルホンアミド (調製番号19. 2およびブタン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 117*	1. 67 (b)	377
2-メトキシ-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)エタンスルホンアミド (調製番号19. 2および2-メトキシエタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 118*	1. 38 (b)	379
N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)プロパン-2-スルホンアミド (調製番号19. 2およびプロパン-2-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 119*	1. 50 (b)	363
N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-1-フェニルメタンスルホンアミド (調製番号19. 2およびフェニルメタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 120*	1. 72 (b)	411
N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)プロパン-1-スルホンアミド (調製番号19. 2およびプロパン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 121*	1. 53 (b)	363

10

20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-3-メチルブタン-1-スルホンアミド (調製番号19.2および3-メチルブタン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 122*	1. 80 (b)	391
N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-1,1-ジフルオロメタンスルホンアミド (調製番号19.2およびジフルオロメタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 123*	1. 64 (b)	371
4-シアノ-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ブタン-1-スルホンアミド (調製番号19.2および4-シアノブタン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 124*	1. 45 (b)	402
2-エトキシ-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)エタンスルホンアミド (調製番号19.2および2-エトキシエタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 125*	1. 50 (b)	393
N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンスルホンアミド (調製番号19.2および(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 126	1. 46 (b)	405

10

20

30

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _f 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺	
N-((1S, 3R, 4S) -3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1-イル) シクロペンチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホンアミド (調製番号 19. 2およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 127*	1. 39 (b)	405	10
3-フルオロ-N-((1S, 3R, 4S) -3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1-イル) シクロペンチル) プロパン-1-スルホンアミド (調製番号 19. 2および3-フルオロプロパン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 128*	1. 48 (b)	381	
3-シアノ-N-((1S, 3R, 4S) -3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1-イル) シクロペンチル) プロパン-1-スルホンアミド (調製番号 19. 2および3-シアノプロパン-1-スルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 129*	1. 39 (b)	388	20
N-((1S, 3R, 4S) -3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1-イル) シクロペンチル) -1-(5-メチルイソキサゾール-3-イル) メタンスルホンアミド (調製番号 19. 2および(5-メチルイソキサゾール-3-イル) メタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 130*	1. 55 (b)	416	30
N-((1S, 3R, 4S) -3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1-イル) シクロペンチル) -1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メタンスルホンアミド (調製番号 19. 2および(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) メタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 131	1. 63 (b)	419	40

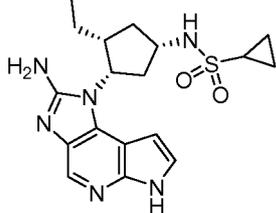
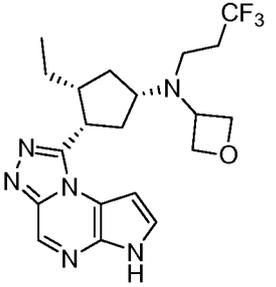
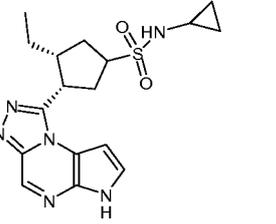
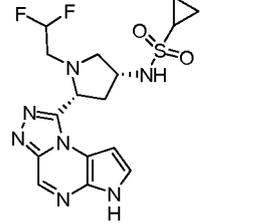
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _f 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
N-((1S, 3R, 4S) -3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル) -2-(ピリジン-2-イル)エタンスルホンアミド (調製番号19. 2および2-(ピリジン-2-イル)エタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 132*	1. 47 (b)	426
1-(ベンゾ[d]イソキサゾール-3-イル)-N-((1S, 3R, 4S) -3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メタンスルホンアミド (調製番号19. 2およびベンゾ[d]イソキサゾール-3-イルメタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 133*	1. 77 (b)	452
1-(2,2-ジクロロシクロプロピル)-N-((1S, 3R, 4S) -3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メタンスルホンアミド (調製番号19. 2および(2,2-ジクロロシクロプロピル)メタンスルホニルクロリドからKを用いて調製した)		D. 1. 134	1. 81 (b)	443
tert-ブチル3-(N-((1S, 3R, 4S) -3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)スルファモイル)アゼチジン-1-カルボキシレート (調製番号19. 2およびtert-ブチル3-(クロロスルホニル)アゼチジン-1-カルボキシレートからKを用いて調製した)		D. 1. 135*	1. 78 (b)	476
N-((1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-N-(4,4,4-トリフルオロブチル)オキサタン-3-アミン (実施例番号8ステップMからオキサタン-3-オン [PharmaBlock R&D]を用いてのX、4,4,4-トリフルオロブタナール [Matrix]を用いてのXを用いて調製した)		D. 1. 136*	1. 75 (a)	437

10

20

30

40

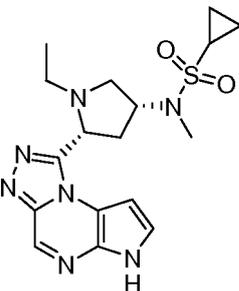
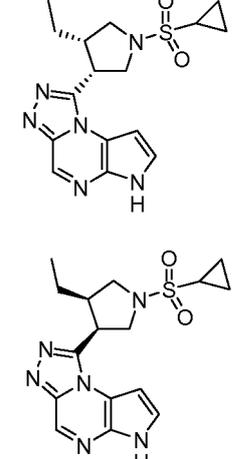
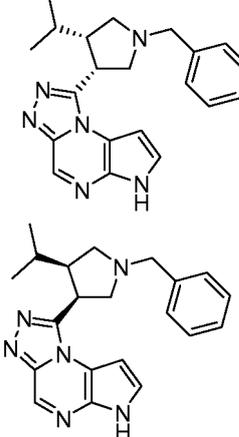
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
N-((1S, 3S, 4R)-3-(2-アミノ-6-トシルイミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1(6H)-イル)-4-エチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(調製番号RRRR. 1)		D. 1. 137*	1. 30 (a)	389
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-N-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)オキセタン-3-アミン(実施例番号8ステップMからオキセタン-3-オン[PharmaBlock]を用いてのX、および3, 3, 3-トリフルオロプロパノール[Apollo Sci]を用いてのXを用いて調製した)		D. 1. 138*	1. 91 (b)	423
(3R, 4S)-N-シクロプロピル-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタン-1-スルホンアミド(調製番号QQQQ. 1からEEE; シクロプロピルアミンを用いてのKを用いて調製した)		D. 1. 139	1. 53 (b)	375
N-((3R, 5R)-1-(2, 2-ジフルオロエチル)-5-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド((2R, 4R)-1-tert-ブチル-4-アミノピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート塩酸(Acesys Pharmatech Corp)およびシクロプロピルスルホンクロリド、TEAからK、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、SOCl ₂ およびTEAを用いてのB、HClを用いてのE、1, 1-ジフルオロ-2-ヨードエタンを用いてのSを用いて調製した)		D. 1. 140*	1. 46 (a)	412

10

20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺	
<p>N-((3R, 5R)-1-エチル-5-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-3-イル)-N-メチルシクロプロパンスルホンアミド ((2R, 4R)-1-tert-ブチル-4-アミノピロリジン-1,2-ジカルボキシレート塩酸 (Acesys Pharmatech Corp)、シクロプロピルスルホニルクロリドおよびTEAを用いてのK、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、B、HClを用いてのE、アセトアルデヒドを用いてのX、ヨードメタンを用いてのSを用いて調製した)</p>		D. 1. 141*	1. 44 (a)	390	10
<p>1-((cis)-1-(シクロプロピルスルホニル)-4-エチルピロリジン-3-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (実施例番号36ステップFおよびシクロプロピルスルホニルクロリド (Matrix) ならびにTEAを用いてのKを用いて調製した)</p>		D. 1. 142	1. 50 (a)	361	20
<p>1-((cis)-1-ベンジル-4-イソプロピルピロリジン-3-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (実施例番号1、ステップD) および (cis)-1-ベンジル-4-イソプロピルピロリジン-3-カルボン酸塩酸塩 ((Z)-エチル4-メチルペント-2-エノエートおよびN-ベンジル-1-メトキシ-N-(トリメチルシリル)メチル)メタンアミン (Aldrich) を用いてのSSSを用いて調製した) を用いてのA、TEAを用いてのBを用いて調製した)</p>		D. 1. 143	0. 47 (a)	361	30
					40

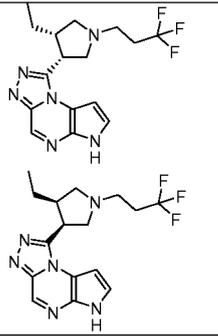
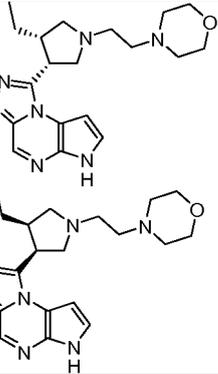
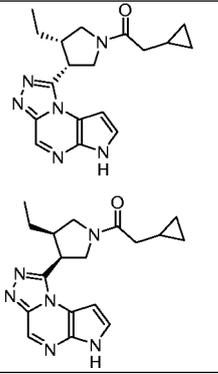
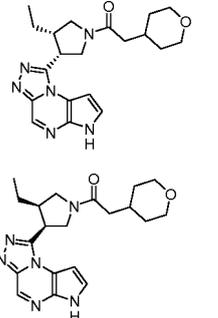
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
N-((1S, 3R, 4R)-3-エチル-4-(6-トシル-3-(トリフルオロメチル)-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジーン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (調製番号32および調製番号Z. 1を用いてのH、OOを用いて調製した)		D. 1. 144*	2. 12 (a)	442
N-((1S, 3R, 4R)-3-エチル-4-(6-トシル-3-(トリフルオロメチル)-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジーン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (調製番号32および調製番号Z. 1を用いてのH、OOを用いて調製した)		D. 1. 145*	1. 59 (a)	418
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-3-(トリフルオロメチル)-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジーン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (調製番号32および調製番号Z. 1を用いてのH、OOを用いて調製した)		D. 1. 146*	1. 45 (a)	418
N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-3-(トリフルオロメチル)-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジーン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (実施例番号24ステップJからY、シクロプロピルスルホンニルクロリド (Matrix) を用いてのK、調製番号32からHおよびOOを用いて調製した)		D. 1. 147*	2. 03 (a)	428
1-((cis)-4-エチルピロリジン-3-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジーン・塩酸塩 (実施例番号36、ステップF、3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-ルスルホンニルクロリド [Matrix] およびTEAからKを用いて調製した)		D. 1. 148	1. 86 (a)	417

10

20

30

40

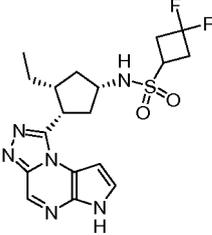
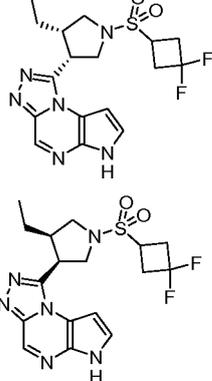
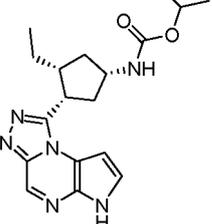
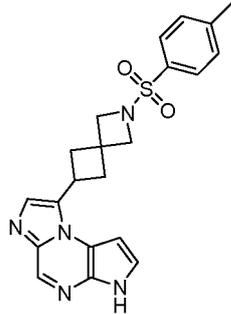
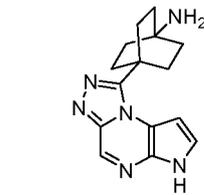
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
1-((cis)-4-エチル-1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピロリジン-3-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(実施例番号36、ステップF、3,3,3-トリフルオロプロパナール[Aifaeasar]、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムおよびDIEAからXを用いて調製した)		D. 1. 149	1. 54 (a)	353
4-(2-((cis)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)エチル)モルホリン(実施例番号36、ステップF、2-モルホリノアセトアルデヒド[Matrix]、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムおよびDIEAからXを用いて調製した)		D. 1. 150	1. 35 (a)	370
2-シクロプロピル-1-((cis)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン(実施例番号36、ステップF、2-シクロプロピル酢酸、HATU[Novabiochem]およびDIEAからHを用いて調製した)		D. 1. 151	1. 54 (a)	339
1-((cis)-4-エチルピロリジン-3-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン・塩酸塩(実施例番号36、ステップF、2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸[Astatech]、HATU[Novabiochem]およびDIEAからHを用いて調製した)		D. 1. 152	1. 54 (a)	383

10

20

30

40

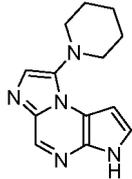
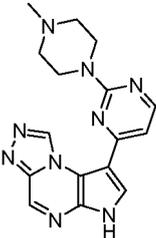
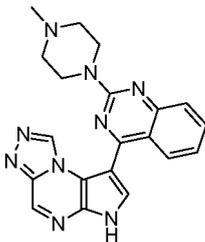
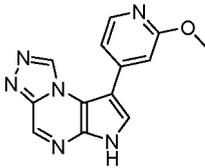
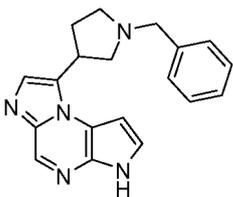
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
N-((1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-3,3-ジフルオロシクロブタン-1-スルホンアミド (実施例8、ステップM、調製番号34、およびDIEAからKを用いて調製した)		D. 1. 153	1. 75 (a)	425
1-((cis) -4-エチルピロリジン-3-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン・塩酸塩 (実施例番号36、ステップF、調製番号34およびDIEAからKを用いて調製した)		D. 1. 154	1. 90 (a)	411
イソプロピル (1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルカルバメートスルホンアミド (調製番号35)		D. 1. 155*	1. 74 (b)	357
3-トシル-8-(2-トシル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン (調製番号KK KK. 1)		D. 1. 156	1. 99 (a)	294 (M-H) ⁻
4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン (実施例番号9ステップF)		D. 1. 157	2. 72 (r)	283

10

20

30

40

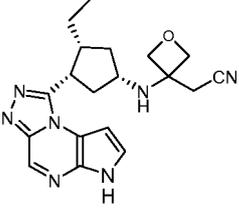
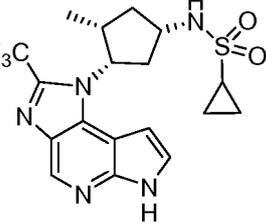
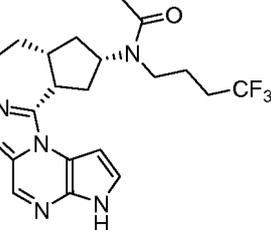
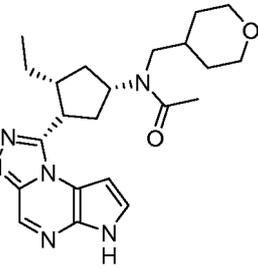
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
8-(ピペリジン-1-イル)-3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(実施例番号3、ステップEおよび1-(プロモアセチル)ピペリジン[ChemBridge]からS、HClを用いてのE、O.1を用いて調製した)		D. 1. 158	1. 78 (a)	242
8-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(調製番号CCCCC.1)		D. 1. 159	1. 00 (a)	336
8-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-4-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(調製番号BBBBB.1およびNaOHからD、NBSを用いてのGGG.1、TsClおよびNaHを用いてのK.1、調製番号40、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、LiCl、CsFおよびCuIを用いてのCCCCCを用いて調製した)		D. 1. 160	1. 16 (a)	386
8-(2-メトキシピリジン-4-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(調製番号BBBBB.1およびNaOHからD、NBSを用いてのGGG.1、TsClおよびNaHを用いてのK.1、2-メトキシ-4-(トリブチルスタニル)ピリジン[Synthonix]、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、LiCl、CsFおよびCuIを用いてのCCCCCを用いて調製した)		D. 1. 161	1. 28 (a)	267
8-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(1-ベンジルピロリジン-3-カルボン酸からR、実施例番号3ステップEからS、TFAを用いてのE、PFPAを用いてのKKKKを用いて調製した)		D. 1. 162	1. 40 (b)	317

10

20

30

40

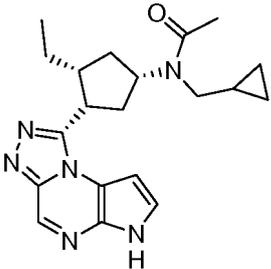
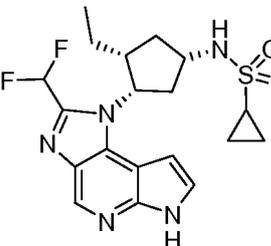
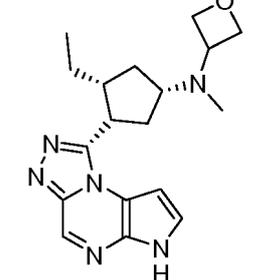
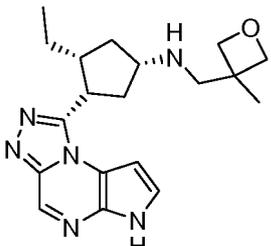
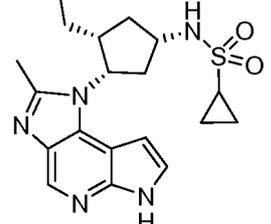
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺
2-(3-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)オキセタン-3-イル)アセトニトリル(調製番号BB. 1*および2-(オキセタン-3-イリデン)アセトニトリル(J. Med. Chem, 2010年, 53巻(8号)3227-3246頁)からヒューニツヒ塩基を用いてのYYYを用いて調製した)		D. 1. 163*	1. 35 (a)	366
N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1(6H)-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(調製番号27および調製番号000. 1ならびにDIEAからL, TsClおよびNaHを用いてのK, BBB, TFAAを用いてのCCC, HClを用いてのDDDを用いて調製した)		D. 1. 164	1. 95 (a)	428
N-(3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-N-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)アセトアミド(実施例番号8ステップMおよび4, 4, 4-トリフルオロブタナール[Matrix]からX, Ac ₂ Oを用いてのCCCを用いて調製した)		D. 1. 165*	1. 85 (a)	423
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アセトアミド(実施例番号8ステップMおよびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド[Pharmacore]からX, Ac ₂ Oを用いてのCCCを用いて調製した)		D. 1. 166*	1. 61 (a)	411

10

20

30

40

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E S I + (M+H) ⁺	
N-(シクロプロピルメチル)-N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アセトアミド (実施例番号8ステップMおよびシクロプロパンカルバルデヒドからX、Ac ₂ Oを用いてのCCCを用いて調製した)		D. 1. 167*	1. 73 (a)	367	10
N-((1S, 3S, 4R)-3-(2-(ジフルオロメチル)-6-トシルイミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1(6H)-イル)-4-エチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (実施例番号23ステップI、ジフルオロ酢酸、HATUおよびTEAからH、TPPを用いてのDDDを用いて調製した)		D. 1. 168	1. 76 (a)	424	
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-N-メチルオキサタン-3-アミン (調製番号25およびN-メチルオキサタン-3-アミン [Synthonix] からXを用いて調製した)		D. 1. 169	1. 02 (a)	341	20
(1S, 3R, 4S)-3-エチル-N-((3-メチルオキサタン-3-イル)メチル)-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタンアミン (調製番号25および(3-メチルオキサタン-3-イル)メタンアミン [Synthonix] からXを用いて調製した)		D. 1. 170	1. 11 (a)	355	30
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(2-メチル-6-トシルイミダゾ[4, 5-d]ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1(6H)-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (実施例番号23ステップIおよびAc ₂ OからCCC、TPPを用いてのDDDを用いて調製した)		D. 1. 171	1. 53 (a)	358	40

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、 方法)	m/z E SI+ (M+H) ⁺
N-(シクロプロピルメチル)-N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-3-メチルオキサタン-3-アミン (調製番号25および3-メチルオキサタン-3-アミン [Synthonix] からX、シクロプロパンカルバルデヒドを用いてのXを用いて調製した)		D. 1. 172	1. 23 (a)	395
N-(2-シクロプロピルエチル)-N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-3-メチルオキサタン-3-アミン (調製番号25および3-メチルオキサタン-3-アミン [Synthonix] からX、2-シクロプロピルアセトアルデヒド [Anichem] を用いてのXを用いて調製した)		D. 1. 173	1. 40 (a)	409
N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピラジン-1(6H)-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (実施例番号23ステップIおよびTFAAからCCC、HClを用いてのDDDを用いて調製した)		D. 1. 174	1. 95 (a)	442
3-((1R, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)プロパンニトリル (実施例番号41ステップIおよびアクリロニトリルからYYY、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、塩化チオニルおよびTEAを用いてのBを用いて調製した)		D. 1. 175	1. 72 (b)	325

10

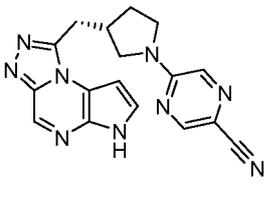
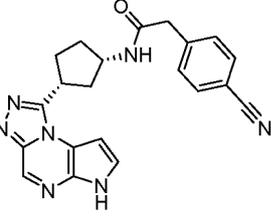
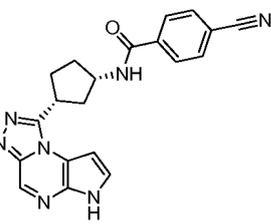
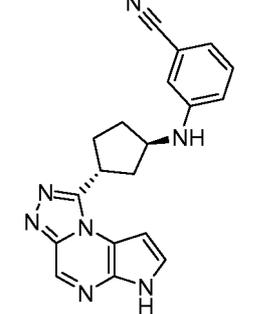
20

30

【 0 8 3 1 】

【表 5】

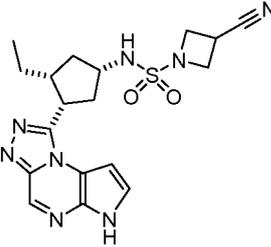
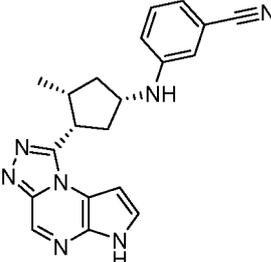
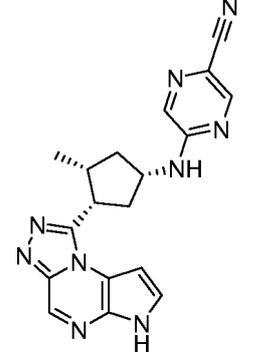
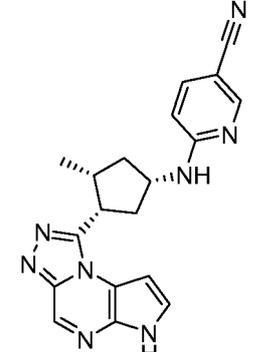
表D. 2 一般の手順Dを用いNa₂CO₃を用いて調製した実施例

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _i 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
(S)-5-(3-((6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル(調製番号L. 1)		D. 2. 1*	1. 46 (a)	346
2-(4-シアノフェニル)-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アセトアミド(調製番号B. 1からHClを用いてのE、ならびに4-シアノフェニル酢酸、EDCおよびDIEAを用いてのHを用いて調製した)		D. 2. 2*	1. 20 (c)	386
4-シアノ-N-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ベンズアミド(調製番号B. 1からHClを用いてのE、4-シアノ安息香酸、EDCおよびDIEAを用いてのHを用いて調製した)		D. 2. 3*	1. 16 (c)	372
3-((1R, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ベンズニトリル(実施例番号2、ステップF、3-シアノフェニルボロン酸およびDIEAを用いてのPPを用いて調製した)		D. 2. 4*	1. 91 (a)	344

10

20

30

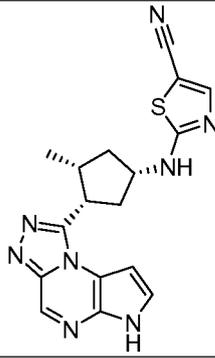
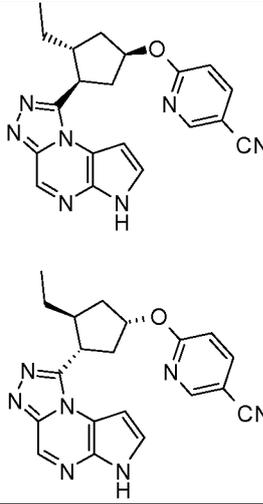
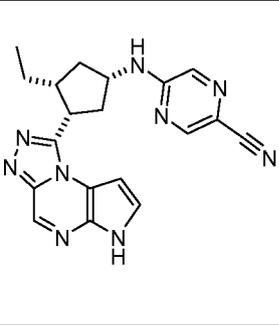
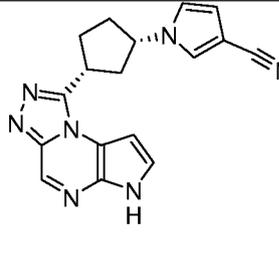
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
<p>3-シアノ-N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アゼチジン-1-スルホンアミド (実施例番号8、ステップM、3-シアノアゼチジン-1-スルホニルクロリド [アゼチジン-3-カルボニトリル塩酸塩 (Astatch) およびDIEAを用いてのCCから調製した] およびTEAを用いてのDDを用いて調製した)</p>		D. 2. 5*	1.82 (a)	415
<p>3-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)-ベンズニトリル (調製番号19. 2、3-シアノフェニルボロン酸およびDIEAからPPを用いて調製した)</p>		D. 2. 6*	2.04 (a)	358
<p>5-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)-ピラジン-2-カルボニトリル (調製番号19. 2、2-クロロ-5-シアノピラジン [Ark Pharm] およびDIEAからLを用いて調製した)</p>		D. 2. 7*	1.89 (a)	360
<p>6-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)-ニコチノニトリル (調製番号19. 2、5-シアノ-2-フルオロピリジン [Matrix] およびDIEAからLを用いて調製した)</p>		D. 2. 8*	1.81 (a)	359

10

20

30

40

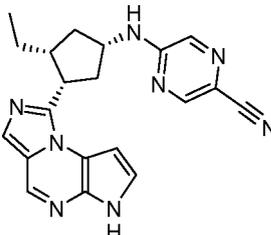
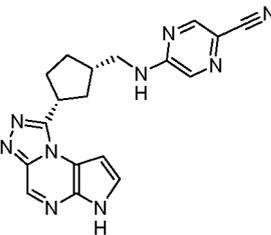
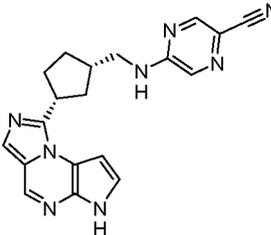
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
2-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)-チアゾール-5-カルボニトリル(調製番号19.2、2-クロロチアゾール-5-カルボニトリル[ArkPharm]およびDIEAからLを用いて調製した)		D. 2. 9*	1.89(a)	365
6-((1R, 3R, 4R)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)ニコチノニトリルおよび6-((1S, 3S, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)-ニコチノニトリル(6-ヒドロキシニコチノニトリル[AstaTech], 調製番号FF.1およびDEADからIを用いて調製した)		D. 2. 10	2.01(b)	374
5-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)-ピラジン-2-カルボニトリル(実施例番号8、ステップMおよび2-クロロ-5-シアノピラジン[ArkPharm]およびDIEAからLを用いて調製した)		D. 2. 11*	1.94(a)	374
1-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-1H-ピロール-3-カルボニトリル(調製番号4)		D. 2. 12*	1.92(a)	318

10

20

30

40

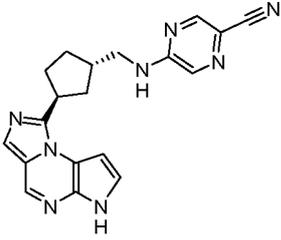
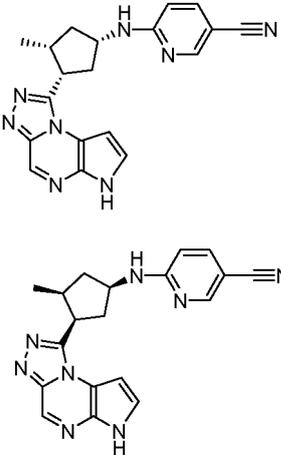
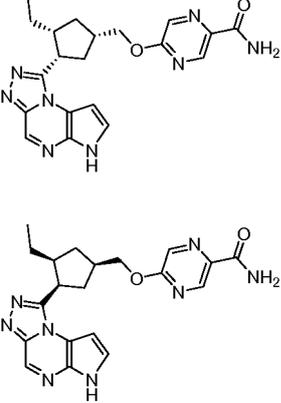
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI+ (M+H) ⁺
<p>5-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ピラジン-2-カルボニトリル(実施例番号8、ステップK、実施例番号5、ステップC、HATUおよびTEAからH、ローソン試薬および水銀(I I)トリフルオロアセテートを用いてのQ、HClを用いてのBB、2-クロロ-5-シアノピラジン[ArkPharm]およびDIEAを用いてのLを用いて調製した)</p>		D. 2. 13*	2. 10 (a)	373
<p>5-(((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メチルアミノ)ピラジン-2-カルボニトリル((1R, 3S)-3-(アミノメチル)シクロペンタンカルボン酸(AFID)からM、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAからA、TEAを用いてのC、2-クロロ-5-シアノピラジン[ArkPharm]およびDIEAを用いてのLを用いて調製した)</p>		D. 2. 14*	1. 79 (a)	360
<p>5-(((1S, 3S)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メチルアミノ)ピラジン-2-カルボニトリルおよび5-(((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メチルアミノ)ピラジン-2-カルボニトリル((1R, 3S)-3-(アミノメチル)シクロペンタンカルボン酸(AFID)からM、実施例番号5、ステップC、HATUおよびTEAからH、ローソン試薬および水銀(I I)トリフルオロアセテートを用いてのQ、HClを用いてのE、5-クロロピラジン-2-カルボニトリル[ArkPharm]およびDIEAを用いてのLを用いて調製した)</p>		D. 2. 15*	1. 84 (a)	359

10

20

30

40

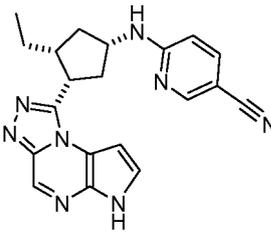
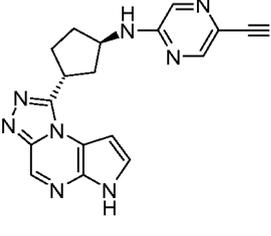
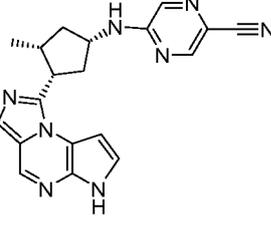
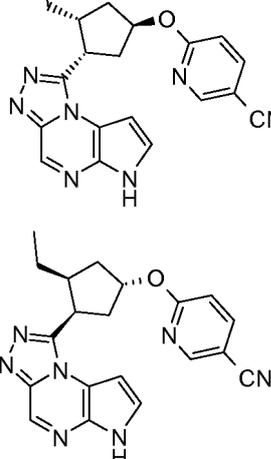
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>5-((1<i>S</i>, 3<i>S</i>)-3-(6-トシル-6<i>H</i>-ピロロ[2, 3-<i>e</i>] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-<i>a</i>] ピラジニン-1-イル) シクロペンチル) メチルーアミノ) ピラジニン-2-カルボニトリルおよび5-((1<i>S</i>, 3<i>R</i>)-3-(6-トシル-6<i>H</i>-ピロロ[2, 3-<i>e</i>] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-<i>a</i>] ピラジニン-1-イル) シクロペンチル) メチルーアミノ) ピラジニン-2-カルボニトリル ((1<i>R</i>, 3<i>S</i>)-3-(アミノメチル) シクロペンタンカルボン酸 (AFID) からM、実施例番号5、ステップC、HATUおよびTEAからH、ローソン試薬および水銀(11)トリフルオロアセテートを用いてのQ、5-クロロピラジニン-2-カルボニトリル [ArkPharm] およびDIEAを用いてのLを用いて調製した)</p>		D. 2. 16*	1. 73 (a)	359
<p>6-(<i>cis</i>-3-メチルー4-(6-トシル-6<i>H</i>-ピロロ[2, 3-<i>e</i>] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-<i>a</i>] ピラジニン-1-イル) シクロペンチルアミノ) ニコチノニトリル (調製番号46から炭素担持Pd(OH)₂を用いてのY、NaOHを用いてのZ、M、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAからA、TEAを用いてのC、6-フルオロニコチノニトリル [Matrix] およびDIEAを用いてのLを用いて調製した)</p>		D. 2. 17	1. 74 (a)	359
<p>5-((<i>cis</i>-3-エチルー4-(6-トシル-6<i>H</i>-ピロロ[2, 3-<i>e</i>] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-<i>a</i>] ピラジニン-1-イル) シクロペンチル) メトキシ) ピラジニン-2-カルボニトリル (調製番号11からLAHを用いてのP、2-クロロ-5-シアノピラジニン [ArkPharm] を用いてのJJ、HClを用いてのTT、実施例番号1、ステップDからHATUおよびTEAを用いてのA、TEAを用いてのBを用いて調製した)</p>		D. 2. 18	1. 81 (a)	407

10

20

30

40

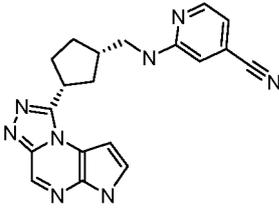
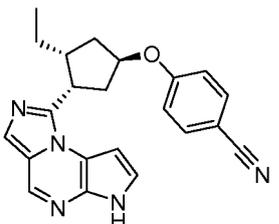
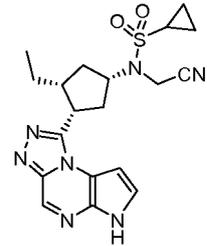
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S1+ (M+H) ⁺
6-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)-ニコチノニトリル(実施例番号8、ステップMおよび6-フルオロニコチノニトリル[Matrix]ならびにDIEAからLを用いて調製した)		D. 2. 19*	2.02 (a)	373
5-((1R, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)-ピラジン-2-カルボニトリル(実施例番号2、ステップF、5-クロロピラジン-2-カルボニトリル[ArkPharm]およびDIEAからLを用いて調製した)		D. 2. 20*	1.57 (b)	346
5-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ピラジン-2-カルボニトリル(調製番号19.2、2-クロロピラジン-2-カルボニトリル[ArkPharm]およびDIEAからLを用いて調製した)		D. 2. 21*	1.97 (b)	359
6-((1R, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)-ニコチノニトリルおよび6-((1S, 3S, 4R)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)-ニコチノニトリル(6-ヒドロキシニコチノニトリル[AstaTech]、調製番号FF.1およびDEADからIIを用いて調製した)		D. 2. 22	1.99 (b)	374

10

20

30

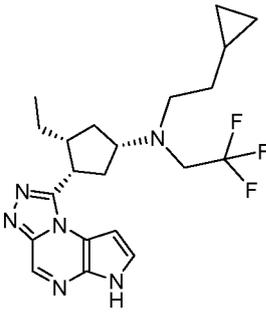
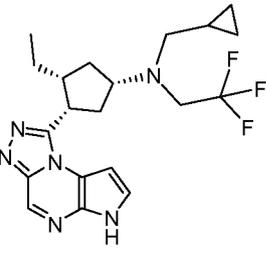
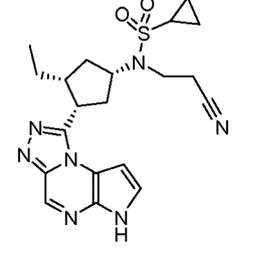
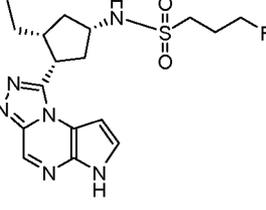
40

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>2-((1S, 3R)-3-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メチルアミノイソニコチノニトリル(実施例番号1、ステップD、調製番号M. 1、HATUおよびTEAからA、TEAを用いてのB; 2-フルオロイソニコチノニトリルを用いてのLを用いて調製した)</p>		D. 2. 23*	1. 69 (a)	359
<p>4-((1R, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)ベンゾニトリル(5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(WO2009152133)および調製番号GG. 1からTMAおよびDIEAを用いてのHH、4-シアノフェノール、DEAD、PPh₃およびTEAを用いてのII、ならびにローソン試薬および水銀(II)トリフルオロアセテートを用いてのQを用いて調製した)</p>		D. 2. 24	2. 28 (a)	372
<p>N-(シアノメチル)-N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド[WO2009152133A1]および2-ヨードアセトニトリルからS. 1を用いて調製した)</p>		D. 2. 25*	1. 74 (a)	414

10

20

30

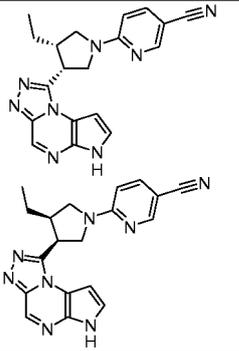
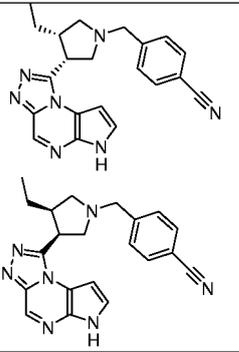
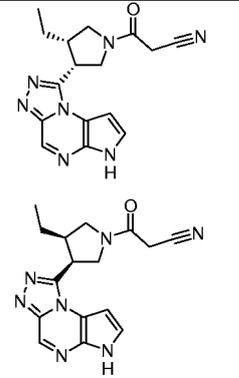
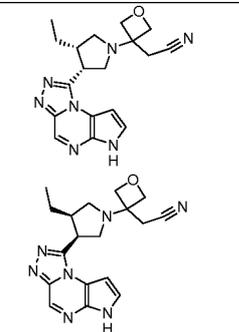
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
<p>(1S, 3R, 4S) -N-(2-シクロプロピルエチル)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロペンタンアミン(調製番号25から2,2,2-トリフルオロエタンアミンを用いてのX、2-シクロプロピルアセトアルデヒド [Ani chem] を用いてのXを用いて調製した)</p>		D. 2. 26*	2.49 (a)	421
<p>(1S, 3R, 4S) -N-(シクロプロピルメチル)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロペンタンアミン(調製番号25から2,2,2-トリフルオロエタンアミンを用いてのX、シクロプロパンカルバルデヒドを用いてのXを用いて調製した)</p>		D. 2. 27*	2.31 (a)	407
<p>N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパン-スルホンアミド(実施例番号8、ステップMおよびシクロプロプロパン-スルホニルクロリドからK; アクリロニトリルからDBUを用いてのYYYを用いて調製した)</p>		D. 2. 28*	1.70 (b)	428
<p>(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタンアミン(実施例番号8、ステップMおよび3-フルオロプロパン-1-スルホニルクロリド [Hande] からKを用いて調製した)</p>		D. 2. 29*	1.59 (b)	395

10

20

30

40

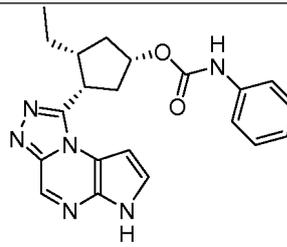
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S1+ (M +H) ⁺
<p>1-((cis)-4-エチルピロリジン-3-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン・塩酸塩 (実施例番号36、ステップF、6-フルオロニコチノニトリル [Matrix] およびTEAからLを用いて調製した)</p>		D. 2. 30	1.81 (a)	359
<p>1-((cis)-4-エチルピロリジン-3-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン・塩酸塩 (実施例番号36、ステップF、4-ホルミルベンゾニトリル、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムおよびDIEAからXを用いて調製した)</p>		D. 2. 31	1.53 (a)	372
<p>1-((cis)-4-エチルピロリジン-3-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン・塩酸塩 (実施例番号36、ステップF、2-シアノ酢酸、HATU [Novabiochem] およびDIEAからHを用いて調製した)</p>		D. 2. 32	1.49 (a)	324
<p>1-((cis)-4-エチルピロリジン-3-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン・塩酸塩 (実施例番号36、ステップF、2-(オキセタン-3-イリデン)アセトニトリル [J. Med. Chem, 2010年、53巻、3227-3246頁] およびDIEAからYYYを用いて調製した)</p>		D. 2. 33	1.55 (a)	352

10

20

30

40

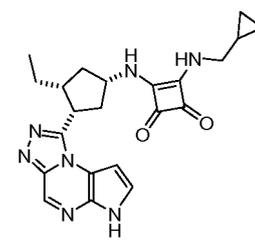
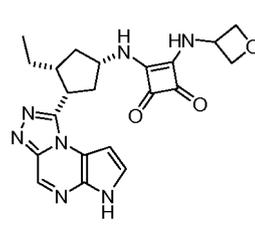
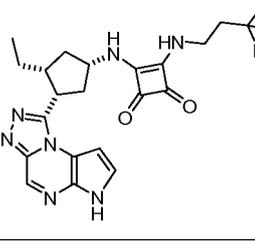
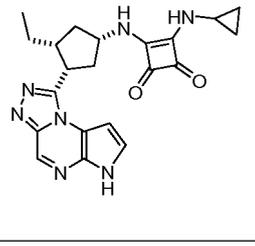
スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルフェニルカルバメート(実施例番号42ステップNおよびフェニルアミンからWWWを用いて調製した)		D. 2. 34*	2.04 (b)	391

10

【0832】

【表6】

表D. 3 一般の手順Dを用いNa₂CO₃続いてNaOHを用いて調製した実施例

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
3-(シクロプロピルメチルアミノ)-4-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)-シクロブト-3-エン-1,2-ジオン(調製番号29およびシクロプロピルメタンアミンからTTTTを用いて調製した)		D. 3. 1*	1.71 (a)	420
3-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)-4-(オキセタン-3-イルアミノ)シクロブト-3-エン-1,2-ジオン(調製番号29およびオキセタン-3-アミン [Synthonix] からTTTTを用いて調製した)		D. 3. 2*	1.55 (a)	422
3-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)-4-(3,3,3-トリフルオロプロピルアミノ)シクロブト-3-エン-1,2-ジオン(調製番号TTTT. 1)		D. 3. 3*	1.58 (a)	462
3-(シクロプロピルアミノ)-4-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)シクロブト-3-エン-1,2-ジオン(調製番号29およびシクロプロピルアミンからTTTTを用いて調製した)		D. 3. 4*	1.65 (a)	406

20

30

40

【0833】

一般の手順E: Boc-保護化アミンの酸開裂

Boc-保護化アミン(好ましくは1当量)の有機溶媒(DCM、1,4-ジオキサン

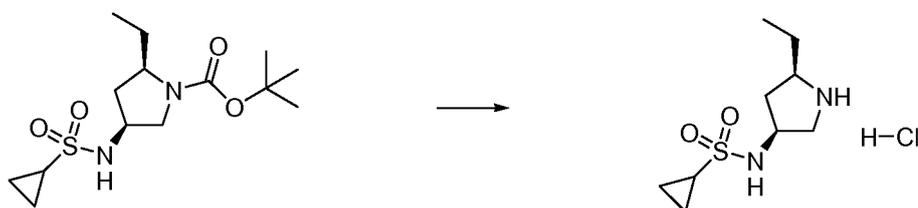
50

またはMeOHなど)中溶液に、TFAまたはHCl(好ましくは1,4-ジオキサン中4N HCl、2-35当量、好ましくは2-15当量)を加える。反応物を約20-100(好ましくは周囲温度から約60)で約1-24時間(好ましくは約1-6時間)攪拌する。更に酸不安定性基が存在する場合(例えば、t-ブチルエステル)、この基は反応中にも開裂する。場合によって、TLC、LC/MSまたはHPLCによりモニターされた際に反応が完結していない場合、更にTFAまたはHCl(好ましくは4N HClの1,4-ジオキサン溶液、2-35当量、好ましくは2-15当量)を反応混合物に加えることができる。反応が許容レベルにまで進行した時点で、反応混合物を真空中で濃縮して、アミンを塩として得ることができる。代替として、反応物を有機溶媒(EtOAc、DCMまたは1,4-ジオキサンなど)と塩基水溶液(飽和NaHCO₃水溶液または飽和Na₂CO₃水溶液など、好ましくは飽和NaHCO₃水溶液)との間で分配できる。水層を、場合によって更にEtOAcまたはDCMなどの有機溶媒で抽出することができる。合わせた有機層を場合によってラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮して標的化合物を得ることができる。

調製番号E.1:N-((3S,5R)-5-エチルピロリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド塩酸塩

【0834】

【化288】



【0835】

(2R,4S)-tert-ブチル4-(シクロプロパンスルホンアミド)-2-エチルピロリジン-1-カルボキシレート(0.95g、2.98mmol、調製番号15)の1,4-ジオキサン(7.5mL)中溶液に、HCl(1,4-ジオキサン中4N、7.46mL、29.8mmol)を加えた。反応混合物を約60に加熱した。約4時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮して、粗製のN-((3S,5R)-5-エチルピロリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド塩酸塩(0.38g、50%)を茶褐色残渣として得た:LC/MS(表1、方法a)R_t=0.63分;MSm/z:219(M+H)⁺。

【0836】

10

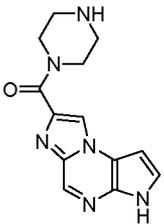
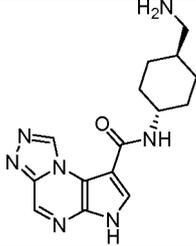
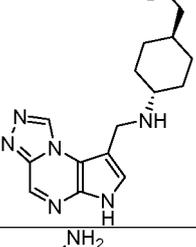
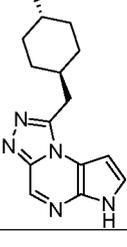
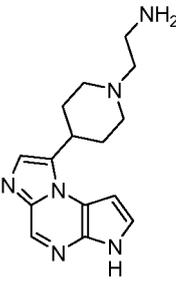
20

30

【表 7】

表E. 1 一般の手順Eを用いHClを用いて調製した実施例

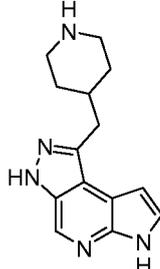
Boc-保護化アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺	
(R)-tert-ブチル3-((3R, 4R)-3-(6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)-4-メチルピペリジン-1-カルボニル)モルホリン-4-カルボキシレート (実施例番号5、ステップJおよび(R)-4-(tert-ブトキシカルボニル)モルホリン-3-カルボン酸 [Tyger] からEDC・HClおよびDI EAを用いてのHを用いて調製した)		E. 1. 1*	1. 16 (b)	369	10
tert-ブチル2-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イルアミノ)-2-オキソエチルカルバメート (調製番号OO. 1. 1、tert-ブトキシカルボニルアミノ酢酸 [TCI]、HATUおよびTEAからH、NaOHを用いてのDを用いて調製した)		E. 1. 2	1. 72 (r)	231	20
tert-ブチル3-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イルアミノ)-3-オキソプロピルカルバメート (調製番号OO. 1. 1、3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸、HATUおよびTEAからH、NaOHを用いてのDを用いて調製した)		E. 1. 3	2. 09 (r)	245	
tert-ブチル4-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (調製番号YYYY. 1およびNaOHからD、ピペリジン-4-イルカルバミン酸tert-ブチルエステル [Tyger]、EDC、HOBt、およびTEAを用いてのHを用いて調製した)		E. 1. 4	2. 75 (r)	271	30
tert-ブチル1-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-カルボニル)ピペラジン-4-イルカルバメート (調製番号YYYY. 1およびNaOHからD、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、EDC、HOBtおよびTEAを用いてのHを用いて調製した)		E. 1. 5	2. 81 (r)	285	40

Boc-保護化アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
tert-ブチル4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-7-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (調製番号37およびNaOHからD、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、EDC、HOBtおよびTEAを用いてのHを用いて調製した)		E. 1. 6	2. 68 (r)	271
tert-ブチル(trans-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-8-カルボキサミド)シクロヘキシル)メチルカルバメート (調製番号LL. 1. 1)		E. 1. 7	0. 74 (a)	314
tert-ブチル(trans-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-8-イル)メチルアミノ)シクロヘキシル)メチルカルバメート (調製番号X. 1. 1)		E. 1. 8	2. 66 (r)	300
tert-ブチル(trans-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)メチル)シクロヘキシル)メチルカルバメート (調製番号ZZZZ. 1)		E. 1. 9	1. 01 (a)	285
t-ブチル2-(4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-イル)エチルカルバメート(1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(Matrix)からR、実施例番号3ステップEからS、TFAを用いてのE、PFPAを用いてのKKKK、NaOHを用いてのD、F、t-ブチル2-オキソエチルカルバメートを用いてのXを用いて調製した)		E. 1. 10	2. 28 (r)	285

10

20

30

Boc-保護化アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
tert-ブチル4-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (調製番号XXXX. 1からのXXを用いて調製した)		E. 1. 11	1. 30 (a)	256

40

50

【0837】

一般的手順 E . 1 : Boc - 保護化アミンの酸開裂

Boc - 保護化アミン (好ましくは1当量) の有機溶媒 (DCM、1, 4 - ジオキサン、MeOH または THF など) 中溶液に、酸 (TFA、HCl または H_3PO_4 など (好ましくは H_3PO_4 、1 - 50 当量、好ましくは 5 - 10 当量)) を加える。反応物を約 20 - 100 (好ましくは周囲温度から約 65) で約 1 - 24 時間 (好ましくは約 1 - 6 時間) 攪拌する。更に酸不安定性基が存在する場合 (例えば、t - ブチルエステル)、この基は反応中にも開裂し得る。場合によって、TLC、LC/MS または HPLC によりモニターされた際に反応が完結していない場合、更に TFA、HCl または H_3PO_4 を反応混合物に加えることができる。反応が許容レベルにまで進行した時点で、反応混合物を真空中で濃縮して、アミンを塩として得ることができる。代替として、反応物を約 - 10 - 25 に冷却した後、塩基水溶液 (飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、飽和 Na_2CO_3 水溶液または K_3PO_4 水溶液など、好ましくは K_3PO_4 水溶液) を加え、場合によって有機溶媒 (EtOAc、DCM、THF または 1, 4 - ジオキサンなど) の間で分配できる。水層を、場合によって更に EtOAc または DCM などの有機溶媒で抽出することができる。合わせた有機層を、場合によってブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 または $MgSO_4$ で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮して標的化合物を得ることができる。

10

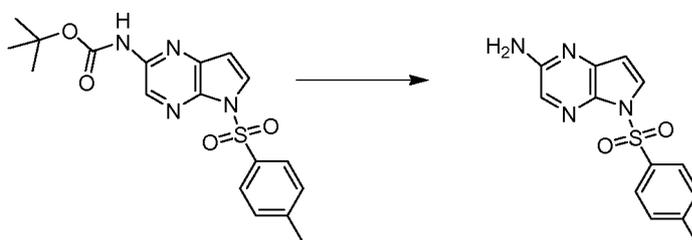
【0838】

調製番号 E . 1 . 1 5 - トシル - 5H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - アミン

20

【0839】

【化289】



30

【0840】

tert - ブチル 5 - トシル - 5H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イルカルバメート (12.35 g、31.8 mmol、実施例番号 3 ステップ E) の THF (35 mL) 中溶液に、 H_3PO_4 (20.16 mL、350 mmol) を加えた。反応混合物を約 65 に加熱した。約 90 分後、反応混合物を約 0 に冷却し、 K_3PO_4 (29.0 mL、350 mmol) の水 (100 mL) 中溶液を加えた。白色沈殿物を濾別した。有機層を分離し、無水 $MgSO_4$ で脱水し、真空中で濃縮して、粗製の 5 - トシル - 5H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - アミン (8.58 g、94%) を黄褐色固体として得た：LC/MS (表 1、方法 a) $R_t = 1.85$ 分；MS m/z : 289 (M + H)⁺。

【0841】

一般的手順 F : AcOH 中の HBr を用いる Cbz 保護化アミンの脱保護

Cbz 保護化アミン (好ましくは1当量) に、AcOH 中の HBr (40 - 400 当量、好ましくは 70 - 90 当量の AcOH 中 33% HBr) を約 0 から 40 (好ましくは周囲温度で) で加え、混合物をこの温度で約 5 - 45 分間 (好ましくは約 10 分) 攪拌する。沈殿物を濾取し、Et₂O、EtOAc、1, 4 - ジオキサン、THF または MeCN (好ましくは EtOAc または MeCN) などの有機溶媒で十分に洗浄して、標的化合物を得る。

40

【0842】

一般的手順 F の説明

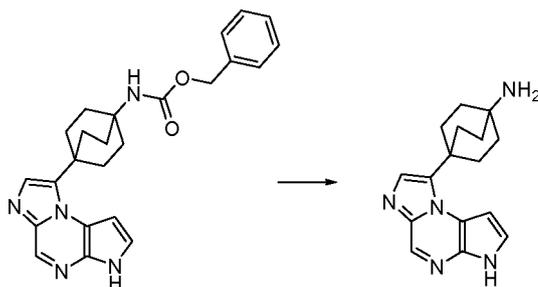
調製番号 F . 1 : 4 - (3H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン

50

- 8 - イル) ピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - アミン臭化水素酸塩。

【 0 8 4 3 】

【 化 2 9 0 】



10

【 0 8 4 4 】

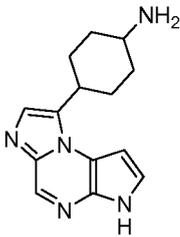
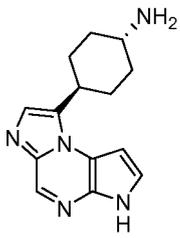
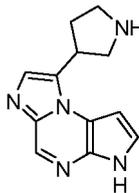
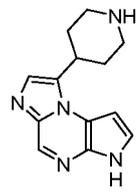
ベンジル 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) ピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イルカルバメート (0 . 2 2 g、0 . 5 2 9 mmol、調製番号 N . 1 および NaOH から Z、ジアゾメタンを用いての R、実施例番号 3、ステップ E から S、ローソン試薬を用いての T ならびに NaOH を用いての D を用いて調製した) を HBr (AcOH 中 33%、10 mL) に溶解し、混合物を周囲温度で約 10 分間攪拌した。次いで反応物を EtOAc (30 mL) で希釈し、沈殿物を濾取し、MeCN で充分洗浄し、乾燥して、4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) ピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - アミン臭化水素酸塩 (0 . 1 6 g、83%) を黄色固体として得た : LC / MS (表 1、方法 a) R_t = 1 . 6 7 分 ; MS m / z 2 8 2 (M + H)⁺。

20

【 0 8 4 5 】

【表 8】

表F. 1 一般の手順Fを用いAcOH中HBrを用いて調製した実施例

Cbz-保護化アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ES I+ (M+H) +	
ベンジル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロヘキシルカルバメート((cis)-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸からベンジル2,5-ジオキソピロリジン-1-イルカルボネートおよびNa ₂ CO ₃ を用いてのN、(トリメチルシリル)ジアゾメタンを用いてのR、実施例番号3ステップEを用いてのS、HClを用いてのE、ローソン試薬を用いてのT、NaOHを用いてのDを用いて調製した)		F. 1. 1	0.48および0.69 (a)	256	10
ベンジル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロヘキシルカルバメート((cis)-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸からベンジル2,5-ジオキソピロリジン-1-イルカルボネートおよびNa ₂ CO ₃ を用いてのN、(トリメチルシリル)ジアゾメタンを用いてのR、実施例番号3ステップEを用いてのS、HClを用いてのE、ローソン試薬を用いてのT、NaOHを用いてのDを用いて調製した)		F. 1. 2	2.77 (r)	256	20
ベンジル3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(1-(ベンジロキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸(Astatech)からR、実施例番号3ステップEからS、TFAを用いてのE、PFPAを用いてのKKKKを用いて調製した)		F. 1. 3	2.83 (r)	228	30
ベンジル4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1-(ベンジロキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(Matrix)からR、実施例番号3ステップEからS、TFAを用いてのE、PFPAを用いてのKKKKを用いて調製した)		F. 1. 4	2.82 (r)	242	

【0846】

一般の手順F. 1: AcOH中のHBrを用いるCbz保護化アミンの脱保護

Cbz保護化アミン(好ましくは1当量)に、酢酸中HBr(5-400当量、AcOH中33% HBr)を約0 から40 (好ましくは周囲温度で)で加え、混合物をこの温度で約0.5-5時間(好ましくは約1時間)攪拌する。反応物を以下の方法の1つを用いて処理する。方法1: 沈殿物を濾取し、Et₂O、EtOAc、1,4-ジオキサン、THFまたはMeCNなどの有機溶媒(好ましくはEtOAcまたはMeCN)で十分に洗浄して、標的化合物を得る。方法2: 反応混合物を水および適切な有機溶媒(Et₂Oなど)で希釈する。層を短時間攪拌し、有機層をデカント処理する。これを繰り返し(3-10回)、有機層を廃棄する。水層を塩基水溶液(飽和NaHCO₃水溶液または飽和Na₂CO₃水溶液など、好ましくは飽和NaHCO₃水溶液)で塩基性化し、適切な

40

50

有機溶媒 (EtOAc、DCMまたはEt₂Oなど) で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、真空中で濃縮するか、もしくは無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮して標的化合物を得ることができる。

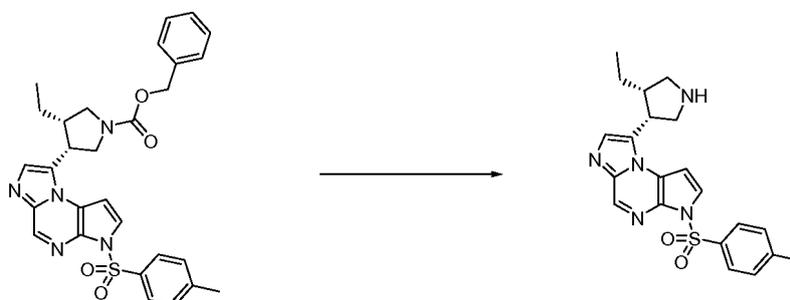
【0847】

一般的手順F.1の説明

調製番号F.1.1:8-(cis)-4-エチルピロリジン-3-イル)-3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

【0848】

【化291】



10

【0849】

(cis)-ベンジル3-エチル-4-(3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.838g、1.541mmol、TFAを用いての実施例番号36ステップDからE、N、R、実施例番号3ステップEを用いてのS.1、およびローソン試薬を用いてのTを用いて調製した)の溶液に、HBrの溶液(2.50mL、15.19mmol、酢酸中33%)を加えた。反応混合物を周囲温度で約1時間撹拌した。反応物をEt₂O(50mL)および水(20mL)で希釈した。層を約3分間撹拌し、有機層をデカント処理し、次いで手順を5回繰り返した。水層を約0℃に冷却し、飽和NaHCO₃水溶液(10mL)を用いて約pH7に塩基性化した。水層をEtOAc(3x50mL)で抽出し、合わせ、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、茶褐色固体を得た。固体をDCM(50mL)に溶解し、水(3x20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、8-(cis)-4-エチルピロリジン-3-イル)-3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(0.453、61%)を茶褐色残渣として得た:LC/MS(表1、方法a)R_t=1.73分;MSm/z:410(M+H)⁺。

20

30

【0850】

一般的手順G:アセトアミドの形成

アミン(好ましくは1当量)のピラジン(5-25当量、好ましくは10当量)中溶液に、約0-25(好ましくは約0)でAc₂O(2-10当量、好ましくは5当量)を加える。反応物を冷却する場合、約5-30分(好ましくは10-15分)間低温で撹拌を続け、次いで周囲温度に加温する。約1-24時間(好ましくは2-16時間)後、反応物を減圧下に濃縮し、EtOAcまたはDCMなどの有機溶媒(好ましくはEtOAc)とHCl水溶液などの酸水溶液(1-6N、好ましくは1N)との間で分配する。層を分離し、有機層を場合によってHCl水溶液などの酸水溶液(1-6N、好ましくは1N)、NaHCO₃水溶液またはNa₂CO₃水溶液などの塩基水溶液(好ましくは飽和NaHCO₃水溶液)およびブラインで洗浄する。次いで有機層を無水MgSO₄で脱水し、フロリジル(登録商標)のパッドを通して濾過し、更にEtOAcまたはDCMなどの有機溶媒(好ましくはEtOAc)で洗浄し、減圧下に濃縮する。

40

【0851】

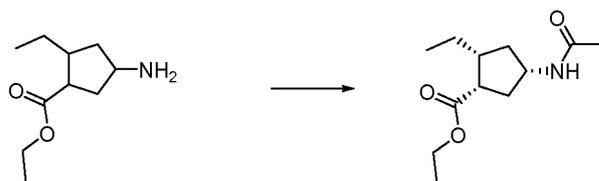
一般的手順Gの説明

50

調製番号 G. 1* : (1S, 2R, 4S) - エチル 4 - アセトアミド - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート

【0852】

【化292】



【0853】

10

エチル 4 - アミノ - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート (49.0 g、264 mmol、実施例番号 8、ステップ I) のピリジン (214 mL、2645 mmol) 中溶液を約 0 に冷却した。Ac₂O (125 mL、1322 mmol) を加え、約 0 で約 15 分間撹拌を続けた。得られた溶液を周囲温度に加温し、約 12 時間撹拌した。反応物を減圧下に濃縮し、EtOAc (500 mL) および HCl 水溶液 (1 N、200 mL) を加えた。層を分離し、有機層を HCl 水溶液 (1 N、200 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 x 200 mL) およびブライン (150 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、フロリジル (登録商標) のパッドを通して濾過し、EtOAc (600 mL) で洗浄し、減圧下に濃縮して灰白色固体を得 (52 g)、これを一般的手順 AA (表 2、方法 24、R_t = 8.2 分、旋光度 = 正) を用いることにより精製して、(1S, 2R, 4S) - エチル 4 - アセトアミド - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート (20.3 g、34%) を得た: LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 1.82 分; MS m/z: 228 (M+H)⁺。

20

【0854】

【表 9】

表 G. 1 一般的手順 G を用いて調製した実施例

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
N-((3R, 5R)-5-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジーン-1-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド ((2R, 4R)-1-tert-ブチル-4-アミノピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート塩酸 (Acesys Pharmatech Corp) およびシクロプロピルスルホンニルクロリド、TEA から K、NaOH を用いての Z、HATU および TEA を用いての A、SOCl ₂ および TEA を用いての B、HCl を用いての E を用いて調製した)。		G. 1. 1*	1. 13	390

30

40

【0855】

一般的手順 H: カルボン酸およびアミンからのアミドの形成

カルボン酸 (1 - 5 当量、好ましくは 1.0 当量) およびアミンまたはアミン塩 (1 - 5 当量、好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (DCM、DCE、THF または 1, 4 - ジオキサンなど、好ましくは DCM) 中溶液または懸濁液に、ペプチドカップリング試薬 (BOP-Cl、IBCF、HATU または EDC·HCl など、好ましくは HATU、1 - 10 当量、好ましくは 1 - 1.5 当量)、塩基 (TEA、DIEA または ピリジン など、好ましくは DIEA、0 - 20 当量、好ましくは 3 当量) を加える。次いで反応混合物を周囲温度で約 15 分から 24 時間 (好ましくは約 45 分 - 16 時間) 撹拌する。次いで反応混合物を以下の方法の 1 つを用いて処理する。方法 1: 反応混合物を水または飽和 NaH

50

CO₃水溶液で希釈する。層を分離する。水層を、場合によってはEtOAcまたはDCMなどの有機溶媒で抽出する。有機層を（または合わせた層を）場合によって水、飽和NaHCO₃水溶液および/またはブラインで洗浄し、無水MgSO₄またはNa₂SO₄で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。方法2：粗製の反応混合物をシリカゲルのパッドを通して濾過し、適切な溶媒（EtOAc、MeOHまたはDCMなど、好ましくはMeOH）で洗浄し、減圧下に濃縮する。方法3：粗製の反応混合物を処理せずにクロマトグラフィーにより直接精製する。

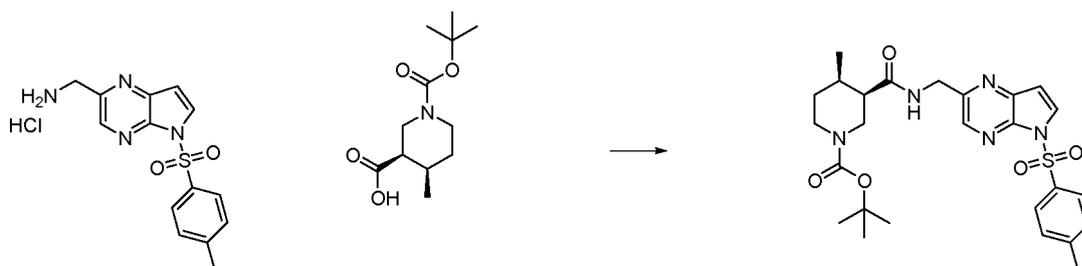
【0856】

一般的手順Hの説明

調製番号H.1*：(3R, 4R)-tert-ブチル4-メチル-3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0857】

【化293】



【0858】

(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(34.0g、100mmol、実施例番号5、ステップC)、(3R, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-3-カルボン酸(24.43g、100mmol、実施例番号5、ステップF)およびHATU(38.2g、100mmol)のDCM(700mL)中スラリー液に、DIEA(52.6mL、301mmol)を加えた。反応物を周囲温度で約45分間撹拌した。反応物を飽和NaHCO₃水溶液(300mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をヘプタン中33-100%EtOAcを用いるシリカゲル(330g)上でのクロマトグラフィーにより精製して、(3R, 4R)-tert-ブチル-4-メチル-3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボキシレート(53g、96%)を淡黄色発泡体として得た：LC/MS(表1、方法b)R_t=2.40分；MSm/z：528(M+H)⁺。

【0859】

10

20

30

【表 10】

表H. 1 1-((3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン塩酸塩 (実施例番号5、ステップJ) から一般の手順Hを用いEDC・HClおよびDIEAを用いて調製した実施例

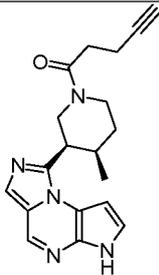
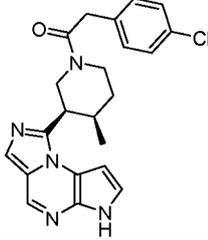
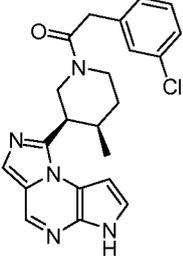
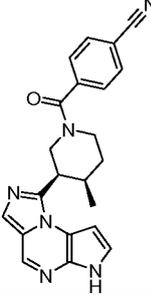
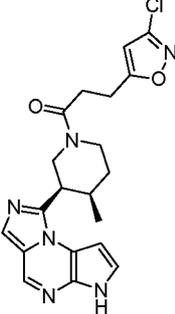
カルボン酸	生成物	実施例番号	R _f 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
4, 4-ジフルオロシクロヘキサンカルボン酸		H. 1. 1*	1. 82 (b)	402
3, 3, 3-トリフルオロプロパン酸		H. 1. 2*	1. 68 (b)	366
3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸 (Fluka)		H. 1. 3*	1. 49 (b)	356
2-メトキシ酢酸		H. 1. 4*	1. 39 (b)	328
3-メトキシプロパン酸		H. 1. 5*	1. 44 (b)	342

10

20

30

40

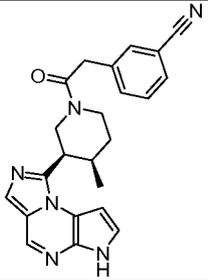
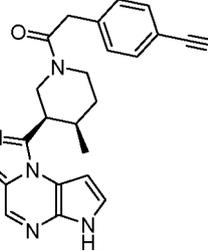
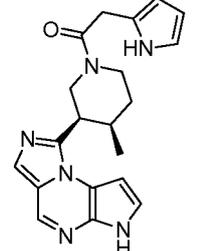
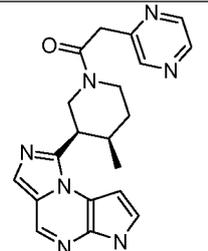
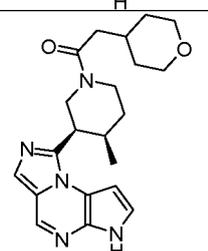
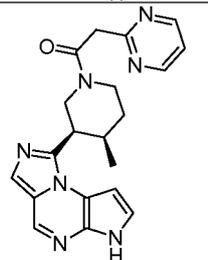
カルボン酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
ペンター4-イン酸 (Fluka)		H. 1. 6*	1. 59 (b)	336
2-(4-クロロフェニル)酢酸		H. 1. 7*	1. 90 (b)	408
2-(3-クロロフェニル)酢酸		H. 1. 8*	1. 91 (b)	408
4-シアノ安息香酸		H. 1. 9*	1. 68 (b)	385
3-(3-クロロイソキサゾール-5-イル)プロパン酸 (Matrix)		H. 1. 10*	1. 78 (b)	413

10

20

30

40

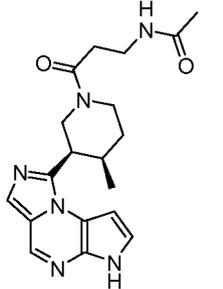
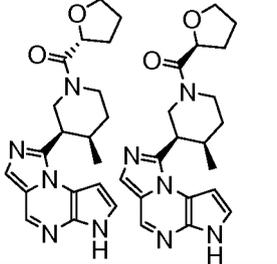
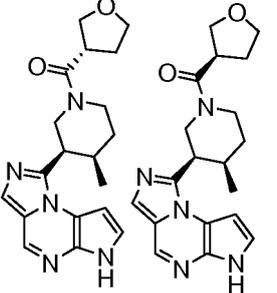
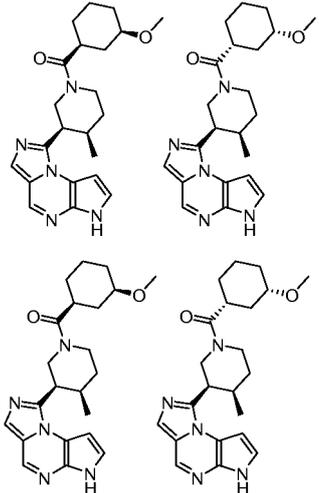
カルボン酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
2-(3-シアノフェニル)酢酸		H. 1. 11*	1. 71 (b)	399
2-(4-シアノフェニル)酢酸		H. 1. 12*	1. 70 (b)	399
2-(1H-ピロロール-2-イル)酢酸 (Tyger)		H. 1. 13*	1. 62 (b)	363
2-(ピラジン-2-イル)酢酸 (Astatech)		H. 1. 14*	1. 37 (b)	376
2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸 (Astatech)		H. 1. 15*	1. 49 (b)	382
2-(ピリミジン-2-イル)酢酸 (Caymen Chemical)		H. 1. 16*	1. 56 (b)	376

10

20

30

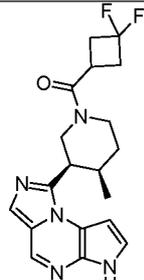
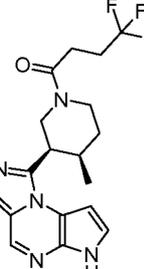
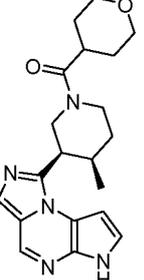
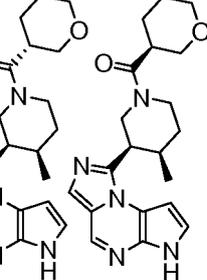
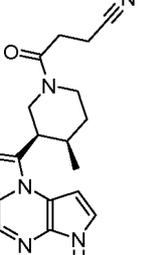
40

カルボン酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
3-アセトアミドプロパン酸		H. 1. 17*	1. 29 (b)	369
テトラヒドロフラン-2-カルボン酸		H. 1. 18*	1. 45 (b)	354
テトラヒドロフラン-3-カルボン酸		H. 1. 19*	1. 43 (b)	354
3-メトキシシクロヘキサンカルボン酸		H. 1. 20*	1. 62、1. 69 (b)	396

10

20

30

カルボン酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
3, 3-ジフルオロシクロブタンカルボン酸 (Waterstone)		H. 1. 21*	1. 75 (b)	374
4, 4, 4-トリフルオロブタン酸 (Matrix)		H. 1. 22*	1. 78 (b)	380
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (Matrix)		H. 1. 23*	1. 75 (b)	368
テトラヒドロ-2H-ピラン-3-カルボン酸 (Chem Impex)		H. 1. 24*	1. 74 (b)	368
3-シアノプロパン酸 (Tyger)		H. 1. 25*	1. 65 (b)	337

10

20

30

40

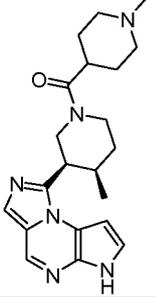
カルボン酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
テトラヒドロ-2H-ピラン- 2-カルボン酸 (Acella Chembio Co.)		H. 1. 26*	1. 76 (b)	368
3-(メチルスルホニル)プロ パン酸 (Enamine)		H. 1. 27*	1. 36 (b)	390
1,4-ジオキサン-2-カル ボン酸 (Enamine)		H. 1. 28*	1. 41 (b)	370
テトラヒドロチオフェン-3- カルボン酸-1,1-ジオキシ ド		H. 1. 29*	1. 41 (b)	402
1-メチルピロリジン-3-カ ルボン酸 (Chembridge)		H. 1. 30*	1. 18 (b)	367

10

20

30

40

カルボン酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
1-メチルピペリジン-4-カルボン酸 (Astatech)		H. 1. 31*	1. 19 (b)	381

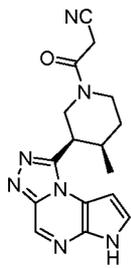
10

【0860】

【表11】

表H. 2 1-((3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン塩酸塩 (実施例番号1、ステップDおよび実施例番号5、ステップF、HATUおよびDIEAからA; DIEAを用いてのB; NaOHを用いてのD; HClを用いてのEを用いて調製した) から一般的手順Hを用いEDC・HClおよびDIEAを用いて調製した実施例

20

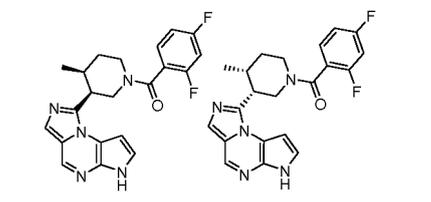
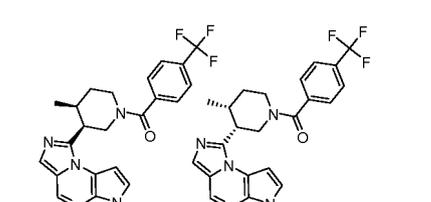
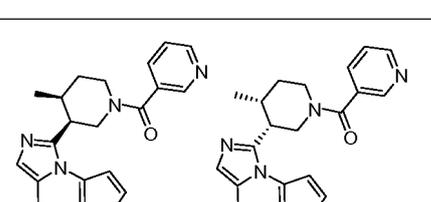
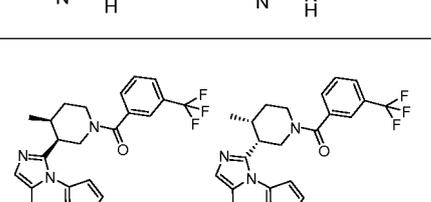
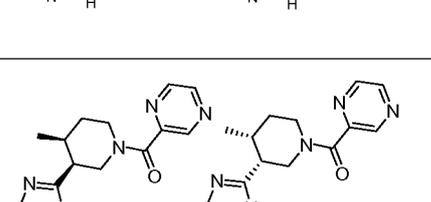
カルボン酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ES I + (M+H) ⁺
2-シアノ酢酸		H. 2. 1*	1. 23 (b)	324

30

【0861】

【表 1 2】

表H. 3 1-(cis)-4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン塩酸塩(調製番号Q. 1からNaOHを用いてのD、および1,4-ジオキサン中4N HClを用いてのEを用いて調製した)から一般の手順Hを用いHATUおよびDIEAを用いて調製した実施例

カルボン酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ES I + (M+H) +
2,4-ジフルオロ安息香酸		H. 3. 1	1. 79 (b)	396
4-(トリフルオロメチル)安息香酸		H. 3. 2	1. 96 (b)	428
ニコチン酸		H. 3. 3	1. 41 (b)	361
3-(トリフルオロメチル)安息香酸		H. 3. 4	1. 97 (b)	428
ピラジン-2-カルボン酸		H. 3. 5	1. 40 (b)	362

10

20

30

40

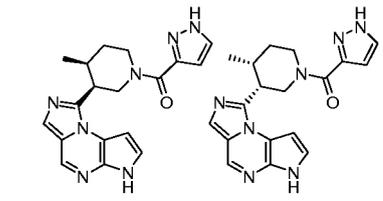
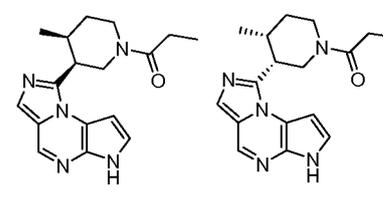
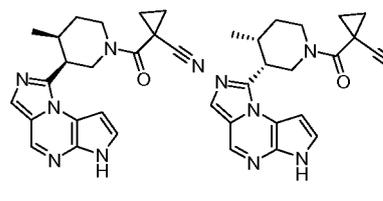
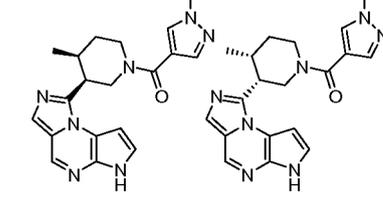
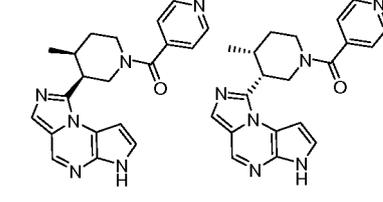
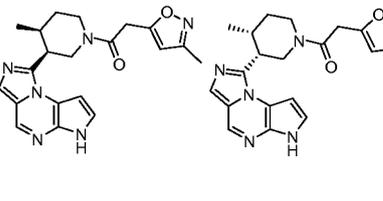
カルボン酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ES I + (M+H) +
ピリミジン-5-カルボン酸 [Frontier Scientific]		H. 3. 6	1. 37 (b)	362
2-シクロプロピル酢酸 [Lancaster]		H. 3. 7	1. 62 (b)	338
安息香酸		H. 3. 8	1. 69 (b)	360
2-シクロブチル酢酸 [Beta Pharmaceuticals]		H. 3. 9	1. 78 (b)	352
3-シクロブチルプロパン酸 [ChemBridge]		H. 3. 10	1. 91 (b)	366
1H-ピラゾール-4-カルボン酸		H. 3. 11	1. 32 (b)	350

10

20

30

40

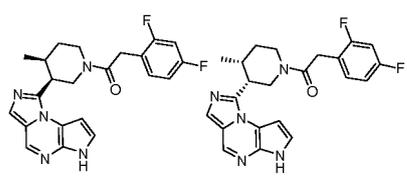
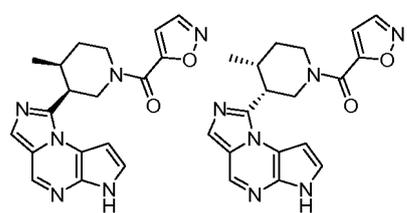
カルボン酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ES I + (M+H) +
1H-ピラゾール-3- カルボン酸 [O a k w o o d]		H. 3. 12	1. 34 (b)	350
プロピオン酸		H. 3. 13	1. 49 (b)	312
1-シアノシクロプロパ ンカルボン酸		H. 3. 14	1. 60 (b)	349
1-メチル-1H-ピラ ゾール-4-カルボン酸		H. 3. 15	1. 37 (b)	364
イソニコチン酸		H. 3. 16	1. 44 (b)	361
2-(3-メチルイソオ キサゾール-5-イル) 酢酸		H. 3. 17	1. 52 (b)	379

10

20

30

40

カルボン酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ES I + (M+H) +
2-(2,4-ジフルオロフェニル)酢酸		H. 3. 18	1. 84 (b)	410
イソキサゾール-5-カルボン酸		H. 3. 19	1. 52 (b)	351

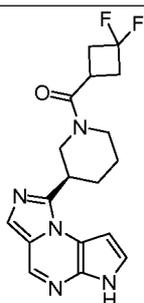
10

【0862】

【表13】

表H. 4 (R)-1-(ピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン塩酸塩(実施例番号6、ステップH)から一般の手順Hを用いEDC・HClおよびDIEAを用いて調製した実施例

20

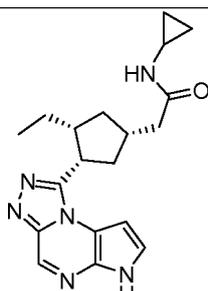
カルボン酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ES I + (M+H) +
3,3-ジフルオロシクロブタンカルボン酸 (Waterstone)		H. 4. 1*	1. 86 (b)	360

30

【0863】

【表14】

表H. 5 シクロプロパンアミン (Aldrich) から一般の手順Hを用いHATUおよびTEAを用いて調製した実施例

カルボン酸	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2、方法 a)	m/z ES I + (M+H) +
2-((1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)酢酸(実施例W. 1. 2)		H. 5. 1	1. 45	353

40

【0864】

50

一般的手順 I : アミンおよびカルバモイルクロリドからの尿素の形成

有機溶媒 (THF または 1, 4 - ジオキサンなど、好ましくは THF) 中のアミンまたはアミン塩 (1 当量) を含むフラスコに、塩基 (DIEA または TEA など、好ましくは TEA [3 - 5 当量、好ましくは 4 当量]) を加え、周囲温度で約 0 - 30 分 (好ましくは約 5 分) 間攪拌し、次いでカルバモイルクロリド (0.5 - 2 当量、好ましくは 0.75 当量) を加える。混合物を約 0 - 90 (好ましくは約 45) で約 2 - 24 時間 (好ましくは約 18 時間) 攪拌する。反応混合物を周囲温度にする。有機溶媒を場合によって減圧下に除去する。粗製物を有機溶媒 (EtOAc または DCM など) と水、塩基水溶液 (飽和 NaHCO₃ 水溶液など) またはブラインとの間で分配できる。層を分離し、有機層を場合によって水、塩基水溶液 (飽和 NaHCO₃ 水溶液など) またはブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得た。

10

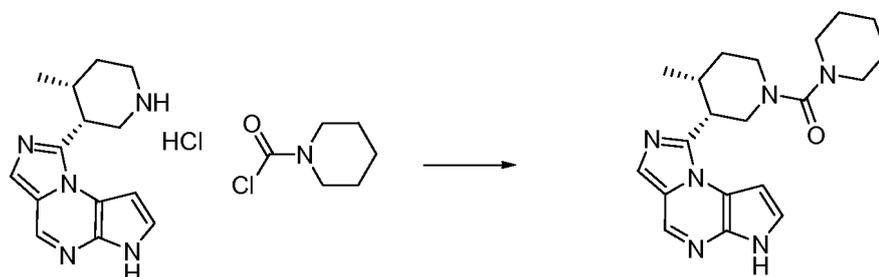
【0865】

一般的手順 I の説明

実施例番号 I . 1 . 1 * : ((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (ピペリジン - 1 - イル) メタノン

【0866】

【化294】



20

【0867】

丸底フラスコに、THF (1.6 mL) 中の 1 - ((3R, 4R) - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン塩酸塩 (0.050 g、0.17 mmol、実施例番号 5、ステップ J)、TEA (0.10 mL、0.69 mmol) を仕込んだ。反応混合物を周囲温度で約 5 分間攪拌し、次いでピペリジン - 1 - カルボニルクロリド (0.019 g、0.13 mmol) を加えた。反応物を約 45 で約 18 時間加熱し、周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。粗生成物を DCM (5 mL) に溶解し、水 (3 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質を RP - HPLC (表 1、方法 f) により精製して、((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (ピペリジン - 1 - イル) メタノン (0.018 g、8%) を得た: LC / MS (表 1、方法 b) R_t = 1.80 分; MS m / z 367 (M + H)⁺。

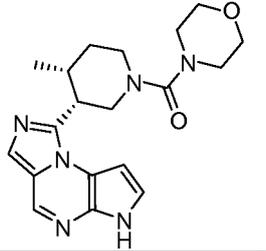
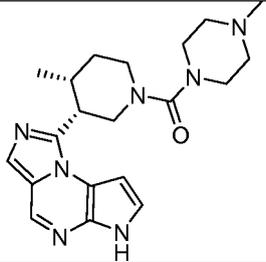
30

【0868】

40

【表 15】

表I. 1 1-((3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン塩酸塩 (実施例番号5、ステップJ) から一般の手順Iを用いTEAを用いて調製した実施例

カルバモイルクロリド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ES I + (M+H) +
モルホリン-4-カルボニルクロリド		I. 1. 2*	1. 48 (b)	369
4-メチル-1-ピペラジンカルボニルクロリドヒドロクロリド		I. 1. 3*	1. 22 (b)	382

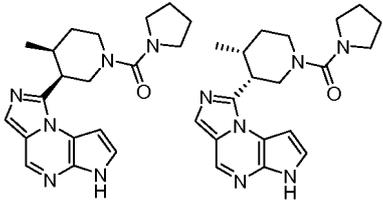
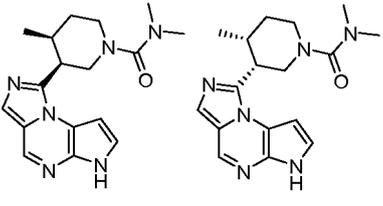
10

20

【0869】

【表 16】

表I. 2 1-((cis-4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン塩酸塩 (調製番号Q. 1からNaOHを用いてのD、および1, 4-ジオキサン中4N HClを用いてのEを用いて調製した) から一般の手順Iを用いTEAを用いて調製した実施例

カルバモイルクロリド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI + (M +H) +
1-ピロリジンカルボニルクロリド		I. 2. 1	1. 63 (b)	353
ジメチルカルバモイルクロリド		I. 2. 2	1. 52 (b)	327

30

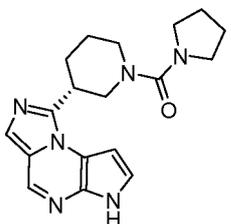
40

【0870】

【表 17】

表I. 3 (R)-1-(ピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

塩酸塩(実施例番号6、ステップH)から一般的手順Iを用いTEAを用いて調製した実施例

カルバモイルクロリド	生成物	実施例番号	R ₁ 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
1-ピロリジンカルボニルクロリド		I. 3. 1*	1. 53 (b)	339

10

【0871】

一般的手順J: CDIまたはチオカルボニルジイミダゾールをそれぞれ用いる尿素またはチオ尿素の形成

アミンまたはアミン塩(1-3当量、好ましくは1当量)のDCM、THFまたはDMFなどの有機溶媒(好ましくはDCM)中溶液またはスラリー液に、約-20-40(好ましくは約0)でTEA、DIEA、ピリジンなどの有機塩基(好ましくはTEA)(1-10当量、好ましくは1-3当量)を、続いてCDIまたは1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(0.5-2当量、好ましくは1当量)を加える。約0.5-24時間(好ましくは約0.5-1時間)後、2級アミンまたはアミン塩(1-10当量、好ましくは3当量)を無溶媒で、もしくはDCM、THFまたはDMFなどの有機溶媒(好ましくはDCM)中の溶液またはスラリー液として加える。反応物を約0で約10-60分(好ましくは約15-30分)間保持し、次いで反応物を周囲温度に加温する。約1-48時間(好ましくは約12-16時間)後、反応混合物を有機溶媒(EtOAc、DCMまたは1,4-ジオキサンなど)と塩基水溶液(飽和NaHCO₃水溶液または飽和Na₂CO₃水溶液など、好ましくは飽和NaHCO₃水溶液)との間で分配する。場合によって、反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を上記の通りに分配する。何れの場合においても、次いで水層を場合によってEtOAcまたはDCMなどの更なる有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、真空中で濃縮するか、もしくは無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮して標的化合物を得ることができる。この一般的手順によって調製した中間体および最終化合物を、場合によって上記した1つまたはそれ以上の精製方法を用いて精製できる。

20

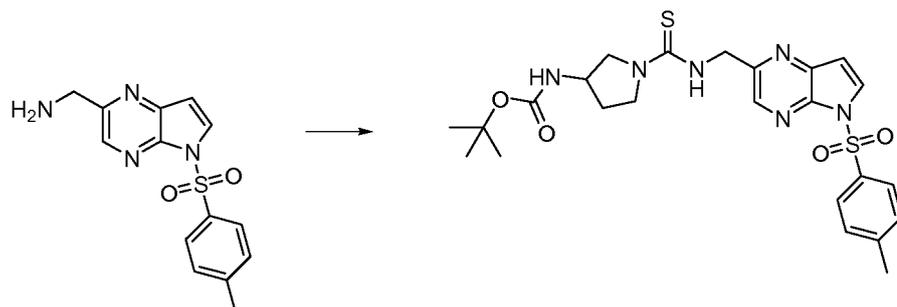
30

【0872】

調製番号J. 1: tert-ブチル1-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモチオイル)ピロリジン-3-イルカルバメート

【0873】

【化295】



40

【0874】

50

(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(0.50g、1.5mmol、実施例番号5、ステップC)のDCM(10mL)中スラリー液に、約0でTEA(0.226mL、1.62mmol)を加えた。均一の反応混合物に、1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(0.29g、1.6mmol)のDCM(10mL)中溶液を加えた。約30分後、tert-ブチルピロリジン-3-イルカルバメート(0.83g、4.4mmol、TCI)のDCM(10mL)中スラリー液を反応混合物に加えた。約20分間攪拌した後、反応混合物を周囲温度に加温した。約15時間攪拌した後、飽和NaHCO₃水溶液(30mL)を反応混合物に加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、DCM中20-40%EtOAcで溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモチオイル)ピロリジン-3-イルカルバメート(0.54g、69%)を黄色ガラス状物として得た：LC/MS(表1、方法a)R_t=2.37分；MSm/z：531(M+H)⁺。

【0875】

一般的手順J.1：CDIまたはチオカルボニルジイミダゾールをそれぞれ用いる尿素またはチオ尿素の形成

アミンまたはアミン塩(1-3当量、好ましくは1-2当量)のDCM、THFまたはDMFなどの有機溶媒(好ましくはDMF)中溶液またはスラリー液に、約20-80(好ましくは約65)で場合によってTEA、DIEA、ピリジンなどの有機塩基(好ましくはTEA)(1-10当量、好ましくは1-5当量)を、続いてCDIまたは1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(0.5-2当量、好ましくは1当量)を加える。約0.5-24時間(好ましくは約1-3時間)後、2級アミンまたはアミン塩(1-10当量、好ましくは1-3当量)を無溶媒で、もしくはDCM、THFまたはDMFなどの有機溶媒(好ましくはDMF)中の溶液またはスラリー液として加える。反応物を約20-80(好ましくは約65)で約2-24時間(好ましくは約3時間)保持する。反応混合物を加熱する場合、これを周囲温度に冷却する。反応混合物を有機溶媒(EtOAc、DCMまたは1,4-ジオキサンなど)と塩基水溶液(飽和NaHCO₃水溶液または飽和Na₂CO₃水溶液など、好ましくは飽和NaHCO₃水溶液)との間で分配する。場合によって、反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を上記の通りに分配する。何れの場合においても、次いで水層を場合によってEtOAcまたはDCMなどの更なる有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、真空中で濃縮するか、もしくは無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。場合によって、反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を直接精製する。

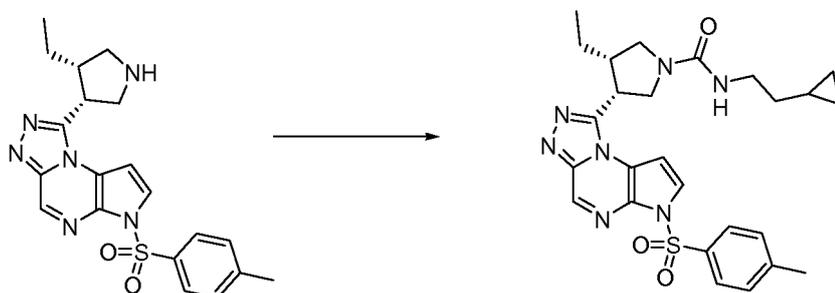
【0876】

一般的手順J.1の説明

調製番号J.1.1：(cis)-N-(2-シクロプロピルエチル)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド

【0877】

【化296】



【0878】

10

20

30

40

50

2 - シクロプロピルエタンアミン (0 . 0 6 8 g、0 . 8 0 4 m m o l、O a k w o o d) の D M F (3 m L) 中溶液に、C D I (0 . 1 5 0 g、0 . 9 2 6 m m o l) を加えた。溶液を約 6 5 °C で約 2 時間撹拌した。1 - ((c i s) - 4 - エチルピロリジン - 3 - イル) - 6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン (0 . 2 5 0 g、0 . 6 0 9 m m o l、実施例番号 3 6、ステップ F) を加え、反応混合物を約 6 5 °C で加熱を続けた。約 2 時間後、反応混合物を周囲温度に冷却した。溶媒を減圧下に除去した。粗製物を D C M 中 0 - 1 0 % M e O H の勾配で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、(c i s) - N - (2 - シクロプロピルエチル) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (0 . 2 3 8 g、6 4 %) を生成物として得た：L C / M S (表 1、方法 a) $R_t = 2 . 1 7$ 分；M S m / z : 5 2 2 (M + H) ⁺。

【 0 8 7 9 】

【 表 1 8 】

表 J. 1 1 - (c i s) - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン塩酸塩 (調製番号 Q. 1 から NaOH を用いての D、および 1, 4 - ジオキサン中 4 N HCl を用いての E を用いて調製した) から一般の手順 J を用い C D I を用いて調製した実施例

アミンまたはアミンヒドロクロリド	生成物	実施例番号	R_t 分 (表 1、方法)	m/z ES I + (M+H) +
アゼチジン-3-カルボニトリルヒドロクロリド [Astatech Inc]		J. 1. 1	1. 48 (b)	364
2-アミノアセトニトリル		J. 1. 2	1. 37 (b)	338

【 0 8 8 0 】

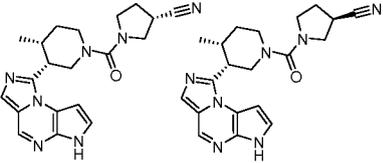
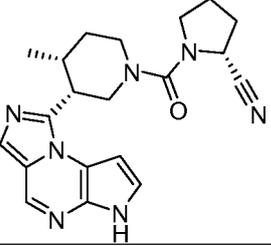
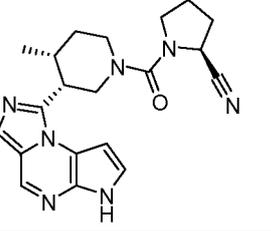
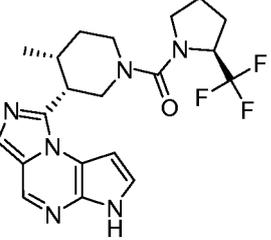
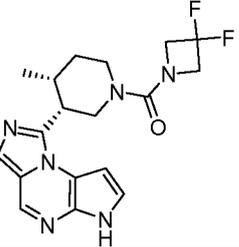
10

20

30

【表 19】

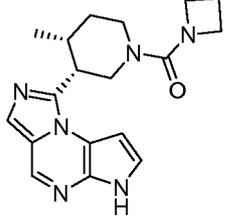
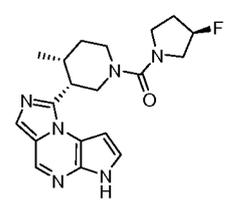
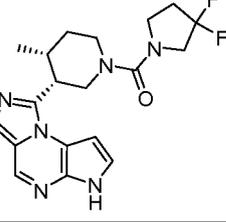
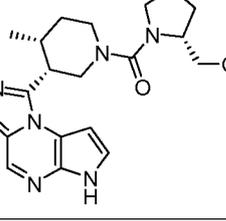
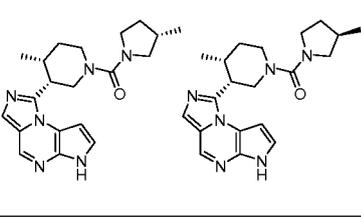
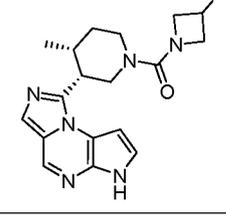
表J. 2 1-((3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン塩酸塩 (実施例番号5、ステップJ) から一般の手順Jを用いCDIを用いて調製した実施例

アミンまたはアミンヒドロクロリド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
ピロリジン-3-カルボニトリルヒドロクロリド [Tyger]		J. 2. 1*	1. 51 (b)	378
(R)-ピロリジン-2-カルボニトリルヒドロクロリド[Astatech Inc]		J. 2. 2*	1. 61 (b)	378
(S)-ピロリジン-2-カルボニトリルヒドロクロリド[Astatech Inc]		J. 2. 3*	1. 63 (b)	378
(S)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン		J. 2. 4*	1. 99 (b)	421
3,3-ジフルオロアゼチジンヒドロクロリド		J. 2. 5*	1. 71 (b)	375

10

20

30

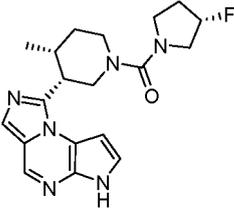
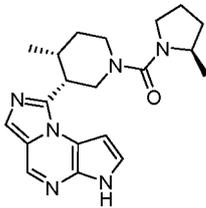
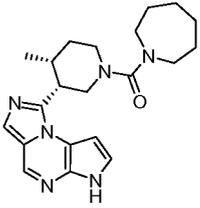
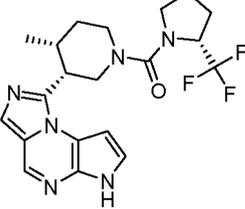
アミンまたはアミンヒドロクロリド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) +
アゼチジン		J. 2. 6*	1. 51 (b)	339
(R)-3-フルオロピロリジンヒドロクロリド		J. 2. 7*	1. 59 (b)	371
3,3-ジフルオロピロリジンヒドロクロリド		J. 2. 8*	1. 71 (b)	389
(R)-ピロリジン-2-イルメタノール		J. 2. 9*	1. 45 (b)	383
3-メチルピロリジン [Tyger]		J. 2. 10*	1. 75 (b)	367
3-フルオロアゼチジンヒドロクロリド [Parkway Scientific]		J. 2. 11*	1. 53 (b)	357

10

20

30

40

アミンまたはアミンヒドロクロリド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
(S)-3-フルオロピロリジンヒドロクロリド		J. 2. 12 _*	1. 56 (b)	371
(R)-2-メチルピロリジン		J. 2. 13 _*	1. 74 (b)	367
ヘキサメチレンイミン		J. 2. 14 _*	1. 87 (b)	381
(R)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン		J. 2. 15 _*	2. 03 (b)	421

10

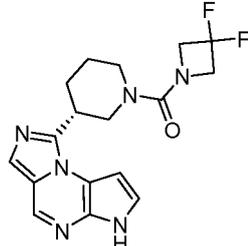
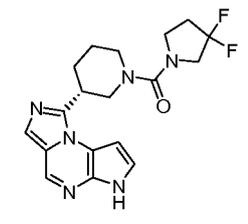
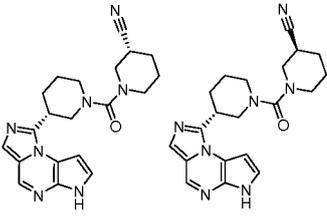
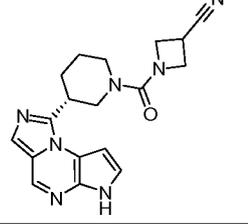
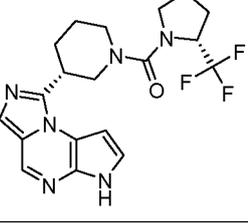
20

30

【表 20】

表J. 3 (R)-1-(ピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

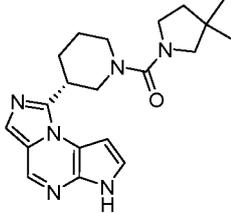
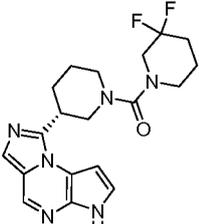
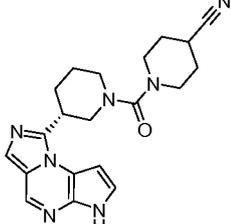
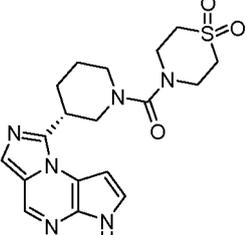
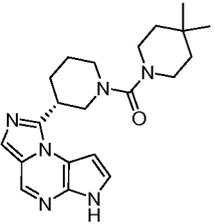
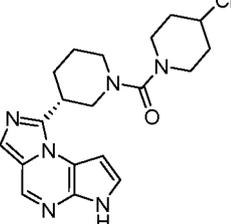
塩酸塩(実施例番号6、ステップH)から一般的手順Jを用いCD Iおよびピリジンを用いて調製した実施例

アミンまたはアミンヒドロクロリド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ES I+ (M+H) +
3,3-ジフルオロアゼチジンヒドロクロリド		J. 3. 1*	1. 56 (b)	361
3,3-ジフルオロピロリジンヒドロクロリド		J. 3. 2*	1. 60 (b)	375
ピペリジン-3-カルボニトリル [ChemBridge-BB]		J. 3. 3*	1. 55 (b)	378
アゼチジン-3-カルボニトリルヒドロクロリド [Astatech Inc]		J. 3. 4*	1. 36 (b)	350
(R)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン		J. 3. 5*	1. 76 (b)	407

10

20

30

アミンまたはアミンヒドロクロリド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ES I + (M+H) +
3, 3-ジメチルピロリジン ヒドロクロリド [Matrix Scientific]		J. 3. 6*	1. 75 (b)	367
3, 3-ジフルオロピペリジン ヒドロクロリド		J. 3. 7*	1. 71 (b)	389
ピペリジン-4-カルボニトリル [Oakwood]		J. 3. 8*	1. 48 (b)	378
チオモルホリン1, 1-ジオキソ [TCI-Europe]		J. 3. 9*	1. 31 (b)	403
4, 4-ジメチルピペリジン ヒドロクロリド [Matrix Scientific]		J. 3. 10*	1. 93 (b)	381
4-クロロピペリジンヒドロ クロリド [Astatech Inc]		J. 3. 11*	1. 72 (b)	387

10

20

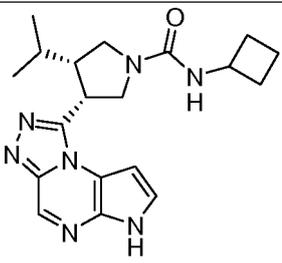
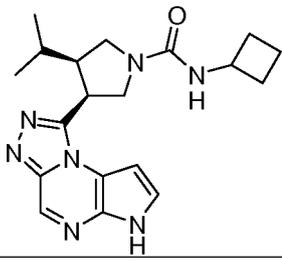
30

40

【 0 8 8 2 】

【表 2 1】

表J. 4 1-((3R, 4S)-4-イソプロピルピロリジン-3-イル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン (実施例番号D. 1. 143からYを用いて調製した) から一般的手順Jを用いCDIを用いて調製した実施例

アミンまたはアミンヒドロクロリド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ES I+ (M+H) +
シクロブタンアミン (Aldrich)		J. 4. 1	1. 58 (a)	368
				

10

20

【0883】

一般的手順K：アミンからのスルホンアミドの形成

アミンまたはアミン塩（好ましくは1当量）のTHF、DMA、DCMまたはDMFなどの有機溶媒（好ましくはDMF）中混合物に、TEAまたはDIEAなどの有機塩基（1-10当量、好ましくは2-4当量）または飽和NaHCO₃水溶液などの塩基水溶液（5-20当量、好ましくは5-10当量）（好ましくは有機塩基）およびスルホニルクロリド（0.9-3当量、好ましくは1-1.5当量）を加える。反応混合物を約-10-25で（好ましくは周囲温度で）約0.5-150時間（好ましくは約144時間）攪拌する。場合によって、更に塩基（1-10当量）および/またはスルホニルクロリド（0.4-2当量）を反応時間内の何れの時点でも加えることができる。反応物を以下の方法の1つを用いて処理する。方法1：反応物を水で希釈し、DCMまたはEtOAcなどの有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。方法2：粗製の反応混合物を、MeOHまたはDMFなどの有機溶媒もしくは50mM NH₄OAcなどの緩衝水溶液を加えた後かまたは直接、最初に減圧下混合物を濃縮するかまたは濃縮せずに、分取HPLCにより精製する。方法3：溶媒を減圧下に除去し、残渣をDCMまたはEtOAcなどの有機溶媒（好ましくはEtOAc）と水との間で分配する。層を分離し、有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。方法4：反応物を水で希釈し、得られた固体を真空濾過により収集する。

30

40

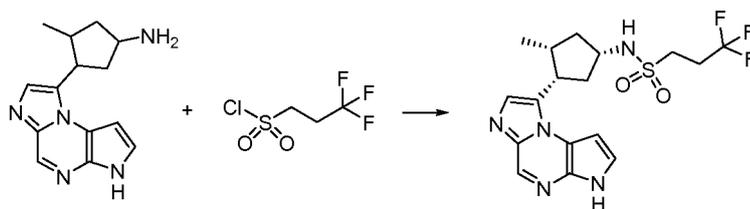
【0884】

一般的手順Kの説明

実施例番号K. 1：N-((1S, 3S, 4R)-3-(3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンチル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド

【0885】

【化 2 9 7】



【 0 8 8 6】

3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホニルクロリド (0 . 1 9 4 g、 0 . 9 8 7 m m o l、 M a t r i x) を、 T E A (0 . 3 1 m L、 2 . 2 m m o l) および 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンタンアミン (0 . 2 8 g、 1 . 1 m m o l、 調製番号 5 3) の D M F (1 0 m L) 中溶液に滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約 1 4 4 時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を E t O A c と水 (それぞれ 2 0 m L) との間で分配した。層を分離し、有機層をブライン (3 0 m L) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を一般的手順 A A (表 2、方法 9、R_t = 1 7 . 7 分、旋光度 = 負) を用いることにより精製して、N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド (0 . 0 2 1 g、 4 . 6 %) を白色固体として得た：L C / M S (表 1、方法 a) R_t = 1 . 7 9 分；M S m / z 4 1 6 (M + H) ⁺。

10

20

【 0 8 8 7】

【表 2 2】

表 K. 1 (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタンアミン (調製番号 1 9 . 1) から一般的手順 K を用いて調製した実施

例

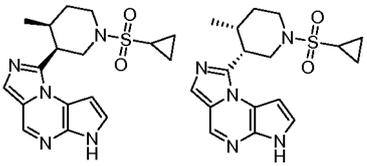
スルホニルクロリド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表 1、方法)	m/z ES I + (M+H) +
5-メチルイソキサゾール-4-スルホニルクロリド [Maybridge]		K. 1. 1*	1. 91 (a)	402

30

【 0 8 8 8】

【表23】

表K. 2 1-(cis)-4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン塩酸塩(調製番号Q. 1からNaOHを用いてのD、および1,4-ジオキサン中4N HClを用いてのEを用いて調製した)から一般の手順Kを用いて調製した実施例

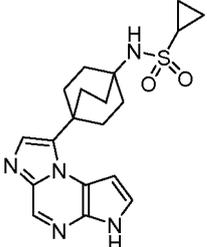
スルホニルクロリド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ES I + (M+H) +
シクロプロパンスルホニルクロリド		K. 2. 1	1. 66 (b)	360

10

【0889】

【表24】

表K. 3 4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン臭化水素酸塩(調製番号F. 1)から一般の手順Kを用いて調製した実施例

スルホニルクロリド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) +
シクロプロパンスルホニルクロリド		K. 3. 1	1. 59 (a)	386

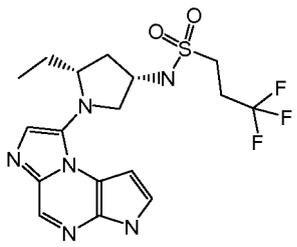
20

30

【0890】

【表25】

表K. 4 (3S, 5R)-5-エチル-1-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピロリジン-3-アミン(調製番号TTT. 1)から一般の手順Kを用いて調製した実施例

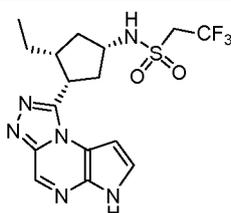
スルホニルクロリド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ES I + (M+H) +
3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド (Matrix)		K. 4. 1*	1. 86 (a)	431

40

【0891】

【表 2 6】

表K. 5 (1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジニン - 1 - イル) シクロペンタンアミン (実施例番号8ステップMからDを用いて調製した) から一般的手順Kを用いて調製した実施例

スルホニルクロリド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M + H) ⁺
2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - スルホニルクロリド		K. 5. 1	1. 89 (a)	4 1 7

10

【0892】

一般的手順K . 1 : アミンまたは窒素含有ヘテロサイクルからのスルホンアミドの形成 (更なる条件)

アミン、アミン塩または窒素含有ヘテロサイクル (好ましくは1当量) のTHF、DMA、DCMまたはDMFなどの有機溶媒 (好ましくはDMF) 中混合物に、TEAまたはDIEAなどの有機塩基 (1 - 10当量、好ましくは2 - 4当量) または飽和NaHCO₃水溶液などの塩基水溶液 (5 - 20当量、好ましくは5 - 10当量) もしくはNaHなどの無機塩基 (1 - 10当量、好ましくは1 - 3当量) およびスルホニルクロリド (0.9 - 3当量、好ましくは1 - 1.5当量) を加える。反応混合物を約 - 10 - 25 (好ましくは約0) で約5分 - 150時間 (好ましくは約90分) 攪拌する。場合によって、更に塩基 (1 - 10当量) および/またはスルホニルクロリド (0.4 - 2当量) を反応時間内の何れの時点でも加えることができる。ハロゲンが存在する場合、ハロゲンを脱離させてアルケンを得ることができる。反応物を以下の方法の1つを用いて処理する。方法1 : 反応物を水で希釈し、DCMまたはEtOAcなどの有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によって飽和塩基水溶液およびブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮した。方法2 : 粗製の反応混合物を、MeOHまたはDMFなどの有機溶媒もしくは50mM NH₄OAcなどの緩衝水溶液を加えた後かまたは直接、最初に減圧下混合物を濃縮するかまたは濃縮せずに、分取HPLCにより精製する。方法3 : 溶媒を減圧下に除去し、残渣をDCMまたはEtOAcなどの有機溶媒 (好ましくはEtOAc) と水との間で分配する。層を分離し、有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。方法4 : 反応物を水で希釈し、得られた固体を真空濾過により収集する。

20

30

【0893】

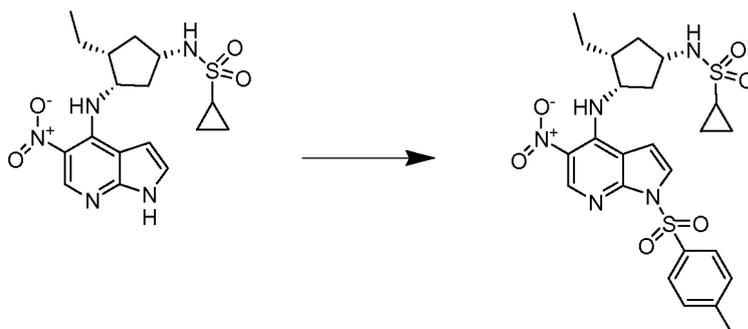
一般的手順K . 1 の説明

調製番号K . 1 : N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (5 - ニトロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

40

【0894】

【化 2 9 8】



10

【0 8 9 5】

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (実施例番号 2 3 、 ステップ G) (0 . 1 2 3 g 、 0 . 3 1 4 m m o l) の DMF (3 . 0 m L) 中溶液に、約 0 で NaH (鋇油中 6 0 % 、 0 . 0 1 5 g 、 0 . 3 7 m m o l) を加えた。反応混合物を約 5 分間攪拌した。4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (0 . 0 6 0 g 、 0 . 3 1 4 m m o l) を加え、反応混合物を約 3 0 分間攪拌した。NaH (鋇油中 6 0 % 、 0 . 0 0 7 g 、 0 . 1 8 m m o l) を加え、反応混合物を約 1 0 分間攪拌した。NaH (鋇油中 6 0 % 、 0 . 0 0 5 g 、 0 . 1 2 m m o l) を加え、反応混合物を約 1 5 分間攪拌した。4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (0 . 0 1 2 g 、 0 . 0 6 3 m m o l) を加え、反応混合物を約 4 0 分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣を EtOAc (2 5 m L) に溶解し、水 (1 5 m L) で洗浄した。有機層を分離し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (5 - ニトロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロペンチル) - シクロプロパンスルホンアミド (0 . 2 1 8 g) を 4 0 m o l % DMF および 1 当量 EtOAc を含む赤 - オレンジ色油として得た：LC / MS (表 1 、 方法 n) R_t = 0 . 8 8 分 ; MS m / z 5 4 8 (M + H)⁺。

20

【0 8 9 6】

一般的手順 L : アミンを用いるアリールまたはヘテロアリールハライドの置換

マイクロ波容器または丸底フラスコに、アミンまたはアミン塩 (好ましくは 1 当量) 、アリールまたはヘテロアリールハライド (1 - 1 0 当量、好ましくは 1 . 5 当量) 、溶媒 (MeCN、n - PrOH、n - BuOH、トルエン、DMSO、DMF または EtOH など、好ましくは n - PrOH [マイクロ波] または DMF [加熱]) および塩基 (K₂CO₃、Na₂CO₃、TEA または DIEA など、好ましくは TEA、DIEA または K₂CO₃、1 - 5 当量、好ましくは 2 - 4 当量) を加える。反応混合物を約 4 0 - 2 2 0 (好ましくは約 6 5) で熱的に約 0 . 5 - 1 6 時間 (好ましくは約 8 . 5 時間) 加熱するか、または約 1 0 0 - 2 0 0 (好ましくは約 1 3 0 - 1 5 0) で約 0 . 5 - 8 時間 (好ましくは約 0 . 5 - 2 時間) マイクロ波加熱に供する。TLC、LC / MS または HPLC によりモニターされた際に反応が完結していない場合、反応物を約 4 0 - 2 2 0 (好ましくは約 6 5) で約 0 . 5 - 8 時間 (好ましくは約 1 - 2 時間) 熱加熱に、もしくは約 1 2 0 - 2 0 0 (好ましくは約 1 3 0 - 1 5 0) で更に約 1 - 8 時間 (好ましくは約 0 . 5 - 2 時間) マイクロ波加熱に、場合によって更にアリールまたはヘテロアリールハライド (1 - 1 0 当量、好ましくは 1 . 5 当量) および / または塩基 (K₂CO₃、Na₂CO₃、TEA または DIEA など、好ましくは TEA、DIEA または K₂CO₃、1 - 5 当量、好ましくは 2 - 4 当量) を加えて、再度供することができる。反応がこれ以上は進行しなくなるまでこのプロセスを繰り返す。周囲温度に冷却した後、反応物を以下の方法の 1 つを用いて処理する。方法 1 : 反応物を減圧下に濃縮する。方法 2 : 沈殿物を含む反応混合物を濾過して標的化合物を集め、場合によって有機溶媒もしくは Et₂O、DCM および / または石油エーテルなどの溶媒で洗浄する。方法 3 : 反応混合物を MeOH などの有機溶媒で希釈し、シリカゲルを加え、混合物を減圧下に濃縮して、

30

40

50

固体ロードでクロマトグラフィーにより分離するために調製する。方法4：反応混合物を減圧下に濃縮した後、EtOAcまたはDCMなどの有機溶媒を加え、次いで場合によって水および/またはブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。方法5：EtOAcまたはDCMなどの有機溶媒を加え、場合によって水またはブラインを加えて、層を分離する。次いで水層を場合によってEtOAcまたはDCMなどの更なる有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインまたは水で洗浄し、無水MgSO₄またはNa₂SO₄で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。

【0897】

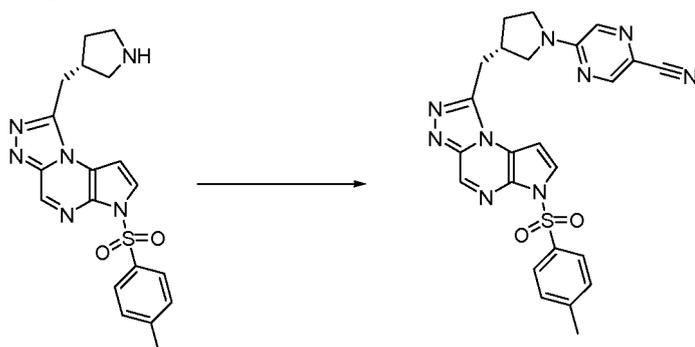
一般的手順Lの説明

10

調製番号L.1：(S)-5-(3-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル

【0898】

【化299】



20

【0899】

(S)-1-(ピロリジン-3-イルメチル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(0.160g、0.404mmol、調製番号A.1からBおよびHClを用いてのEを用いて調製した)、2-クロロ-5-シアノピラジン(0.084g、0.60mmol、Ark Pharm)およびDIEA(0.28mL、1.6mmol)のn-PrOH(2.0mL)中混合物をCEMマイクロ波中約150で約30分(最大圧250psi、最大傾斜10分、最大ワット200)間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM(20mL)を加えた。溶液を水(20mL)およびブライン(20mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をDCM(10mL)に溶解し、シリカゲル(1g)上に吸着し、100%EtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ピンク色固体を得た。物質をEtOAc(10mL)とDCM中10%MeOH(10mL)との混合物で摩砕した。不溶物を濾取して、(S)-5-(3-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリルを灰白色固体として得た(0.056g、27%)：LC/MS(表1、方法c)R_t=1.34分；MSm/z：500(M+H)⁺。

30

40

【0900】

【表 27】

表L. 1 1-(cis)-4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン塩酸塩(調製番号Q. 1からNaOHを用いてのD、および1,4-ジオキサン中4N HClを用いてのEを用いて調製した)から一般の手順Lを用いて調製した実施例

ヘテロアリアルハライド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺
6-クロロピリダジン-3-カルボニトリル[Ark Pharm]		L. 1. 1	1. 68 (b)	359
2-クロロ-5-シアノピラジン[Ark Pharm]		L. 1. 2	1. 81 (b)	359
6-クロロニコチノニトリル		L. 1. 3	1. 88 (b)	358
2-クロロチアゾール-5-カルボニトリル[Ark Pharm]		L. 1. 4	1. 84 (b)	364

10

20

30

【0901】

【表 28】

表L. 2 1-((3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン塩酸塩(実施例番号5、ステップJ)から一般の手順Lを用いて調製した実施例

ヘテロアリアルハライド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺
2-クロロベンゾオキサゾール [TCI America]		L. 2. 1*	1. 94 (b)	373

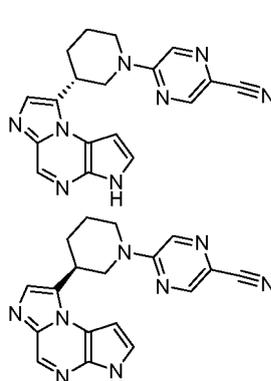
40

50

【0902】

【表29】

表L. 3 (R) -8-(ピペリジン-3-イル) -3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジン
 臭化水素酸塩および (S) -8-(ピペリジン-3-イル) -3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e]
 ピラジン臭化水素酸塩 (実施例番号3、ステップG) から一般的手順Lを用いて調製した実施例

アリールクロリド	生成物	実施例番号	R _f 分 (表1、方 法)	m/z E SI+ (M+ H) ⁺
2-クロロ-5-シアノピラジン [ArkPharm]		L. 3. 1	1. 71 (a)	345

10

20

【0903】

一般的手順M：アミンのBoc-保護化

アミンまたはアミン塩（好ましくは1当量）の有機溶媒（例えば、MeCN、1, 4-ジオキサンまたはTHF、好ましくはTHF）中溶液に、Na₂CO₃、NaOH、K₂CO₃またはNaHCO₃などの塩基水溶液（2-20当量、好ましくは2-10当量のNa₂CO₃）またはTEAまたはDIEAなどの有機塩基（1-5当量、好ましくは1-2当量のTEA）を加え、続いてジ-tert-ブチルジカルボネート（1-3.0当量、好ましくは1.2当量）を加える。アミン塩を使用しない場合、塩基を加えることは任意である。反応物を約10-40（好ましくは周囲温度）で約2-24時間（好ましくは約2-6時間）撹拌し、以下の方法の1つを用いて処理する。方法1：有機溶媒（Et₂O、EtOAcまたはDCMなど）および水を加え、層を分離する。水層を更に有機溶媒で抽出し、合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。方法2：反応混合物を有機溶媒（Et₂O、EtOAcまたはDCMなど）と酸水溶液（HClなど）との間で分配する。酸性層を更に有機溶媒で抽出し、合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄できる。有機層を場合によって無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。

30

【0904】

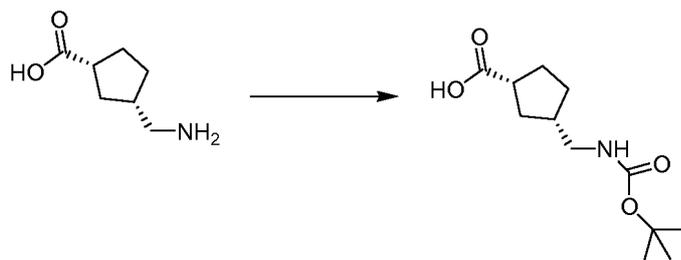
一般的手順Mの説明

調製番号M. 1*：(1R, 3S) -3-((tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル)シクロペンタンカルボン酸

40

【0905】

【化 3 0 0】



【0906】

10

(1R, 3S) - 3 - (アミノメチル)シクロペンタンカルボン酸 (0.500 g、3.49 mmol、AFID) の THF (4 mL) および水 (4 mL) 中溶液に、 Na_2CO_3 (1.11 g、10.5 mmol) およびジ - tert - ブチルジカルボネート (0.915 g、4.19 mmol) を加えた。反応物を周囲温度で約 4 時間攪拌した。EtOAc (15 mL) および HCl 水溶液 (1 N、15 mL) を加え、層を分離した。水層を EtOAc (2 x 10 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、(1R, 3S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ)メチル)シクロペンタンカルボン酸 (0.300 g、35%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) 11.97 (s, 1H)、6.83 (s, 1H)、2.89 - 2.86 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$ 、2H)、2.73 - 2.58 (m, 1H)、2.04 - 1.87 (m, 2H)、1.82 - 1.68 (m, 2H)、1.68 - 1.58 (m, 1H)、1.37 (s, 9H)、1.34 - 1.19 (m, 2H)。

20

【0907】

一般的手順 M. 1 : 窒素含有化合物の Boc - 保護化

有機溶媒 (例えば、DCM、MeCN、1, 4 - ジオキサンまたは THF、好ましくは DCM) 中の窒素含有化合物 (好ましくは 1 当量) に、 Na_2CO_3 、NaOH、 K_2CO_3 または NaHCO_3 などの塩基水溶液 (好ましくは Na_2CO_3 、2 - 20 当量、好ましくは 2 - 10 当量) もしくは TEA または DIEA などの有機塩基 (好ましくは TEA、1 - 5 当量、好ましくは 1 - 2 当量) を加え、続いてジ - tert - ブチルジカルボネート (1 - 3 当量、好ましくは 1.2 当量) を加える。DMAc (0.1 - 2 当量、好ましくは 0.1 当量) を場合によって反応混合物に加える。反応物を約 10 - 40 (好ましくは室温) で約 0.5 - 24 時間 (好ましくは約 1 時間) 攪拌し、以下の方法の 1 つを用いて処理する。方法 1 : 有機溶媒 (Et₂O、EtOAc または DCM など) および水を加え、層を分離する。水層を場合によって更に有機溶媒で抽出し、合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。方法 2 : 反応混合物を有機溶媒 (Et₂O、EtOAc または DCM など) と酸水溶液 (HCl など) との間で分配する。酸性層を更に有機溶媒で抽出し、合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄できる。有機層を場合によって無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。方法 3 : 水または水溶液 (ブラインなど) を加え、層を分離する。水層を場合によって更に有機溶媒 (Et₂O、EtOAc または DCM など) で抽出し、合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。

30

40

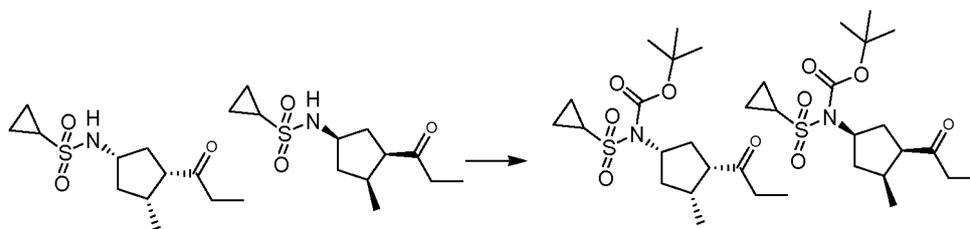
【0908】

一般的手順 M. 1 の説明

調製番号 M. 1. 1 : t - ブチルシクロプロピルスルホニル (cis - 3 - メチル - 4 - プロピオニルシクロペンチル) カルバメート

【0909】

【化301】



【0910】

N - (c i s - 3 - メチル - 4 - プロピオニルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (2 . 7 0 g 、 1 0 . 4 m m o l 、 c i s - 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - メチルシクロペンタンカルボン酸 (W O 2 0 0 9 1 5 2 1 3 3) から N , O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸を用いての H 、 エチルマグネシウムクロリドを用いての MMM を用いて調製した) の D C M (5 2 m L) 中溶液に、 T E A (1 . 6 0 m L 、 1 1 . 5 m m o l) 、 ジ - t e r t - ブチルジカルボネート (2 . 9 0 m L 、 1 2 . 5 m m o l) および D M A P (0 . 1 2 7 g 、 1 . 0 4 m m o l) を加えた。反応物を室温で約 1 時間攪拌した。水 (5 0 m L) を加え、層を分離した。水層を D C M (3 × 3 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を減圧下に濃縮した。生成物をヘプタン中 0 - 5 0 % E t O A c の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、 t - ブチルシクロプロピルスルホニル (c i s - 3 - メチル - 4 - プロピオニルシクロペンチル) カルバメート (3 . 7 1 g 、 9 9 %) を白色固体として得た： L C / M S (表 1 、 方法 b) $R_t = 2 . 6 2$ 分； M S m / z : 3 6 0 (M + H) ⁺。

10

20

【0911】

一般的手順 N : アミンの C b z - 保護化

アミンまたはアミン塩 (好ましくは 1 当量) および塩基 (例えば、 $N a_2 C O_3$ または $N a O H$ 、 1 - 3 当量、好ましくは $N a_2 C O_3$ 、 1 . 6 当量) の水または有機溶媒水溶液 (例えば、水 / 1 , 4 - ジオキサンまたは水 / M e C N 、 好ましくは水 / 1 , 4 - ジオキサン) 中溶液を、周囲温度で約 1 - 1 0 分間 (好ましくは 5 分間) 攪拌する。ベンジル 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イルカルボネート (1 - 2 当量、好ましくは 1 . 0 当量) の 1 , 4 - ジオキサンまたは M e C N などの有機溶媒中溶液を反応物に加える。反応物を周囲温度で約 8 - 1 4 4 時間 (好ましくは約 7 2 時間) 攪拌する。場合によって、反応混合物を減圧下に濃縮する。得られた水溶液を有機溶媒 (E t O A c または D C M など) で希釈する。有機抽出物を場合によって水および / またはブラインで洗浄し、無水 $N a_2 S O_4$ または $M g S O_4$ で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮した。代替として、得られた水溶液を $N H_4 C l$ 水溶液または $H C l$ などの酸を加えることにより酸性化し、次いで有機溶媒 (E t O A c または D C M など) で抽出する。

30

【0912】

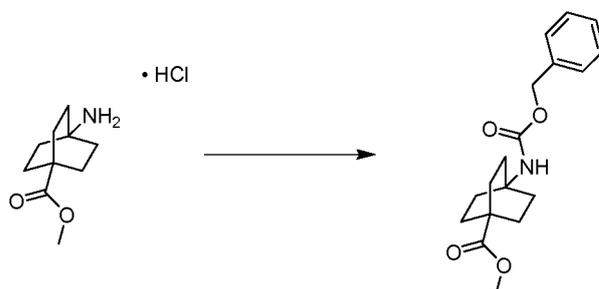
一般的手順 N の説明

調製番号 N . 1 : メチル 4 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキシレート

40

【0913】

【化302】



50

【0914】

メチル4-アミノピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート塩酸塩(1.16g、5.29mmol、Prime Organics)の1,4-ジオキサン(15mL)中溶液に、 Na_2CO_3 (0.90g、8.49mmol)の水(15mL)中溶液を加えた。反応混合物を周囲温度で約5分間撹拌した。ベンジル2,5-ジオキソピロリジン-1-イルカルボネート(1.32g、5.29mmol)を加え、反応混合物を周囲温度で約72時間撹拌した。反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈した。層を分離し、水層をEtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、メチル4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(1.68g、95%)を得た：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 2.44$ 分；MSm/z：318(M+H)⁺。

10

【0915】

一般的手順O：ピリジンの還元

置換されたピリジン(好ましくは1当量)を有機溶媒(AcOH、EtOHまたはMeOHなど；好ましくはParr振盪器を用いる場合AcOHまたはH-cube(商標)を用いる場合EtOH)に溶解する。酸化白金(IV)またはPd/Cなどの適切な触媒(0.05-0.20当量、好ましくはParr振盪器反応の場合0.05-0.10当量酸化白金(IV)またはH-cube(商標)の場合ThalesNano CatCart(登録商標)10重量%Pd/C触媒カートリッジ)を、約15-1450psi(好ましくはParr振盪器の場合約220psiまたは好ましくはH-cube(商標)の場合1305psi)での水素雰囲気下で還元を使用する。反応をParr振盪器の場合約20-100(好ましくは約25)で約1-10日間(好ましくは約3-5日)、またはH-cube(商標)の場合約1-3mL/分(好ましくは1mL/分)にて約25-100(好ましくは約80)で約1-10時間(好ましくは約3時間)行う。Parr振盪器中で行う場合、反応混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、何れの場合も減圧下に濃縮する。

20

【0916】

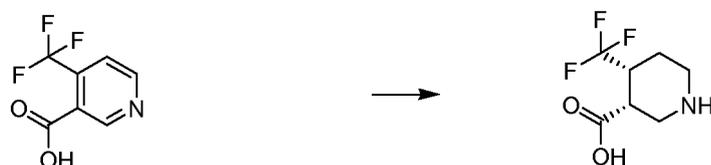
一般的手順Oの説明

調製番号O.1：cis-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-カルボン酸

30

【0917】

【化303】



【0918】

4-(トリフルオロメチル)ニコチン酸(1.50g、7.85mmol)のEtOH(78mL)中溶液を、水素約1305psi下約80で約1.0mL/分にてThalesNano CatCart(登録商標)10重量%Pd/C触媒カートリッジを装着したH-cube(商標)に通した。約3時間後、溶媒を減圧下に除去して、cis-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-3-カルボン酸(1.55g、100%粗製物)を得た：LC/MS(表1、方法b) $R_t = 0.54$ 分；MSm/z：198(M+H)⁺。

40

【0919】

一般的手順P：カルボニルのアルコールへの還元

還元剤(1.0-3.0当量、好ましくは1.25当量)、LAH、DIBAL-H、 NaBH_4 または LiBH_4 など(好ましくはDIBAL-H)、を固体として少しずつか、または有機溶媒(THF、 Et_2O 、EtOHまたはMeOHなど、好ましくはTH

50

F) 中の溶液として滴下するかで、カルボニル化合物（好ましくは1当量）の有機溶媒（THF、Et₂O、EtOHまたはMeOHなど、好ましくはMeOH）中溶液に約-40-50（好ましくは周囲温度）で加える。反応混合物を約1-20時間（好ましくは約16時間）撹拌した後、水溶液（NH₄ClまたはNaHCO₃など、好ましくは飽和NH₄Cl水溶液）でクエンチする。反応物を約10分-3時間（好ましくは約20-30分）撹拌し、次いで溶液を有機溶媒（EtOAc、Et₂OまたはDCMなど、好ましくはEt₂O）で分配する。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

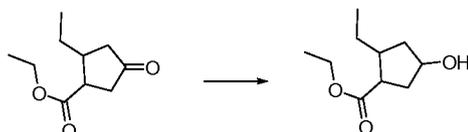
【0920】

一般的手順Pの説明

調製番号P. 1：エチル2-エチル-4-ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート

【0921】

【化304】



【0922】

MeOH（143 mL）中のエチル2-エチル-4-オキシシクロペンタンカルボキシレート（10 g、54.3 mmol、実施例番号8、ステップG）に、NaBH₄（2.57 g、67.8 mmol）を少しずつ加えた。得られた懸濁液を周囲温度で約16時間撹拌し、次いで飽和NH₄Cl水溶液（240 mL）を加えた。反応混合物を約20分間撹拌し、次いで溶液をEt₂O（300 mL）で分配した。有機層を分離し、水層をEt₂O（2 x 150 mL）で洗浄した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。生成物をヘプタン中30-70% EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー（220 g）により精製して、エチル2-エチル-4-ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートおよび（1R, 2S, 4R）-エチル2-エチル-4-ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートを透明油として得た：LC/MS（表1、方法b）R_t = 2.02分；MS m/z：187（M+H）⁺。

【0923】

【表30】

表P. 1 一般的手順Pを用いDIBAL-Hを用いて調製した実施例

カルボニル化合物	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
エチル 2-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アセテート (調製番号W. 1. 2)		P. 1. 1	1. 47 (b)	300
エチル 2-((1R, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アセテート (調製番号W. 1. 1)		P. 1. 2	1. 47 (b)	300

10

20

30

40

50

【0924】

一般的手順Q：ジチアジホスフェタン試薬を用いるアミドの環化

アミド（好ましくは1当量）の有機溶媒（好ましくは1,4-ジオキサン）中溶液に、ローソン試薬またはペロー試薬（2,4-ビス（4-フェノキシフェニル）-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド）などのジチアジホスフェタン試薬（好ましくはローソン試薬）（0.5-2.0当量、好ましくは0.6当量）を加える。反応物を約25-120（好ましくは約80）で約0.5-10時間（好ましくは約1時間）加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、場合によって減圧下に濃縮して、残渣を得る。反応混合物または残渣を有機溶媒（DCMまたはEtOAcなど、好ましくはEtOAc）と水、塩基水溶液（飽和NaHCO₃水溶液など）またはブラインとの間で分配する。層を分離し、有機層を場合によって水、塩基水溶液（飽和NaHCO₃水溶液など）および/またはブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、チオアミドを得る。チオアミド（好ましくは1当量）の有機溶媒（好ましくは1,4-ジオキサン）中溶液に、ジアセトキシ水銀、二塩化水銀、水銀（II）トリフルオロアセテート、トリフルオロ酢酸銀、硝酸銀、臭化銅などのルイス酸（好ましくはジアセトキシ水銀または水銀（II）トリフルオロアセテート）（1-3当量、好ましくは1当量）を加える。反応混合物を約20-60（好ましくは周囲温度）で約0.5-4時間（好ましくは約1時間）撹拌する。場合によって、更にルイス酸（好ましくはジアセトキシ水銀または水銀（II）トリフルオロアセテート）（0.2-1.0当量、好ましくは0.6当量）を加え、反応を約10分-3時間（好ましくは約15分）続ける。反応混合物を場合によって飽和チオ硫酸ナトリウム、水および/または有機溶媒（好ましくはEtOAc）で希釈し、濾過、好ましくはセライト（登録商標）のパッドを通して濾過する。セライト（登録商標）のパッドを更に有機溶媒（好ましくはEtOAcまたはDCM）で濯ぐことができる。濾液を減圧下に濃縮する。粗製物を場合によって有機溶媒（EtOAcまたはDCMなど）の間で分配し、飽和チオ硫酸ナトリウムおよび/または水、塩基水溶液（飽和NaHCO₃水溶液など）および/またはブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

10

20

【0925】

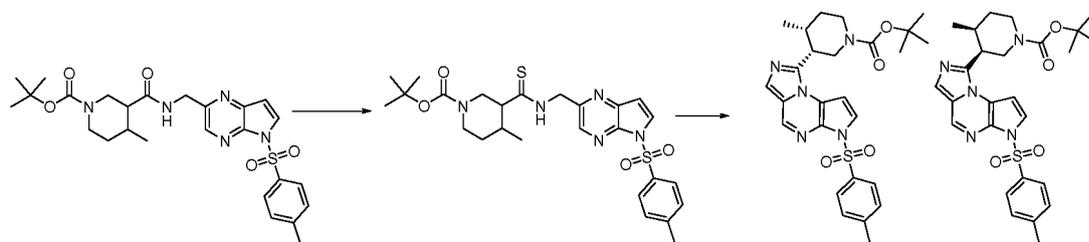
一般的手順Qの説明

調製番号Q.1：cis-tert-ブチル4-メチル-3-（6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル）ペペリジン-1-カルボキシレート

30

【0926】

【化305】



40

【0927】

丸底フラスコに、1,4-ジオキサン（100mL）中のcis-tert-ブチル4-メチル-3-（（5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）メチルカルバモイル）ペペリジン-1-カルボキシレート（5.62g、10.6mmol、4-メチルニコトン酸からO、M、実施例番号5、ステップC、HATUおよびDIEAからHを用いて調製した）およびローソン試薬（3.0g、7.4mmol）を仕込んだ。反応物を約80で約1時間加熱し、周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。粗生成物をEtOAc（200mL）に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液（3×100mL）で洗浄した。有機層を分離し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質を

50

DCM中0-5% MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、cis-tert-ブチル4-メチル-3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモチオイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(5.2g、90%)を得た：LC/MS(表1、方法b) $R_t = 2.65$ 分；MSm/z：544(M+H)⁺。丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(72mL)中のcis-tert-ブチル4-メチル-3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモチオイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.6g、4.8mmol)および水銀(II)トリフルオロアセテート(2.1g、4.8mmol)を仕込み、周囲温度で約1時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。セライト(登録商標)パッドをDCM(30mL)およびEtOAc(30mL)で濯いだ。濾液を減圧下に濃縮した。残渣をDCM(50mL)に溶解し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液(10mL)および飽和NaHCO₃水溶液(25mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をDCM中0-5% MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、cis-tert-ブチル-4-メチル-3-((6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.2g、90%)を得た：LC/MS(表1、方法b) $R_t = 2.57$ 分；MSm/z：510(M+H)⁺。

10

【0928】

一般的手順R：酸からのプロモメチルケトンの形成

20

カルボン酸(好ましくは1当量)の有機溶媒(DCMまたはDCE、好ましくはDCM)中溶液に、塩化オキサリル(1.2-3.0当量、好ましくは2.2当量)をゆっくり加え、続いてDMF(0.01-0.20当量、好ましくは約0.15当量)を滴下添加する。反応物を約0-40(好ましくは周囲温度)で約3-24時間(好ましくは約14時間)攪拌した後、これを一定重量になるまで減圧下に濃縮して粗製の酸クロリドを得る。粗製の酸クロリド(好ましくは1当量)の有機溶媒(THF、MeCN、Et₂O、またはTHF/MeCNなど、好ましくはTHF/MeCN)中溶液を、トリメチルシリルジアゾメタン(Et₂O中2.0M)またはジアゾメタンのEt₂O中溶液(AlrichのプロトコールまたはJ. Chromatogr. Sci. 1991年、29巻、8頁に従ってDiazald(登録商標)から調製した)(2-10当量、好ましくは3.5当量のトリメチルシリルジアゾメタン)に約-20-20(好ましくは約0)でTHF、MeCN、Et₂OまたはTHF/MeCNなどの適切な有機溶媒(好ましくはTHF/MeCN)中で加える。反応混合物を約-20-20(好ましくは約0)で約0.5-5時間(好ましくは約3時間)攪拌した後、48% HBr水溶液(5-40当量、好ましくは約10当量)を滴下添加する。約0-30分(好ましくは約5分)後、反応混合物を濃縮乾固して所望の生成物を得、飽和NaHCO₃水溶液を滴下添加することにより中和するか、または場合によって有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど、好ましくはEtOAc)を添加後に場合によってブラインで洗浄する。反応混合物を水性処理に供する場合、有機層を無水Na₂SO₄またはMgSO₄(好ましくはMgSO₄)で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

30

40

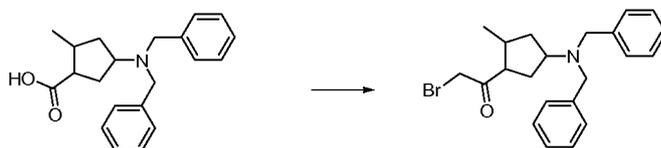
【0929】

一般的手順Rの説明

調製番号R.1：2-プロモ-1-(4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンチル)エタノン

【0930】

【化306】



50

【0931】

4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボン酸 (7.34 g、22.7 mmol、調製番号 TT.1) の DCM (100 mL) 中溶液に、塩化オキサリル (4.37 mL、49.9 mmol) をゆっくり加え、続いて DMF (0.26 mL、3.4 mmol) を滴下添加した。混合物を周囲温度で約 14 時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去して、4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボニルクロリドをベージュ色固体として得た。固体を THF および MeCN (1:1、100 mL) に溶解し、約 0 でトリメチルシリルジアゾメタン (Et₂O 中 2 M、39.7 mL、79.4 mmol) の THF と MeCN との 1:1 混合物 (100 mL) 中溶液に加えた。得られた混合物を約 0 で約 3 時間攪拌し、次いで 48% HBr 水溶液 (25 mL、221 mmol) を滴下添加することによりクエンチした。得られた混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (300 mL) を滴下添加することにより中和し、層を分離した。有機層を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。ヘプタン中 5 - 45% EtOAc の勾配で分離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製して、2 - プロモ - 1 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) エタノン (6.3 g、69%) を黄色油として得た：LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 2.90 分；MS m/z 400、402 (1:1) (M+H)⁺。

10

【0932】

一般的手順 S：アルキルハライドまたは - ハロケトンを用いる N - アルキル化

丸底フラスコに、NaH (鉱油中 60% 分散液)、K₂CO₃ または Cs₂CO₃ などの塩基 (好ましくは NaH (鉱油中 60% 分散液)、0.9 - 1.5 当量、好ましくは 0.95 当量) および有機溶媒 (DMF または NMP など、好ましくは DMF) を仕込む。混合物を約 -10 から 10 (好ましくは約 0) に冷却し、適切に置換されたアミン (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (DMF など) 中溶液を加える。反応混合物を約 -10 から周囲温度 (好ましくは約 0) で約 5 - 90 分 (好ましくは約 15 - 30 分) 間攪拌し、続いてアルキルハライドまたは - ハロケトン (1 - 2 当量、好ましくは 1.2 当量) を加える。代替として、アミンおよび塩基の有機溶媒中溶液を、約 0 でアルキルハライドまたは - ハロケトンの有機溶媒中溶液に加えることができる。反応混合物を約 -10 から周囲温度 (好ましくは周囲温度) で約 0.5 - 2 時間 (好ましくは約 1 時間) 攪拌する。有機溶媒を減圧下に除去する。場合によって、粗製混合物を水および有機溶媒 (例えば、EtOAc または DCM) で希釈できる。層を分離し、水層を有機溶媒 (EtOAc および / または DCM など) で更に抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

20

30

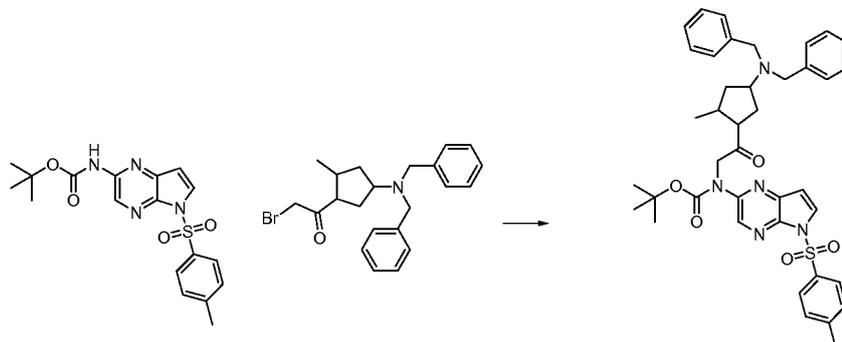
【0933】

一般的手順 S の説明

調製番号 S.1: tert - ブチル 2 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - オキソエチル (5 - トシル - 5H - ピロロ [2,3 - b] ピラジン - 2 - イル) カルバメート

【0934】

【化 307】



40

50

【0935】

NaH (鋇油中60%分散液、0.058g、1.45mmol)のDMF(5mL)中懸濁液に、tert-ブチル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルカルバメート(0.59g、1.519mmol、実施例番号3、ステップE)のDMF(5mL)中溶液を約0で滴下添加した。得られた混合物をこの温度で約30分間攪拌し、次いで2-プロモ-1-(4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンチル)エタノン(0.73g、1.823mmol、調製番号R.1)のDMF(10mL)中溶液に滴下添加した。得られた混合物を約0で約1時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を飽和NaHCO₃水溶液とEtOAc(それぞれ100mL)との間で分配した。有機相を無水MgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、tert-ブチル2-(4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンチル)-2-オキソエチル(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)カルバメート(1.04g、97%)を黄色非晶性固体として得た：LC/MS(表1、方法a)R_t=3.30分；MSm/z708(M+H)⁺。

10

【0936】

一般的手順S.1：アルキルハライド、-ハロケトンまたは-ハロアミドを用いるN-アルキル化

丸底フラスコに、NaH(鋇油中60%分散液)、K₂CO₃またはCs₂CO₃などの塩基(好ましくはNaH(鋇油中60%分散液)、0.9-1.5当量、好ましくは0.95当量)および有機溶媒(DMF、DCM、1,4-ジオキサンまたはNMPなど、好ましくはDMF)を仕込む。混合物を約-10から周囲温度(好ましくは約0)に冷却し、適切に置換されたアミン(好ましくは1当量)の有機溶媒(DMFなど)中溶液を加える。代替として、塩基をアミンおよび有機溶媒の溶液に約0から周囲温度で少しずつ加えることができる。反応混合物を約-10から周囲温度(好ましくは約0)で約5-90分(好ましくは約15-30分)間攪拌し、続いてアルキルハライド、-ハロケトンまたは-ハロアミド(1-2当量、好ましくは1.2当量)を加える。代替として、アミンおよび塩基の有機溶媒中溶液を、アルキルハライド、-ハロケトンまたは-ハロアミドの有機溶媒中溶液に約0で加えることができる。反応混合物を約-10から周囲温度(好ましくは周囲温度)で約0.5-24時間(好ましくは約1時間)攪拌する。場合によって、有機溶媒を減圧下に除去することができる。場合によって、反応混合物または残渣を水、NH₄Cl水溶液またはNaHCO₃水溶液で希釈できる。沈殿物が生成する場合、固体を場合によって真空濾過により集めて標的化合物を得ることができる。代替として、有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど)を水溶液混合物に加え、層を分離する。水層を場合によって有機溶媒(EtOAcおよび/またはDCMなど)で更に抽出できる。合わせた有機層を場合によって更にブラインなどの水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

20

30

【0937】

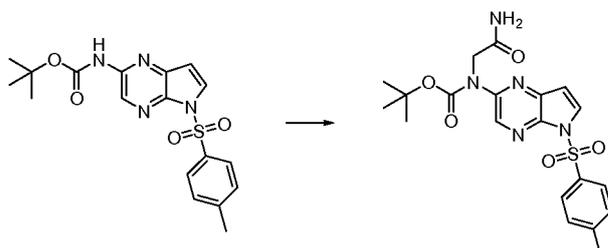
一般的手順S.1の説明

調製番号S.1.1：tert-ブチル2-アミノ-2-オキソエチル(5-トシル-5H-ピロロ[3,2-b]ピラジン-2-イル)カルバメート

40

【0938】

【化308】



【0939】

50

tert - ブチル 5 - トシル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピラジン - 2 - イルカルバ
 メート (1 . 0 0 g 、 2 . 5 7 m m o l 、 実施例番号 3 ステップ E) および DMF (1 3
 m L) の溶液に、窒素下約 0 で NaH (鉱油中 6 0 % 分散液、 0 . 1 1 3 g 、 2 . 8 3
 m m o l) を一度に加えた。約 3 0 分後、 2 - プロモアセトアミド (0 . 3 9 1 g 、 2 .
 8 3 m m o l) を一度に加えた。約 3 0 分後、氷浴を除去し、溶液を周囲温度で約 2 時間
 攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液 / 水 (1 : 1 、 1 0 0 m L) を加えた。約 1 0 分間攪拌
 した後、混合物を水を用いて濾過して濾過ケーキを洗浄した。水相を EtOAc (5 0 m
 L) で抽出した。濾過ケーキを EtOAc に溶解し、有機層に加えた。有機層を Na₂S
 O₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質を 2 0 - 1 0 0 % EtOAc / ヘプタン
 の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、 tert - ブチル 2 -
 アミノ - 2 - オキソエチル (5 - トシル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピラジン - 2 - イ
 ル) カルバメート (0 . 9 8 0 g 、 8 2 %) を得た : LC / MS (表 1 、 方法 n) R_t =
 0 . 7 0 分 ; MS m / z 4 4 6 (M + H)⁺。

【 0 9 4 0 】

一般的手順 T : ジチアホスフェタン試薬を用いるケトンの環化

ケトン (好ましくは 1 当量) の THF または 1 , 4 - ジオキサンなどの有機溶媒 (好ま
 しくは 1 , 4 - ジオキサン) 中溶液に、ローソン試薬またはペロー試薬 (2 , 4 - ビス (
 4 - フェノキシフェニル) - 1 , 3 - ジチア - 2 , 4 - ジホスフェタン - 2 , 4 - ジスル
 フィド) などのチオール化試薬 (0 . 5 - 2 . 0 当量、好ましくはローソン試薬、 0 . 5
 - 0 . 6 当量) を加える。反応物を約 3 0 から 1 2 0 (好ましくは約 6 0 - 7 0)
 で約 0 . 5 - 1 0 時間 (好ましくは約 1 - 2 時間) 加熱する。場合によって、更にチオー
 ル化試薬 (0 . 5 - 2 . 0 当量、好ましくは 0 . 5 - 0 . 6 当量) を反応混合物に加え、
 加熱を約 0 . 5 - 1 0 時間 (好ましくは約 1 - 2 時間) 続けることができる。反応混合物
 を減圧下に濃縮する。

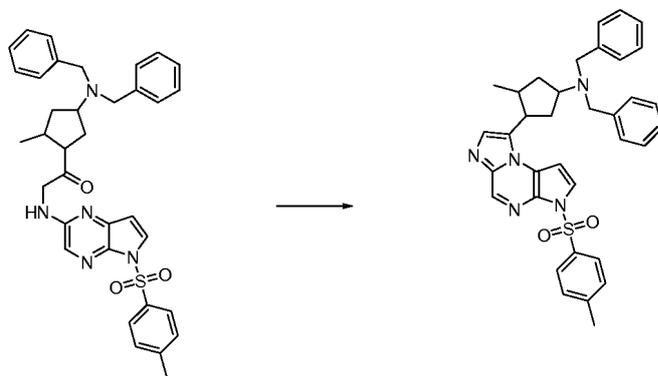
【 0 9 4 1 】

一般的手順 T の説明

調製番号 T . 1 : N , N - ジベンジル - 3 - メチル - 4 - (3 - トシル - 3 H - イミダ
 ゴ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタンアミン

【 0 9 4 2 】

【 化 3 0 9 】



【 0 9 4 3 】

1 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (5 - トシル -
 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イルアミノ) エタノン (5 . 3 2 g 、 8 . 7
 5 m m o l 、 調製番号 5 0) およびローソン試薬 (1 . 8 8 g 、 4 . 6 4 m m o l) の 1
 , 4 - ジオキサン (6 0 m L) 中混合物を約 6 0 で約 2 時間加熱した。ローソン試薬 (1 . 8 8 g 、 4 . 6 4 m m o l) を加え、約 6 0 で約 1 時間攪拌を続けた。溶媒を除去
 し、DCM 中 0 - 8 % MeOH の勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー
 に残渣を供して、N , N - ジベンジル - 3 - メチル - 4 - (3 - トシル - 3 H - イミダ
 ゴ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタンアミン (4
 . 4 7 g 、 8 7 %) を茶褐色非晶性固体として得た : LC / MS (表 1 、 方法 a) R_t =

2.99分; MS m/z 590 (M+H)⁺。

【0944】

一般的手順U: 置換されたシクロペンタジエンを形成するためのクネベナーゲル縮合
丸底フラスコに、有機溶媒(例えば、THFまたはジエチレングリコールジメチルエーテル; 好ましくはTHF)を仕込み、続いてNaH(鉱油中60%分散液、好ましくは1当量)を少しずつ加える。有機溶媒を場合によって加えることができる。反応混合物を約-15-5(好ましくは約-10-0)に冷却する。内温を約10未満に維持する速度で、 α -ケトエステル(好ましくは1当量)を滴下添加する。得られた混合物を約0-60(好ましくは約25)で約0.1-2時間(好ましくは約0.5時間)攪拌し、続いて適切に置換された β -ハロケトン(好ましくは0.45-0.55当量)を滴下添加する。得られた混合物を約40-80(好ましくは約50)で約3-24時間(好ましくは約19時間)加熱する。有機溶媒を減圧下に除去し、得られた粗製物を、氷浴中で冷却しながら水と攪拌する。約0.5-3時間(好ましくは約2時間)後、得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、約1-3時間(好ましくは約1時間)真空下に乾燥する。得られた固体を有機溶媒(好ましくはEt₂O)中に懸濁し、真空濾過により集め、有機溶媒(好ましくはEt₂O)で洗浄し、真空下に乾燥して、所望の生成物をエノレートのナトリウム塩として得る。場合によって、トルエンを加え、水を共沸する。得られた固体を有機溶媒(好ましくはEt₂O)中に再度懸濁し、真空濾過により集め、有機溶媒(好ましくはEt₂O)で洗浄し、次いで真空下に乾燥する。

10

20

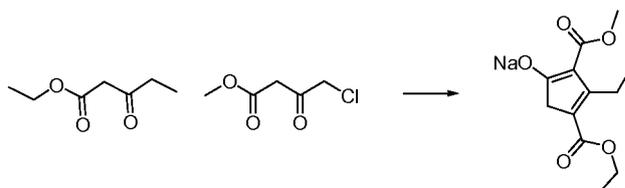
【0945】

一般的手順Uの説明

調製番号U.1: ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1,3-ジエノレート

【0946】

【化310】



30

【0947】

丸底フラスコにTHF(1.5L)を仕込み、続いてNaH(鉱油中60%分散液、70.0g、1.75mol)を少しずつ加えた。更にTHF(500mL)を加え、得られた混合物を約-10に冷却した。内温を約10未満に維持するために、エチルプロピオニルアセテート(250mL、1.80mol)を約1時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約0.5時間攪拌して、透明黄色溶液を得、次いでメチル4-クロロアセトアセテート(100mL、0.88mol)を約5分かけて滴下添加した。得られた混合物を約50で約19時間加熱して、赤味がかかったオレンジ色懸濁液を得た。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮し、得られた液をビーカーに移し、水(350mL)で希釈した。混合物を氷浴中約2時間攪拌した。固体を真空濾過により収集し、濾過ケーキを水(150mL)で濯ぎ、真空下に約1時間乾燥した。固体をEt₂O(1.5L)に懸濁し、濾過し、Et₂O(1.5L)で洗浄し、真空下に乾燥した。得られた固体をトルエン(1L)で共沸して固体を得、これをEt₂O(1L)に再度懸濁し、真空濾過により収集した。濾過ケーキをEt₂O(500mL)で洗浄し、真空下に乾燥して、ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1,3-ジエノレート(204.2g、89%)をベージュ色固体として得た: ¹H NMR(DMSO-d₆) 3.94(q, J=7.1Hz, 2H)、3.46(s, 3H)、3.04(q, J=7.2Hz, 2H)、2.66(s, 2H)、1.13(t, J=7.1Hz, 3H)、0.99(t, J=7.3Hz, 3H)。

40

50

【0948】

一般的手順V： α -ケトエステルエノレートの脱カルボニル化

丸底フラスコに、適切な α -ケトエステルまたはそのナトリウムエノレート（好ましくは1当量）、有機溶媒（例えば、ジエチレングリコールジメチルエーテルまたはトルエン、好ましくはトルエン）、AcOH（2-5当量、好ましくは3.5当量）、NaIまたはKCl（1-5当量、好ましくは1.4-1.5当量のKCl）を、水の存在下または非存在下（好ましくは水の存在下）に仕込む。反応物を約1-10時間（好ましくは約3-6時間）加熱還流する。反応物を周囲温度に冷却し、NaHCO₃水溶液（好ましくは8-10% NaHCO₃）中に滴下添加する。得られた混合物をEt₂OまたはMTBEなどの有機溶媒（好ましくはMTBE）で抽出する。合わせた有機層を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

10

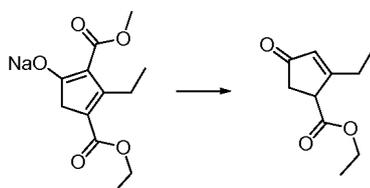
【0949】

一般的手順Vの説明

調製番号V.1：エチル2-エチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボキシレート

【0950】

【化311】



20

【0951】

5リットル丸底フラスコに、ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1,3-ジエノレート(316g、1205mmol、調製番号U.1)、KCl(126g、1687mmol、JT-Baker)、AcOH(241mL、4218mmol、JT-Baker)、トルエン(1850mL)および水(130mL)を仕込んだ。反応物を約6時間加熱還流し、次いで周囲温度に冷却し、8%NaHCO₃水溶液(3.5L)に滴下添加した。得られた2相混合物をMTBE(2x1.5L)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1L)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、粗製物191gを得、これを真空蒸留(97-99、0.600mmHg)により精製して、エチル2-エチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボキシレート(160g、69%)を得た：¹H NMR(CDCl₃) 6.04(m, 1H)、4.26-4.15(m, 2H)、3.76-3.69(m, 1H)、2.75-2.57(m, 2H)、2.56-2.44(m, 2H)、1.32-1.26(m, 3H)、1.23-1.18(m, 3H)。

30

【0952】

一般的手順W：アルケンの水素化

丸底フラスコに、10重量%Pd/C(約0.005-0.05当量、好ましくは0.02当量)を仕込む。フラスコを排気し、次いで窒素で2-5回(好ましくは3回)フラッシュし、次いで場合によって約-10-10(好ましくは約0)に冷却した後、有機溶媒または溶媒の混合物(EtOAc、MeOH、EtOHまたはMeOH/AcOHなど、好ましくはEtOAcまたはMeOH)を窒素雰囲気下に加える。冷却浴を除去し、混合物にアルケン(好ましくは1当量)を無溶媒で、もしくは場合によって有機溶媒または溶媒の混合物(EtOAc、MeOH、EtOHまたはMeOH/AcOHなど、好ましくはEtOAcまたはMeOH)中の溶液として加える。水素ガスを反応混合物に約1-20分(好ましくは約5分)間吹き込み、混合物を水素雰囲気下約12-60時間(好ましくは約48時間)攪拌する。TLC、LC/MSまたはHPLCによりモニターされた際に反応が完結していない場合、水素源を除去し、反応混合物を窒素で約1-20分

40

50

(好ましくは約5分)間吹き込み、次いでセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、濾液を減圧下に濃縮する。粗製物を、前記した反応条件に約2-20時間(好ましくは約5時間)再度供する。水素源を除去し、混合物を窒素で約1-20分(好ましくは約5分)間吹き込み、次いでセライト(登録商標)のパッドを通して濾過する。濾過ケーキを有機溶媒(EtOAc、MeOHまたはEtOHなど、好ましくは反応溶媒)で濯ぎ、濾液を減圧下に濃縮して、粗生成物を得る。

【0953】

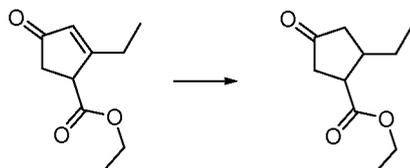
一般的手順Wの説明

調製番号W.1:エチル2-エチル-4-オキシシクロペンタンカルボキシレート

【0954】

10

【化312】



【0955】

丸底フラスコに、10重量% Pd/C (10g、9.4mmol)を仕込んだ。フラスコを約0℃に冷却し、EtOAc (400mL)を窒素雰囲気下に加えた。冷却浴を除去し、エチル2-エチル-4-オキシシクロペンタ-2-エンカルボキシレート(47.8g、263mmol、調製番号V.1)を加えた。水素ガスを約5分間混合物に吹き込み、次いで混合物を水素雰囲気下約48時間撹拌した。水素源を除去し、混合物を窒素で約5分間吹き込み、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。濾過ケーキをEtOAc (400mL)で濯いだ。濾液を減圧下に濃縮して、エチル2-エチル-4-オキシシクロペンタンカルボキシレート(約9:1混合物 cis:trans) (48.0g、99%)を黄色液体として得た：¹H NMR (CDCl₃) 4.23-4.10 (m, 2H)、3.22 (m, 1H)、2.59-2.50 (m, 1H)、2.44-2.28 (m, 3H)、2.26-2.16 (m, 1H)、1.58-1.46 (m, 1H)、1.41-1.30 (m, 1H)、1.30-1.23 (m, 3H)、1.02-0.91 (m, 3H)。

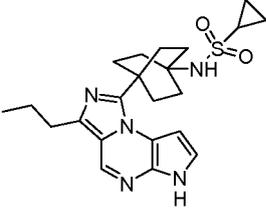
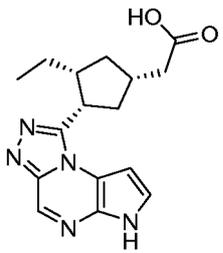
20

30

【0956】

【表 3 1】

表W. 1 一般の手順Wを用いて調製した実施例

アルケン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) +
N-(4-(3-アリル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパンスルホンアミド(実施例番号D. 1. 40)		W. 1. 1	1. 95 (a)	428
2-((3R, 4S) -3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチリデン)酢酸(調製番号25からトリエチルホスホノアセテートを用いてのI I I、NaOHを用いてのZ、NaOHを用いてのDを用いて調製した)		W. 1. 2	1. 47	314

10

20

【0957】

一般の手順W. 1 : アルケンの水素化

丸底フラスコに、炭素担持Pd(OH)₂またはPd/C(約0.005-0.10当量、好ましくは0.05当量)の有機溶媒または溶媒の混合物(THF、EtOAc、MeOH、EtOHまたはMeOH/AcOHなど、好ましくはTHF)中スラリー液を窒素雰囲気下仕込む。混合物をアルケン(好ましくは1当量)に無溶媒で、もしくは場合によって有機溶媒または溶媒の混合物(THF、EtOAc、MeOH、EtOHまたはMeOH/AcOHなど、好ましくはTHF)中の溶液として加え、場合によってアルケンをPd混合物に加える。反応混合物を水素でスパーズする。混合物を水素下約大気圧-60psi(好ましくは大気圧)にて約20-60(好ましくは周囲温度)で約0.5-5日(好ましくは約3日)間攪拌または振盪(好ましくは大気圧水素を用いる場合は攪拌、または高圧水素を用いる場合は振盪)する。反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過する。濾過ケーキを有機溶媒(THF、EtOAc、DCM、MeOH、またはEtOHなど、好ましくは反応溶媒)で濯ぎ、濾液を減圧下に濃縮して、粗生成物を得る。

30

【0958】

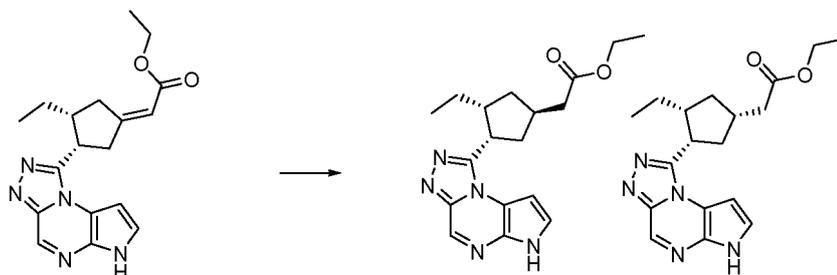
一般の手順W. 1の説明

調製番号W. 1. 1およびW. 1. 2 : エチル2-((1R, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アセテートおよび2-((1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アセテート

40

【0959】

【化 3 1 3】



【0960】

10

炭素担持 20 重量% Pd(OH)₂ (0.134 g、0.192 mmol) の THF (20 mL) 中スラリー液に、(E)-エチル 2-((cis)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチリデン)アセテート (1.3 g、3.83 mmol、実施例番号 38、ステップ G) の THF (5 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を水素でスパージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。約 3 日後、反応混合物をセライト (登録商標) を通して濾過し、減圧下に濃縮し、EtOAc で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、暗茶褐色 / 黒色固体を得た。化合物をキラルクロマトグラフィーにより更に精製して (表 2、方法 47)、エチル 2-((1R,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アセテート [W.1.1] (R_t = 12.0 分、旋光度 = 負) (0.400 g、31%) : LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 1.85 分; MS m/z : 342 (M+H)⁺ およびエチル 2-((1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アセテート [W.1.2] (R_t = 13.7 分、旋光度 = 負) (0.420 g、32%) を白色固体として得た : LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 1.85 分; MS m/z : 342 (M+H)⁺。

20

【0961】

一般的手順 X : ケトンまたはアルデヒドの還元アミノ化

丸底フラスコに、有機溶媒 (DCE、MeCN、MeOH、または MeCN/MeOH など; 好ましくは DCE) 中のケトンまたはアルデヒド (1 - 40 当量; 好ましくは 1 当量) を仕込む。混合物を場合によって約 -10 - 10 (好ましくは約 0) に冷却し、AcOH (1 - 3 当量; 好ましくは 1.5 当量) およびアミン (1 - 3 当量、好ましくは 1 当量) を滴下添加し、続いて NaBH(OAc)₃、Na(CN)BH₃、NaBH₄ などの適切な還元剤、好ましくは NaBH(OAc)₃ (1 - 6 当量、好ましくは 1.5 当量) を少しずつ加える。代替として、アミン (1 - 3 当量、好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (DCE、MeCN、または MeOH など; 好ましくは DCE) 中溶液に、ケトンまたはアルデヒド (1 - 40 当量; 好ましくは 1 当量) を加え、続いて NaBH(OAc)₃、Na(CN)BH₃、NaBH₄ などの適切な還元剤、好ましくは NaBH(OAc)₃ (1 - 6 当量、好ましくは 1.5 当量) を順次少しずつ加える。混合物を約 5 - 20 分 (好ましくは約 15 分) 間攪拌し、続いて AcOH (1 - 3 当量; 好ましくは 1.5 当量) を滴下添加する。十分に攪拌するには反応混合物が粘稠性になりすぎになった場合、更に有機溶媒 (DCE、MeCN、MeOH、または MeCN/MeOH 混合物など; 好ましくは DCE) を場合によって攪拌し易くするために加える。反応混合物を周囲温度で約 1 - 48 時間 (好ましくは約 20 時間) 攪拌する。反応混合物を塩基水溶液 (飽和 NaHCO₃ 水溶液など) 中にゆっくり注ぎ入れ、続いて場合によって固体の NaHCO₃ を加え、約 0.5 - 3 時間 (好ましくは約 2 時間) 攪拌する。層を分離し、有機溶液を無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

30

40

【0962】

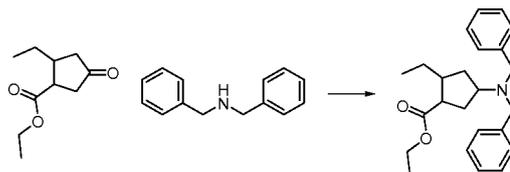
一般的手順 X の説明

50

調製番号 X . 1 : エチル 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート

【 0 9 6 3 】

【 化 3 1 4 】



【 0 9 6 4 】

丸底フラスコに、エチル 2 - エチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレート (9 5 . 9 g 、 5 2 1 m m o l 、 調製番号 W . 1) および D C E (1 . 8 L) を仕込んだ。溶液を約 0 に冷却し、A c O H (4 5 m L 、 7 8 0 m m o l) およびジベンジルアミン (1 2 0 m L 、 6 2 5 m m o l) を滴下添加すると、濃厚懸濁液が形成した。反応混合物を約 1 0 に加温し、更に D C E (5 0 0 m L) を加えた。Na B H (O A c)₃ (1 6 6 g 、 7 8 1 m m o l) を少しずつ加え、反応混合物を周囲温度で約 2 0 時間撹拌した。反応混合物を撹拌した飽和 Na H C O₃ 水溶液 (1 . 5 L) 中にゆっくり注ぎ入れ、続いて固体の Na H C O₃ (1 7 5 g) を少しずつ加えた。混合物を約 2 時間撹拌し、有機層を分離し、無水 Na₂ S O₄ で脱水し、減圧下に濃縮乾固した。粗製の黄色油をヘプタン中 0 - 2 0 % E t O A c で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート (1 3 6 . 6 g 、 7 2 %) を白色固体として得た : L C / M S (表 1 、 方法 a) R_t = 3 . 2 6 分 ; M S m / z : 3 6 6 (M + H)⁺

【 0 9 6 5 】

【 表 3 2 】

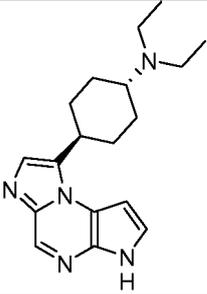
表 X . 1 1 - ((3 R , 4 R) - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン塩酸塩 (実施例番号 5 、 ステップ J) から一般の手順 X を用い Na B H₃ C N を用いて調製した実施例

アルデヒド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
ベンズアルデヒド		X. 1. 1*	1. 51 (b)	346

【 0 9 6 6 】

【表 3 3】

表X. 2 アセトアルデヒドから一般の手順Xを用いNaBH₃CNを用いて調製した実施例

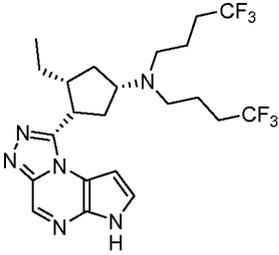
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
(trans)-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロヘキサンアミン (実施例番号F. 1. 2)		X. 2. 1	0.97 (a)	312

10

【0967】

【表 3 4】

表X. 3 4,4,4-トリフルオロプロチルアルデヒド [Matrix] から一般の手順Xを用いNa(OAc)₃BHを用いて調製した実施例

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタンアミン (調製番号44)		X. 3. 1	1.90 (a)	491

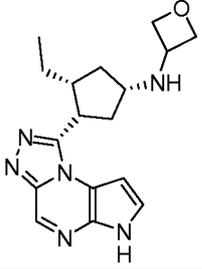
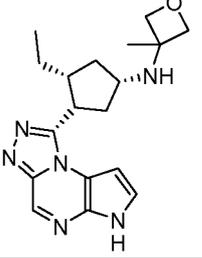
20

【0968】

30

【表 3 5】

表X. 4 (3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタノン(調製番号25からDを用いて調製した)、および一般的手順XからN a (OAc)₃BHを用いて調製した実施例

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
オキセタン-3-アミン [Synthonix]		X. 4. 1	1. 01 (a)	327
3-メチルオキセタン-3-アミン [Synthonix]		X. 4. 2	1. 06 (a)	341

10

20

【0969】

一般的手順 X . 1 : ケトンまたはアルデヒドの還元アミノ化

ケトンまたはアルデヒド(1 - 40当量; 好ましくは1当量)を、場合によって有機溶媒もしくはDCE、MeCN、MeOH、MeCN/MeOH、EtOH、THF、DMF、AcOHまたはDCMなどの溶媒(好ましくはDCE)に溶解またはスラリー化する。混合物を、場合によって約 - 10 - 10 (好ましくは約0)に冷却する。場合によって、AcOH(1 - 3当量; 好ましくは1.5当量)を加える。アミン(1 - 3当量、好ましくは1当量)を無溶媒で、または有機溶媒もしくはDCE、MeCN、MeOH、EtOH、THF、DMF、AcOH、またはDCMなどの溶媒(好ましくはDCE)中の溶液として加える。代替として、ケトンまたはアルデヒドもしくはケトンまたはアルデヒドの溶液をアミンまたはアミン溶液に加えることができる。モレキュラーシーブまたはチタン(IV)テトライソプロポキシドなどの脱水剤を場合によって加えることができ、もしくはDean-Starkトラップを用いて水を除去することができる。溶媒を場合によって減圧下に除去し、有機溶媒もしくはDCE、MeCN、MeOH、EtOH、THF、DMF、AcOHまたはDCMなどの溶媒を加えることができる。約5分 - 24時間(好ましくは15分)0 から100 (好ましくは周囲温度)で撹拌した後、NaBH(OAc)₃、Na(CN)BH₃、NaBH₄などの適切な還元剤、好ましくはNaBH(OAc)₃(1 - 10当量、好ましくは1.5当量)を少しずつ加える。十分に撹拌するには反応混合物が粘稠性になりすぎになった場合、更に有機溶媒を場合によって撹拌し易くするために加える。反応混合物を周囲温度で約1 - 72時間(好ましくは約20時間)撹拌する。場合によって、反応混合物を水で処理し、次いで濾過または揮発物を減圧下に除去することができる。反応混合物を塩基水溶液、水または酸水溶液(好ましくは飽和NaHCO₃水溶液)中にゆっくり注ぎ入れ、もしくは代替として水溶液を反応混合物にゆっくり加える。場合によって、更に固体のNaHCO₃を加えることができる。混合物を約0.5 - 20時間(好ましくは約2時間)激しく撹拌する。層を分離し、有機溶液を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

30

40

【0970】

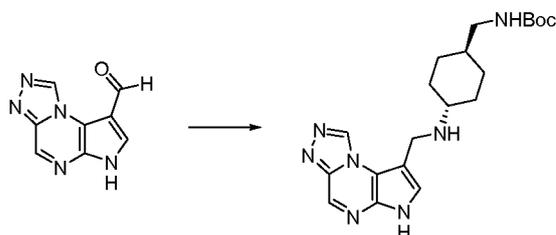
50

一般的手順 X . 1 の説明

調製番号 X . 1 . 1 : tert - ブチル (trans - 4 - ((6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 8 - イル) メチルアミノ) シクロヘキシル) メチルカルバメート

【 0 9 7 1 】

【 化 3 1 5 】



10

【 0 9 7 2 】

tert - ブチル trans - 4 - アミノシクロヘキシルメチルカルバメート (0 . 0 5 9 g 、 0 . 2 5 8 m m o l 、 A M R I) を、 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 8 - カルバルデヒド (0 . 0 4 0 3 g 、 0 . 2 1 5 m m o l 、 調製番号 3 8) および T H F (1 . 0 m L) の混合物に加えた。混合物を周囲温度で約 9 0 分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 0 6 8 g 、 0 . 3 2 m m o l) を加えた。約 3 時間後、 D M F (0 . 5 0 0 m L) を加えた。約 1 5 時間後、 Na (O A c) ₃ B H (0 . 0 9 1 g 、 0 . 4 3 m m o l) を加えた。約 2 4 時間後、 Na (O A c) ₃ B H (0 . 0 9 1 g 、 0 . 4 3 m m o l) を加えた。混合物を約 4 0 °C に加温した。約 2 2 時間後、混合物を周囲温度に冷却した。飽和 Na H C O ₃ 水溶液 / 水 (1 : 1 、 2 m L) を加えた。約 1 時間激しく撹拌した後、溶液を水 (3 m L) で希釈し、次いで E t O A c (6 x 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機物を Na ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を 1 0 - 1 0 0 % [1 0 % M e O H / D C M 中 (1 % M e O H 中 7 N N H ₃)] / D C M の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィにより精製して、tert - ブチル (trans - 4 - ((6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 8 - イル) メチルアミノ) シクロヘキシル) メチルカルバメート (0 . 0 4 7 6 g 、 5 3 %) を得た : L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 1 . 2 4 分 ; M S m / z 4 0 0 (M + H) ⁺。

20

30

【 0 9 7 3 】

一般的手順 Y : ベンジル - または C b z - 保護化アミンの水素化

ベンジル - または C b z - 保護化アミン (好ましくは 1 当量) を仕込んだ容器に、パラジウム触媒 (例えば、炭素担持 P d (O H) ₂ または P d / C ; 好ましくは炭素担持 P d (O H) ₂) (0 . 0 1 - 0 . 2 当量、好ましくは 0 . 0 2 - 0 . 1 5 当量) および有機溶媒 (M e O H または E t O H など、好ましくは E t O H) を加える。混合物を約 2 5 - 6 0 °C (好ましくは約 5 0 °C) で約 1 - 9 6 時間 (好ましくは約 1 . 5 - 3 時間) 約 1 5 - 6 0 p s i の水素 (好ましくは約 3 0 - 5 0 p s i 水素) にて振盪または撹拌する。T L C、L C / M S または H P L C によりモニターされた際に反応が完結していない場合、水素源を除去し、反応混合物を窒素で約 5 - 2 0 分 (好ましくは約 5 分) 間吹き込み、次いでセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、濾液を減圧下に濃縮する。粗製物を前記した反応条件に約 2 - 2 0 時間 (好ましくは約 3 - 5 時間) 再度供する。T L C、L C / M S または H P L C によりモニターする際に反応が完結している場合、水素源を除去し、窒素雰囲気を導入し、反応混合物をセライト (登録商標) のパッドを通して濾過する。濾液を減圧下に濃縮して、所望の生成物を得る。

40

【 0 9 7 4 】

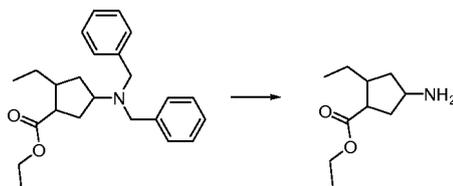
一般的手順 Y の説明

調製番号 Y . 1 : エチル 4 - アミノ - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート

【 0 9 7 5 】

50

【化 3 1 6】



【 0 9 7 6】

炭素担持 20 重量% Pd(OH)₂ (12.9 g、18.4 mmol) の EtOH (1.0 L) 中スラリー液を含む容器に、エチル 4-(ジベンジルアミノ)-2-エチルシクロペンタンカルボキシレート (129 g、352 mmol、調製番号 X.1) を加えた。反応物を約 30 psi の水素下約 50 で約 90 分間振盪した。水素源を除去し、窒素雰囲気を導入した後、得られた混合物をセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、エチル 4-アミノ-2-エチルシクロペンタンカルボキシレート (64.5 g、99%) を黄色シロップ状物として得た：¹H NMR (CDCl₃) 4.03 - 3.88 (m, 2H)、3.17 (m, 1H)、2.68 (m, 1H)、2.09 - 2.02 (m, 2H)、2.02 - 1.94 (m, 2H)、1.84 (m, 1H)、1.58 - 1.48 (m, 1H)、1.32 - 1.18 (m, 1H)、1.09 (m, 3H)、1.03 (m, 2H)、0.78 - 0.69 (m, 3H)。

10

【 0 9 7 7】

20

【表 3 6】

表 Y. 1 一般の手順 Y を用いて調製した実施例

ジベンジルアミン	生成物	Ex #	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI + (M +H) ⁺
trans-1-(4-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラ ジン-8-イル) シクロヘキシル) -N, N-ジベンジルメタンアミン (メチル4- (アミノメチル) シクロヘキサンカルボキ シレート [Molecules 2008, 13, 1111-1119に記載のように 調製] およびベンジルブロミドから S、N aOH を用いての Z、R、実施例番号 3 ス テップ E を用いての S、TFA を用いての E、PFPA を用いての KKKK、Na OH を用いての D を用いて調製した)		Y. 1. x	1. 27 (a)	270

30

【 0 9 7 8】

一般の手順 Z : エステルのカルボン酸への塩基性加水分解

無溶媒でもしくは有機溶媒 (1, 4-ジオキサン、MeOH、または THF / MeOH など、好ましくは 1, 4-ジオキサン) 中のいずれかでエステル (好ましくは 1 当量) を含むフラスコに、塩基水溶液 (NaOH または LiOH 水溶液など、1 - 10 当量、好ましくは 2 - 6 当量) を加える。混合物を約 0 - 100 (好ましくは周囲温度) で約 1 - 48 時間 (好ましくは約 4 - 8 時間) 攪拌する。次いで反応混合物を適切な酸水溶液 (HCl 水溶液など) を加えることにより酸性化する。層を分離し、水層を場合によって更に有機溶媒 (EtOAc または DCM など、好ましくは DCM) で抽出する。有機層または層を場合によって無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾燥して、粗製の標的化合物を得る。代替として、反応混合物を減圧下に濃縮して、粗製の標的化合物をカルボン酸塩として得る。

40

【 0 9 7 9】

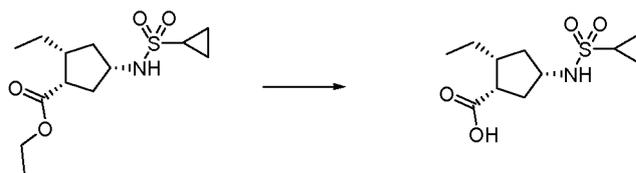
一般の手順 Z の説明

50

調製番号 Z . 1 * : (1 S , 2 R , 4 S) - 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチルシクロペンタンカルボン酸

【 0 9 8 0 】

【 化 3 1 7 】



【 0 9 8 1 】

(1 S , 2 R , 4 S) - エチル 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチルシクロペンタン - カルボキシレート (1 1 . 1 g 、 3 8 . 4 m m o l 、 調製番号 Y . 1 、 シクロプロパンスルホニルクロリドおよび T E A から K 、 A A [表 2 、 方法 1 、 R_t = 9 . 5 分 、 旋光度 = 負] を用いて調製した) を含むフラスコに、 N a O H 水溶液 (1 N 、 2 1 0 m L 、 2 1 0 m m o l) を加えた。周囲温度で約 8 時間攪拌した後、 6 N H C l 水溶液を用いて反応物を約 p H 1 に酸性化し、 D C M (3 x 1 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 M g S O₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、賦形剤として 2 5 m o l % D C M を含む (1 S , 2 R , 4 S) - 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチルシクロペンタンカルボン酸 (1 0 . 7 g 、 9 9 %) を得た : L C / M S (表 1 、 方法 a) R_t = 1 . 7 1 分 ; M S m / z : 2 6 0 (M - H)⁻。

10

20

【 0 9 8 2 】

一般的手順 A A : キラル分取 H P L C 精製

V a r i a n 2 1 8 L C ポンプ、自動的な溶媒、カラムおよび温度制御のための切換弁およびヒーターを有する V a r i a n C V M 5 0 0 ならびに V a r i a n 7 0 1 F r a c t i o n コレクターを用いてキラル精製を行う。検出方法は、 V a r i a n 2 1 0 可変波長検出器、旋光度 (+ / -) を定量的に測定するために使用するインライン旋光計 (P D R - c h i r a l 社製新型レーザー旋光計、モデル A L P 2 0 0 2) および 1 0 0 : 1 分流を用いる蒸発光散乱検出器 (E L S D) (P S - E L S 2 1 0 0 (P o l y m e r L a b o r a t o r i e s)) を含む。 E L S D の設定は以下の通りである : 蒸発器 : 4 6 、噴霧器 : 2 4 および気体流量 : 1 . 1 S L M 。精製した化合物の絶対立体化学は任意に指定され、そのまま描かれている。市販されているエナンチオマー的に純粋な出発物または立体化学的に明確にされている中間体を用いることにより、もしくは X 線回折により、絶対立体化学が決定されてきた本発明の化合物は、実施例番号の後ろに星印を付けることにより表示している。

30

【 0 9 8 3 】

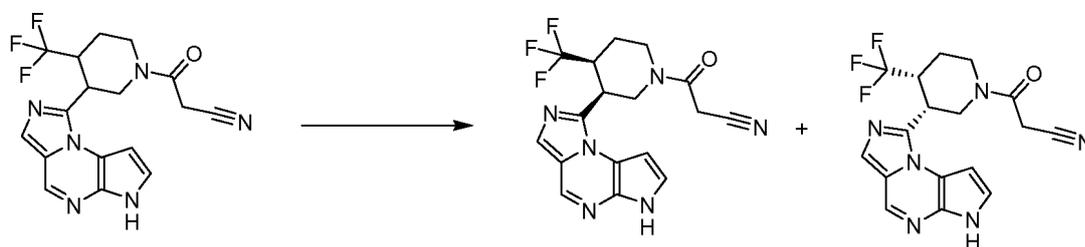
一般的手順 A A の説明

実施例番号 A A . 1 . 1 および A A . 1 . 2 : 3 - ((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキシプロパンニトリルおよび 3 - ((3 S , 4 S) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキシプロパンニトリル

40

【 0 9 8 4 】

【 化 3 1 8 】



50

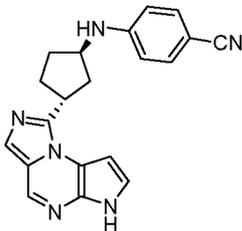
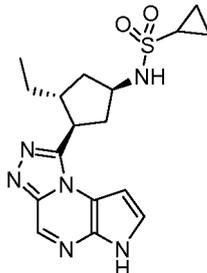
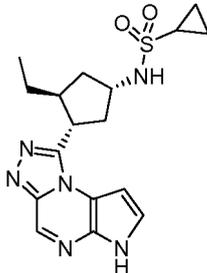
【0985】

3 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリル (0 . 067 g、0 . 18 mmol、4 - (トリフルオロメチル) ニコチン酸から O、N、実施例番号 5、ステップ C、HATU および DIEA を用いての H、ローソン 試薬 おび 水銀 (II) トリフルオロアセテート を用いての Q、NaOH を用いての D、F、2 - シアノ酢酸、HATU および DIEA を用いての H を用いて調製した) の混合物を DMSO : MeOH (2 : 1、3 mL) に溶解した。Varian 218 LC ポンプ、自動的な溶媒、カラム および 温度制御のための 切換弁 および ヒーター を有する Varian CVM 500、ならびに方法 4 (表 2) を用いる Varian 701 Fraction コレクター を用いて混合物を分離して、3 - ((3R , 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリル ($R_t = 12.2$ 分、旋光度 = 正) (0 . 0284 g、15%) [AA . 1 . 1] および 3 - ((3S , 4S) - 3 - (6H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 3 - オキソプロパンニトリル ($R_t = 5.3$ 分、旋光度 = 負) (0 . 0282 g、15%) [AA . 1 . 2] を得た : LC / MS (表 1、方法 b) $R_t = 1.55$ 分 ; MS m / z : 377 (M + H) ⁺。

【0986】

【表 3 7】

表AA. 1 一般的手順AAを用いて調製した実施例

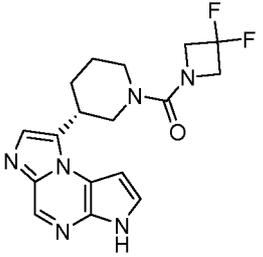
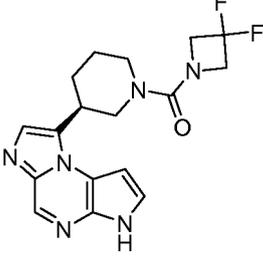
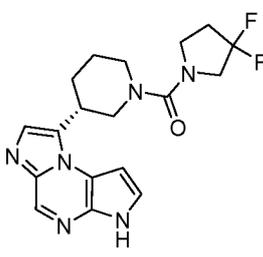
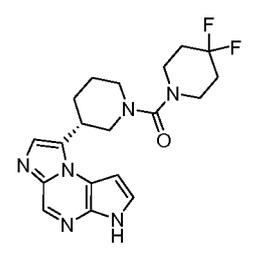
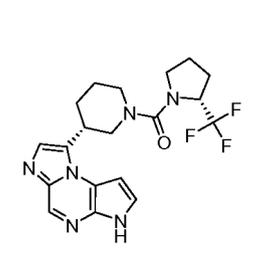
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>4-((1R, 3R)-3-(6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ベンゾニトリルおよび4-((1R, 3S)-3-(6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)ベンゾニトリル(実施例番号5、ステップCおよび(1R, 3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロペンタンカルボン酸 [Acros]、HATUおよびDIEAからH; ローソン試薬および水銀(II)トリフルオロアセテートを用いてのQ; HClを用いてのE; 4-シアノフェニルボロン酸からPP; NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法18、R_t=14.5分、または=非検出]</p>		AA. 1. 3 *	1. 84 (b)	343
<p>N-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)-(シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(実施例番号1、ステップDおよび調製番号Z. 1からHATUおよびTEAを用いてのA、TEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法2、R_t=10.4分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 4 *	1. 76 (a)	375
<p>N-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)-(シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(実施例番号1、ステップDおよび調製番号Z. 1からHATUおよびTEAを用いてのA、TEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法2、R_t=11.3分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 5 *	1. 86 (a)	375

10

20

30

40

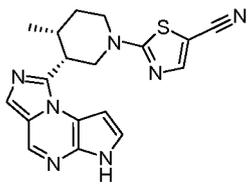
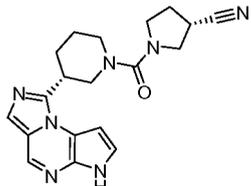
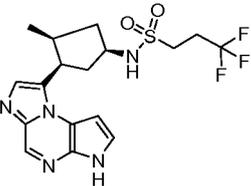
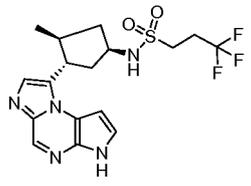
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-イル) (3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) メタノン (実施例番号3、ステップGおよび3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩からCDIを用いてのJを用いて調製した) [表2、方法12、R_t=11.4分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 6 *	1. 58 (b)	361
<p>(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-イル) (3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) メタノン (実施例番号3、ステップGおよび3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩からCDIを用いてのJを用いて調製した) [表2、方法12、R_t=7.4分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 7 *	1. 58 (b)	361
<p>(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-イル) (3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル) メタノン (実施例番号3、ステップGおよび3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩からCDIを用いてのJを用いて調製した) [表2、方法8、R_t=11.5分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 8 *	1. 64 (b)	375
<p>(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-イル) (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メタノン (実施例番号3、ステップGおよび4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩からCDIを用いてのJを用いて調製した) [表2、方法13、R_t=15.6分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 9 *	1. 72 (b)	389
<p>(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-イル) ((R)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル) メタノン (実施例番号3、ステップGおよび(R)-2-(トリフルオロメチル)ピロリジンからCDIを用いてのJを用いて調製した) [表2、方法9、R_t=10.4分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 0*	1. 87 (b)	407

10

20

30

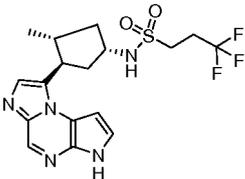
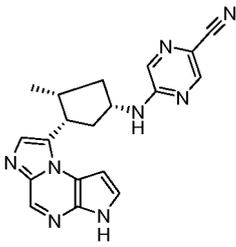
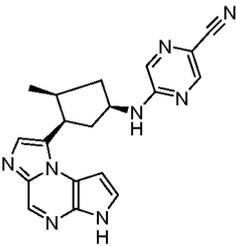
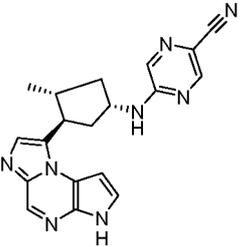
40

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>2-(-3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)-4-メチルピペリジン-1-イル)チアゾール-5-カルボニトリル(実施例番号5、ステップJおよび2-クロロチアゾール-5-カルボニトリル[Ark Pharm]からのLを用いて調製した) [表2、方法15、R_t=13.4分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 1*	1. 89 (b)	364
<p>1-(R)-3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)ピロリジン-3-カルボニトリル(実施例番号6、ステップHおよびピロリジン-3-カルボニトリル[Tyger]からCD Iを用いてのJを用いて調製した) [表2、方法14、R_t=16.9分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 2*	1. 41 (b)	364
<p>N-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンチル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-ルスルホンアミド(調製番号53および3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニルクロリド[Matrix]からKを用いて調製した) [表2、方法9、R_t=14.3分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 3	1. 79 (a)	416
<p>N-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンチル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-ルスルホンアミド(調製番号53および3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニルクロリド[Matrix]からKを用いて調製した) [表2、方法9、R_t=12.4分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 4	1. 79 (a)	416

10

20

30

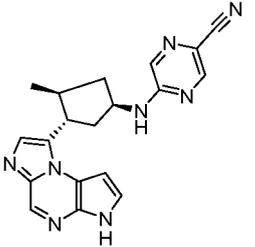
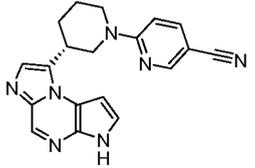
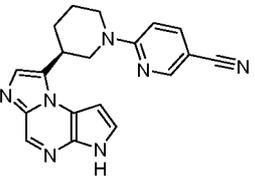
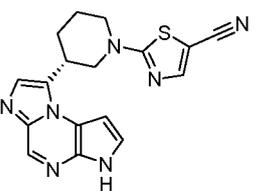
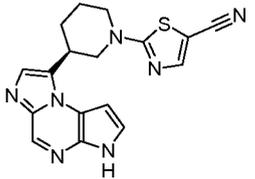
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>N-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンチル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (調製番号51および3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニルクロリド [Matrix] からKを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法9、R_t=11.9分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 5	1. 79 (a)	416
<p>5-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンチルアミノ)ピラジン-2-カルボニトリル (調製番号53および2-クロロ-5-シアノピラジン [ArkPharm] からLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法8、R_t=18.6分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 6	1. 69 (a)	359
<p>5-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンチルアミノ)ピラジン-2-カルボニトリル (調製番号51および2-クロロ-5-シアノピラジン [ArkPharm] からLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法8、R_t=14.8分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 7	1. 69 (a)	359
<p>5-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンチルアミノ)ピラジン-2-カルボニトリル (調製番号531および2-クロロ-5-シアノピラジン [ArkPharm] からLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法8、R_t=11.5分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 8	1. 69 (a)	359

10

20

30

40

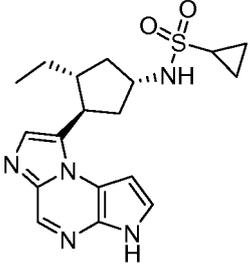
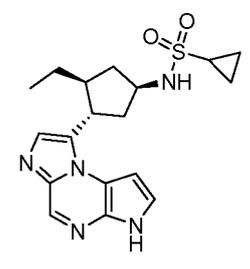
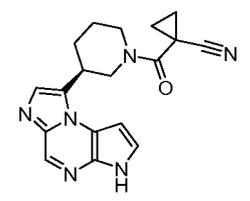
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
<p>5-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンチルアミノ)ピラジン-2-カルボニトリル (調製番号51 および2-クロロ-5-シアノピラジン [ArkPharm] からLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法8、R_t=9.5分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 9	1. 69 (a)	359
<p>6-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3,-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル (実施例番号3、ステップGおよび2-クロロ-5-シアノピリジンからLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法7、R_t=14.9分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 2 0*	1. 81 (a)	344
<p>6-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3,-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチノニトリル (実施例番号3、ステップGおよび2-クロロ-5-シアノピリジンからLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法7、R_t=11.9分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 2 1*	1. 81 (a)	344
<p>2-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3,-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-イル)チアゾール-5-カルボニトリル (実施例番号3、ステップGおよび2-クロロ-5-シアノチアゾール [ArkPharm] からLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法5、R_t=12.5分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 2 2*	1. 74 (a)	350
<p>2-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3,-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-イル)チアゾール-5-カルボニトリル (実施例番号3、ステップGおよび2-クロロ-5-シアノチアゾール [ArkPharm] からLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法5、R_t=9.4分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 2 3*	1. 74 (a)	350

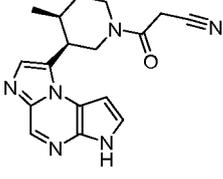
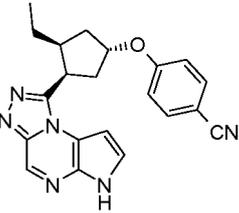
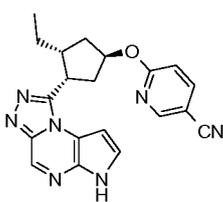
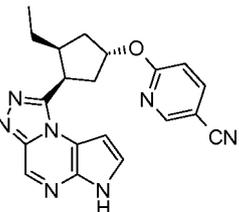
10

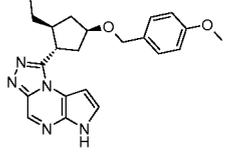
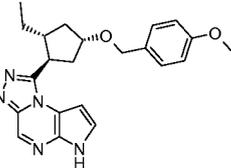
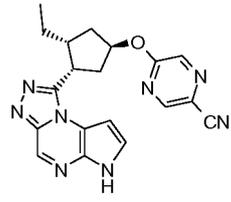
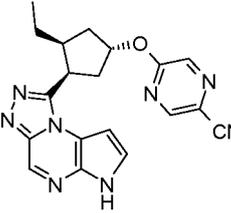
20

30

40

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I+ (M +H) ⁺	10
<p>N-(3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(調製番号X. 1からHClを用いてのTT、トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのR、実施例番号3、ステップEを用いてのS、1,4-ジオキササン中4N HClを用いてのE、ローソン試薬を用いてのT、NaOHを用いてのD、炭素担持Pd(OH)₂を用いてのY、およびシクロプロピルスルホニルクロリドからKを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法6、R_t=8.2分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 2 4	1. 64 (a)	374	20
<p>N-(3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(調製番号X. 1からHClを用いてのTT、トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのR、実施例番号3、ステップEを用いてのS、1,4-ジオキササン中4N HClを用いてのE、ローソン試薬を用いてのT、NaOHを用いてのD、炭素担持Pd(OH)₂を用いてのY、およびシクロプロピルスルホニルクロリドからKを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法6、R_t=13.0分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 2 5	1. 64 (a)	374	30
<p>1-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロプロパンカルボニトリル(実施例番号3、ステップGおよび1-シアノー-1-シクロプロパン-カルボン酸からHを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法5、R_t=7.3分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 2 6*	1. 46 (a)	335	

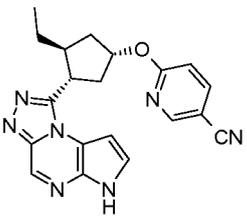
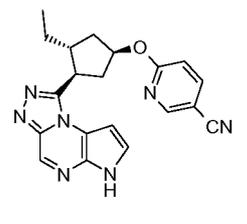
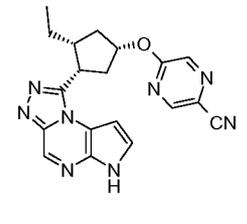
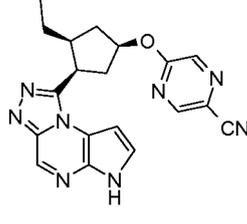
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺	
<p>3-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル (実施例番号5、ステップDからN-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミドを用いてのN、トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのR、実施例番号3、ステップEを用いてのS、1,4-ジオキサン中4NHClを用いてのE、ローソン試薬を用いてのT、NaOHを用いてのD、Pd/Cを用いてのY、ならびにシアノ酢酸、EDCおよびDIEAからHを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法4、R_t=15.9分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 2 7	1. 36 (a)	323	10
<p>4-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)-ベンズニトリル (4-ヒドロキシベンズニトリルおよび調製番号FF. 1からII、Na₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法17、R_t20.8分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 2 8	2. 12 (b)	373	20
<p>6-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)-ニコチノニトリル (6-ヒドロキシニコチノニトリルおよび調製番号FF. 1からII、Na₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法18、R_t14.6分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 2 9	2. 07 (b)	374	30
<p>6-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)-ニコチノニトリル (6-ヒドロキシニコチノニトリルおよび調製番号FF. 1からII、Na₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法18、R_t16.9分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 3 0	2. 04 (b)	374	40

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>1- (2-エチル-4- (4-メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) -6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (調製番号 EE. 1 から Z、実施例番号 1、ステップ D、HATU および TEA から A、DIEA を用いての B、Na₂CO₃ を用いての D を用いて調製した)</p> <p>[表 2、方法 19、R_t 17. 1 分、旋光度 = 負]</p>		AA. 1. 3 1	2. 23 (b)	392
<p>1- (2-エチル-4- (4-メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) -6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (調製番号 EE. 1 から Z、実施例番号 1、ステップ D、HATU および TEA から A、DIEA を用いての B、Na₂CO₃ を用いての D を用いて調製した)</p> <p>[表 2、方法 19、R_t 19. 1 分、旋光度 = 正]</p>		AA. 1. 3 2	2. 22 (b)	392
<p>5- (3-エチル-4- (6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1-イル) シクロペンチルオキシ) ピラジン-2-カルボニトリル (調製番号 LL. 1)</p> <p>[表 2、方法 20、R_t 8. 1 分、旋光度 = 負]</p>		AA. 1. 3 3	2. 04 (b)	375
<p>5- (3-エチル-4- (6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン-1-イル) シクロペンチルオキシ) ピラジン-2-カルボニトリル (調製番号 LL. 1)</p> <p>[表 2、方法 20、R_t 13. 9 分、旋光度 = 正]</p>		AA. 1. 3 4	2. 04 (b)	375

10

20

30

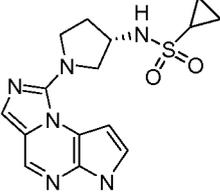
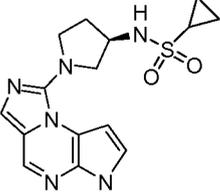
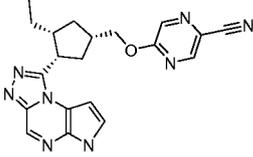
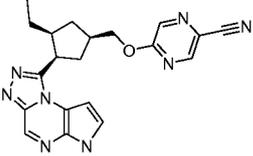
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>6-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)ニコチノ-ニトリルカルボニトリル(6-ヒドロキシニコチノニトリルおよび調製番号FF. 1からII、Na₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法21、R_t10.9分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 3 5	2. 03 (b)	374
<p>6-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)ニコチノ-ニトリルカルボニトリル(6-ヒドロキシニコチノニトリルおよび調製番号FF. 1からII、Na₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法21、R_t7.4分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 3 6	2. 02 (b)	374
<p>5-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)ピラジン-2-カルボニトリル(調製番号JJ. 1からLLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法22、R_t15.5分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 3 7	1. 99 (b)	375
<p>5-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)ピラジン-2-カルボニトリル(調製番号JJ. 1からLLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法22、R_t16.4分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 3 8	1. 97 (b)	375

10

20

30

40

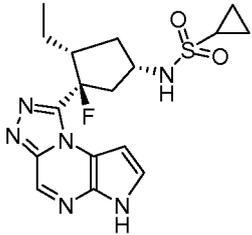
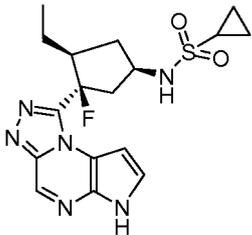
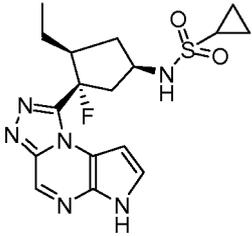
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
<p>N-(1-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド (実施例番号15)</p> <p>[表2、方法16、R_t15.3分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 3 9	1. 42 (a)	347
<p>N-(1-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド (実施例番号15)</p> <p>[表2、方法16、R_t12.5分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 4 0	1. 42 (a)	347
<p>5-((cis-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メトキシ)-ピラジン-2-カルボニトリル (調製番号11からLAHを用いてのP、2-クロロ-5-シアノピラジン [ArkPharm]を用いてのJJ、HClを用いてのTT、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAからA、TEAを用いてのB、Na₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法11、R_t=7.5分、または=非検出]</p>		AA. 1. 4 1	1. 99 (a)	389
<p>5-((cis-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メトキシ)-ピラジン-2-カルボニトリル (調製番号11からLAHを用いてのP、2-クロロ-5-シアノピラジン [ArkPharm]を用いてのJJ、HClを用いてのTT、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAからA、TEAを用いてのB、Na₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法11、R_t=16.1分、または=非検出]</p>		AA. 1. 4 2	1. 99 (a)	389

10

20

30

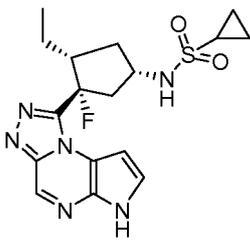
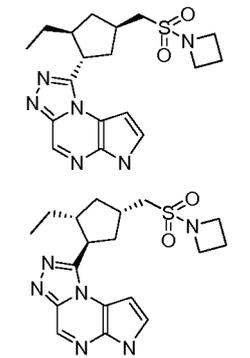
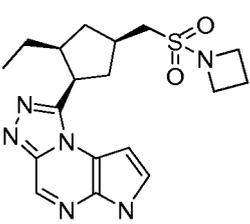
40

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>N-(cis-4-エチル-3-フルオロ-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (調製番号7からNaOHを用いてのZ、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAからA、TEAを用いてのB、Na₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法10、R_t=18.3分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 4 3	1. 71 (a)	393
<p>N-(cis-4-エチル-3-フルオロ-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (調製番号7からNaOHを用いてのZ、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAからA、TEAを用いてのB、Na₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法10、R_t=14.9分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 4 4	1. 74 (a)	393
<p>N-(cis-4-エチル-3-フルオロ-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (調製番号7からNaOHを用いてのZ、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAからA、TEAを用いてのB、Na₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法10、R_t=15.5分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 4 5	1. 73 (a)	393

10

20

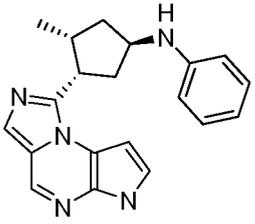
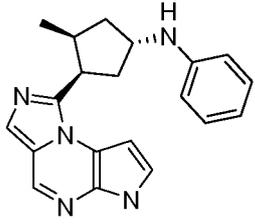
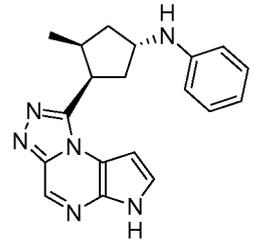
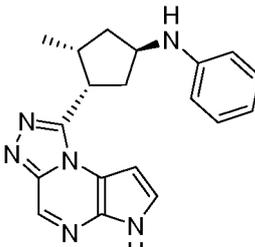
30

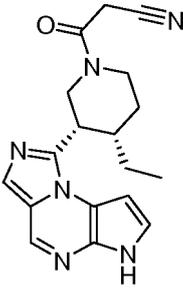
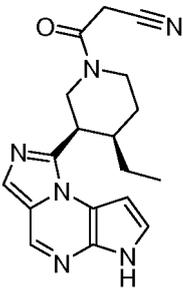
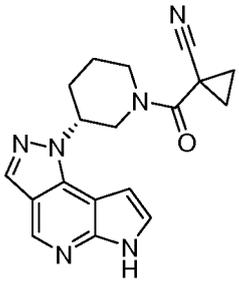
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>N-(cis-4-エチル-3-フルオロ-3-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (調製番号7からNaOHを用いてのZ、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAからA、TEAを用いてのB、Na₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法10、R_t=16.5分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 4 6	1. 75 (a)	393
<p>1-(cis-4-(アゼチジン-1-イルスルホニル)メチル)-2-エチルシクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (ジエチルアミンをアゼチジンに代えて実施例番号1、ステップKに記載した条件、NaOHを用いてのZ、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAからA、TEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法27、R_t=14.3分、ラセミ体]</p>		AA. 1. 4 7	1. 70 (a)	389
<p>1-(cis-4-(アゼチジン-1-イルスルホニル)メチル)-2-エチルシクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (ジエチルアミンをアゼチジンに代えて実施例番号1、ステップKに記載した条件、ステップ、NaOHを用いてのZ、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAからA、TEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法27、R_t=15.5分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 4 8	1. 70 (a)	389

10

20

30

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺	
<p>N-(3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)-4-メチルシクロペンチル)アニリン (調製番号8からHClを用いてのTT、実施例番号5、ステップC、HATUおよびTEAからH、ローソン試薬および水銀(I I)トリフルオロアセテートを用いてのQ、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法25、R_t=8.0分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 4 9	2. 27 (a)	332	10
<p>N-(3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)-4-メチルシクロペンチル)アニリン (調製番号8からHClを用いてのTT、実施例番号5、ステップC、HATUおよびTEAからH、ローソン試薬および水銀(I I)トリフルオロアセテートを用いてのQ、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法25、R_t=7.1分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 5 0	2. 24 (a)	332	20
<p>N-(3-メチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アニリン (調製番号8からHClを用いてのTT、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAからA、TEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法19、R_t=17.1分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 5 1	1. 99 (a)	333	30
<p>N-(3-メチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アニリン (調製番号8からHClを用いてのTT、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAからA、TEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法19、R_t=18.7分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 5 2	2. 02 (a)	333	40

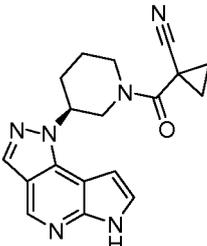
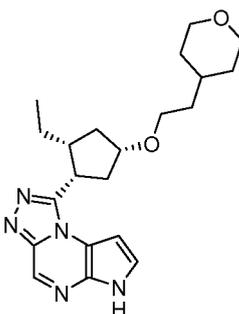
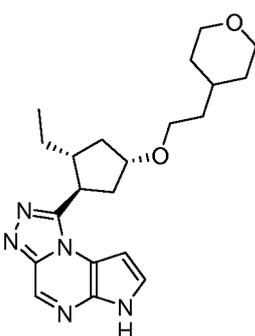
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>3-(cis-4-エチル-3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル (調製番号9から炭素担持Pd(OH)₂を用いてのW、HClを用いてのTT、M、実施例番号5、ステップC、HATUおよびDIEAからH、ローソン試薬および水銀(II)トリフルオロアセテートを用いてのQ、NaOHを用いてのD、HClを用いてのE、シアノ酢酸、EDCおよびDIEAからHを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法26、R_t=8.9分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 5 3	1. 73 (a)	337
<p>3-(cis-4-エチル-3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル (調製番号9から炭素担持Pd(OH)₂を用いてのW、HClを用いてのTT、M、実施例番号5、ステップC、HATUおよびDIEAからH、ローソン試薬および水銀(II)トリフルオロアセテートを用いてのQ、NaOHを用いてのD、HClを用いてのE、シアノ酢酸、EDCおよびDIEAからHを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法26、R_t=16.1分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 5 4	1. 73 (a)	337
<p>1-(3-(ピラゾロ[3,4-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1(6H)-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロプロパンカルボニトリル (調製番号10から炭素担持Pd(OH)₂を用いてのY、1-シアノシクロプロパンカルボン酸、HATUおよびDIEAからHを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法10、R_t=18.6分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 5 5	1. 81 (a)	335

10

20

30

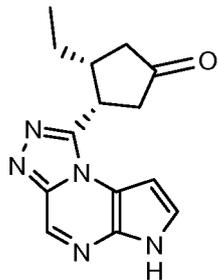
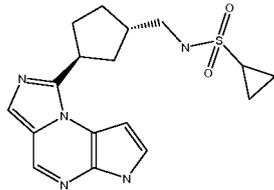
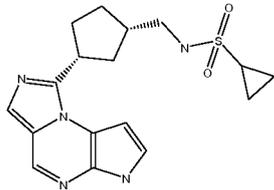
40

立体異性体 [キララ分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
<p>1- (3- (ピラゾロ [3, 4-d] ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1 (6H) -イル) ピペリジン-1-カルボニル) シクロプロパンカルボニトリル (調製番号10から炭素担持Pd (OH)₂を用いてのY、1-シアノシクロプロパンカルボン酸、HATUおよびDIEAからHを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法10、R_t=21.6分、旋光度=正]</p>		AA. 1.5 6	1.83 (a)	335
<p>1- (-2-エチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エトキシ) シクロペンチル) -6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (実施例番号22ステップDから2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アセトアルデヒド (Biofine) を用いてのFFF、Z、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、TEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法33、R_t=11.2分、旋光度=負]</p>		AA. 1.5 7	1.85 (a)	384
<p>1- (-2-エチル-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エトキシ) シクロペンチル) -6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン (実施例番号22ステップDから2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アセトアルデヒド (Biofine) を用いてのFFF、Z、実施例番号1、ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、TEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法33、R_t=5.2分、旋光度=負]</p>		AA. 1.5 8	1.90 (a)	384

10

20

30

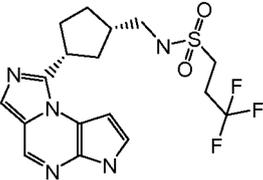
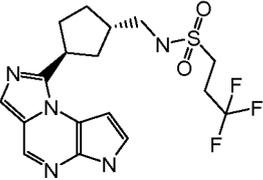
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタノン(調製番号25およびNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法34、R_t=9.7分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 5 9	1. 34 (a)	270
<p>N-((1S,3S)-3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メチル)シクロプロパンスルホンアミドおよびN-((1S,3R)-3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メチル)シクロプロパンスルホンアミド(実施例番号5ステップCおよび調製番号M.1、HATUならびにDIEAからH;ローソン試薬および水銀(II)トリフルオロアセテートを用いてのQ;シクロプロパンスルホニルクロリド[Matrix]を用いてのK;NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法21、R_t=9.3分、または=非検出]</p>		AA. 1. 6 0*	1. 67 (a)	360
<p>N-((1S,3S)-3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メチル)シクロプロパンスルホンアミドおよびN-((1S,3R)-3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メチル)シクロプロパンスルホンアミド(実施例番号5ステップCおよび調製番号M.1、HATUならびにDIEAからH;ローソン試薬および水銀(II)トリフルオロアセテートを用いてのQ;シクロプロパンスルホニルクロリド[Matrix]を用いてのK;NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法21、R_t=11.6分、または=非検出]</p>		AA. 1. 6 1*	1. 70 (a)	360

10

20

30

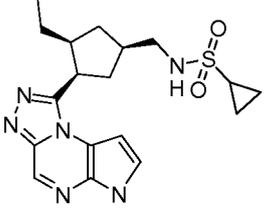
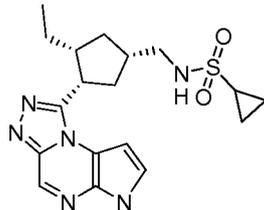
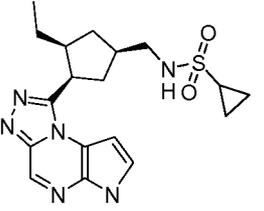
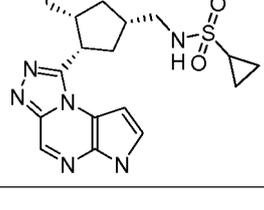
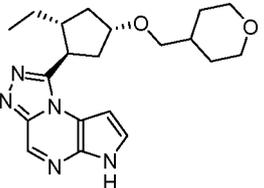
40

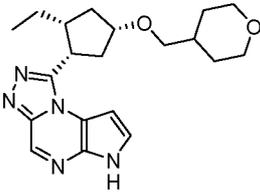
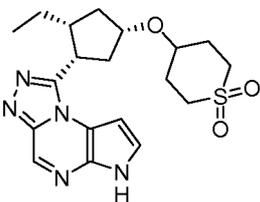
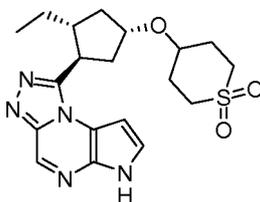
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>N-(((1S, 3R)-3-(6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メチル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドおよびN-(((1S, 3S)-3-(6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メチル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (実施例番号5ステップCおよび調製番号M. 1、HATUならびにDIEAからH; ローソン試薬および水銀(I I)トリフルオロアセテートを用いてのQ; 3, 3, 3-トリフルオロプロピルスルホニルクロリド [Matrix]を用いてのK; NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法33、R_t=11.8分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 6 2*	1. 90 (a)	416
<p>N-(((1S, 3R)-3-(6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メチル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドおよびN-(((1S, 3S)-3-(6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メチル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (実施例番号5ステップCおよび調製番号M. 1、HATUならびにDIEAからH; ローソン試薬および水銀(I I)トリフルオロアセテートを用いてのQ; 3, 3, 3-トリフルオロプロピルスルホニルクロリド [Matrix]を用いてのK; NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法33、R_t=9分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 6 3*	1. 93 (a)	416

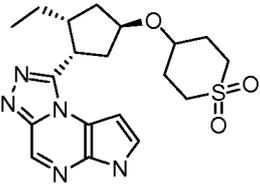
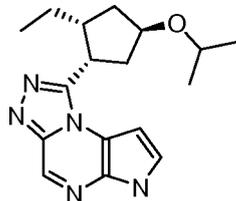
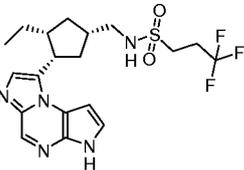
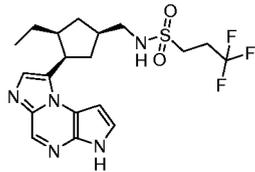
10

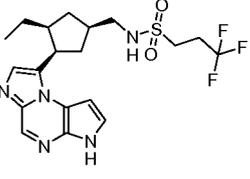
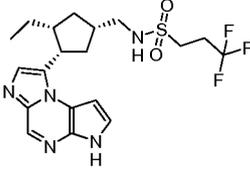
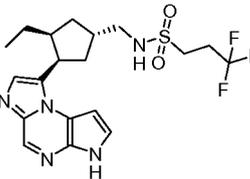
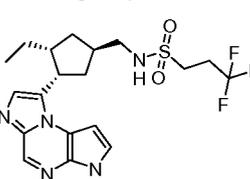
20

30

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E SI + (M +H) ⁺	
<p>N-((3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メチル)シクロプロパンスルホンアミド(調製番号21ステップCおよびシクロプロパンスルホニルクロリド[Matrix]を用いてのK; TFAを用いてのQQQ; 実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAからA; TEAを用いてのB; NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法5、R_t=5.8分、旋光度=正]</p>	 <p>または</p> 	AA. 1. 6 4	1. 61 (a)	389	10
<p>N-((3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メチル)シクロプロパンスルホンアミド(調製番号21ステップCおよびシクロプロパンスルホニルクロリド[Matrix]を用いてのK; TFAを用いてのQQQ; 実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAからA; TEAを用いてのB; NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法5、R_t=11.4分、旋光度=負]</p>	 <p>または</p> 	AA. 1. 6 5	1. 61 (a)	389	20
<p>1-(2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)シクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(実施例番号22ステップDおよびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド[J&W PharmLab]からFFF; NaOHを用いてのZ; 実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAからA; TEAを用いてのB; NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法47、R_t=8.7分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 6 6	1. 83 (a)	370	30 40

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t 分 (方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺	10
<p>1-(2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)シクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(実施例番号22ステップDおよびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド[J&W Pharm Lab]からFFF; NaOHを用いてのZ; 実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAからA; TEAを用いてのB; NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法47、R_t=13.8分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 6 7	1. 79 (a)	370	20
<p>1-(2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキソド-4-イルオキシ)シクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(実施例番号22ステップDおよびジヒドロ-2H-チオピラン-4(3H)-オンからFFF; mCPBAを用いてのLLL; NaOHを用いてのZ; 実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAからA; DIEAを用いてのB; NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法48、R_t=17.1分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 6 8	1. 67 (a)	404	30
<p>1-(2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキソド-4-イルオキシ)シクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(実施例番号22ステップDおよびジヒドロ-2H-チオピラン-4(3H)-オンからFFF; mCPBAを用いてのLLL; NaOHを用いてのZ; 実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAからA; DIEAを用いてのB; NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法48、R_t=11.6分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 6 9	1. 69 (a)	404	40

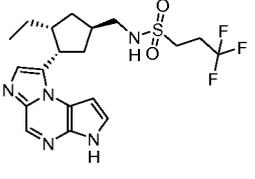
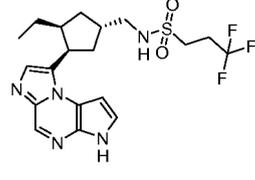
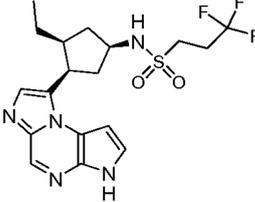
立体異性体 [キララ分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺	
<p>1-(2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキド-4-イルオキシ)シクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(実施例2 2ステップCから4-ニトロ安息香酸を用いてのII; SS; VV; ジヒドロ-2H-チオピラン-4(3H)-オンを用いてのFFF; mCPBAを用いてのLLL; NaOHを用いてのZ; 実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAからA; DIEAを用いてのB; NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法32、R_t=17.3分、旋光度=負]</p>		AA. 1.7 0	1.66 (a)	404	10
<p>1-(2-エチル-4-イソプロポキシシクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(実施例2 2ステップCから4-ニトロ安息香酸を用いてのII; SS; VV; アセトンを用いてのFFF; NaOHを用いてのZ; 実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAからA; DIEAを用いてのB; NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法28、R_t=7.1分、旋光度=負]</p>		AA. 1.7 1	1.85 (a)	314	20
<p>N-((3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)メチル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-ルスルホンアミド(調製番号2 2ステップCからジベンジルアミンおよびNaBH(OAc)₃を用いてのX; HClを用いてのTT; トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのR、実施例番号3ステップEを用いてのS; TFAを用いてのE; ローソン試薬を用いてのT; NaOHを用いてのD; KK; 炭素担持Pd(OH)₂を用いてのY; 3,3,3-トリフルオロプロピルスルホンクロリド[Matrix]を用いてのK; NH₄OHを用いてのLLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法49 R_t=24.9分次いで50、R_t=8.6分、旋光度=負]</p>	 <p>または</p> 	AA. 1.7 2	1.96 (a)	444	30 40

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>N-((3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)メチル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-ルスルホンアミド (調製番号22ステップCからジベンジルアミンおよびNaBH(OAc)₃を用いてのX; HClを用いてのTT; トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのR、実施例番号3ステップEを用いてのS; TFAを用いてのE; ローソン試薬を用いてのT; NaOHを用いてのD; KK; 炭素担持Pd(OH)₂を用いてのY; 3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニルクロリド [Matrix]を用いてのK; NH₄OHを用いてのLLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法49、R_t=15分次いで50、R_t=8.7分、旋光度=正]</p>	 <p>または</p> 	AA. 1. 7 3	1. 96 (a)	444
<p>N-((3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)メチル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-ルスルホンアミド (調製番号22ステップCからジベンジルアミンおよびNaBH(OAc)₃を用いてのX; HClを用いてのTT; トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのR、実施例番号3ステップEを用いてのS; TFAを用いてのE; ローソン試薬を用いてのT; NaOHを用いてのD; KK; 炭素担持Pd(OH)₂を用いてのY; 3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニルクロリド [Matrix]を用いてのK; NH₄OHを用いてのLLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法49、R_t=20.7分次いで50、R_t=9.5分、旋光度=正]</p>	 <p>または</p> 	AA. 1. 7 4	1. 96 (a)	444

10

20

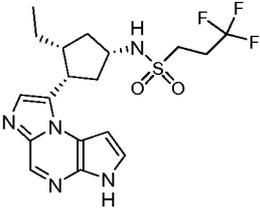
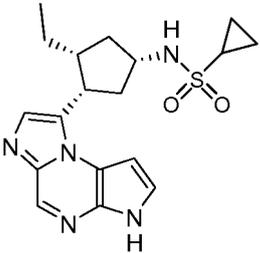
30

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>N-(3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)メチル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-ルスルホンアミド(調製番号22ステップCからジベンジルアミンおよびNaBH(OAc)₃を用いてのX; HClを用いてのTT; トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのR、実施例番号3ステップEを用いてのS; TFAを用いてのE; ローソン試薬を用いてのT; NaOHを用いてのD; KK; 炭素担持Pd(OH)₂を用いてのY; 3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニルクロリド[Matrix]を用いてのK; NH₄OHを用いてのLLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法49、$R_t=26.5$分次いで50、$R_t=9$分、旋光度=負]</p>	 <p>または</p> 	AA. 1. 7 5	1. 97 (a)	444
<p>N-(3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-ルスルホンアミド(実施例番号22ステップBからジベンジルアミンを用いてのX; HClを用いてのTT; トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのR、実施例番号3ステップEを用いてのS; TFAを用いてのE; ローソン試薬を用いてのT; NaOHを用いてのD、Y、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-ルスルホニルクロリド(Matrix)およびDIEA)を用いてのKを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法31、$R_t=16.9$分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 7 6	1. 94 (a)	430

10

20

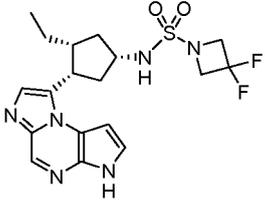
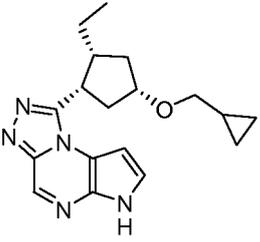
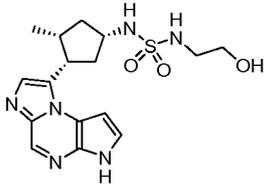
30

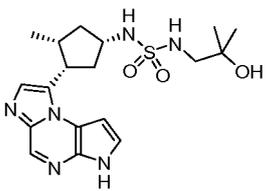
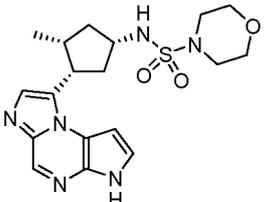
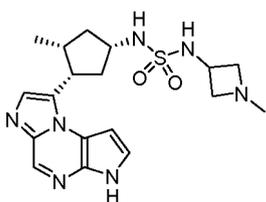
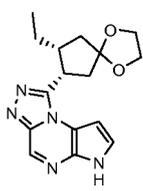
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>N-(3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (実施例番号22ステップBからジベンジルアミンを用いてのX; HClを用いてのTT; トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのR、実施例番号3ステップEを用いてのS; TFAを用いてのE; ローソン試薬を用いてのT; NaOHを用いてのD、Y、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド (MatrixおよびDIEA)を用いてのKを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法31、R_t=24分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 7 7	1. 94 (a)	430
<p>N-(3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (実施例番号22ステップBからジベンジルアミンを用いてのX; HClを用いてのTT; トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのR、実施例番号3ステップEを用いてのS; TFAを用いてのE; ローソン試薬を用いてのT; NaOHを用いてのD、Y、シクロプロパンスルホニルクロリド (Matrix)およびDIEAを用いてのKを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法12、R_t=15分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 7 8	1. 73 (a)	374

10

20

30

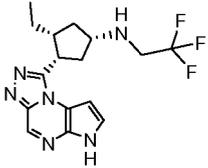
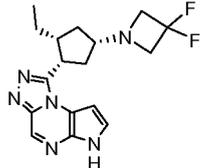
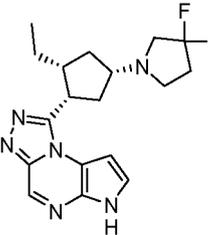
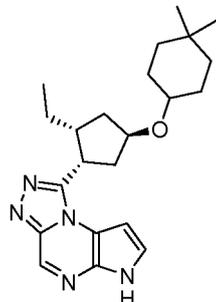
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺	
<p>N-(3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)-3,3-ジフルオロアゼチジン-1-スルホンアミド (実施例番号22ステップBからジベンジルアミンを用いてのX; HClを用いてのTT; トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのR, 実施例番号3ステップEを用いてのS; TFAを用いてのE; ローソン試薬を用いてのT; NaOHを用いてのD, Y, ZZ, 3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩およびTEAを用いてのAAAを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法40、R_t=15.8分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 7 9	1. 84 (a)	425	10
<p>1-(4-(シクロプロピルメトキシ)-2-エチルシクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (実施例番号22ステップDおよびシクロプロパンカルボキサリデヒドからFFF, NaOHを用いてのZ, 実施例番号1ステップD, HATUおよびTEAを用いてのA, DIEAを用いてのB, NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法38、R_t=13.1分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 8 0	1. 90 (a)	326	20
<p>N-3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンチル)-2-ヒドロキシエチルアミノ-1-スルホンアミド (実施例番号25ステップRからNaOHを用いてのD, LLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法32、R_t=20.2分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 8 1	1. 21	379	30

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>N-3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンチル)-2-メチル-2-ヒドロキシプロピルアミノ-1-スルホンアミド (実施例番号25ステップRおよび2-メチル-2-ヒドロキシプロピルアミンからAAA、NaOHを用いてのD、LLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法36、R_t=12.4分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 8 2	1. 38	407
<p>N-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンチル)モルホリン-4-スルホンアミド (実施例番号25ステップRおよびモルホリンからAAA、LLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法37、R_t=16.4分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 8 3	1. 53	405
<p>N-3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンチル)-3-アミノ-1-N-メチルアゼチジン-1-スルホ尿素 (実施例番号25ステップRおよび3-アミノ-1-N-メチルアゼチジンからAAA、LLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法37、R_t=16.9分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 8 4	1. 14	404
<p>1-(8-エチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (調製番号25ステップDおよびNaOHからDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法12、R_t=9.9分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 8 5	1. 52 (a)	314

10

20

30

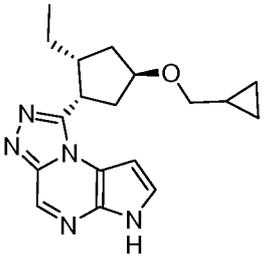
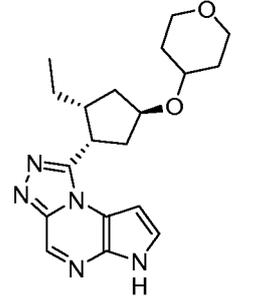
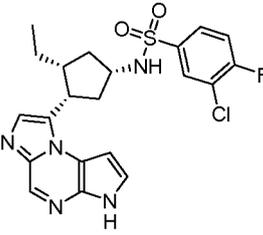
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S1+ (M +H) ⁺
<p>3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロペンタンアミン (調製番号25および2,2,2-トリフルオロエタンアミンからX、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法31、R_t=16.9分、旋光度=負]</p>		AA. 1.8 6	1.62 (a)	353
<p>1-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-エチルシクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (調製番号25および3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 [Matrix] からX、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法21、R_t=9.4分、旋光度=負]</p>		AA. 1.8 7	1.57 (a)	347
<p>1-(4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-2-エチルシクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (調製番号25および3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩からX、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法20、R_t=9.5分、旋光度=負]</p>		AA. 1.8 8	1.60 (a)	361
<p>1-(4-(4,4-ジメチルシクロヘキシルオキシ)-2-エチルシクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (実施例番号22ステップCから4-ニトロ安息香酸を用いてのII、NaOHを用いてのSS、VV、4,4-ジメチルシクロヘキサノンを用いてのFFF、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、DIEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法41、R_t=10.5分、旋光度=負]</p>		AA. 1.8 9	2.45 (b)	382

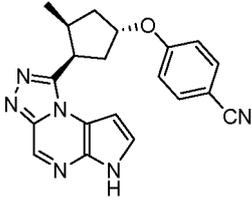
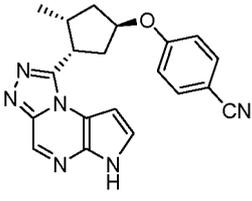
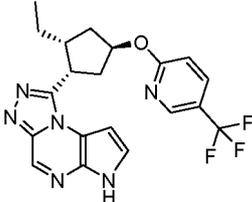
10

20

30

40

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺	
<p>1-(4-(シクロプロピルメトキシ)-2-エチルシクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(実施例番号22ステップCから4-ニトロ安息香酸を用いてのII、NaOHを用いてのSS、VV、シクロプロパンカルボキサリデヒドを用いてのFFF、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、DIEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法42、R_t=6.8分、旋光度=負]</p>		AA. 1.90	1.89 (b)	326	10
<p>1-(2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)シクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(実施例番号22ステップCから4-ニトロ安息香酸を用いてのII、NaOHを用いてのSS、VV、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンを用いてのFFF、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAからのA、DIEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法33、R_t=7.6分、旋光度=負]</p>		AA. 1.91	1.63 (b)	356	20
<p>3-クロロ-N-(3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミド(実施例番号22ステップBからジベンジルアミンを用いてのX、HClを用いてのTT、トリメチルシリルジアゾメタンを用いてのR、実施例番号3ステップEを用いてのS、TFAを用いてのE、ローソン試薬を用いてのT、NaOHを用いてのD、Y、3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホンクロリド[Lancaster]およびDIEAを用いてのKを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法19、R_t=24.2分、旋光度=負]</p>		AA. 1.92	2.11 (a)	462	30 40

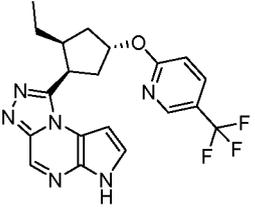
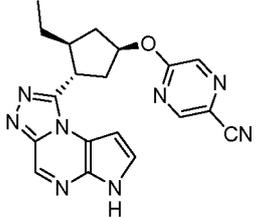
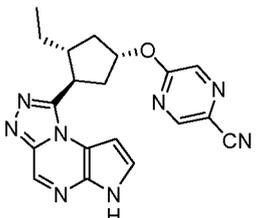
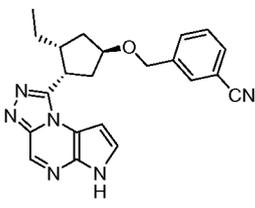
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>4-(3-メチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)ベンズニトリル(実施例番号7、ステップGからP、4-メトキシベンジル-2,2,2-トリクロロアセトイミデートを用いてのEE、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、DIEAを用いてのB、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノンをを用いてのFF、ヒドロキシベンズニトリルを用いてのII、Na₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法17、R_t=25.7分、旋光度=正]</p>		AA. 1.9 3	1.94 (b)	430
<p>4-(3-メチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)ベンズニトリル(実施例番号7、ステップGからP、4-メトキシベンジル-2,2,2-トリクロロアセトイミデートを用いてのEE、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、DIEAを用いてのB、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノンをを用いてのFF、ヒドロキシベンズニトリルを用いてのII、Na₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法17、R_t=14.7分、旋光度=負]</p>		AA. 1.9 4	1.94 (b)	430
<p>1-(2-エチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イルオキシ)シクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-オールおよび調製番号FF.1からII、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法21、R_t=8分、旋光度=負]</p>		AA. 1.9 5	2.33 (b)	417

10

20

30

40

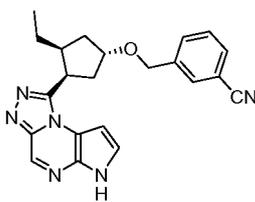
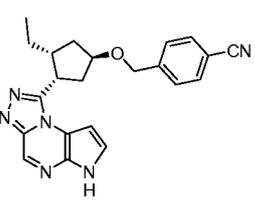
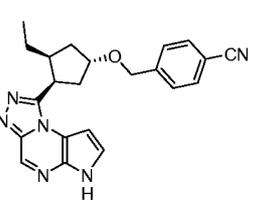
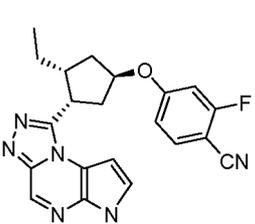
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>1-(2-エチル-4-(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-イルオキシ)シクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-オールおよび調製番号FF. 1からII, NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法21、R_t=5.3分、旋光度=正]</p>		AA. 1.9 6	2.33 (b)	417
<p>5-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)ピラジン-2-カルボニトリル(調製番号JJ. 1からLLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法43、R_t=19.9分、旋光度=負]</p>		AA. 1.9 7	1.99 (b)	375
<p>5-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)ピラジン-2-カルボニトリル(調製番号JJ. 1からLLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法43、R_t=18.3分、旋光度=正]</p>		AA. 1.9 8	2.01 (b)	375
<p>3-((3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)メチル)ベンズニトリル(3-(プロモメチル)ベンズニトリルおよび調製番号SS. 1からJJ, TFAおよび水酸化アンモニウムを用いてのLLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法34、R_t=11.9分、旋光度=負]</p>		AA. 1.9 9	2.05 (b)	387

10

20

30

40

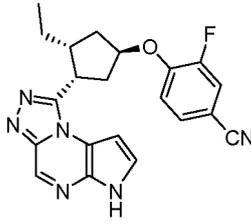
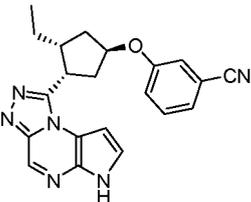
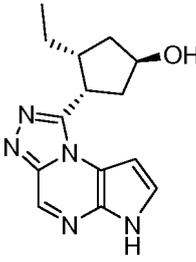
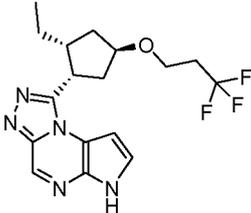
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>3-((3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)メチル)ベンズニトリル(3-(プロモメチル)ベンズニトリルおよび調製番号SS. 1からJJ、TFAおよび水酸化アンモニウムを用いてのLLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法34、R_t=15.1分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 00	2. 05 (b)	387
<p>4-((3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)メチル)ベンズニトリル(4-(プロモメチル)ベンズニトリルおよび調製番号SS. 1からJJ、TFAおよび水酸化アンモニウムを用いてのLLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法34、R_t=13.4分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 01	2. 04 (b)	387
<p>4-((3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)メチル)ベンズニトリル(4-(プロモメチル)ベンズニトリルおよび調製番号SS. 1からJJ、TFAおよび水酸化アンモニウムを用いてのLLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法34、R_t=16.9分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 02	2. 04 (b)	387
<p>4-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)-2-フルオロベンズニトリル(2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズニトリルおよび実施例番号4ステップJからII、DIEAを用いてのB、Na₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法5、R_t=7.7分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 03	2. 08 (b)	391

10

20

30

40

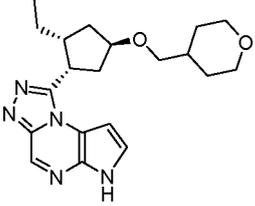
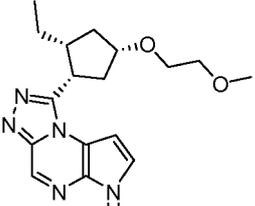
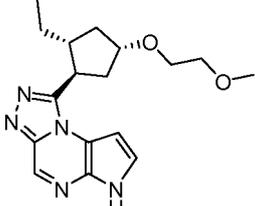
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>4-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)-3-フルオロベンズニトリル(3-フルオロ-4-ヒドロキシベンズニトリルおよび実施例番号4ステップJからII、DIEAを用いてのB、Na_2CO_3を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法44、$R_t=12.5$分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 04	2. 12 (b)	391
<p>3-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)ベンズニトリル(3-ヒドロキシベンズニトリルおよび実施例番号4ステップJからII、DIEAを用いてのB、Na_2CO_3を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法33、$R_t=12.1$分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 05	2. 09 (b)	373
<p>3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタノール(安息香酸および実施例番号4ステップJからII、DIEAを用いてのB、Na_2CO_3を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法45、$R_t=9.1$分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 06	1. 46 (b)	272
<p>1-(2-エチル-4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)シクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(調製番号UU. 1から3,3,3-トリフルオロプロパノールを用いてのEE、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAからA、DIEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法46、$R_t=8.1$分]</p>		AA. 1. 1 07	2. 04 (b)	368

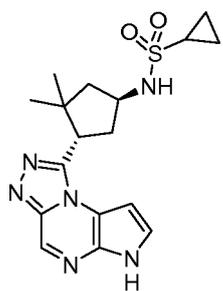
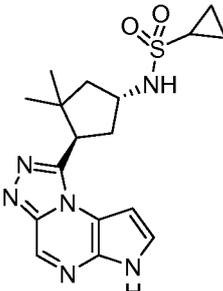
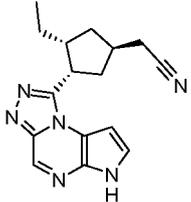
10

20

30

40

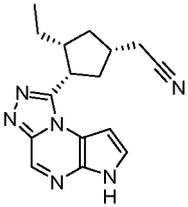
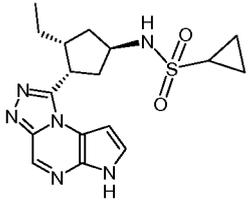
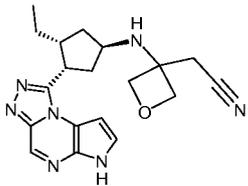
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺	
<p>1-(2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)シクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(実施例番号22ステップDおよびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド[Pharmacore]からFFF、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAからA、DIEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法47、R_t=10分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 08	1. 79 (b)	370	10
<p>1-(2-エチル-4-(2-メトキシエトキシ)シクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(実施例番号22ステップDおよび2-メトキシアセトアルデヒド[BBB Scientific]からFFF、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAからA、DIEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法44、R_t=11.7分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 09	1. 67 (b)	330	20
<p>1-(2-エチル-4-(2-メトキシエトキシ)シクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(実施例番号22ステップDおよび2-メトキシアセトアルデヒド[BBB Scientific]からFFF、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAからA、DIEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法44、R_t=5.6分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 10	1. 70 (b)	330	30

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>N-((1R, 4R)-3, 3-ジメチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミドおよびN-((1S, 4S)-3, 3-ジメチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(WO2009152133A1における通りに調製した)</p> <p>[表2、方法54、R_t=12.4分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 11	1. 59 (b)	375
<p>N-((1R, 4R)-3, 3-ジメチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミドおよびN-((1S, 4S)-3, 3-ジメチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(WO2009152133A1における通りに調製した)</p> <p>[表2、方法54、R_t=16.9分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 12	1. 59 (b)	375
<p>2-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アセトニトリル(調製番号25、ステップEおよびジエチルシアノメチルホスホネートからIII;BBBB;W.1を用いて調製した)</p> <p>[表2、方法33、R_t=9.6分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 13	1. 58 (b)	295

10

20

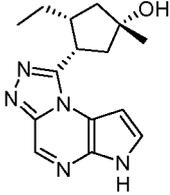
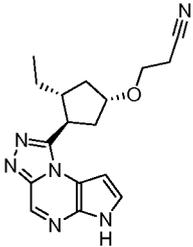
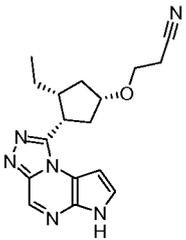
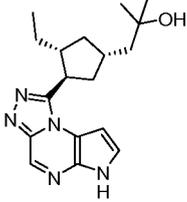
30

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>2-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アセトニトリル (調製番号25、ステップEおよびジエチルシアノメチルホスホネートからIII;BBBB;W.1を用いて調製した)</p> <p>[表2、方法33、R_t=11.8分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 14	1. 58 (a)	295
<p>N-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (調製番号25およびNaOHからD、KK、NaBH₄を用いてのP、IIII、NaN₃を用いてのJJJJ、UUUU、シクロプロピルスルホニルクロリド [Matrix]を用いてのK、LLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法56、R_t=12.2分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 15	1. 43 (a)	375
<p>2-(3-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルアミノ)オキサタン-3-イル)アセトニトリル (調製番号25およびNaOHからD、KK、NaBH₄を用いてのP、IIII、NaN₃を用いてのJJJJ、UUUU、2-(オキサタン-3-イリデン)アセトニトリル [J. Med. Chem., 2010年、53巻(8号)3227-3246頁に記載されている通りに調製した]を用いてのYYY、LLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法5、R_t=17.2分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 16	1. 27 (a)	366

10

20

30

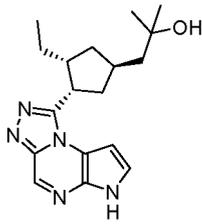
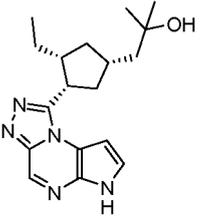
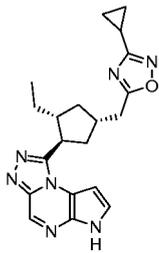
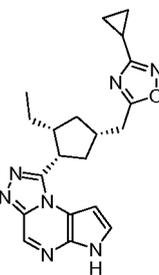
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R_t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>3-エチル-1-メチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタノール (実施例番号35、ステップGおよびMeLiからZZZ、LLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法33、$R_t=7.6$分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 17	1. 59 (a)	286
<p>3-(3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)プロパンニトリル (実施例番号22、ステップC、アクリロニトリルおよびDBUからYYY、NaOHを用いてのZ、実施例番号1、ステップDを用いてのA、SOCl₂およびTEAを用いてのB、およびNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法60、$R_t=10.9$分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 18	1. 70 (a)	325
<p>3-(3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)プロパンニトリル (実施例番号22、ステップC、アクリロニトリルおよびDBUからYYY、NaOHを用いてのZ、実施例番号1、ステップDを用いてのA、SOCl₂およびTEAを用いてのB、およびNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法60、$R_t=15.0$分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 19	1. 69 (a)	325
<p>エチル2-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アセテート (調製番号AAA. 1および炭素担持PdOH₂からW、ならびにCH₃MgCl₂を用いてのZZZを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法40、$R_t=6.0$分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 20	1. 75 (a)	328

10

20

30

40

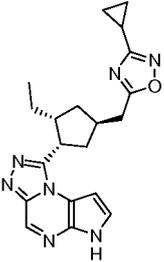
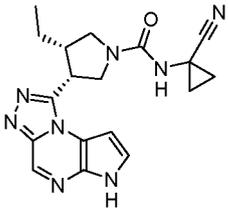
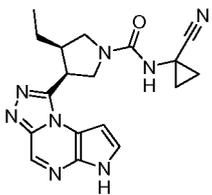
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S1+ (M +H) ⁺
<p>エチル2-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジシン-1-イル)シクロペンチル)アセテート(調製番号AAA. 1および炭素担持PdOH₂からW、ならびにCH₃MgCl₂を用いてのZZZを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法40、R_t=10.3分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 21	1. 72 (a)	328
<p>エチル2-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジシン-1-イル)シクロペンチル)アセテート(調製番号AAA. 1および炭素担持PdOH₂からW、ならびにCH₃MgCl₂を用いてのZZZを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法40、R_t=14.8分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 22	1. 72 (a)	328
<p>エチル2-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジシン-1-イル)シクロペンチル)アセテート(調製番号AAA. 1および炭素担持PdOH₂からW、ならびに(Z)-N'-ヒドロキシシクロプロパンカルボキシミドアミド[Tyger Scientific]を用いてのDDDDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法61、R_t=27.5分、または=非検出]</p>		AA. 1. 1 23	1. 95 (a)	378
<p>エチル2-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジシン-1-イル)シクロペンチル)アセテート(調製番号AAA. 1および炭素担持PdOH₂からW、ならびに(Z)-N'-ヒドロキシシクロプロパンカルボキシミドアミド[Tyger Scientific]を用いてのDDDDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法61、R_t=29.4分、または=非検出]</p>		AA. 1. 1 24	1. 95 (a)	378

10

20

30

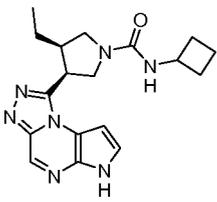
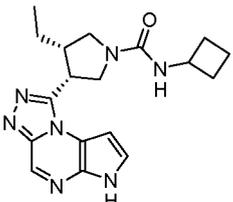
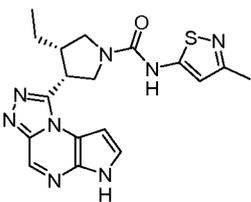
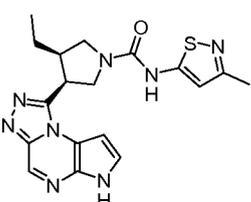
40

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>エチル2-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アセテート(調製番号AAA. 1および炭素担持PdOH₂からW、ならびに(Z)-N'-ヒドロキシシクロプロパンカルボキシミドアミド[Tyger Scientific]を用いてのDDDDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法61、R_t=32.8分、または=非検出]</p>		AA. 1. 1 25	1. 95 (a)	378
<p>(cis)-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド(実施例番号36、ステップF、CDIおよび1-アミノシクロプロパンカルボニトリル塩酸塩[Astatech]からJ. 1、ならびにNa₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法62、R_t=11.2分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 26	1. 47 (a)	365
<p>(cis)-N-(1-シアノシクロプロピル)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド(実施例番号36、ステップF、CDIおよび1-アミノシクロプロパンカルボニトリル塩酸塩[Astatech]からJ. 1、ならびにNa₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法62、R_t=13.7分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 27	1. 45 (a)	365

10

20

30

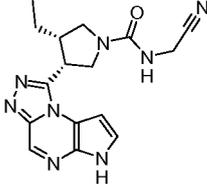
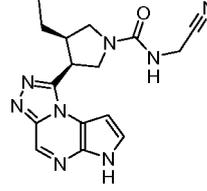
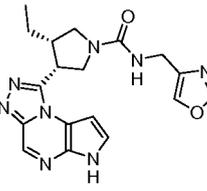
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>(c i s) - N - シクロブチル - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (実施例番号36、ステップF、CDI およびシクロブタンアミンからJ. 1、ならびにNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法34、R_t=8.6分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 28	1. 58 (a)	354
<p>(c i s) - N - シクロブチル - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (実施例番号36、ステップF、CDI およびシクロブタンアミンからJ. 1、ならびにNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法34、R_t=11.2分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 29	1. 60 (a)	354
<p>(c i s) - 3 - エチル - N - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (実施例番号36、ステップF、CDI および3-メチルイソチアゾール - 5 - アミン塩酸塩からJ. 1、ならびにNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法63、R_t=10.5分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 30	1. 56 (a)	397
<p>(c i s) - 3 - エチル - N - (3 - メチルイソチアゾール - 5 - イル) - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (実施例番号36、ステップF、CDI および3-メチルイソチアゾール - 5 - アミン塩酸塩からJ. 1、ならびにNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法63、R_t=13.4分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 31	1. 56 (a)	397

10

20

30

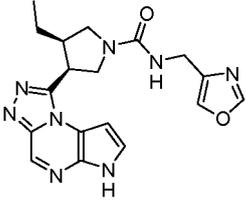
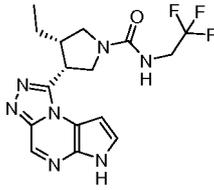
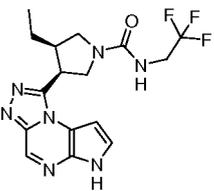
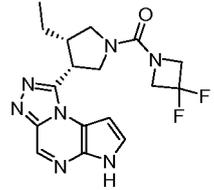
40

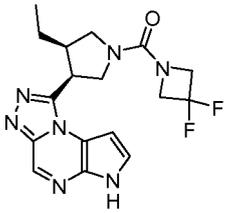
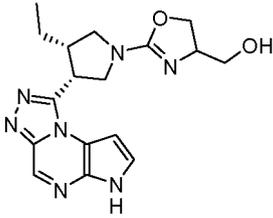
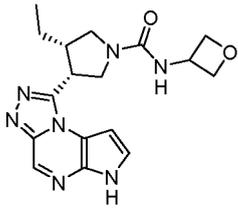
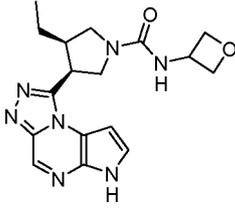
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>(c i s) -N- (シアノメチル) -3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド (実施例番号36、ステップF、CDIおよび2-アミノアセトニトリルからJ. 1、ならびにNa₂CO₃を用いてのD. 2を用いて調製した)</p> <p>[表2、方法64、R_t=11. 0分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 32	1. 42 (a)	339
<p>(c i s) -N- (シアノメチル) -3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド (実施例番号36、ステップF、CDIおよび2-アミノアセトニトリルからJ. 1、ならびにNa₂CO₃を用いてのD. 2を用いて調製した)</p> <p>[表2、方法64、R_t=13. 3分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 33	1. 42 (a)	339
<p>(c i s) -3-エチル-N-(オキサゾール-4-イルメチル)-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド (実施例番号36、ステップF、CDIおよびオキサゾール-4-イルメタンアミン塩酸塩 [J&W Pharmlab]からJ. 1、ならびにNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法65、R_t=10. 6分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 34	1. 44 (a)	381

10

20

30

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺	
<p>(c i s) - 3 - エチル - N - (オキサゾール - 4 - イルメチル) - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (実施例番号 36、ステップ F、CDI およびオキサゾール - 4 - イルメタンアミン塩酸塩 [J & W P h a r m l a b] から J. 1、ならびに NaOH を用いての D を用いて調製した)</p> <p>[表 2、方法 65、R_t = 11. 8 分、旋光度 = 正]</p>		AA. 1. 1 35	1. 44 (a)	381	10
<p>(c i s) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (実施例番号 36、ステップ F、CDI および 2, 2, 2 - トリフルオロエタンアミンから J. 1、ならびに NaOH を用いての D を用いて調製した)</p> <p>[表 2、方法 55、R_t = 14. 5 分、旋光度 = 負]</p>		AA. 1. 1 36	1. 62 (a)	382	20
<p>(c i s) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (実施例番号 36、ステップ F、CDI および 2, 2, 2 - トリフルオロエタンアミンから J. 1、ならびに NaOH を用いての D を用いて調製した)</p> <p>[表 2、方法 55、R_t = 17. 3 分、旋光度 = 正]</p>		AA. 1. 1 37	1. 62 (a)	382	30
<p>(3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ((c i s) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン (調製番号 EEEE. 1 および NaOH を用いての D を用いて調製した)</p> <p>[表 2、方法 64、R_t = 11. 4 分、旋光度 = 負]</p>		AA. 1. 1 38	1. 65 (a)	376	40

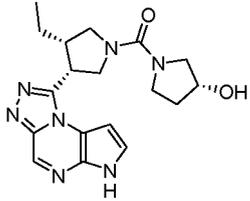
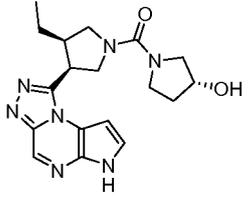
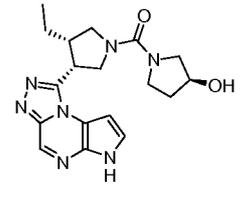
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) ((cis)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)メタノン(調製番号EEEE. 1およびNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法64、R_t=12.9分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 39	1. 65 (a)	376
<p>(cis)-3-エチル-N-(オキサタン-3-イル)-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド(実施例番号36、ステップF、CDIおよびオキサタン-3-アミン [Synthonix] からJ. 1、ならびにNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法65、R_t=7.1分、または=ラセミ体]</p>		AA. 1. 1 40	1. 34 (a)	356
<p>(cis)-3-エチル-N-(オキサタン-3-イル)-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド(実施例番号36、ステップF、CDIおよびオキサタン-3-アミン [Synthonix] からJ. 1、ならびにNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法65、R_t=11.7分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 41	1. 43 (a)	356
<p>(cis)-3-エチル-N-(オキサタン-3-イル)-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド(実施例番号36、ステップF、CDIおよびオキサタン-3-アミン [Synthonix] からJ. 1、ならびにNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法65、R_t=13.3分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 42	1. 42 (a)	356

10

20

30

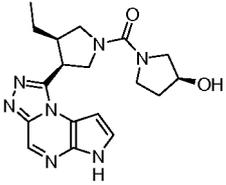
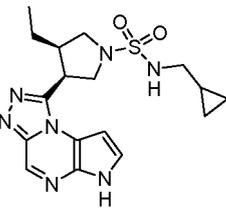
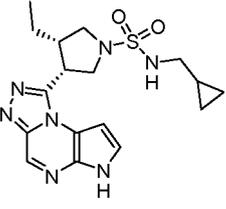
40

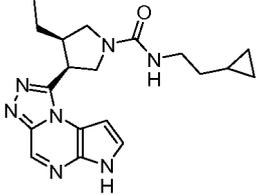
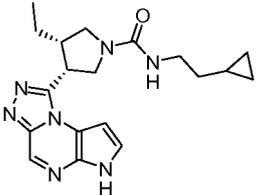
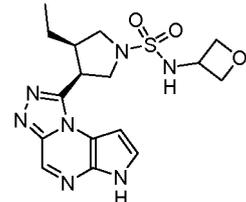
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>((cis)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン (実施例番号36、ステップFから(R)-ピロリジン-3-オールを用いてのE E E E、およびNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法64、R_t=10.1分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 43	1. 44 (a)	370
<p>((cis)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン (実施例番号36、ステップF、(R)-ピロリジン-3-オールからのE E E E、およびNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法64、R_t=11.8分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 44	1. 42 (a)	370
<p>((cis)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタノン (実施例番号36、ステップFから(S)-ピロリジン-3-オールを用いてのE E E E、およびNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法67、R_t=11.9分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 45	1. 40 (a)	370

10

20

30

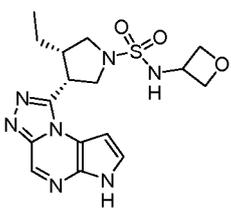
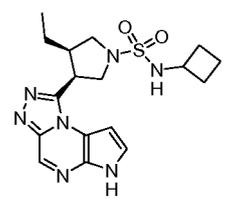
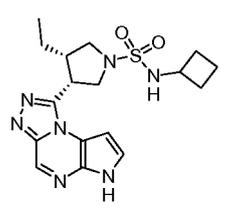
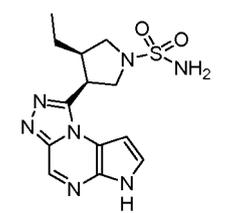
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺	
<p>(cis)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル) (S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メタン (実施例番号36、ステップF、(S)-ピロリジン-3-オールからのEEEE、およびNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法67、R_t=13.9分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 46	1. 42 (a)	370	10
<p>(cis)-N-(シクロプロピルメチル)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-スルホンアミド (シクロプロピルメタンアミンおよびTEAからZZ、実施例番号36、ステップFを用いてのAAA、およびNaOHを用いてのDを用いて調製した)。</p> <p>[表2、方法33、R_t=10.0分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 47	1. 80 (a)	390	20
<p>(cis)-N-(シクロプロピルメチル)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-スルホンアミド (シクロプロピルメタンアミンおよびTEAからZZ、実施例番号36、ステップFを用いてのAAA、およびNaOHを用いてのDを用いて調製した)。</p> <p>[表2、方法33、R_t=14.0分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 48	1. 78 (a)	390	30

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
<p>(c i s) -N-(2-シクロプロピルエチル)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド (実施例番号36、ステップF、CDIおよび2-シクロプロピルエタンアミン [Oakwood] からJ. 1、ならびにNaOHを用いてのDを用いて調製した)。</p> <p>[表2、方法33、R_t=6.8分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 49	1. 69 (a)	368
<p>(c i s) -N-(2-シクロプロピルエチル)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド (実施例番号36、ステップF、CDIおよび2-シクロプロピルエタンアミン [Oakwood] からJ. 1、ならびにNaOHを用いてのDを用いて調製した)。</p> <p>[表2、方法33、R_t=9.3分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 50	1. 70 (a)	368
<p>(c i s) -3-エチル-N-(オキセタン-3-イル)-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-スルホンアミド (オキセタン-3-アミン [Synthonix] およびTEAからZZ、実施例番号36、ステップFを用いてのAAA、ならびにNaOHを用いてのDを用いて調製した)。</p> <p>[表2、方法11、R_t=6.6分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 51	1. 58 (a)	392

10

20

30

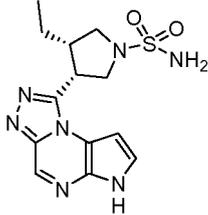
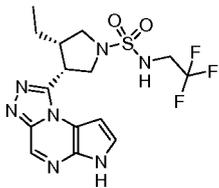
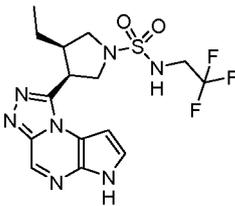
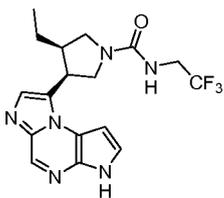
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>(c i s) - 3 - エチル - N - (オキセタン - 3 - イル) - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - スルホンアミド (オキセタン - 3 - アミン [Synthonix] および TEA から ZZ、実施例番号 36、ステップ F を用いての AAA、ならびに NaOH を用いての D を用いて調製した)。</p> <p>[表 2、方法 11、R_t = 10.8 分、旋光度 = 負]</p>		AA. 1. 1 52	1. 58 (a)	392
<p>(c i s) - N - シクロブチル - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - スルホンアミド (シクロブタンアミンおよび TEA から ZZ、実施例番号 36、ステップ F を用いての AAA、ならびに NaOH を用いての D を用いて調製した)。</p> <p>[表 2、方法 33、R_t = 9.5 分、旋光度 = 正]</p>		AA. 1. 1 53	1. 79 (a)	390
<p>(c i s) - N - シクロブチル - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - スルホンアミド (シクロブタンアミンおよび TEA から ZZ、実施例番号 36、ステップ F を用いての AAA、ならびに NaOH を用いての D を用いて調製した)。</p> <p>[表 2、方法 33、R_t = 12.7 分、旋光度 = 負]</p>		AA. 1. 1 54	1. 79 (a)	390
<p>(c i s) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - スルホンアミド (2 - アミノアセトニトリルおよび TEA から ZZ、実施例番号 36、ステップ F を用いての AAA、ならびに NaOH を用いての D を用いて調製した)。</p> <p>[表 2、方法 68、R_t = 4.9 分、旋光度 = 正]</p>		AA. 1. 1 55	1. 48 (a)	336

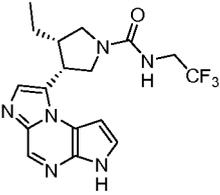
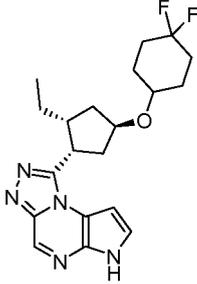
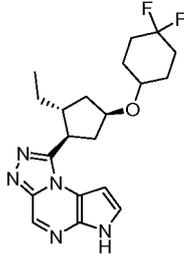
10

20

30

40

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺	
<p>(cis)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)ピロリジン-1-スルホンアミド(2-アミノアセトニトリルおよびTEAからのZZ、実施例番号36、ステップFを用いてのAAA、ならびにNaOHを用いてのDを用いて調製した)。</p> <p>[表2、方法68、R_t=10.4分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 56	1. 48 (a)	336	10
<p>(cis)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-スルホンアミド(2,2,2-トリフルオロエタンアミンおよびTEAからのZZ、実施例番号36、ステップFを用いてのAAA、ならびにNaOHを用いてのDを用いて調製した)。</p> <p>[表2、方法66、R_t=12.9分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 57	1. 85 (a)	418	20
<p>(cis)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-スルホンアミド(2,2,2-トリフルオロエタンアミンおよびTEAからのZZ、実施例番号36、ステップFを用いてのAAA、ならびにNaOHを用いてのDを用いて調製した)。</p> <p>[表2、方法66、R_t=15.8分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 58	1. 85 (a)	418	30
<p>(cis)-3-エチル-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド(調製番号F. 1. 1および2,2,2-トリフルオロエタンアミンを用いてのJ. 1、ならびにNaOHを用いてのDを用いて調製した)。</p> <p>[表2、方法69、R_t=11.2分、旋光度=正]</p>		AA. 1. 1 59	1. 52 (a)	381	40

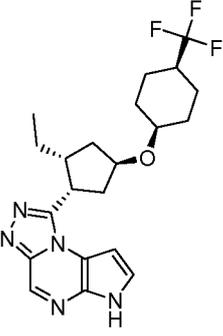
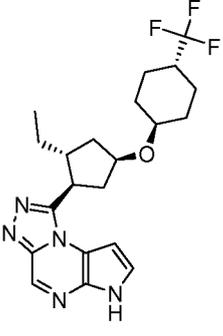
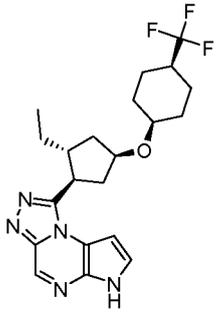
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>(c i s) - 3 - エチル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (調製番号 F . 1 . 1 および 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタンアミンを用いての J . 1 , ならびに NaOH を用いての D を用いて調製した) 。</p> <p>[表 2、方法 69、R_t = 15. 5 分、旋光度 = 負]</p>		AA. 1. 1 60	1. 52 (a)	381
<p>1 - ((1 , 2 , 4) - 4 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシルオキシ) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン (実施例番号 22 ステップ C から 4 - ニトロ安息香酸を用いての I I、NaOH を用いての S S、V V、4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサノン [S m a l l M o l e c u l e] を用いての F F F、NaOH を用いての Z、実施例番号 1 ステップ D、HATU および TEA を用いての A、D I E A を用いての B、NaOH を用いての D を用いて調製した)</p> <p>[表 2、方法 28、R_t = 10. 1 分、旋光度 = 負]</p>		AA. 1. 1 61	2. 07 (b)	390
<p>1 - ((1 , 2 , 4) - 4 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシルオキシ) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン (実施例番号 22 ステップ C から 4 - ニトロ安息香酸を用いての I I、NaOH を用いての S S、V V、4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサノン [S m a l l M o l e c u l e] を用いての F F F、NaOH を用いての Z、実施例番号 1 ステップ D、HATU および TEA を用いての A、D I E A を用いての B、NaOH を用いての D を用いて調製した)</p> <p>[表 2、方法 28、R_t = 15. 1 分、旋光度 = 負]</p>		AA. 1. 1 62	2. 05 (b)	390

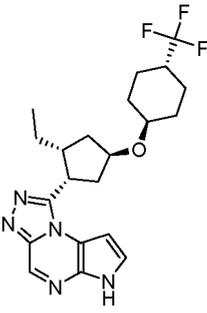
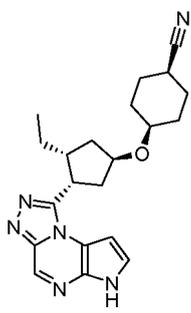
10

20

30

40

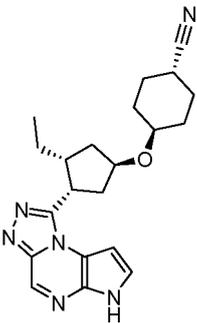
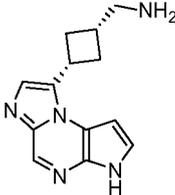
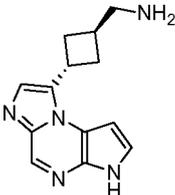
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺	
<p>1-((1, 2, 4)-2-エチル-4-((1, 4)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)シクロペンチル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン(実施例番号22ステップCから4-ニトロ安息香酸を用いてのII、NaOHを用いてのSS、VV、4-トリフルオロメチルシクロヘキサノン [Matrix] を用いてのFFF、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、DIEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法58、R_t=7.8分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 63	2. 34 (b)	422	10
<p>1-((1, 2, 4)-2-エチル-4-((1, 4)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)シクロペンチル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン(実施例番号22ステップCから4-ニトロ安息香酸を用いてのII、NaOHを用いてのSS、VV、4-トリフルオロメチルシクロヘキサノン [Matrix] を用いてのFFF、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、DIEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法51、R_t=14.6分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 64	2. 22 (b)	422	20
<p>1-((1, 2, 4)-2-エチル-4-((1, 4)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)シクロペンチル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン(実施例番号22ステップCから4-ニトロ安息香酸を用いてのII、NaOHを用いてのSS、VV、4-トリフルオロメチルシクロヘキサノン [Matrix] を用いてのFFF、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、DIEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法58、R_t=14.6分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 65	2. 29 (b)	422	40

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>1-((1, 2, 4)-2-エチル-4-((1, 4)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシルオキシ)シクロペンチル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン(実施例番号22ステップCから4-ニトロ安息香酸を用いてのII、NaOHを用いてのSS、VV、4-トリフルオロメチルシクロヘキサノン[Matrix]を用いてのFFF、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、DIEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法51、R_t=15.8分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 66	2. 22 (b)	422
<p>(1, 4)-4-((1, 3, 4)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)シクロヘキサニルカルボニトリル(実施例番号22ステップCから4-ニトロ安息香酸を用いてのII、NaOHを用いてのSS、VV、4-オキシシクロヘキサニルカルボニトリル[Beta Pharma]を用いてのFFF、NaOHを用いてのZ、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、DIEAを用いてのB、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法57、R_t=14.3分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 67	1. 80 (b)	379

10

20

30

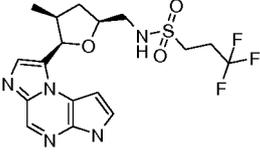
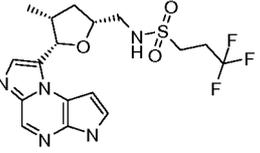
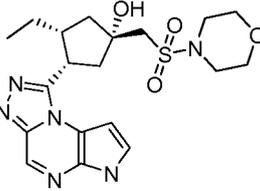
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>(1, 4) - 4 - ((1, 3, 4) - 3 - エチル - 4 - (6H-ピロロ [2, 3-e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジーン-1-イル) シクロペンチルオキシ) シクロヘキサンカルボニトリル (実施例番号 22 ステップ C から 4-ニトロ安息香酸を用いての I I、NaOH を用いての S S、V V、4-オキソシクロヘキサンカルボニトリル [Beta Pharma] を用いての F F F、NaOH を用いての Z、実施例番号 1 ステップ D、HATU および TEA を用いての A、D I E A を用いての B、NaOH を用いての D を用いて調製した)</p> <p>[表 2、方法 57、R_t = 19.5 分、旋光度 = 負]</p>		AA. 1. 1 68	1. 80 (b)	379
<p>(cis-3-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジーン-8-イル) シクロブチル) メタンアミン (調製番号 36 から N、トリメチルシリルジアゾメタンを用いての R、実施例番号 3 ステップ E を用いての S、T F A を用いての E、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロパン酸無水物を用いての K K K K、NaOH を用いての D、AcOH 中 H B r を用いての F. 1 を用いて調製した)</p> <p>[表 2、方法 71、R_t = 29.8 分]</p>		AA. 1. 1 69	2. 10 (r)	242
<p>(trans-3-(3H-イミダゾ [1, 2-a] ピロロ [2, 3-e] ピラジーン-8-イル) シクロブチル) メタンアミン (調製番号 36 から N、トリメチルシリルジアゾメタンを用いての R、実施例番号 3 ステップ E を用いての S、T F A を用いての E、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロパン酸無水物を用いての K K K K、NaOH を用いての D、AcOH 中 H B r を用いての F. 1 を用いて調製した)</p> <p>[表 2、方法 71、R_t = 27.9 分]</p>		AA. 1. 1 70	2. 10 (r)	242

10

20

30

40

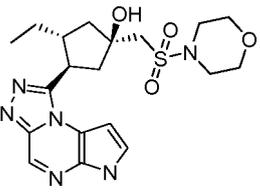
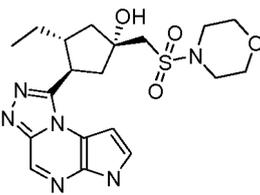
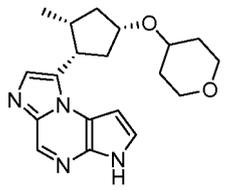
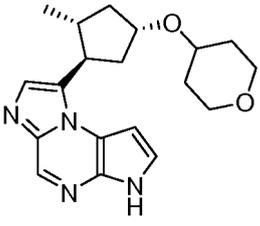
立体異性体 [キララ分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>N-((5-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド(調製番号43からHClを用いてのE、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド(Matrix)を用いてのK、NaOHを用いてのZ、N、O-ジメチルヒドロキシルアミン、塩酸を用いてのH、メチルマグネシウムブロミドを用いてのMMMM、M. 1、LLLL、実施例番号3ステップEからS、TFAを用いてのE、TFAおよびTFAAを用いてのK KKK、Na₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法51、R_t=46.2分、旋光度=正]</p>		AA. 171	1.72 (a)	432
<p>N-((5-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド(調製番号43からHClを用いてのE、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド(Matrix)を用いてのK、NaOHを用いてのZ、N、O-ジメチルヒドロキシルアミン、塩酸を用いてのH、メチルマグネシウムブロミドを用いてのMMMM、M. 1、LLLL、実施例番号3ステップEからS、TFAを用いてのE、TFAおよびTFAAを用いてのK KKK、Na₂CO₃を用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法51、R_t=41.2分、旋光度=負]</p>		AA. 172	1.72 (a)	432
<p>3-エチル-1-(モルホリノスルホニルメチル)-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタノール(調製番号41および実施例35ステップGを用いてのNNNN、LLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法52、R_t=12分、旋光度=負]</p>		AA. 173	1.63 (a)	435

10

20

30

40

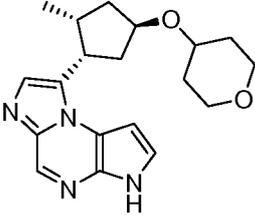
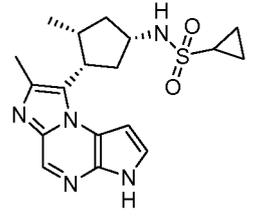
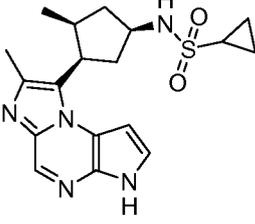
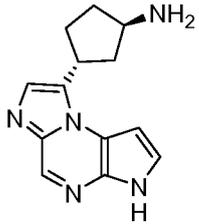
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>3-エチル-1-(モルホリノスルホニルメチル)-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタノール (調製番号41および実施例35ステップGを用いてのNNNN、LLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法52、R_t=8.9分、旋光度=負]</p>		AA. 174	1.60 (a)	435
<p>3-エチル-1-(モルホリノスルホニルメチル)-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタノール (調製番号41および実施例35ステップGを用いてのNNNN、LLを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法53、R_t=18.7分、旋光度=負]</p>		AA. 175	1.56 (a)	435
<p>8-(2-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)シクロペンチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン (実施例番号24ステップHからP、VV、ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンを用いてのFFF、NaOHを用いてのZ、R、実施例番号3ステップEからS、TFAを用いてのE、PFPAを用いてのKKK、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法21、R_t=17.6分、旋光度=負]</p>		AA. 176	1.60 (a)	341
<p>8-(2-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)シクロペンチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン (実施例番号24ステップHからP、VV、ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンを用いてのFFF、NaOHを用いてのZ、R、実施例番号3ステップEからS、TFAを用いてのE、PFPAを用いてのKKK、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法21、R_t=5.1分、旋光度=負]</p>		AA. 177	1.65 (a)	341

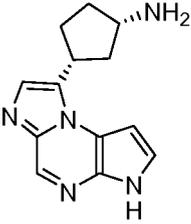
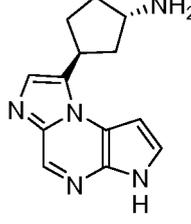
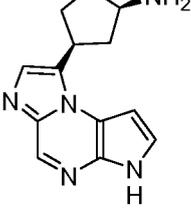
10

20

30

40

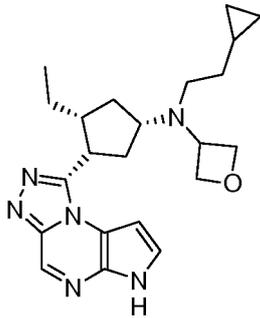
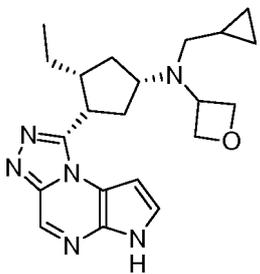
立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺	
<p>8-(2-メチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)シクロペンチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(実施例番号24ステップHからP、4-ニトロ安息香酸を用いてのII、SS、VV、ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンを用いてのFFF、NaOHを用いてのZ、R、実施例番号3ステップEからS、TFAを用いてのE、PFPAを用いてのKKK、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法28、R_t=18.6分、旋光度=負]</p>		AA. 178	1.85 (a)	341	10
<p>N-(3-メチル-4-(7-メチル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(調製番号M.1.1からLLLL、実施例番号3ステップEからS、TFAを用いてのE、ローソン試薬を用いてのT、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法6、R_t=14.2分、旋光度=負]</p>		AA. 179	1.66 (a)	374	20
<p>N-(3-メチル-4-(7-メチル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(調製番号M.1.1からLLLL、実施例番号3ステップEからS、TFAを用いてのE、ローソン試薬を用いてのT、NaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法6、R_t=9.3分、旋光度=正]</p>		AA. 180	1.66 (a)	374	30
<p>N,N-ジベンジル-3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンタンアミン(3-オキソシクロペンタンカルボン酸およびジベンジルアミンからX、FFFFF、調製番号E.1.1を用いてのGGGGG、PFPAを用いてのKKKK、NaOHを用いてのD、Pd(OH)₂を用いてのYを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法59、R_t=10.5分、または=非検出]</p>		AA. 1.1 81	1.18 (b)	242	40

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>N, N-ジベンジル-3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンタンアミン (3-オキシシクロペンタンカルボン酸およびジベンジルアミンからX、FFFFF、調製番号E. 1. 1を用いてのGGGGG、PFPA Aを用いてのKKKK、NaOHを用いてのD、Pd(OH)₂を用いてのYを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法59、R_t=12. 0分、または=非検出]</p>		AA. 1. 1 82	1. 17 (b)	242
<p>N, N-ジベンジル-3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンタンアミン (3-オキシシクロペンタンカルボン酸およびジベンジルアミンからX、FFFFF、調製番号E. 1. 1を用いてのGGGGG、PFPA Aを用いてのKKKK、NaOHを用いてのD、Pd(OH)₂を用いてのYを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法59、R_t=13. 5分、または=非検出]</p>		AA. 1. 1 83	1. 11 (b)	242
<p>N, N-ジベンジル-3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンタンアミン (3-オキシシクロペンタンカルボン酸およびジベンジルアミンからX、FFFFF、調製番号E. 1. 1を用いてのGGGGG、PFPA Aを用いてのKKKK、NaOHを用いてのD、Pd(OH)₂を用いてのYを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法59、R_t=17. 1分、または=非検出]</p>		AA. 1. 1 84	1. 17 (b)	242

10

20

30

立体異性体 [キラル分割方法]	構造	実施例番号	R _t 分 (方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
<p>N-(2-シクロプロピルエチル)-N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)オキサタン-3-アミン (調製番号25およびオキサタン-3-アミン [Synthonix] からX、2-シクロプロピルアセトアルデヒド [Anichem] を用いてのX、ならびにNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法55、R_t=22.7分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 85*	1. 38 (a)	395
<p>N-(シクロプロピルメチル)-N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)オキサタン-3-アミン (調製番号25およびオキサタン-3-アミン [Synthonix] からX、シクロプロパンカルバルデヒドを用いてのX、ならびにNaOHを用いてのDを用いて調製した)</p> <p>[表2、方法6、R_t=15.9分、旋光度=負]</p>		AA. 1. 1 86*	1. 21 (a)	381

10

20

【0987】

一般的手順BB：アセチル保護化アミンの酸性加水分解

30

N-アセトアミド (好ましくは1当量) の有機溶媒 (1,4-ジオキサンなど) 中溶液に、6N HCl水溶液などの酸 (3-100当量、好ましくは30-40当量) を加える。反応混合物を約60-100 (好ましくは約90-100) で約1-24時間 (好ましくは約16時間) 加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却した後、これを有機溶媒 (EtOAcまたはDCMなど) と塩基水溶液 (NaHCO₃、Na₂CO₃またはNaOHなど、好ましくはNaHCO₃) との間で分配し、水層を場合によって更に有機溶媒 (EtOAcまたはDCMなど) で抽出する。有機層を無水MgSO₄またはNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

【0988】

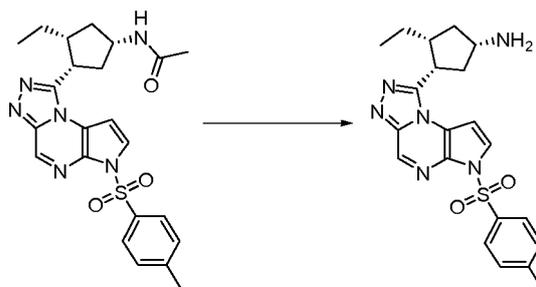
一般的手順BBの説明

40

調製番号BB.1* : (1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタンアミン

【0989】

【化 3 1 9】



【0990】

10

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) アセトアミド (6 . 0 g 、 1 2 . 8 6 m m o l 、 実施例番号 8 、 ステップ L) の 1 , 4 - ジオキサン (7 8 m L) 中溶液に、H C l 水溶液 (6 N 、 7 5 m L 、 4 5 0 m m o l) を加えた。反応混合物を約 9 5 ° で約 1 6 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を D C M (5 0 m L) で希釈し、飽和 N A H C O ₃ 水溶液 (1 0 0 m L) で洗浄した。水溶液部分を更に D C M (3 × 5 0 m L) で抽出し、合わせた有機層を無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を D C M 中 0 - 1 0 0 % D C M / M e O H / N H ₄ O H (9 5 0 : 4 5 : 5) の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタンアミン (3 . 0 5 g 、 5 6 %) を黄褐色固体として得た：L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 1 . 8 5 分；M S m / z : 4 2 5 (M + H) ⁺。

20

【0991】

一般的手順 C C : スルファモイルクロリドの形成

丸底フラスコに、有機溶媒 (例えば、D C M またはトルエンもしくはトルエン / D C M) 中のアミンまたはアミン塩 (好ましくは 1 当量) を仕込む。アミン塩を使用する場合、T E A または D I E A などの塩基、好ましくは D I E A (1 - 1 0 当量、好ましくは 2 . 5 当量) を加え、反応物を約 1 - 2 0 分 (好ましくは約 5 分) 間攪拌する。次いで反応混合物を約 - 5 0 - 2 0 ° (好ましくは約 - 3 0 °) に約 1 - 1 0 分 (好ましくは約 5 分) 間冷却する。塩化スルフリルまたは塩化スルフリルの溶液 (D C M 中 1 M など) 、好ましくは塩化スルフリル (1 - 1 0 当量、好ましくは 3 . 5 当量) を反応混合物に滴下添加する。反応混合物を約 - 5 0 - 0 ° (好ましくは約 - 3 0 °) で約 0 . 5 - 4 時間 (好ましくは約 1 時間) 攪拌し、次いで周囲温度に加温し、約 1 - 2 4 時間 (好ましくは約 5 時間) 攪拌する。次いで反応物を有機溶媒 (D C M 、 E t O A c またはトルエンなど) で希釈し、H C l の水溶液 (0 . 1 - 6 M など、好ましくは 1 M) で洗浄する。場合によって、反応物を碎氷上に注ぎ入れ、層を分離する。有機抽出物を場合によって水および / またはブラインで洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ または M g S O ₄ で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。

30

【0992】

40

一般的手順 C C の説明

調製番号 C C . 1 : アゼチジン - 1 - スルホニルクロリド

【0993】

【化 3 2 0】



【0994】

オープン乾燥したフラスコに、アゼチジン塩酸塩 (2 . 0 0 g 、 2 1 . 3 8 m m o l)

50

、DIEA (5.60 mL、32.10 mmol) および DCM (50 mL) を仕込む。反応混合物を周囲温度で約 5 分間攪拌し、次いでドライアイス / MeCN 浴中で約 5 分間約 -30 に冷却した。塩化スルフリル (4.30 mL、53.60 mmol、Across) を約 5 分かけて滴下添加した。反応混合物を約 -30 で約 1 時間、次いで周囲温度で約 5 時間攪拌した。反応混合物を HCl 水溶液 (1 N、15 mL) で希釈した。層を分離し、水層を DCM (10 mL) で抽出した。合わせた有機層を HCl 水溶液 (1 N、10 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、アゼチジン - 1 - スルホニルクロリド (1.86 g、56%) を得た：¹H NMR (CDCl₃) 4.25 - 4.01 (m, 4H)、2.51 - 2.29 (m, 2H)。

10

【0995】

一般的手順 DD : スルホニル尿素の形成

アミン (好ましくは 1 当量) および TEA、DIEA、Na₂CO₃ または K₂CO₃ などの塩基 (1 - 20 当量、好ましくは 2.5 当量の TEA) の有機溶媒 (DMF、DMA、DCM、THF または 1,4 - ジオキサンなど、好ましくは DMF) 中溶液に、約 -10 から周囲温度 (好ましくは約 0) でスルファモイルクロリド (1 - 5 当量、好ましくは 2.2 当量) を加える。反応混合物を約 1 - 48 時間 (好ましくは約 2 - 4 時間) 周囲温度で攪拌する。TLC、LC/MS または HPLC によりモニターされた際に反応が完結していない場合、更にスルファモイルクロリド (合計 1 - 20 当量、好ましくは添加当たり 3 当量) を反応混合物に約 12 - 72 時間毎 (好ましくは約 24 時間毎) で少しづつ加え、TLC、LC/MS または HPLC によりモニターする際に反応の進行が停止するまで、反応混合物を周囲温度で攪拌する。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、および / または有機溶媒 (EtOAc または DCM など) および水で希釈する。合わせた有機抽出物の場合によって水および / またはブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。場合によって、反応物を水で希釈し、固体を真空濾過により集め、更に水で洗浄し、真空下に乾燥する。

20

【0996】

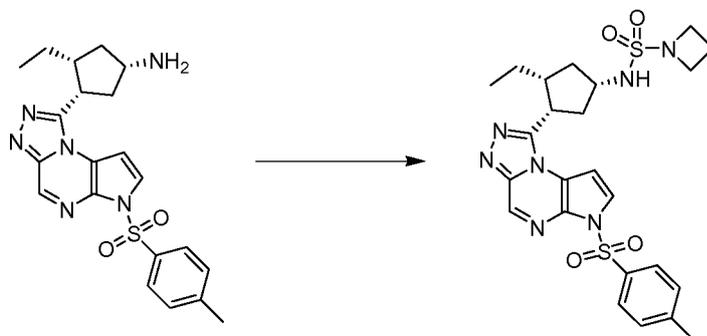
一般的手順 DD の説明

調製番号 DD.1* : N - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) アゼチジン - 1 - スルホンアミド

30

【0997】

【化 321】



40

【0998】

フラスコに、((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタンアミン (0.200 g、0.471 mmol、実施例番号 8、ステップ M) および DMF (4 mL) を仕込んだ。溶液を約 0 に冷却し、続いて TEA (0.16 mL、1.2 mmol) およびアゼチジン - 1 - スルホニルクロリド (0.165 g、1.06 mmol、調製番号 CC.1) を加えた。反応混合物を周囲温度に加温し、約 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、DCM (10 mL) を得られた残渣に加えた。有機溶液を水お

50

よびブライン（それぞれ5 mL）で洗浄した。合わせた有機物を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、茶褐色油を得た。粗製物をDCM中0-70%EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N-（（1S, 3R, 4S）-3-エチル-4-（6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル）-シクロペンチル）アゼチジン-1-スルホンアミド（0.20g、77%）を白色固体として得た：LC/MS（表1、方法a）R_t = 2.39分；MS m/z : 544 (M+H)⁺。

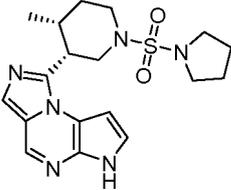
【0999】

【表38】

表DD. 1 1-（（3R, 4R）-4-メチルピペリジン-3-イル）-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,

10

3-e]ピラジン塩酸塩（実施例番号5、ステップJ）から一般の手順DDを用いて調製した実施例

スルホニルクロリド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
ピロリジン-1-スルホニルクロリド [ChemBridge-BB]		DD. 1. 1*	1.79 (b)	389

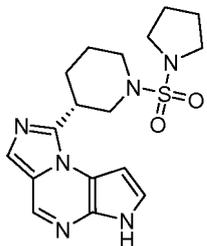
20

【1000】

【表39】

表DD. 2 (R)-1-（ピペリジン-3-イル）-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジ

ン塩酸塩（実施例番号6、ステップH）から一般の手順DDを用いて調製した実施例

スルホニルクロリド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
ピロリジン-1-スルホニルクロリド [ChemBridge-BB]		DD. 2. 1*	1.67 (b)	375

30

【1001】

一般の手順EE：トリクロロアセトイミデート誘導体からのエーテル形成

DCMおよびシクロヘキサンなどの有機溶媒の混合物（1：1から1：5、好ましくは1：2）中のアルコール（好ましくは1当量）に、約-10-5（好ましくは約0）で2,2,2-トリクロロアセトイミデート誘導体（1-3当量、好ましくは1.6当量）を加え、続いてp-トルエンスルホン酸またはトリフルオロメタンスルホン酸などの酸（0.05-1当量、好ましくは0.08-0.1当量）をゆっくり加える。反応混合物を約-10-5（好ましくは約0）で約5-60分（好ましくは約30分）間攪拌する。氷浴を除去し、反応混合物を周囲温度で約2-24時間（好ましくは約16時間）攪拌する。懸濁液を氷水中に注ぎ入れ、約5-60分（好ましくは約30分）攪拌する。懸濁液を濾過してDCMなどの有機溶媒で洗浄するか、またはDCMなどの有機溶媒で希釈するかの何れかである。層を分離し、水層をDCMなどの有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を水で洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃

40

50

縮する。

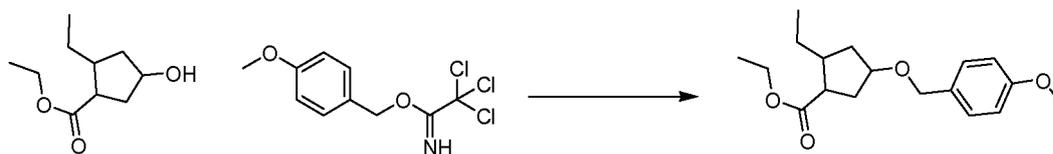
【1002】

一般的手順 E E の説明

調製番号 E E . 1 : エチル 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンタンカルボキシレート

【1003】

【化322】



10

【1004】

エチル 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート (37 . 78 g、203 mmol、調製番号 P . 1) の DCM (100 mL) およびシクロヘキサン (200 mL) 中混合物に、約 0 で 4 - メトキシベンジル 2 , 2 , 2 - トリクロロアセトイミデート (93 . 58 g、331 mmol) を加え、続いてトリフルオロメタンスルホン酸 (1 . 6 mL、18 . 0 mmol) を約 35 分かけて滴下添加した。反応混合物を約 0 で約 30 分間攪拌した。氷浴を除去し、反応混合物を周囲温度で約 16 時間攪拌した。懸濁液を氷 - 水 (500 mL) 中に注ぎ入れ、約 30 分間攪拌した。固体を濾別し、DCM (100 mL) で洗浄した。濾液中の層を分離し、水層を DCM (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (200 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を DCM 中 0 - 100 % DCM : EtOAc (95 : 5) の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、エチル 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンタンカルボキシレート (39 . 80 g、64 %) を得た : LC / MS (表 1、方法 b) R_t = 2 . 90 分 ; MS m / z : 307 (M + H)⁺。

20

【1005】

一般的手順 F F : PMB - 保護化アルコールの脱保護

DCM および水などの溶媒の混合物 (1 : 1 から 7 : 1、好ましくは 5 : 1) 中の PMB 保護化アルコール (好ましくは 1 当量) に、2 , 3 - ジクロロ - 5 , 6 - ジシアノ - p - ベンゾキノン (1 - 2 当量、好ましくは 1 . 2 当量) を加える。反応混合物を周囲温度で約 8 - 24 時間 (好ましくは約 16 時間) 攪拌する。固体を濾別して DCM などの有機溶媒で洗浄する。濾液中の層を分離し、有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

30

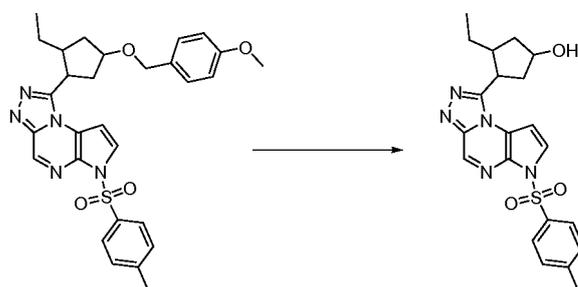
【1006】

一般的手順 F F の説明

調製番号 F F . 1 : 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノール

【1007】

【化323】



40

【1008】

50

DCM (18 mL) および水 (3.5 mL) 中の 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ)シクロペンチル) - 6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン (1.153 g、2.11 mmol、調製番号 EE . 1 から Z、実施例番号 1、ステップ D、HATU および TEA から A、DIEA を用いての B を用いて調製した) に、2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - p - ベンゾキノ (0.576 g、2.54 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 16 時間撹拌した。固体を濾別し、DCM (150 mL) で洗浄した。有機層を分離し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 40 mL) およびブライン (40 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を DCM 中 30 - 100 % EtOAc の勾配で分離するシリカゲルクロマトグラフィー (40 g) を用いて精製して、3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル)シクロペンタノール (0.672 g、75%) を得た：LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 2.09 分；MS m/z : 426 (M + H)⁺。

10

【1009】

一般的手順 GG : ラクトンの形成

DCM などの有機溶媒中の α - アルコールカルボン酸 (好ましくは 1 当量) に、塩基 (TEA など、3 - 5 当量、好ましくは 3 当量) および BOP - Cl (1 - 2 当量、好ましくは 1.2 当量) を加える。反応混合物を周囲温度で約 1 - 5 時間 (好ましくは約 2 時間) 撹拌する。反応混合物を有機溶媒 (好ましくは Et₂O) 中に注ぎ入れる。固体を濾別して Et₂O などの有機溶媒で洗浄する。濾液を減圧下に濃縮する。代替として、濾液を飽和 NaHCO₃ 水溶液、1N クエン酸水溶液およびブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

20

【1010】

一般的手順 GG の説明

調製番号 GG . 1^{*} : (1S, 4S, 5R) - 5 - エチル - 2 - オキサビシクロ [2.2.1]ヘプタン - 3 - オン

【1011】

【化324】



30

【1012】

DCM (60 mL) 中の (1S, 2R, 4S) - 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸 (0.943 g、5.96 mmol、実施例番号 4、ステップ H) に、TEA (2.5 mL、18 mmol) および BOP - Cl (1.82 g、7.15 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 2 時間撹拌し、次いで Et₂O (350 mL) 中に注ぎ入れた。固体を濾別し、Et₂O (50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して黄色油を得、これを DCM (5 mL) に溶解し、Et₂O を加えて固体を得た。上澄み液をデカント処理し、固体を更に Et₂O で洗浄した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮して、約 15 mol % TEA を含む (1S, 4S, 5R) - 5 - エチル - 2 - オキサビシクロ [2.2.1]ヘプタン - 3 - オン (0.912 g、99% 粗製物) を得た：¹H NMR (CDCl₃) 4.85 (s, 1H)、2.88 (s, 1H)、2.19 (m, 2H)、2.08 (m, 1H)、1.69 (m, 1H)、1.41 (m, 3H)、0.97 (t, J = 5.4, 3H)。

40

【1013】

一般的手順 HH : アミンまたはヒドラジンをを用いるラクtonの開環

1, 4 - ジオキサンまたは DCM などの有機溶媒 (好ましくは 1, 4 - ジオキサン) 中のラクton (好ましくは 1 当量) に、ヒドラジン (1 - 1.5 当量、好ましくは 1 当量)

50

を加える。代替として、ラクトン（好ましくは1当量）を、アミンおよびDIEAのHCl塩（1 - 1.5当量、好ましくは1当量）の有機溶媒または溶媒の混合物（1, 4 - ジオキサン、DCMまたはDCM/DMFなど、好ましくはDCM）中溶液に加える。反応混合物を周囲温度で攪拌するか、または約40 - 100（好ましくは1, 4 - ジオキサンをを用いる場合約80、DCMを用いる場合還流状態）で約1 - 24時間（好ましくは約16時間）加熱する。加熱する場合、反応混合物を周囲温度に冷却する。TLC、LC/MSまたはHPLCによりモニターされた際に反応が完結していない場合、有機溶媒（1, 4 - ジオキサン、DCMまたはDMFなど、好ましくは1, 4 - ジオキサン）を場合によって加えた後、トリメチルアルミニウム（1 - 8当量、好ましくは3当量）を無溶媒でもしくは溶液（クロロベンゼン中2M、ヘプタン中2Mまたはトルエン中2Mなど、好ましくはトルエン中2M）中で滴下添加し、反応混合物を周囲温度で約0.25 - 16時間（好ましくは約0.5時間）攪拌する。場合によって、上記した通りにトリメチルアルミニウムを無溶媒でもしくは溶液中で、反応の開始から加えることができる。HCl水溶液（1N、3 - 10当量、好ましくは8当量）を滴下添加し、反応混合物を約10 - 60分（好ましくは約30分）攪拌する。層を分離し、水層をEtOAcまたはDCMなどの有機溶媒（好ましくはEtOAc）で抽出する。合わせた有機部分を水、飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

10

【1014】

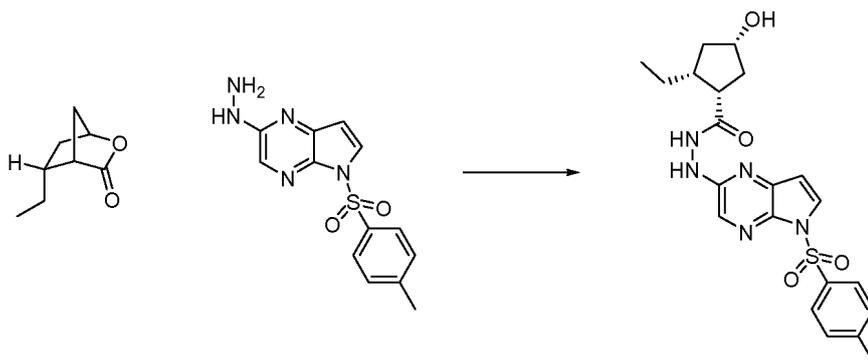
一般的手順HHの説明

20

調製番号HH.1* : (1S, 2R, 4S) - 2 - エチル - 4 - ヒドロキシ - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 2 - イル)シクロペンタンカルボヒドラジド

【1015】

【化325】



30

【1016】

1, 4 - ジオキサン（12 mL）中の（1S, 4S, 5R） - 5 - エチル - 2 - オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 3 - オン（0.835 g、5.96 mmol、調製番号GG.1）に、2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン（実施例番号1、ステップD、1.81 g、5.96 mmol）を加えた。反応混合物を約80で約16時間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。1, 4 - ジオキサン（25 mL）およびトリメチルアルミニウム（トルエン中2N、9 mL、1.8 mmol）を順次加えた。反応混合物を周囲温度で約30分間攪拌した。HCl水溶液（1N、50 mL）を滴下添加し、反応混合物を約30分間攪拌した。層を分離した。水溶液部分をEtOAc（2 x 100 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（10 mL）、飽和NaHCO₃水溶液（15 mL）、ブライン（15 mL）で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を100% EtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィ（40 g）を用いて精製して、（1S, 2R, 4S） - 2 - エチル - 4 - ヒドロキシ - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 2 - イル)シクロペンタン - カルボヒドラジド（1.887 g、53%）を得た：LC/MS（表1、方法b）R

40

50

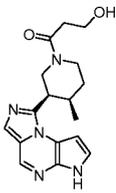
$t = 2.05$ 分 ; $MS m/z : 444 (M + H)^+$ 。

【1017】

【表40】

表HH. 1 1-((3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2,

3-e]ピラジン塩酸塩 (実施例番号5、ステップJ) から一般の手順HHを用いDIEAを用いて調製した実施例

ラクトン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
β-プロピオラクトン		HH. 1. 1*	1. 02 (b)	328

10

【1018】

一般的手順II：アルコールの光延反応

THF、ベンゼン、トルエンまたは1, 4-ジオキサンなどの有機溶媒（好ましくはTHF）中のアルコール（好ましくは1当量）に、適切な酸性反応剤（カルボン酸、フェノールまたはヘテロアリールアルコールなど、1-3当量、好ましくは1.5当量）を、続いてトリ-n-ブチルホスフィン、トリフェニルホスフィンまたはポリマー担持トリフェニルホスフィン（好ましくはポリマー担持トリフェニルホスフィン、1-3当量、好ましくは1.5当量）およびTEA（1-6当量、好ましくは4.5当量）を加える。TMAD、1, 1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジン、DIADまたはDEAD（好ましくはDEAD、1-3当量、好ましくは1.5当量）を滴下添加する。反応混合物を周囲温度で約5-48時間（好ましくは約16時間）撹拌する。代替として、約0.1-24時間（好ましくは約1時間）後、更にホスフィン試薬（0.2-2当量、好ましくは0.75当量）およびTMAD、1, 1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジン、DIADまたはDEAD（0.2-1当量、好ましくは0.75当量）を加えて、反応を完結させる。ポリマー担持試薬を用いる場合、反応混合物を濾過し、DCM、EtOAcおよびMeOHなどの溶媒（好ましくはDCM次いでMeOH）の混合物で洗浄する。濾液を減圧下に濃縮する。ポリマー担持試薬を使用しない場合、反応混合物をDCMまたはEtOAcなどの有機溶媒で希釈し、次いで水、飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

20

30

【1019】

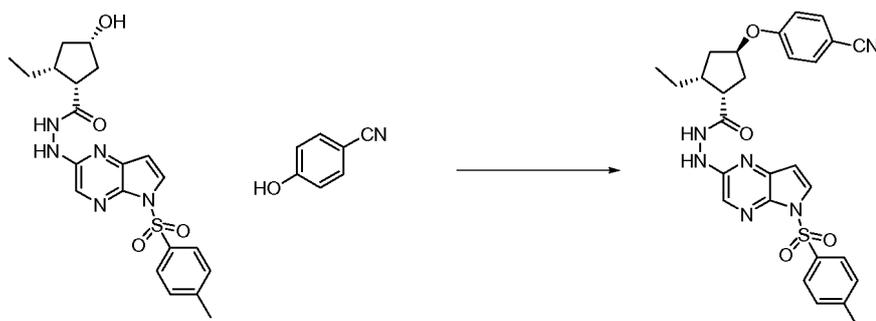
一般的手順IIの説明

調製番号II. 1* : (1S, 2R, 4R)-4-(4-シアノフェノキシ)-2-エチル-N'-（5-トシル-5H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル）シクロペンタンカルボヒドラジド

40

【1020】

【化 3 2 6】



10

【1021】

THF (15 mL) 中の (1S, 2R, 4S) - 2 - エチル - 4 - ヒドロキシ - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 2 - イル) シクロペンタン - カルボ - ヒドラジド (0.885 g, 1.99 mmol, 実施例番号 4、ステップ J) に、4 - ヒドロキシベンゾニトリル (0.357 g, 2.99 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.998 g, 2.99 mmol, ポリマー担持、3 mmol/g) および TEA (1.3 mL, 9 mmol) を加えた。DEAD (0.47 mL, 2.99 mmol) を滴下添加した。反応混合物を約 1 時間攪拌し、次いで更にトリフェニルホスフィン (0.50 g, 1.50 mmol, ポリマー担持、3 mmol/g) および DEAD (0.2 mL, 1.3 mmol) を加え、反応混合物を周囲温度で約 16 時間攪拌した。固体を濾別し、DCM (5 x 5 mL) 次いで MeOH (4 x 5 mL) で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣を DCM 中 0 - 40% EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー (40 g) を用いて精製して、(1S, 2R, 4R) - 4 - (4 - シアノフェノキシ) - 2 - エチル - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 2 - イル) シクロペンタンカルボヒドラジド (0.958 g, 88%) を黄色発泡体として得た：LC/MS (表 1、方法 b) $R_t = 2.56$ 分；MS m/z : 545 (M + H)⁺。

20

【1022】

一般的手順 JJ : アルコールを用いるハライドの置換

DMF、THF または 1, 4 - ジオキサンなどの有機溶媒 (好ましくは DMF) 中のアルコール (好ましくは 1 当量) に、約 0 - 25 (好ましくは周囲温度) で NaH (鉱油中 60% 分散液、1 - 4 当量、好ましくは 1.2 当量) を少しずつ加える。約 2 - 60 分 (好ましくは約 5 分) 後、ハライド (1 - 30 当量、好ましくは 1.1 当量) を加える。反応混合物を約 60 - 80 (好ましくは約 70) で約 1 - 16 時間 (好ましくは約 2 時間) 加熱する。周囲温度に冷却した後、氷 - 水を反応混合物に加えるか、または反応混合物を氷水中に注ぎ入れ、次いで DCM または EtOAc などの有機溶媒 (好ましくは DCM) で抽出する。合わせた有機部分を減圧下に濃縮する。代替として、合わせた有機部分を水、飽和 NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

30

【1023】

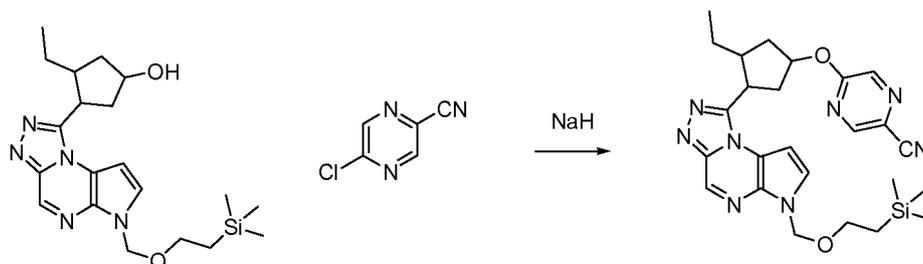
一般的手順 JJ の説明

調製番号 JJ. 1 : 5 - (3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) ピラジン - 2 - カルボニトリル

40

【1024】

【化 3 2 7】



【 1 0 2 5】

10

DMF (1 mL) 中の 3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノール (0 . 0 9 8 g 、 0 . 2 4 m m o l 、 調製番号 K K . 1 から F F を用いて調製した) に、NaH (0 . 0 1 2 g 、 0 . 2 9 m m o l 、 鋳油中 6 0 % 分散液) を少しずつ加えた。約 5 分後、2 - クロロ - 5 - シアノピラジン (0 . 0 3 9 g 、 0 . 2 8 m m o l 、 A r k P h a r m) を加えた。反応混合物を約 7 0 ° で約 2 時間加熱した。周囲温度に冷却した後、氷水 (2 mL) を加え、混合物を D C M (3 × 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下に除去した。残渣を D C M 中 2 0 - 8 0 % E t O A c の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー (1 2 g) を用いて精製して、5 - (3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) ピラジン - 2 - カルボニトリル (0 . 0 8 5 g 、 6 9 %) を得た：L C / M S (表 1 、 方法 b) $R_t = 2 . 8 4$ 分；M S m / z : 5 0 5 (M + H)⁺。

20

【 1 0 2 6】

一般的手順 K K : S E M - 保護化

有機溶媒 (T H F 、 1 , 4 - ジオキサンまたは D M F など、好ましくは 1 , 4 - ジオキサン) 中のピロール誘導体 (好ましくは 1 当量) に、約 0 - 4 0 ° (好ましくは周囲温度) で NaH (鋳油中 6 0 % 分散液) (1 - 3 当量、好ましくは 1 . 0 5 当量) を少しずつ加える。反応混合物を約 1 - 6 0 分 (好ましくは約 3 0 分) 間攪拌する。次いで S E M - C l (1 - 3 当量、好ましくは 1 . 5 当量) を加える。約 1 5 分 - 2 4 時間 (好ましくは約 3 0 分) 後、溶媒を除去し、残渣を E t O A c などの有機溶媒と水との間で分配する。層を分離し、有機溶媒を減圧下に除去して、標的化合物を得る。代替として、反応混合物を攪拌しながら氷水中にゆっくり注ぎ入れて懸濁液を得る。固体を濾取し、乾燥して、標的化合物を得る。また、濾液を有機溶媒 (E t O A c または D C M など) と塩基水溶液 (飽和 N A H C O ₃ 水溶液または飽和 N a ₂ S O ₄ 水溶液など、好ましくは飽和 N A H C O ₃ 水溶液) との間で分配できる。有機部分を分離し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

30

【 1 0 2 7】

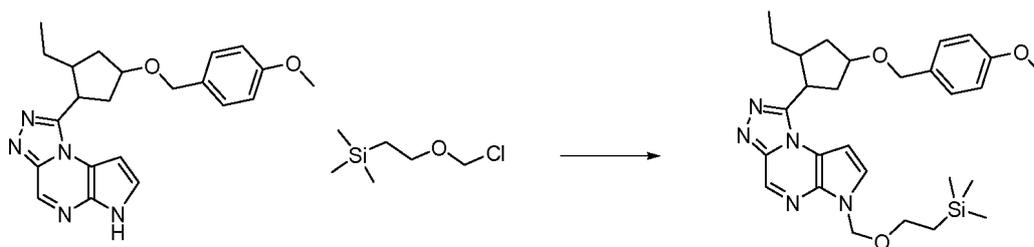
一般的手順 K K の説明

調製番号 K K . 1 : 1 - (2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) - 6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン

40

【 1 0 2 8】

【化 3 2 8】



【1029】

1 - (2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ)シクロペンチル) - 6 H - ピロロ[2,3-e][1,2,4] - トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (0.323 g、0.825 mmol、調製番号 EE.1 から Z、実施例番号 1、ステップ D、HATU および TEA から A、DIEA を用いての B、NaOH を用いての D を用いて調製した) の 1,4 - ジオキサン (2.5 mL) 中懸濁液に、NaH (0.035 g、0.866 mmol、鉱油中 60% 分散液) を少しずつ加えた。反応混合物を周囲温度で約 30 分間攪拌した。SEM-Cl (0.15 mL、0.83 mmol) を加えた。約 30 分後、溶媒を除去し、残渣を EtOAc (12 mL) と水 (2 mL) との間で分配した。有機層を分離し、減圧下に濃縮した。残渣を DCM 中 0 - 60% EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー (40 g) を用いて精製して、1 - (2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ)シクロペンチル) - 6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6 H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (0.372 g、86%) を得た：LC/MS (表 1、方法 b) $R_t = 2.96$ 分；MS m/z : 522 (M+H)⁺。

10

20

30

40

【1030】

一般的手順 LL : SEM - 脱保護化

N - SEM - 保護化合物 (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (DMF、1,4 - ジオキサンまたは DCM など、好ましくは DCM) 中溶液に、TFA (5 - 70 当量、好ましくは 50 当量) を加え、反応混合物を約 0 - 40 (好ましくは周囲温度) で約 1 - 20 時間 (好ましくは約 1 - 4 時間) 攪拌する。更に TFA (5 - 20 当量、好ましくは 10 当量) を加えることができる。得られた混合物を減圧下に濃縮し、残渣を 1,4 - ジオキサン、MeOH または EtOH などの有機溶媒 (好ましくは 1,4 - ジオキサン) に溶解する。塩基水溶液 (NaOH または NH₄OH など、好ましくは NH₄OH、30 - 200 当量、好ましくは 120 当量) を加え、反応混合物を約 30 - 100 (好ましくは約 60) で約 30 分 - 10 時間 (好ましくは約 30 分) 加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、水を加え、生成物を濾過により単離する。代替として混合物を有機溶媒 (EtOAc または DCM など) と塩基水溶液 (飽和 NaHCO₃ 水溶液または飽和 Na₂SO₄ 水溶液など、好ましくは飽和 NaHCO₃ 水溶液) との間で分配できる。有機部分を分離し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。場合によって、中間体のヒドロキシメチルスルホンアミドを単離できる。

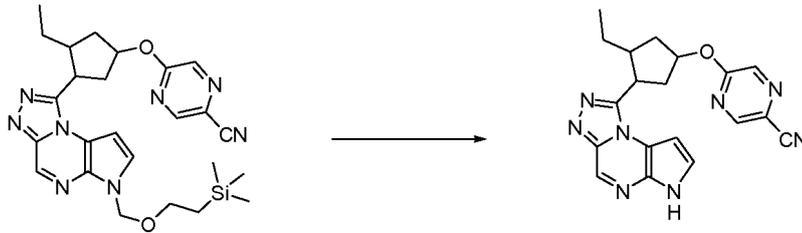
【1031】

一般的手順 LL の説明

調製番号 LL.1 : 5 - (-3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチルオキシ)ピラジン - 2 - カルボニトリル

【1032】

【化 3 2 9】



【1033】

DCM (2.5 mL) 中の 5 - (3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) ピラジン - 2 - カルボニトリル (0.097 g、0.19 mmol、調製番号 JJ.1) に、TFA (0.7 mL、10 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を 1,4 - ジオキサン (1.3 mL) に溶解した。水酸化アンモニウム (28 - 30 % アンモニア水溶液、2.5 mL、24 mmol) を加え、反応混合物を約 60 °C で約 30 分間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。水 (4 mL) を加え、沈殿物を濾取して、5 - (3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) ピラジン - 2 - カルボニトリル (0.0628 g、87%) を得た：LC / MS (表 1、方法 b) $R_t = 1.99$ 分；MS $m/z : 375 (M + H)^+$ 。

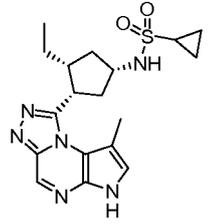
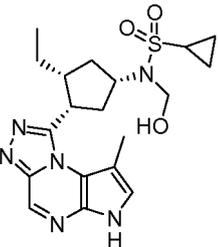
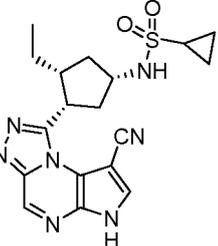
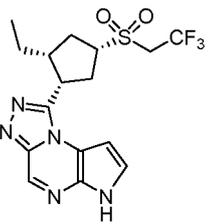
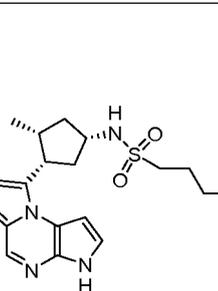
10

20

【1034】

【表 4 1】

表 L L. 1 一般の手順 L L を用いて調製した実施例

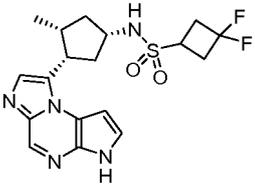
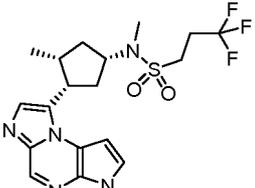
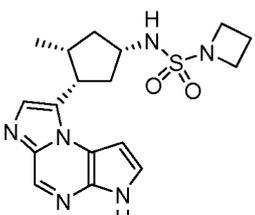
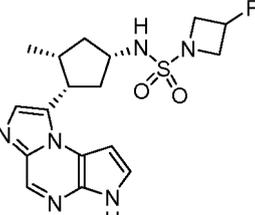
シリル保護化ピロール	生成物	実施例番号	R _f 分 (表 1、方 法)	m/z ESI+ (M+H) +
N-((1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(8-メチル-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)シクロプロパンスルホンアミド (調製番号 23)		LL. 1. 1*	1. 71 (a)	389
N-((1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(8-メチル-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)シクロプロパンスルホンアミド (調製番号 23)		LL. 1. 2*	1. 96 (a)	419
N-((1S, 3S, 4R) -3-(8-シアノ-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-4-(エチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (調製番号 HHH. 1)		LL. 1. 3*	1. 64 (b)	400
1-((1S, 2R, 4R) -2-エチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチルスルホニル)シクロペンチル)-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン (調製番号 L L L. 1)		LL. 1. 4	1. 81 (a)	402
3-フルオロ-N-((1S, 3R, 4S) -3-メチル-4-(3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)プロパン-1-スルホンアミド (調製番号 33 からの F F F F F、調製番号 E. 1. 1 を用いての G G G G G、P F P A A を用いての K K K K K、NaOH を用いての D、K K、Y; 3-フルオロプロパン-1-スルホニルクロリド [Hand e] を用いての K を用いて調製した)		LL. 1. 5*	1. 53 (b)	380

10

20

30

40

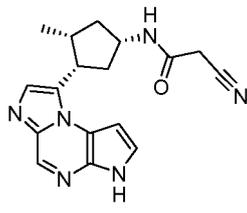
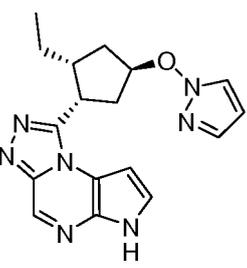
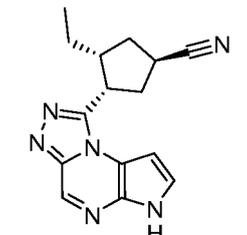
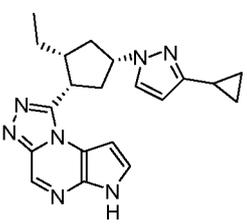
シリル保護化ピロール	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>3, 3-ジフルオロ-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)シクロブタン-1-スルホンアミド (調製番号33を用いてのFFFFFF、調製番号E. 1. 1を用いてのGGGGG、PFPA Aを用いてのKKKK、NaOHを用いてのD、KK、Y、調製番号34およびDIEAを用いてのKを用いて調製した)</p>		LL. 1. 6*	1. 84 (a)	410
<p>3, 3, 3-トリフルオロ-N-メチル-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)プロパン-1-スルホンアミド(調製番号33を用いてのFFFFFF、調製番号E. 1. 1を用いてのGGGGG、PFPA Aを用いてのKKKK、NaOHを用いてのD、KK、Y、3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド (Matrix)を用いてのK、ヨードメタンを用いてのSを用いて調製した)</p>		LL. 1. 7*	2. 04	429
<p>N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)アゼチジン-1-スルホンアミド (調製番号33を用いてのFFFFFF、調製番号E. 1. 1を用いてのGGGGG、PFPA Aを用いてのKKKK、NaOHを用いてのD、KK、Y、Z Z、アゼチジンを用いてのAAAを用いて調製した)</p>		LL. 1. 8*	1. 53	375
<p>3-フルオロ-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)アゼチジン-1-スルホンアミド (調製番号33を用いてのFFFFFF、調製番号E. 1. 1を用いてのGGGGG、PFPA Aを用いてのKKKK、NaOHを用いてのD、KK、Y、ZZ、3-フルオロアゼチジン塩酸塩 [Parkway]を用いてのAAAを用いて調製した)</p>		LL. 1. 9*	1. 73	393

10

20

30

40

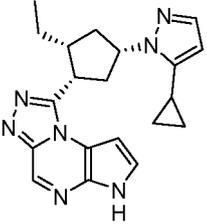
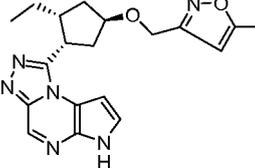
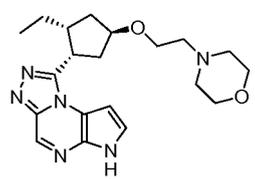
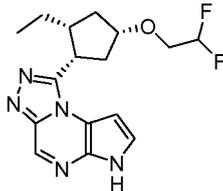
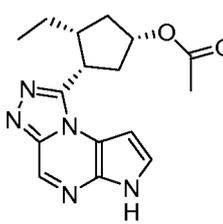
シリル保護化ピロール	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>2-シアノ-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)アセトアミド(調製番号33を用いてのFFFFF、調製番号E. 1. 1を用いてのGGGGG、PFPAAを用いてのKKKK、NaOHを用いてのD、KK、Y、シアノ酢酸を用いてのHを用いて調製した)</p>		LL. 1. 10*	1. 61	323
<p>1-((1S, 2R, 4R)-4-(1H-ピラゾール-1-イルオキシ)-2-エチルシクロペンチル)-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン(実施例番号35、ステップHからIIIIおよびN-ヒドロキシピラゾール(Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry(1995年)、(3巻)、243-7頁に従って調製した)を用いてのJJJJを用いて調製した)。</p>		LL. 1. 11	1. 87	338
<p>((1R, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタンカルボニトリル(実施例番号35、ステップHから、シアニ化ナトリウムを用いてのIIIIおよびJJJJを用いて調製した)</p>		LL. 1. 12	1. 75	281
<p>1-((1S, 2R, 4S)-4-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-エチルシクロペンチル)-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン(水素化ナトリウムおよび5-シクロプロピル-1H-ピラゾール(ChemBridge)を用いての実施例番号35ステップIからのJJJJを用いて調製した)</p>		LL. 1. 13	1. 98	362

10

20

30

40

シリル保護化ピロール	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+ (M+H) +
<p>1-((1S, 2R, 4S)-4-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-エチルシクロペンチル)-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(実施例番号35ステップIから、水素化ナトリウムおよび5-シクロプロピル-1H-ピラゾール(ChemBridge)を用いてのJJJJを用いて調製した)</p>		LL. 1. 14	2. 02	362
<p>3-(3-エチル-4-(6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)メチル)-5-メチルイソキサゾール(実施例番号HHHH. 1)</p>		LL. 1. 15	1. 71 (b)	367
<p>4-(2-(3-エチル-4-(6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ)エチル)モルホリン(実施例番号35、ステップHおよび4-(2-クロロエチル)モルホリン[Beta Pharma]からKOHを用いてのHHHHを用いて調製した)</p>		LL. 1. 16	1. 16 (b)	385
<p>1-(4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-エチルシクロペンチル)-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(実施例番号35、ステップHおよび2-ブロモ-1,1-ジフルオロエタン[Lancaster]からKOHを用いてのHHHを用いて調製した)</p>		LL. 1. 17	1. 78 (b)	336
<p>1-(4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-エチルシクロペンチル)-6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(実施例番号35、ステップHおよび2-ブロモ-1,1-ジフルオロエタン[Lancaster]からKOHを用いてのHHHを用いて調製した)</p>		LL. 1. 18	1. 62 (b)	314

10

20

30

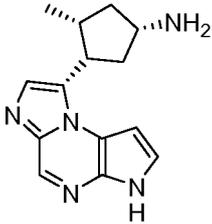
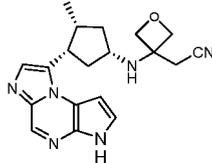
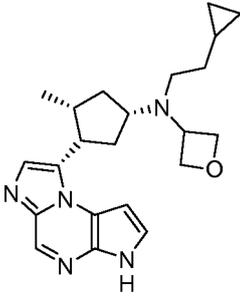
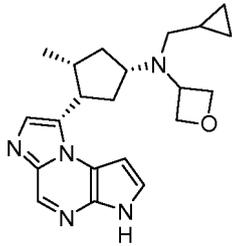
40

シリル保護化ピロール	生成物	実施例番号	R _i 分 (表1、方法)	m/z ESI+ (M+H) +
1-(3-エチル-4-(6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルオキシ-2-メチルプロパン-2-オール(実施例番号35、ステップHおよび1-クロロ-2-メチル-2-プロパノールからKOHを用いてのHHHHを用いて調製した)		LL. 1. 19	1. 61 (b)	344
4-(3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-カルボキシミドアミド(1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(Matrix)からR、実施例番号3ステップEを用いてのS、TFAを用いてのE、PFPAを用いてのKKKK、NaOHを用いてのD、KK、DDDD、EEEEを用いて調製した)		LL. 1. 20	2. 04 (r)	284
8-シクロヘキシル-1-メチル-3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(8-シクロヘキシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(WO2009152133A1)を用いてのGGG、KK、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリナンを用いてのVVVを用いて調製した)		LL. 1. 21	2. 21 (a)	255
t-ブチル2-オキソ-2-(4-(3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-イル)エチルカルバメート(1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(Matrix)からR、実施例番号3ステップEからS、TFAを用いてのE、PFPAを用いてのKKKK、NaOHを用いてのD、KK、DDDD、2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸からHを用いて調製した)		LL. 1. 22	2. 84 (r)	299

10

20

30

シリル保護化ピロール	生成物	実施例番号	R _f 分 (表1、方法)	m/z ESI+ (M+H) +
(1S, 3R, 4S) - 3-メチル-4-(3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンタンアミン(実施例番号24ステップHおよびジベンジルアミンからX、FFFFFF、調製番号E. 1. 1からGGGGG、PFPA Aを用いてのKKKK、NaOHを用いてのD、KK、Yを用いて調製した)		LL. 1. 23	1. 39 (a)	256
2-(3-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチルアミノ)オキセタン-3-イル)アセトニトリル(調製番号YYY. 1)		LL. 1. 24	1. 49 (a)	351
N-(2-シクロプロピルエチル)-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)オキセタン-3-アミン(実施例番号24ステップHおよびジベンジルアミンからX、FFFFFF、調製番号E. 1. 1からGGGGG)、PFPA Aを用いてのKKKK、NaOHを用いてのD、KK、Y、オキセタン-3-オン[PharmaBlock]を用いてのX、2-シクロプロピルアセトアルデヒド[AniChem]を用いてのXを用いて調製した)		LL. 1. 25	1. 55 (a)	380
N-(シクロプロピルメチル)-N-((1S, 3R, 4S)-3-メチル-4-(3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1, 2-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)オキセタン-3-アミン(実施例番号24ステップHおよびジベンジルアミンからX、FFFFFF、調製番号E. 1. 1からGGGGG)、PFPA Aを用いてのKKKK、NaOHを用いてのD、KK、Y、オキセタン-3-オン[PharmaBlock]を用いてのX、シクロプロパンカルバルデヒドを用いてのXを用いて調製した)		LL. 1. 26	1. 40 (a)	366

10

20

30

40

50

【1035】

一般的手順 LL. 1: SEM - 脱保護化

N-SEM-保護化合物を有機溶媒(DMF、1,4-ジオキサン、THF、MeOHまたはDCMなど、好ましくはDCM)に溶解または懸濁する。TFA、カンファースルホン酸またはHCl、好ましくはTFA(5-70当量、好ましくは50当量)を加えることができ、反応混合物を約0-40(好ましくは周囲温度)で約1-20時間(好

ましくは約1 - 4時間) 攪拌する。場合によって、更にTFA(5 - 20当量、好ましくは10当量) を加えることができる。得られた混合物を減圧下に濃縮する。代替として、SEM-保護化物の溶液または懸濁液をTBAFまたはLiBF₄などのフッ素源、好ましくはTBAF(1 - 20当量、好ましくは6当量) で処理できる。場合によって、NaOH水溶液、エチレンジアミンまたはNH₄OH水溶液などの塩基(1 - 200当量、好ましくはエチレンジアミン、2当量) を加えることができる。反応混合物を約30 - 100 (好ましくは約60) で約30分 - 72時間(好ましくは約24時間) 加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却する。場合によって揮発物を減圧下に除去する。反応混合物を以下の方法の1つを用いて処理する。方法1: 残渣を1, 4-ジオキサン、MeOHまたはEtOHなどの有機溶媒(好ましくは1, 4-ジオキサン) に溶解する。NaOH水溶液、エチレンジアミンまたはNH₄OH水溶液などの塩基(好ましくはNH₄OH水溶液、1 - 200当量、好ましくは120当量) を加え、反応混合物を約30 - 100 (好ましくは約60) で約5分 - 10時間(好ましくは約30分) 加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、水を加え、生成物を濾過により単離する。方法2: 混合物を有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど) と塩基水溶液(飽和NaHCO₃水溶液または飽和Na₂SO₄水溶液など、好ましくは飽和NaHCO₃水溶液) との間で分配する。有機部分を分離し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。方法3: 場合によって、水、NaHCO₃水溶液またはNH₄Cl水溶液(好ましくは水) を加える。生成物を濾過により単離でき、または混合物を有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど) で抽出できる。有機物をNa₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。場合によって、中間体のヒドロキシメチルスルホンアミドを単離できる。

10

20

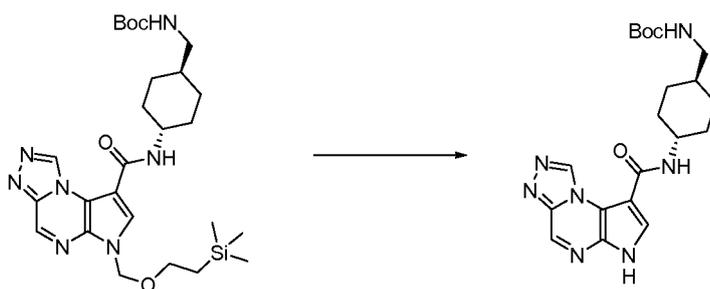
【1036】

一般的手順LL. 1の説明

調製番号LL. 1. 1: tert-ブチル(trans-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-8-カルボキサミド)シクロヘキシル)メチルカルバメート

【1037】

【化330】



30

【1038】

エチレンジアミン(0.011 mL、0.16 mmol)を、tert-ブチル(trans-4-(6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-8-カルボキサミド)シクロヘキシル)メチルカルバメート(0.043 g、0.079 mmol、調製番号AAAA. 1およびKOHからZ、tert-ブチルtrans-4-アミノシクロヘキシルメチルカルバメート[AMRI]、HATUおよびTEAを用いてのHを用いて調製した)のTHF(1 mL)中溶液に加えた。TBAF(THF中1.0 M溶液、0.470 mL、0.470 mmol)を一度に加えた。混合物を約60 で加熱した。約24時間後、溶液を周囲温度に冷却し、約40時間攪拌した。揮発物を減圧下に除去した。残渣を水(10 mL)中でスラリーにし、EtOAc(4 x 20 mL)で抽出した。合わせた有機部分をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を2 - 10% MeOH / DCMの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル(trans-4-(6H-ピロロ[2, 3-e

40

50

][1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 8 - カルボキサミド) シクロヘキシル) メチルカルバメート (0.0094 g, 29%) を得た: LC / MS (表 1、方法 n) $R_t = 0.55$ 分; MS m/z : 414 (M + H)⁺。

【 1039 】

一般的手順 MM : イミダゾールのハロゲン化

イミダゾール (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (DCM、MeOH または THF など、好ましくは THF) 中溶液に、ハロゲン化剤 (臭素、ピリジニウム臭化水素酸塩ペルプロミド、NCS、NBS または NIS など) (0.9 - 1.1 当量、好ましくは 1 当量) を加える。反応物を約 20 - 150 (好ましくは約 0 - 60) で約 10 分 - 48 時間 (好ましくは約 30 分) 撈拌する。次いで反応混合物を有機溶媒 (EtOAc、DCM または 1, 4 - ジオキサンなど、好ましくは EtOAc) と塩基水溶液 (飽和 NaHCO₃ 水溶液または飽和 Na₂CO₃ 水溶液など、好ましくは飽和 NaHCO₃ 水溶液) との間で分配する。水層を場合によって更に有機溶媒 (EtOAc または DCM など) で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、真空中で濃縮するか、もしくは無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮して、tare agent を得、THF (10 mL) 中の酢酸水銀 (II) を約 0 で NBS (0.12 g, 0.672 mmol) の THF (2 mL) 中溶液に加えた。約 30 分後、反応混合物を EtOAc (20 mL) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮し、EtOAc : DCM : ヘプタン (1 : 1 : 2) で溶離するシリカゲル (40 g) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、3 - プロモ - 1 - シクロヘキシル - 6 - トシル - 6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン (0.27 g, 83%) を黄褐色固体として得た: LC / MS (表 1、方法 a) $R_t = 3.12$ 分; MS m/z 473、475 (1 : 1) (M + H)⁺。

10

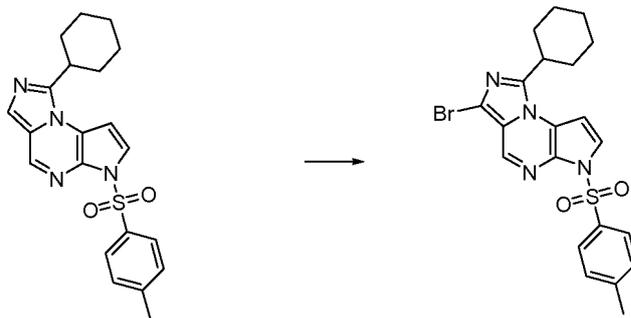
20

【 1040 】

調製番号 MM . 1 : 3 - プロモ - 1 - シクロヘキシル - 6 - トシル - 6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン

【 1041 】

【 化 331 】



30

【 1042 】

1 - シクロヘキシル - 6 - トシル - 6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン (0.27 g, 0.67 mmol、調製番号 13、ローソン試薬および酢酸水銀 (II) から Q を用いて調製した) の THF (10 mL) 中溶液に、約 0 で NBS (0.12 g, 0.672 mmol) の THF (2 mL) 中溶液を加えた。約 30 分後、反応混合物を EtOAc (20 mL) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮し、EtOAc : DCM : ヘプタン (1 : 1 : 2) で溶離するシリカゲル (40 g) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、3 - プロモ - 1 - シクロヘキシル - 6 - トシル - 6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン (0.27 g, 83%) を黄褐色固体として得た: LC / MS (表 1、方法 a) $R_t = 3.12$ 分; MS m/z 473、475 (1 : 1) (M + H)⁺。

40

【 1043 】

一般的手順 NN : スルホンアミド保護基の脱離を伴うカルボン酸およびアミンからのア

50

ミドの形成

ペンダントアミノ基で1-置換した6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(好ましくは1当量)およびカルボン酸(1-2当量、好ましくは1.5当量)の溶媒(DMFまたはTHFなど、好ましくはDMF)中混合物に、EDC・HClまたはHATUなどのカップリング剤(1.0-2.0当量、好ましくは1.2当量)を有機塩基(TEAまたはDIEAなど、1-5当量、好ましくは2当量)と共に加える。EDC・HClをカップリング剤として使用する場合、HOBt(1-3当量、好ましくは1.2当量)を加える。約20-60(好ましくは周囲温度)で約1-72時間(好ましくは約18時間)後、水を加え、水層をEtOAcまたはDCMなどの有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。この一般的手順によって調製した中間体および最終化合物を場合によって、上記した1つまたはそれ以上の精製方法を用いて精製できる。

10

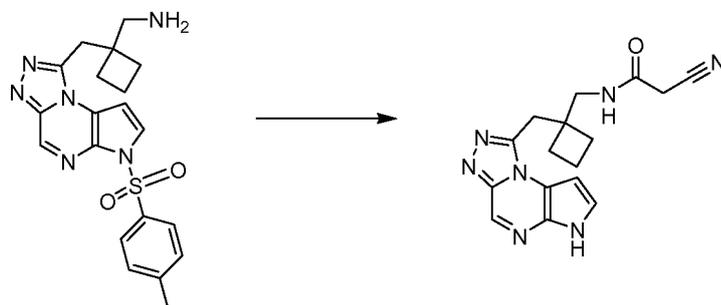
【1044】

一般的手順NNの説明

実施例番号NN.1.1: N-(1-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)メチル)シクロブチル)メチル)-2-シアノアセトアミド

【1045】

【化332】



20

【1046】

(1-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)メチル)-シクロブチル)メタンアミン(0.225g、0.548mmol)(実施例番号1、ステップD、2-(1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロブチル)酢酸[WO9921824A1に記載されている通りに調製した]、EDC・HClからA、TEAを用いてのB、1,4-ジオキサン中4.0M HClを用いてのEを用いて調製した)のDMF(10mL)中溶液に、シアノ酢酸(0.070g、0.822mmol)、HOBt(0.101g、0.658mmol)、EDC・HCl(0.126g、0.658mmol)およびDIEA(0.190mL、1.096mmol)を加えて、茶褐色溶液を得た。混合物を周囲温度で約18時間攪拌した。水(20mL)を加え、混合物をEtOAc(3×25mL)で抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製物をDCM中0-10%MeOHの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、N-(1-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)メチル)シクロブチル)メチル)-2-シアノアセトアミドを灰白色固体として得た(0.030g、17%): LC/MS(表1、方法a)R_t=1.48分; MS m/z: 324(M+H)⁺。

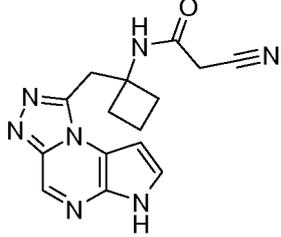
30

40

【1047】

【表 4 2】

表NN. 1 一般的手順NNを用いシアノ酢酸を用いて調製した実施例

アミン	生成物	実施例番号	R ₁ 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) +
1-((6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)メチル)シクロブタンアミン(実施例番号1、ステップDおよび2-(1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロブチル)酢酸[Eur. J. Med. Chem, 1999年、34巻、363頁に記載されている通りに調製した]EDC・HClからA、TEAを用いてのB、HClを用いてのEを用いて調製した)		NN. 1. 2	1. 40 (a)	310

10

【1048】

一般的手順OO: POCl₃を用いる環化

尿素、アミドまたはヒドラジド(1-3当量、好ましくは2当量)に無溶媒でもしくは有機溶媒(例えば、1,4-ジオキサン)中溶液で、POCl₃(10-200当量、好ましくは100当量)を加える。混合物を約25-100(好ましくは約60)で約1-16時間(好ましくは約1-3時間)加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、氷を加える。溶解した後、混合物のpHをNaOH水溶液などの塩基を用いて約7に調節する。生成物が反応混合物から沈殿する場合、これを濾取できる。代替として、生成物を有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど)中に抽出し、有機層を場合によって塩基水溶液(飽和NaHCO₃水溶液など)および/またはブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。

20

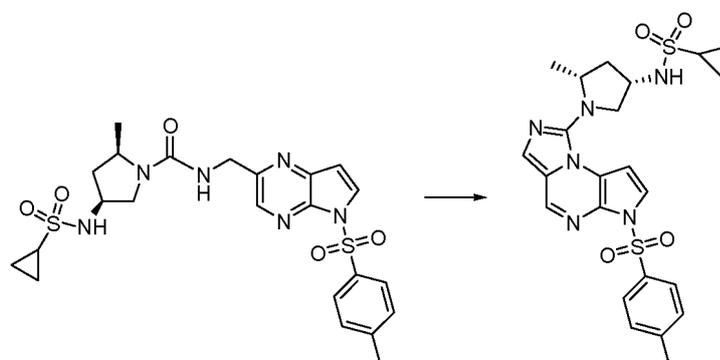
【1049】

調製番号OO. 1: N-((3S,5R)-5-メチル-1-(6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド

30

【1050】

【化333】



40

【1051】

フラスコに、(2R,4S)-4-(シクロプロパンスルホンアミド)-2-メチル-N-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボキサミド(0.11g、0.207mmol,調製番号14からEならびに実施例番号5ステップCおよびCDIからJを用いて調製した)およびPOCl₃(1.9mL、21mmol)を仕込んだ。反応混合物を約60に加熱して均一混合物を得た。約2時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、砕氷を加えた。氷が熔融した後、約7のpHが得られまで2N NaOH水溶液を加えた。得られた沈殿物を濾取し、真空中

50

で乾燥して、N - ((3 S , 5 R) - 5 - メチル - 1 - (6 - トシル - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパン - スルホンアミド (0 . 1 0 g , 9 4 %) を黄褐色固体として得た : L C / M S (表 1 , 方法 a) $R_t = 2 . 1 4$ 分 ; M S m / z : 5 1 5 (M + H) ⁺ .

【 1 0 5 2 】

一般的手順 O O . 1 : P O C l ₃ を用いる環化

尿素、アミドまたはヒドラジドに無溶媒でもしくは有機溶媒 (1 , 4 - ジオキサン、D C E またはトルエンなど) 中で、P O C l ₃ (3 - 2 0 0 当量、好ましくは 1 0 0 当量) を加える。混合物を約 2 5 - 1 1 0 (好ましくは約 1 0 0) で約 1 - 1 6 時間 (好ましくは約 1 - 3 時間) 加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却する。反応混合物を氷に加えることができるかまたは氷を加えることができる。代替として、揮発物を減圧下に除去することができる。場合によって、D C M を加え、続いて M e O H をゆっくり加え、次いで混合物を減圧下に濃縮する。水または H C l 水溶液などの水層を加え、1 , 4 - ジオキサンなどの有機溶媒を加えることができ、および溶液を約 3 0 - 1 1 0 (好ましくは約 1 0 0) に約 0 . 5 - 6 時間 (好ましくは約 3 時間) 加温できる。減圧下に濃縮した後、混合物の pH を N a O H または N a H C O ₃ 水溶液などの塩基 (好ましくは約 pH 7 に) を用いて調節し、E t O A c または D C M などの有機溶媒を加える。生成物を濾取でき、または有機溶媒 (E t O A c または D C M など) で抽出できる。有機層を場合によって塩基水溶液 (飽和 N a H C O ₃ 水溶液など) および / またはブラインで洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ または M g S O ₄ で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。

10

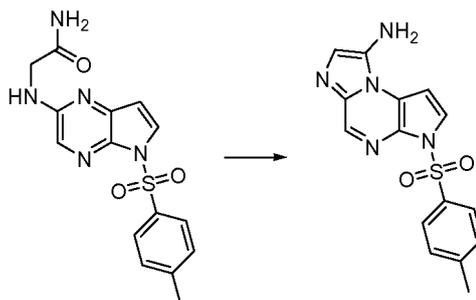
20

【 1 0 5 3 】

調製番号 O O . 1 . 1 : 3 - トシル - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - アミン

【 1 0 5 4 】

【 化 3 3 4 】



30

【 1 0 5 5 】

2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - b] ピラジン - 2 - イルアミノ) アセトアミド (0 . 8 4 5 g , 2 . 4 5 m m o l , 調製番号 S . 1 . 1 および H C l から E を用いて調製した) に、窒素下 P O C l ₃ (5 . 0 m L , 5 4 m m o l) を加えた。約 1 5 分後、還流冷却器を装着し、混合物を約 1 0 0 に加温した。約 2 時間後、溶液を周囲温度に冷却した。混合物を減圧下に濃縮した。残渣を D C M (1 0 m L) 中でスラリーにし、M e O H (1 0 m L) でゆっくり処理した。反応混合物を約 5 分間攪拌し、次いで減圧下に濃縮した。残渣を M e O H (2 0 m L) に溶解し、次いで減圧下に濃縮した。残渣を 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) および 2 N H C l 水溶液 (5 m L) に溶解した。溶液を約 1 0 0 に約 3 時間加温した。溶液を周囲温度に冷却し、揮発物を減圧下に除去した。水溶液混合物を飽和 N a H C O ₃ 水溶液 / 水 (1 : 1 , 1 0 0 m L) および D C M (5 0 m L) 中でスラリーにした。固体を濾取し、水および D C M で濯ぎ、乾燥して、3 - トシル - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - アミン (0 . 3 4 3 g , 4 3 %) を得た : L C / M S (表 1 , 方法 n) $R_t = 0 . 5 6$ 分 ; M S m / z : 3 2 8 (M + H) ⁺ .

40

【 1 0 5 6 】

50

一般的手順 P P : アミンとアリールボロン酸との反応

ボロン酸 (好ましくは 1 - 3 当量) の有機溶媒 (DCM または MeCN など) 中溶液に、DIEA などの有機塩基 (1 - 5 当量、好ましくは 1 当量)、酢酸銅 (II) 1 水和物などの無機触媒 (0.1 から 0.5 当量、好ましくは 0.25 当量)、アミン (好ましくは 1 当量) および乾燥剤 (4 モレキュラーシーブなど) を加える。反応混合物を酸素でパージ (1 - 5 回、好ましくは 3 回) し、酸素雰囲気下約 20 - 60 (好ましくは約 40 - 50) で約 1 - 24 時間 (好ましくは約 18 時間) 加熱する。反応物が完結に達しない場合、更に酢酸銅 (II) 1 水和物などの無機触媒 (0.1 から 0.5 当量、好ましくは 0.25 当量) を加えることができる。反応混合物を周囲温度に冷却した後、これを減圧下に濃縮する。

10

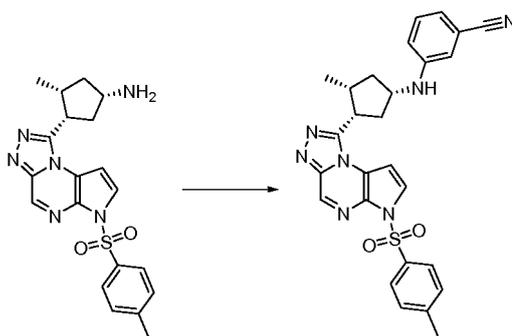
【1057】

一般的手順 P P の説明

調製番号 P P . 1 * : 3 - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルアミノ) ベンゾニトリル

【1058】

【化335】



20

【1059】

3 - シアノフェニルボロン酸 (0.143 g、0.974 mmol) の DCM (4 mL) 中溶液に、酢酸銅 (II) 1 水和物 (0.013 g、0.122 mmol) および 4 モレキュラーシーブを加えた。反応混合物を酸素で 3 回パージした。(1S, 3R, 4S) - 3 - メチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] - トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタンアミン (0.20 g、0.48 mmol、調製番号 19.2) および DIEA (0.085 mL、0.487 mmol) の MeCN (1 mL) 中溶液を加え、反応混合物を約 45 で約 18 時間加熱した。更に酢酸銅 (II) 1 水和物 (0.013 g、0.122 mmol) を加え、反応混合物を約 4 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を DCM 中 0 - 60 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3 - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルアミノ) ベンゾニトリル (0.16 g、48%) を暗茶褐色固体として得た: LC / MS (表 1、方法 c) $R_t = 1.54$ 分; MS m/z : 512 (M + H) ⁺。

30

40

【1060】

一般的手順 Q Q : アミンおよびイソシアネートからの尿素の形成

有機溶媒 (THF、DCM または MeCN など、好ましくは DCM) 中のアミンまたはアミン塩 (1 当量) を含むフラスコに、場合によって塩基 (DIEA または TEA など、好ましくは DIEA、1 - 3 当量、好ましくは 1 当量) を加え、反応混合物を周囲温度で約 0 - 30 分間 (好ましくは約 5 分) 攪拌する。イソシアネート (1 - 5 当量、好ましくは 1 当量) を加え、混合物を約 10 - 60 (好ましくは周囲温度) で約 1 - 24 時間 (好ましくは約 18 時間) 攪拌する。溶媒を好ましくは減圧下に除去する場合に MeCN を

50

使用しなければ、有機溶媒を場合によって減圧下に除去する。粗製物を有機溶媒（EtOAcまたはDCMなど）と水、塩基水溶液（飽和NaHCO₃水溶液など）またはブラインとの間で分配できる。層を分離し、水層を場合によって有機溶媒（EtOAcまたはDCMなど）で洗浄する。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

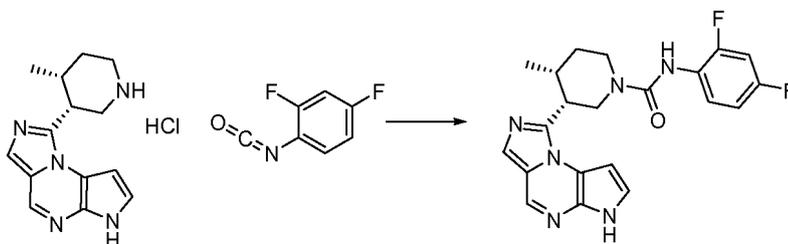
【1061】

一般的手順QQの説明

実施例番号QQ.1.1* : (3R, 4R) - N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (6H - イミダゾ[1, 5 - a]ピロロ[2, 3 - e]ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド

【1062】

【化336】



【1063】

丸底フラスコに、DCM（1.6 mL）中の1 - ((3R, 4R) - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 6H - イミダゾ[1, 5 - a]ピロロ[2, 3 - e]ピラジン塩酸塩（0.05 g、0.17 mmol、実施例番号5ステップJ）およびDIEA（0.03 mL、0.17 mmol）を仕込んだ。反応混合物を周囲温度で約5分間攪拌し、次いで2, 4 - ジフルオロ - 1 - イソシアネートベンゼン（0.02 mL、0.17 mmol）を加え、反応混合物を周囲温度で約18時間攪拌した。反応混合物をDCM（5 mL）で希釈し、水（2 mL）で洗浄した。水層をDCM（2 mL）で逆抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をRP - HPLC（表1、方法e）により精製して、(3R, 4R) - N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (6H - イミダゾ[1, 5 - a]ピロロ[2, 3 - e]ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキサミド（0.014 g、20%）を得た：LC / MS（表1、方法j）R_t = 1.77分；MS m/z 411 (M + H)⁺。

【1064】

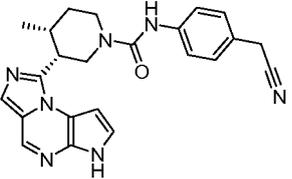
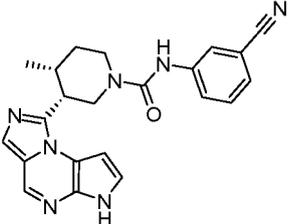
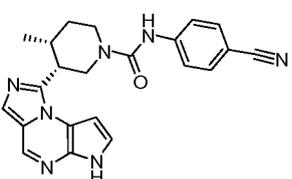
10

20

30

【表 4 3】

表QQ. 1 1-((3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン塩酸塩 (実施例番号5ステップJ) から一般的手順QQを用いて調製した実施例

イソシアネート	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI+ (M +H) ⁺
2-(4-イソシアナトフェニル) アセトニトリル		QQ. 1. 2*	1. 69 (b)	414
3-イソシアナトベンズニトリル		QQ. 1. 3*	1. 76 (b)	400
4-イソシアナトベンズニトリル		QQ. 1. 4*	1. 74 (b)	400

10

20

【1065】

一般的手順RR: アミン、ヘテロアリールアミンおよびクロロギ酸フェニルからの尿素の形成

有機溶媒または溶媒の混合物 (THF / MeCN、THF、DCMまたはMeCNなど、好ましくはMeCN) 中のヘテロアリールアミン (1 - 6当量、好ましくは2 . 1当量)、ピリジン、DIEAまたはTEAなどの塩基、好ましくはTEA (1 - 6当量、好ましくは2当量) およびDMAP (0 . 1 - 0 . 6当量、好ましくは0 . 2当量) を含むフラスコに、クロロギ酸フェニル (1 - 6当量、好ましくは2 . 0当量) を約 - 5 - 25 (好ましくは約0) で加える。反応混合物を周囲温度に加熱し、約1 - 4時間 (好ましくは約3時間) 攪拌する。有機溶媒を場合によって減圧下に除去する。粗製物をEtOAc、DCMまたはEt₂Oなどの有機溶媒 (好ましくはEt₂O) と水またはブラインとの間で分配できる。層を分離し、有機層を場合によって水またはブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製のカルバメートを得る。粗製のカルバートをMeCN、THFまたはDMFなどの有機溶媒 (好ましくはMeCN) に溶解し、アミンまたはアミン塩 (1 - 2当量、好ましくは1当量) およびピリジン、TEAまたはDIEAなどの塩基 (好ましくはDIEA、1 - 2当量、好ましくは1当量) のMeCN、THFまたはDMFなどの有機溶媒 (好ましくはMeCN) 中溶液に加え、約25 - 80 (好ましくは約70) で約0 . 5 - 48時間 (好ましくは約2 - 18時間) 攪拌する。溶媒を場合によって減圧下に除去する。粗製物を有機溶媒 (EtOAcまたはDCMなど) と水、塩基水溶液 (NaHCO₃水溶液など) またはブラインとの間で分配できる。層を分離し、有機層を場合によって水、塩基水溶液 (飽和NaHCO₃水溶液など) および/またはブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

30

40

【1066】

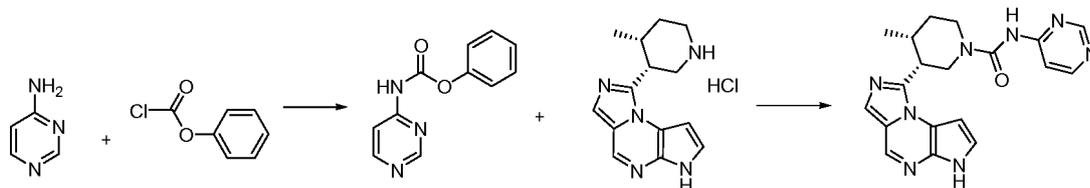
50

一般的手順 R R の説明

実施例番号 R R . 1 . 1 * : (3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチル - N - (ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド

【 1 0 6 7 】

【 化 3 3 7 】



10

【 1 0 6 8 】

4 - アミノピリミジン (0 . 0 4 g , 0 . 4 3 m m o l) 、 T E A (0 . 0 7 m L 、 0 . 4 7 m m o l) および D M A P (0 . 0 0 6 g , 0 . 0 5 m m o l) の M e C N (1 m L) 中溶液に、約 0 でクロロギ酸フェニル (0 . 0 5 m L 、 0 . 4 1 m m o l) を加えた。反応混合物を周囲温度に加温し、約 3 時間撹拌した。反応混合物に、水 (2 m L) および E t ₂ O (5 m L) を加えた。有機層を分離し、水 (2 m L) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製のカルバメートを得た。カルバメートを M e C N (1 m L) に溶解し、これに 1 - ((3 R , 4 R) - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン塩酸塩 (0 . 0 6 g , 0 . 2 1 m m o l 、 実施例番号 5 ステップ J) および D I E A (0 . 0 4 m L 、 0 . 2 1 m m o l) の M e C N (1 m L) 中溶液を加えた。反応混合物を約 7 0 で約 2 時間加熱した。溶媒を減圧下に除去した。粗製残渣を D C M (5 m L) に溶解し、水 (2 m L) 、ブライン (3 m L) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を R P - H P L C (表 1 、 方法 e) により精製して、(3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチル - N - (ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド (0 . 0 0 7 g 、 9 %) を得た : L C / M S (表 1 、 方法 b) R _t = 1 . 4 0 分 ; M S m / z 3 7 7 (M + H) ⁺。

20

30

【 1 0 6 9 】

【表 4 4】

表RR. 1 1-((3R, 4R)-4-メチルピペリジン-3-イル) -6H-イミダゾ[1, 5-a]ピロロ[2, 3-e]ピラジン塩酸塩 (実施例番号5ステップJ) から一般的手順RRを用いて調製した実施例

ヘテロアリアルアミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E SI + (M +H) ⁺
ピリミジン-2-アミン		RR. 1. 2*	1. 29 (b)	377
ピリジン-2-アミン		RR. 1. 3*	1. 95 (b)	376
ピラジン-2-アミン		RR. 1. 4*	1. 41 (b)	377

10

20

【1070】

一般的手順SS: エステルのアルコールへの加水分解

エステル (好ましくは1当量) のTHF、MeOHまたはEtOHなどの有機溶媒 (好ましくはMeOH) 中溶液を、有機溶媒 (MeOH中NaOHなど) または塩基水溶液 (Na₂CO₃またはNaOHなど) (1-20当量、好ましくは2-10当量) 中の塩基に加える。反応混合物を周囲温度で約1-16時間 (好ましくは約3時間) 攪拌する。混合物を有機溶媒 (EtOAcまたはDCMなど) と塩基水溶液 (飽和NaHCO₃水溶液または飽和Na₂CO₃水溶液など、好ましくは飽和NaHCO₃水溶液) との間で分配する。有機層を分離し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

30

【1071】

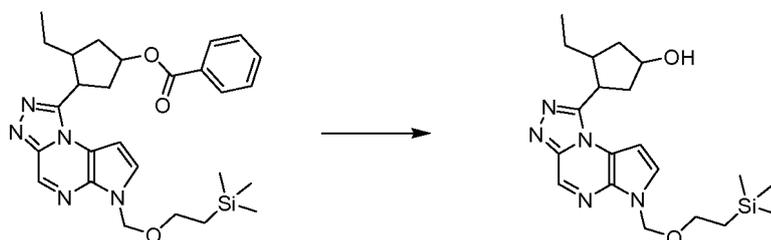
一般的手順SSの説明

調製番号SS. 1: 3-エチル-4-(6-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタノール

40

【1072】

【化338】



50

【1073】

NaOH (0.088 g、2.20 mmol) の MeOH (8 mL) 中溶液に、3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチルベンゾエート (0.158 g、0.312 mmol、調製番号 20.2 から KK を用いて調製した) の MeOH (2 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を周囲温度で約 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、DCM (150 mL) を加えた。有機層を水 (5 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタノール (0.123 g、98%) を透明油として得た：LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 2.34 分；MS m/z : 402 (M + H)⁺。

10

【1074】

一般的手順 TT : エステルのカルボン酸への酸 - 媒介転化

エステル (好ましくは 1 当量) の 1, 4 - ジオキサンまたは THF などの有機溶媒 (好ましくは 1, 4 - ジオキサン) 中溶液に、HCl (0.5 - 1.2 N、好ましくは 1 - 6 N 水溶液；5 - 100 当量、好ましくは 10 - 20 当量) を加える。反応物を約 30 - 120 (好ましくは約 60) で約 12 - 120 時間 (好ましくは約 36 - 72 時間) 加熱する。更に酸不安定性基が存在する場合 (例えば、Boc 基)、この基は反応中にも開裂する。反応混合物を減圧下に濃縮し、NaHCO₃ または Na₂CO₃ などの無機塩基水溶液 (好ましくは飽和 NaHCO₃ 水溶液) で pH を約 8 に調節し、水相を DCM または EtOAc などの有機溶媒 (好ましくは EtOAc) で抽出する。有機抽出物を場合によってブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ または Na₂SO₄ などの乾燥剤 (好ましくは無水 MgSO₄) で脱水し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

20

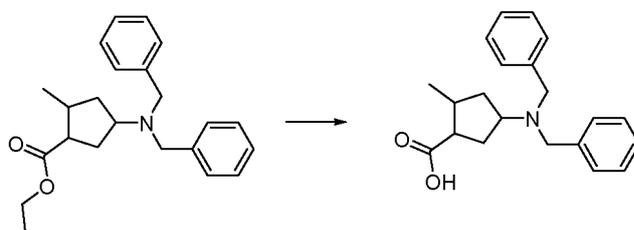
【1075】

一般的手順 TT の説明

調製番号 TT. 1 : 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボン酸

【1076】

【化 339】



30

【1077】

エチル 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボキシレート (3.65 g、10.38 mmol、実施例番号 7、ステップ H) を HCl (6 N 水溶液、20 mL) および 1, 4 - ジオキサン (50 mL) に溶解し、得られた混合物を約 60 で約 72 時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (40 mL) を加えることにより中和し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮して、4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボン酸 (3.3 g、98%) を白色非晶性固体として得た：LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 1.66 分；MS m/z 324 (M + H)⁺。

40

【1078】

一般的手順 UU : 2, 2, 2 - トリクロロアセトイミデートの形成

アルコール (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (Et₂O、ヘプタンまたは DCM など、

50

好ましくはDCM)中混合物に、約20 から30 (好ましくは約0)で塩基水溶液(水酸化ナトリウム水溶液または水酸化カリウムなど、好ましくは水酸化カリウム水溶液、1-20当量、好ましくは10当量)を加える。触媒量の相転移試薬(好ましくは硫酸水素テトラブチルアンモニウム、0.01-0.5当量、好ましくは0.1当量)を加え、続いて2,2,2-トリクロロアセトニトリル(1-10当量、好ましくは5当量)を加える。反応混合物を周囲温度に加温し、約15-60 (好ましくは周囲温度)で約5-48時間(好ましくは約14時間)撹拌する。層を分離し、水層を有機溶媒(Et₂O、EtOAcまたはDCMなど、好ましくはDCM)で抽出する。合わせた有機層を水、塩基水溶液(飽和Na₂CO₃またはNaHCO₃水溶液など)またはブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。代替として、有機塩基(DBUなど)をこの反応に塩基として使用できる。この場合、アルコール(好ましくは1当量)の有機溶媒(Et₂O、ヘプタンまたはDCMなど、好ましくはDCM)中混合物に、約20 から30 (好ましくは約0)で2,2,2-トリクロロアセトニトリル(1-10当量、好ましくは5当量)を、続いて有機塩基好ましくはDBU(0.2-1当量、好ましくは約0.4当量)を加える。反応混合物を約20-30 (好ましくは約0)で約0.5-10時間(好ましくは約1時間)撹拌し、次いで濃縮する。

10

【1079】

一般的手順UUの説明

調製番号UU.1:エチル2-エチル-4-(2,2,2-トリクロロ-1-イミノエトキシ)シクロペンタンカルボキシレート

20

【1080】

【化340】



【1081】

DCM(21mL)中のエチル2-エチル-4-ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート(3.52g、18.9mmol、調製番号P.1)に、約0 で水酸化カリウム水溶液(50%、21mL、189mmol)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム(0.64g、1.891mmol)および2,2,2-トリクロロアセトニトリル(9.5mL、95mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度に加温し、周囲温度で約14時間撹拌した。層を分離し、水層をDCM(4x60mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2x50mL)、ブライン(60mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をヘプタン中15-50%EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル2-エチル-4-(2,2,2-トリクロロ-1-イミノエトキシ)シクロペンタンカルボキシレート(2.80g、45%)を無色油として得た:LC/MS(表1、方法b)R_t=2.91分;MSm/z:330(M+H)⁺。

30

【1082】

一般的手順VV:アルコールのTBDMS-保護化

アルコール(好ましくは1当量)の有機溶媒(好ましくはDMF)中混合物に、TBDMS-Cl(1-5当量、好ましくは1.2当量)およびイミダゾール(1-10当量、好ましくは2.5当量)を加える。反応混合物を約10-60 (好ましくは周囲温度)で約1-24時間(好ましくは約3時間)撹拌する。有機溶媒(ヘプタン、ヘキサンまたはペンタンなど、好ましくはヘプタン)を加える。層を分離し、底層(DMF層)を有機溶媒(ペンタン、ヘキサンまたはヘプタンなど、好ましくはヘプタン)で抽出する。合わせた抽出物を水、塩基水溶液(飽和NaHCO₃水溶液など)またはブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

40

50

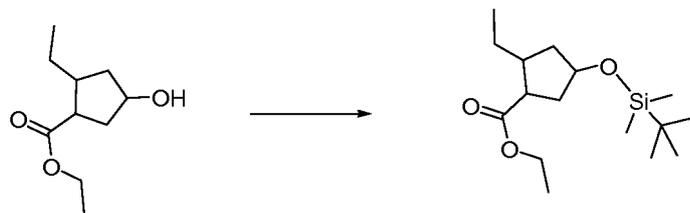
【1083】

一般的手順VVの説明

調製番号VV.1: エチル4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-エチルシクロペンタンカルボキシレート

【1084】

【化341】



10

【1085】

エチル2-エチル-4-ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート(4.97g、26.7mmol、調製番号P.1からII、NaOHを用いてのSSを用いて調製した)のDMF(9mL)中溶液に、TBDMSCl(4.83g、32.1mmol)およびイミダゾール(4.55g、66.8mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度で約3時間攪拌した。ヘプタン(30mL)を加えた。層を分離し、底層(DMF層)をヘプタン(3×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(2×30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をヘプタン中0-15%EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-エチルシクロペンタンカルボキシレート(5.16g、64%)を無色油として得た：¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 4.45(m, 1H)、4.11(m, 2H)、3.08(m, 1H)、2.34(m, 1H)、2.18(m, 1H)、1.75(m, 2H)、1.57(m, 1H)、1.41(m, 1H)、1.25(m, 3H)、1.10(m, 1H)、0.90(m, 3H)、0.87(s, 9H)、0.03(s, 6H)。

20

【1086】

一般的手順WW: ケタールの形成

ケトン(好ましくは1当量)、有機溶媒(DCM、DCEまたはトルエンなど、好ましくはDCM)、エチレングリコールなどのジオール(1-3当量、好ましくは2当量)およびp-トルエンスルホン酸1水和物などの酸(0.1-0.5当量、好ましくは0.2当量)の溶液に、場合によってオルトギ酸トリエチルまたはオルトギ酸トリメチルなどの脱水剤(好ましくはオルトギ酸トリエチル、1-4当量、好ましくは1.5当量)を加える。反応混合物を室温から約110(好ましくはオルトギ酸トリエチルなどの脱水剤の存在下に室温、または好ましくは脱水剤の非存在下に約110)で約16-96時間(好ましくは約24時間)攪拌する。加熱する場合、反応混合物を室温に冷却する。反応混合物を以下の方法の1つを用いて処理する。方法1: 水を反応混合物に加え、層を分離し、有機溶液を場合によってブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。方法2: 反応混合物を減圧下に濃縮し、直接精製する。

30

40

【1087】

一般的手順WWの説明

調製番号WW.1: エチル2-エチル-4-オキシシクロペンタンカルボキシレート

【1088】

【化 3 4 2】



【1089】

丸底フラスコに、DCM (22 mL) 中のエチル 2 - エチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレート (1.5 g、8.1 mmol、実施例番号 22、ステップ B) を仕込んだ。フラスコにエチレングリコール (0.91 mL、16 mmol)、オルトギ酸トリエチル (2.0 mL、12 mmol) および p - トルエンスルホン酸 1 水和物 (0.31 g、1.6 mmol) を加えた。反応混合物を室温で約 24 時間攪拌した。溶液を減圧下に濃縮して茶褐色油を得、これを最少量の EtOAc に溶解し、ヘプタン中 0 - 50 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー (Silicycle 25 g カラム) により精製して、エチル 2 - エチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレート (1.6 g、83%) を薄黄色油として得た：LC/MS (表 1、方法 c) MS m/z 229 (M+H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) 4.14 (q, 2H)、3.90 (m, 4H)、2.99 (q, 1H)、2.32 - 2.27 (m, 1H)、2.26 - 2.11 (m, 1H)、2.05 - 1.99 (m, 1H)、1.96 - 1.91 (m, 1H)、1.83 - 1.78 (m, 1H)、1.46 - 1.39 (m, 1H)、1.31 - 1.24 (m, 1H)、1.26 (t, 3H)、0.90 (t, 3H)。

10

20

【1090】

一般的手順 XX：ヒドラゾンのパラジウム触媒カップリング

置換された 5 - クロロ - 4 - (ヒドラゾノメチル) - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (1 当量) の有機溶媒 (好ましくは NMP) 中混合物に、塩基 (K₂CO₃ または ナトリウム tert - ブトキシドなど、好ましくは ナトリウム tert - ブトキシド [1 - 4 当量、好ましくは 2.5 当量])、パラジウム触媒 (好ましくは 酢酸パラジウム [0.01 - 0.2 当量、好ましくは 0.1 当量]) およびリガンド (好ましくは (R) - 1 - [(S) - 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセニル]エチル - ジ - tert - ブチルホスフィン [0.01 - 0.2 当量、好ましくは 0.1 当量]) を加える。反応混合物を熱的にかまたはマイクロ波中 (好ましくはマイクロ波中) 約 100 - 165 (好ましくは 150) で約 10 分 - 6 時間 (好ましくは約 2 時間) 加熱する。反応混合物をセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、有機溶媒 (EtOAc または DCM など、好ましくは EtOAc) で洗浄し、減圧下に濃縮して、洗浄溶媒を除去する。粗製物の場合によって反応条件に再度従う。次いで粗製物を有機溶媒 (EtOAc または DCM など、好ましくは EtOAc) と水との間で分配し、水相を有機溶媒 (EtOAc または DCM など、好ましくは EtOAc) で抽出し、水および / またはブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

30

【1091】

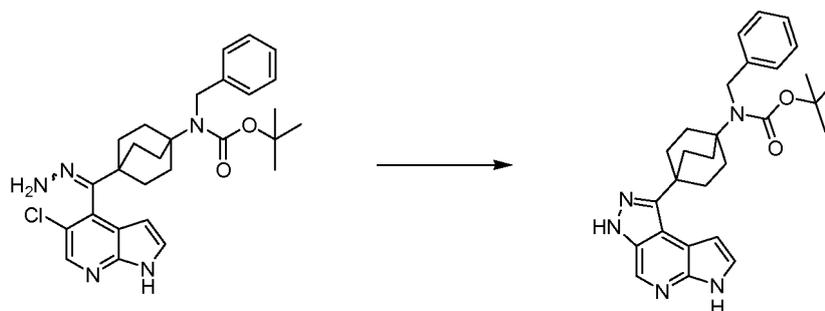
一般的手順 XX の説明

40

調製番号 XX. 1 : tert - ブチルベンジル (4 - (3, 6 - ジヒドロピラゾロ [4, 3 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) カルバメート

【1092】

【化 3 4 3】



10

【1093】

マイクロ波反応バイアルに、tert-ブチルベンジル(4-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-(ヒドラゾノ)メチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバメート(0.700g、1.38mmol、実施例番号29ステップG)およびNMP(11mL)を仕込んだ。ナトリウムtert-ブトキシド(0.331g、3.44mmol)、酢酸パラジウム(0.031g、0.138mmol)および(R)-1-[(S)-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセニル]エチル-ジ-tert-ブチルホスフィン(0.076g、0.138mmol)をそれぞれ順次加えた。反応混合物をBiotageマイクロ波中約150で約2時間(最大圧250psi、1分傾斜、最大ワット150)加熱した。反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、EtOAc(約15mL)で洗浄し、EtOAcを減圧下に除去した。残った物質をマイクロ波バイアルに移し、ナトリウムtert-ブトキシド(0.331g、3.44mmol)、酢酸パラジウム(0.031g、0.138mmol)および(R)-1-[(S)-2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセニル]-エチル-ジ-tert-ブチルホスフィン(0.076g、0.138mmol)を加えた。反応混合物をBiotageマイクロ波中約160で約2時間(最大圧250psi、1分傾斜、最大ワット150)加熱した。反応混合物をセライト(登録商標)のパッドに通し、EtOAc(約20mL)で洗浄した。水(15mL)を加え、層を分離した。水層をEtOAc(2×10mL)で抽出し、合わせた有機物を水(3×10mL)およびブライン(5×15mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残った暗色残渣をヘプタン中10-100%EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、賦形剤として0.5当量EtOAcを含むtert-ブチルベンジル(4-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバメート(0.281g、39.5%)を薄茶褐色固体として得た：LC/MS(表1、方法b)R_t=2.57分；MSm/z：472(M+H)⁺。

20

30

【1094】

一般的手順YY：アミン、アミン塩またはヘテロサイクルの、-不飽和スルホンアミドへのマイケル付加

、-不飽和スルホンアミド(1-3当量、好ましくは1.0当量)およびアミン、アミン塩またはヘテロサイクル(1-10当量、好ましくは4当量)の有機溶媒または溶媒の混合物(THF、n-PrOH、水、EtOH、THF/PrOH、THF/EtOHなど、好ましくはn-PrOH)中混合物に、場合によって塩基(DIEAまたはTEAなど0-25当量、好ましくはDIEA10-20当量)を加える。混合物を約25-100(好ましくは約60-80)で約2-72時間(好ましくは約18-20時間)攪拌する。LC/MS、HPLCおよび/またはTLCによりモニターされた際に反応が完結していない場合、更にアミン、アミン塩またはヘテロサイクル(1-10当量、好ましくは2当量)および/または共溶媒(EtOHなど)を加えることができる。反応を約25-100(好ましくは約80)で約1-24時間(好ましくは約1-2時間)続ける。塩基-不安定性保護基が存在する場合(例えば、トシル)、化合物は脱保護でき

40

50

る。反応混合物を周囲温度にし、有機溶媒を場合によって減圧下に除去する。粗製物を有機溶媒（EtOAcまたはDCMなど）と水、塩基水溶液（飽和NaHCO₃水溶液など）またはブラインとの間で分配できる。層を分離し、有機層を場合によって水、塩基水溶液（飽和NaHCO₃水溶液など）またはブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

【1095】

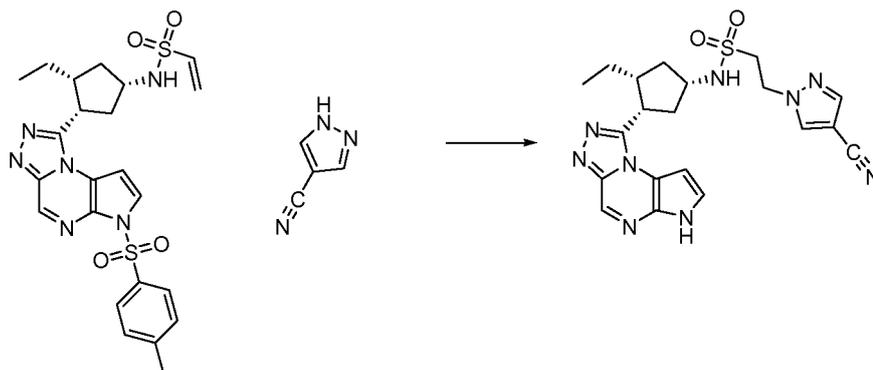
一般的手順YYの説明

実施例番号YY. 1. 1* : 2 - (4 - シアノ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)エタンスルホンアミド

10

【1096】

【化344】



20

【1097】

N - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)エタンスルホンアミド (0.065 g, 0.13 mmol、実施例番号8ステップMおよび2 - クロロエタンスルホニルクロリドからTEAを用いてのK. 1を用いて調製した)、DIEA (0.30 mL, 1.7 mmol) および1H - ピラゾール - 4 - カルボニトリル (0.047 g, 0.51 mmol、American Custom Chemicals Corp) の n - PrOH (2.0 mL) 中混合物を約60 °Cで約2時間、次いで約80 °Cで約18時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。粗製残渣をDCM (10 mL) に溶解し、飽和NaHCO₃ (5 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をDCM中0 - 5% MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - (4 - シアノ - 1H - ピラゾール - 1 - イル) - N - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)エタンスルホンアミド (0.024 g, 42%) を得た：LC/MS (表1、方法b) R_t = 1.63分；MSm/z : 454 (M+H)⁺。

30

【1098】

40

【表 4 5】

表 Y Y . 1 N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 2 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) エタンスルホンアミド (実施例番号 8 ステップ M および 2 - クロロエタンスルホニルクロリドから T E A を用い K . 1 を用いて調製した) から一般の手順 Y Y を用いて調製した実施例

アミン	構造	実施例番号	(表 1、方法) R _t 分 (方法)	m/z ES I + (M+H) ⁺
1H-1, 2, 4-トリアゾール		Y Y . 1 . 2 *	1 . 4 1 (b)	4 3 0

10

【 1 0 9 9 】

一般の手順 Z Z : オキサゾリジノンスルホノ尿素の形成

アミンまたはアミン塩 (1 当量) および 2 - クロロエチルクロロスルホニルカルバメート (B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . 、 2 0 0 6 年、 1 6 巻、 3 3 6 7 - 3 3 7 0 頁に詳述されている通りに調製した) (1 - 3 当量、好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (好ましくは D C M) 中混合物に、塩基 (D I E A または T E A など、好ましくは T E A [2 - 5 当量、好ましくは 3 当量]) および場合によって D M A P (1 - 3 当量、好ましくは 1 当量) を加え、周囲温度で約 1 0 分 - 6 時間 (好ましくは約 1 時間) 攪拌する。溶媒を減圧下に除去する。D M A P を使用する場合、粗製物を有機溶媒 (E t O A c または D C M など) と水またはブラインとの間で分配でき、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

20

【 1 1 0 0 】

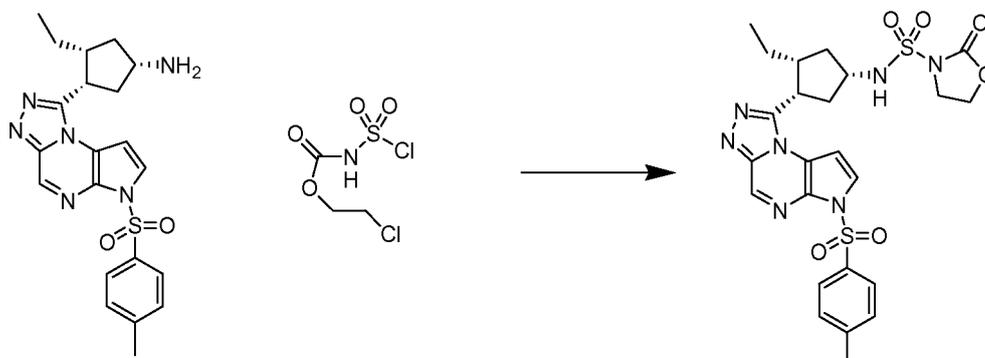
一般の手順 Z Z の説明

調製番号 Z Z . 1 * : N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - スルホンアミド

30

【 1 1 0 1 】

【 化 3 4 5 】



40

【 1 1 0 2 】

2 - クロロエチルクロロスルホニルカルバメート (B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . 、 2 0 0 6 年、 1 6 巻、 3 3 6 7 - 3 3 7 0 頁に詳述されている通りに調製した ; 0 . 0 5 2 g 、 0 . 2 3 6 m m o l) および (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタンアミン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 3 6 m m o l 、 実施

50

例番号 8 ステップ M) の D C M (2 . 4 m L) 中混合物に、 T E A (0 . 0 9 8 m L 、 0 . 7 1 m m o l) を加え、反応混合物を周囲温度で約 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、 N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - スルホンアミド (0 . 0 9 8 g 、 6 5 %) を薄茶褐色固体として得た： L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 2 . 1 8 分； M S m / z 5 7 4 (M + H) ⁺。

【 1 1 0 3 】

一般的手順 A A A : オキサゾリジノンスルホノ尿素からのスルホニル尿素の形成

オキサゾリジノン (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (好ましくは M e C N) 中溶液に、アミンまたはアミンの塩酸塩 (1 - 2 当量、好ましくは 1 . 5 当量) および T E A または D I E A などの有機塩基 (1 - 4 当量、好ましくは 2 当量) を加える。反応物をマイクロ波中約 1 0 0 - 1 5 0 (好ましくは 1 2 0) で約 0 . 5 - 1 時間 (好ましくは 0 . 5 時間) 照射する。反応混合物を周囲温度に冷却し、場合によって減圧下に濃縮して、残渣を得る。反応混合物または残渣を、場合によって有機溶媒 (D C M または E t O A c など、好ましくは E t O A c)、水、水溶液 (飽和 N a H C O ₃ 水溶液または飽和塩化アンモニウム水溶液など、好ましくは飽和塩化アンモニウム水溶液) またはブラインの間で分配する。層を分離し、有機層を無水 N a ₂ S O ₄ または M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、スルホニル尿素を得る。

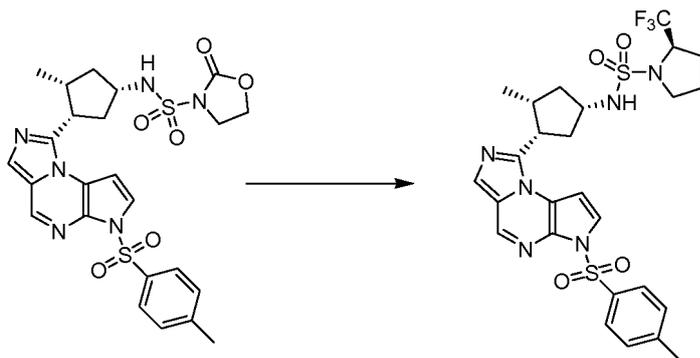
【 1 1 0 4 】

一般的手順 A A A の説明

調製番号 A A A . 1 * : (R) - N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - スルホンアミド

【 1 1 0 5 】

【 化 3 4 6 】



【 1 1 0 6 】

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - スルホンアミド (0 . 2 0 0 g 、 0 . 2 6 1 m m o l 、 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) メタンアミンヒドロクロリド (W O 2 0 0 9 1 5 2 1 3 3) および (1 S , 2 R , 4 S) - 4 - アセトアミド - 2 - メチルシクロペンタンカルボン酸 [エチル 4 - アミノ - 2 - メチル - シクロペンタンカルボキシレート (W O 2 0 0 9 1 5 2 1 3 3) から G 、 A A および Z を用いて調製した] から H 、 O O 、 B B ならびに Z Z を用いて調製した) および (R) - 2 - トリフルオロメチルピロリジン (0 . 0 5 5 g 、 0 . 3 9 2 m m o l) の M e C N (1 . 4 m L) 中溶液に、 T E A (0 . 0 7 3 m L 、 0 . 5 2 3 m m o l) を加えた。反応物を C E M マイクロ波中約 1 2 0 で約 0 . 5 時間照射した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮して、残渣を得た。粗製物を D C M 中 0 - 7 0 % E t O A c の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、 (R) - N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - メチル - 4 - (6 - ト

シル - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 1 - スルホンアミド (0 . 1 2 g 、 7 5 % 、 純度 7 2 %) を灰白色固体として得た : L C / M S (表 1 、 方法 a) $R_t = 2 . 7 9$ 分 ; M S m / z : 6 1 1 (M + H) ⁺ .

【 1 1 0 7 】

一般的手順 B B B : ニトロ基の還元

ニトロ含有化合物 (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (好ましくは E t O H) 中溶液に、塩化錫 (I I) 2 水和物 (1 - 3 当量、好ましくは 1 当量) を加え、反応物を約 2 5 - 8 0 で (好ましくは約 7 5 で) 約 0 . 5 - 2 4 時間 (好ましくは約 1 - 2 時間) 撹拌する。場合によって、更に塩化錫 (I I) 2 水和物 (1 - 5 当量、好ましくは 2 当量) を反応混合物に加え、約 0 . 5 - 2 4 時間 (好ましくは約 5 - 1 4 時間) 加熱を続けることができる。反応混合物を減圧下に濃縮する。粗製混合物を有機溶媒 (例えば、E t O A c または D C M) および塩基水溶液 (1 N N a O H または飽和 N a H C O ₃ 水溶液など) で希釈できる。層を分離し、水層を有機溶媒 (E t O A c および / または D C M など) で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

10

【 1 1 0 8 】

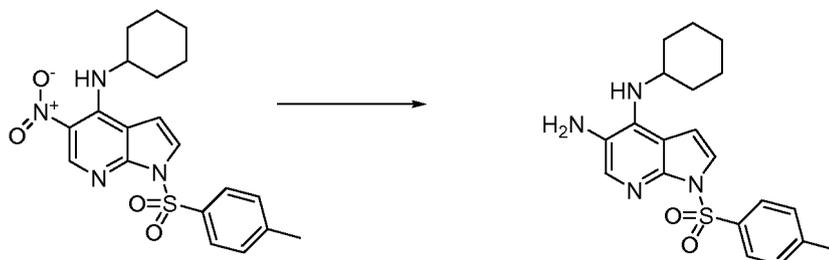
一般的手順 B B B の説明

調製番号 B B B . 1 : N - 4 - シクロヘキシル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 , 5 - ジアミン

20

【 1 1 0 9 】

【 化 3 4 7 】



30

【 1 1 1 0 】

N - シクロヘキシル - 5 - ニトロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン (0 . 1 1 1 g 、 0 . 2 6 8 m m o l 、 実施例番号 2 1 ステップ D から 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリドを用いての K . 1 、 シクロヘキシルアミンを用いての L を用いて調製した) の E t O H (2 . 5 m L) 中混合物に、塩化錫 (I I) 2 水和物 (0 . 0 6 0 g 、 0 . 2 6 8 m m o l) を加えた。反応混合物を約 7 5 で約 7 5 分間加熱した。塩化錫 (I I) 2 水和物 (0 . 0 3 0 g 、 0 . 1 3 4 m m o l) を加え、反応混合物を約 7 5 で約 5 時間加熱した。更に塩化錫 (I I) 2 水和物 (0 . 0 6 0 g 、 0 . 2 6 8 m m o l) を加え、反応混合物を約 7 5 で約 1 4 時間加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残渣を E t O A c (2 5 m L) で希釈し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 5 m L) およびブライン (2 5 m L) で洗浄した。有機部分を分離した。水溶液部分を E t O A c (3 × 2 5 m L) で抽出した。有機抽出物を合わせ、M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、N - 4 - シクロヘキシル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 , 5 - ジアミン (0 . 0 8 1 g 、 7 9 %) を茶褐色油として得た : L C / M S (表 1 、 方法 n) $R_t = 0 . 8 2$ 分 ; M S m / z 3 8 5 (M + H) ⁺ .

40

【 1 1 1 1 】

一般的手順 C C C : アミドの形成

アミンまたはアミン塩 (1 当量) の有機溶媒 (例えば、D C M または T H F 、 好ましくは D C M) 中混合物に、約 0 - 2 5 (好ましくは 0) で有機塩基 (T E A または D I E P A 、 好ましくは T E A) (無溶媒または有機溶媒 (好ましくは D C M) 中の溶液とし

50

て)、1 - 3 当量 (好ましくは 1 当量) およびアシル化剤 (例えば、酸無水物または酸クロリド) (好ましくは酸無水物) (無溶媒または有機溶媒 (好ましくは D C M) 中の溶液として)、1 - 3 当量 (好ましくは 1 当量) を加える。反応混合物を周囲温度で約 5 分 - 6 時間 (好ましくは約 10 分間) 攪拌する。反応混合物を場合によって飽和 NaHCO_3 水溶液、水またはブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

【1112】

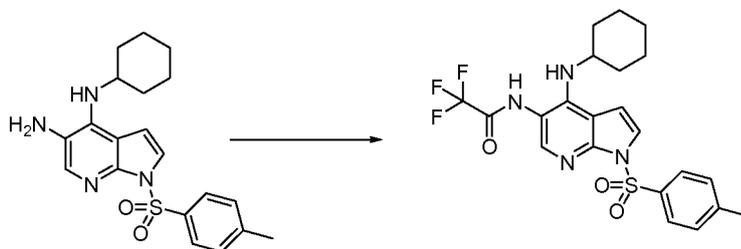
一般的手順 C C C の説明

調製番号 C C C . 1 : N - (4 - (シクロヘキシルアミノ) - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド

【1113】

10

【化348】



【1114】

N - 4 - シクロヘキシル - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 , 5 - ジアミン (調製番号 B B B . 1 、 0 . 0 8 0 g 、 0 . 2 0 8 m m o l) の D C M (2 . 0 m L) 中 0 溶液に、T E A (D C M 中 2 M 、 0 . 1 0 4 m L 、 0 . 2 0 8 m m o l) および T F A A (D C M 中 2 M 、 0 . 1 0 4 m L 、 0 . 2 0 8 m m o l) を加えた。反応混合物を約 10 分間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 m L) および水 (2 m L) で洗浄し、無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、賦形剤として 40 m o l % ジクロロメタンを含む N - (4 - (シクロヘキシルアミノ) - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド (0 . 0 8 9 g 、 8 3 % 、 純度 9 0 %) を茶褐色固体として得た : L C / M S (表 1 、 方法 n) $R_t = 0 . 8 8$ 分 ; M S m / z 4 8 1 (M + H) ⁺。

20

【1115】

30

一般的手順 D D D : 縮合イミダゾールを形成するための環化

ジアミン (好ましくは 1 当量) の D M F 、 D C M 、 1 , 4 - ジオキサンまたは M e O H などの有機溶媒 (好ましくは M e O H) 中溶液に、T M O F などの対応する環化剤 (1 - 10 当量、好ましくは 1 - 2 当量) を加える (T M O F を使用する場合、触媒量の T s O H などの酸 (0 . 0 0 5 - 0 . 5 当量、好ましくは 0 . 0 1 当量) を場合によって反応混合物に加える)。代替として、オルト置換アミドアミノアリアルまたはヘテロアリアル化合物 (好ましくは 1 当量) の溶液を、D M F または T H F などの有機溶媒中、T P P 、 P O C l ₃ または H C l などの脱水剤 (5 - 100 当量、好ましくは 10 当量の T P P) を用いて環化する。反応混合物を約 25 - 120 (好ましくは約 65) で約 1 - 24 時間 (好ましくは約 12 - 16 時間) 加熱し、周囲温度に冷却し、場合によって減圧下に濃縮して、残渣を得る。残渣を有機溶媒 (D C M または E t O A c など、好ましくは E t O A c) と、水、塩基水溶液 (飽和 NaHCO_3 水溶液など) および / またはブラインとの間で分配する。層を分離し、有機層を場合によって水、塩基水溶液 (飽和 NaHCO_3 水溶液など) および / またはブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

40

【1116】

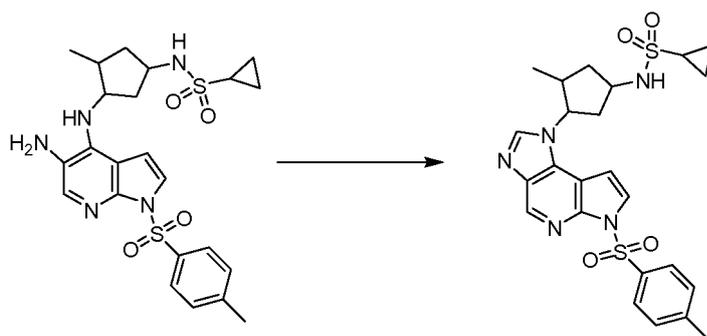
一般的手順 D D D の説明

調製番号 D D D . 1 : N - (3 - エチル - 4 - (6 - トシルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 (6 H) - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

50

【 1 1 1 7 】

【 化 3 4 9 】



10

【 1 1 1 8 】

N - (3 - (5 - アミノ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルアミノ) - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0 . 0 9 5 g 、 純度 7 5 % 、 0 . 1 4 2 m m o l 、 調製番号 2 7 および調製番号 0 0 0 . 1 から D I E A を用いての L 、 T s C l および N a H を用いての K . 1 、 ならびに B B B を用いて調製した) および T M O F (0 . 0 1 6 m L 、 0 . 1 4 7 m m o l) の M e O H (3 . 0 9 m L) 中溶液に、トルエン - 4 - スルホン酸水和物 (0 . 0 0 0 3 g 、 0 . 0 0 1 5 m m o l) を加えた。反応物を約 6 5 で約 1 4 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮して、粗製の固体を得た。固体を E t O A c (1 0 m L) に溶解し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (5 m L) 、水 (5 m L) およびブライン (5 m L) で洗浄した。有機部分を分離し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、N - (3 - エチル - 4 - (6 - トシルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 (6 H) - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0 . 0 7 5 g 、 9 9 %) を黄色固体として得た： L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 2 . 1 5 分； M S m / z : 5 1 4 (M + H) ⁺。

20

【 1 1 1 9 】

一般的手順 E E E : スルホニルクロリドの形成

スルホン酸またはスルホネートのカリウム塩 (好ましくは 1 当量) の塩化チオニル (2 - 3 0 当量、好ましくは 2 0 - 2 5 当量) 中溶液に、DMF (0 . 0 1 - 0 . 1 0 当量、好ましくは 0 . 0 9 当量) を加える。反応物を約 5 0 - 1 0 0 (好ましくは約 8 0) で約 8 - 2 4 時間 (好ましくは約 1 2 - 1 6 時間) 加熱する。反応混合物を 0 - 2 5 (好ましくは約 0) に冷却し、水で希釈する。反応混合物を有機溶媒 (D C M または E t O A c など) と水またはブラインとの間で分配する。層を分離し、有機層を場合によって水および / またはブラインで洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ または M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

30

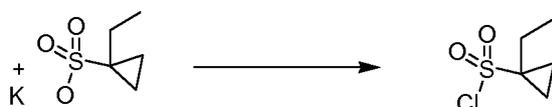
【 1 1 2 0 】

一般的手順 E E E の説明

調製番号 E E E . 1 : 1 - エチルシクロプロパン - 1 - スルホニルクロリド

【 1 1 2 1 】

【 化 3 5 0 】



40

【 1 1 2 2 】

カリウム 1 - エチルシクロプロパン - 1 - スルホネート (0 . 4 2 0 g 、 2 . 2 3 m m o l 、 調製番号 J J J . 1) の塩化チオニル (3 . 5 8 m L 、 4 9 . 1 m m o l) 中混合物に、DMF (0 . 0 1 6 m L 、 0 . 2 0 m m o l) を加えた。反応物を約 8 0 で約 1 6 時間加熱した。反応物を 0 に冷却した後、水 (1 0 m L) をゆっくり加えた。反応混

50

合物をDCM(20 mL)で希釈した。層を分離し、水溶液部分をDCM(3 × 10 mL)で抽出した。合わせた有機層を分離し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製の1-エチルシクロプロパン-1-スルホニルクロリド(0.52 g、収率83%、純度60%)をオレンジ色油として得た：¹H NMR(400 MHz、DMSO) δ 2.09 (q, J = 7.4, 2H)、1.62 - 1.60 (m, 2H)、1.45 - 1.39 (m, 2H)、0.91 (t, J = 7.5, 3H)。

【1123】

一般的手順FFF：還元条件下でのエーテルの発生

TBDMSエーテル(1.0当量)のMeCN中溶液に、周囲温度でトリエチルシラン(1-2当量好ましくは1.5当量)および臭化ビスマス(III)(0.05-0.2当量、好ましくは0.06当量)を加える。反応物を約25-60(好ましくは約25)で約0.5-5分(好ましくは1-3分)間攪拌する。反応混合物にアルデヒドまたはケトン(1-6当量、好ましくは1.5当量)を加え、これを場合によって無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水できる。TLCによりモニターされた際に反応が完結していない場合、更にトリエチルシラン(1-2当量好ましくは1.5当量)および/または臭化ビスマス(III)(0.05-0.2当量、好ましくは0.06当量)および/またはアルデヒドまたはケトン(1-6当量、好ましくは1.5当量)を加えることができる。反応を約25-60(好ましくは約25)で約15分-24時間(好ましくは約1時間)続ける。反応物を以下の方法の1つを用いて処理する。方法1：反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過する。セライト(登録商標)のパッドを更に有機溶媒(好ましくはヘプタンまたはMeCN)で濯ぎ、濾液を減圧下に濃縮する。方法2：反応混合物をAcrodisc(登録商標)を通して濾過し、濾液を減圧下に濃縮する。

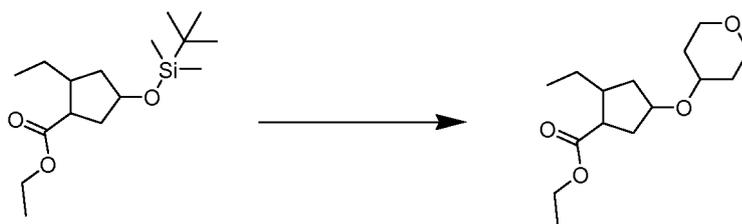
【1124】

一般的手順FFFの説明

調製番号FFF.1：エチル2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)シクロペンタンカルボキシレート

【1125】

【化351】



【1126】

エチル4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-エチルシクロペンタンカルボキシレート(0.200 g、0.666 mmol、実施例番号22ステップD)のMeCN(4.5 mL)中溶液に、トリエチルシラン(0.160 mL、1.00 mmol)および臭化ビスマス(III)(0.020 g、0.045 mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度で約1分間攪拌し、続いてジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(0.100 g、0.998 mmol)を滴下添加した。反応混合物を周囲温度で約15分間攪拌した。反応物をAcrodisc(登録商標)を通して濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗製物をヘプタン中10-100%EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)シクロペンタンカルボキシレート(0.253 g、94%)を無色油として得た；¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 4.13 (q, J = 7.1, 2H)、4.05 - 3.98 (m, 1H)、3.98 - 3.88 (m, 2H)、3.58 - 3.47 (m, 1H)、3.46 - 3.36 (m, 2H)、2.80 (q, J = 8.5, 1H)、2.16 (dt, J = 13.3, 7.7, 1H)、2.09 - 1.93 (m

10

20

30

40

50

, 3 H)、1.90 - 1.81 (m, 2 H)、1.62 - 1.49 (m, 3 H)、1.43 (ddd, J = 11.1, 7.4, 5.2, 1 H)、1.33 - 1.22 (m, 4 H)、0.92 - 0.83 (m, 3 H)。

【1127】

一般的手順 G G G : ピロールベースのヘテロサイクルのヨウ素化

DMFなどの有機溶媒中のピロールベースのヘテロサイクル(好ましくは1当量)に、KOHなどの塩基(1 - 10当量、好ましくは3当量)を約0 から40 (好ましくは周囲温度で)で加え、混合物を約2 - 45分(好ましくは約5分)間攪拌する。ヨウ素(0.95 - 1.2当量、好ましくは1.0当量)を少量ずつ加え、混合物を10 - 100分(好ましくは約30分)間攪拌する。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(使用したDMF 1 mL毎に10 mL)中に滴下添加し、標的化合物を濾取し、更に水で洗浄し、乾燥する。

10

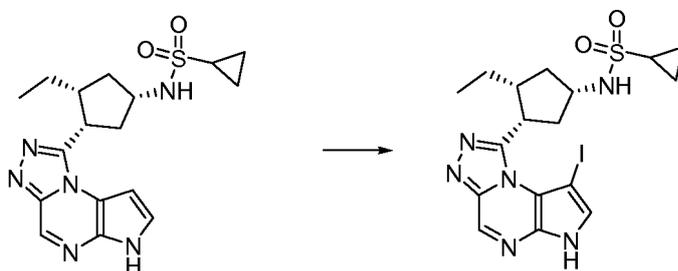
【1128】

一般的手順 G G G の説明

調製番号 G G G . 1 : N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (8 - ヨード - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

【1129】

【化352】



20

【1130】

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0.396 g、1.06 mmol、WO2009152133 に詳述されている通りに調製した) の DMF (20 mL) 中溶液に、KOH (0.190 g、3.38 mmol) を加えた。混合物を室温で5分間攪拌した。ヨウ素 (0.268 g、1.058 mmol) を少量ずつ加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) 中に滴下添加した。沈殿物を濾取し、水で洗浄し、乾燥して、N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (8 - ヨード - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0.494 g、93%) を灰白色固体として得た : LC / MS (表 1、方法 a) R_t = 1.83 分 ; MS m / z 501 (M + H)⁺。

30

40

【1131】

一般的手順 G G G . 1 : ピロールベースのヘテロサイクルのヨウ素化、塩素化または臭素化

DMF、THF、MeCN、MeOH、AcOH、CHCl₃ または DCM などの有機溶媒(好ましくはDMF)中のピロールベースのヘテロサイクル(好ましくは1当量)に、場合によって約0 - 40 (好ましくは0)で TEA、NaOAc、K₂CO₃ または KOH などの塩基(1 - 10当量)を加え、混合物を約2 - 45分(好ましくは約5分)間攪拌する。I₂、Br₂、NBS、三臭化ピリジニウム、NCS または NIS などのハロゲン源(0.95 - 1.2当量、好ましくは1.0当量)を少しずつ加え、無溶媒で滴下添加し、もしくはDMFなどの溶媒中溶液として加える。冷却する場合、氷浴を除

50

去し、混合物を室温で約 0.1 - 2 時間（好ましくは約 40 分）撹拌する。場合によって、チオ硫酸ナトリウムまたは重亜硫酸ナトリウムなどの試薬を水溶液として加えることができ、もしくは反応混合物を溶液に加え、反応混合物を約 5 - 60 分（好ましくは約 30 分）間撹拌する。混合物を水または飽和 NH₄Cl 水溶液（好ましくは DMF 1 mL に対して水 10 mL を使用する）で希釈するか、もしくはこれに加えることができる。標的化合物を濾取するか、もしくは EtOAc または DCM などの有機溶媒を用いて抽出でき、Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

【1132】

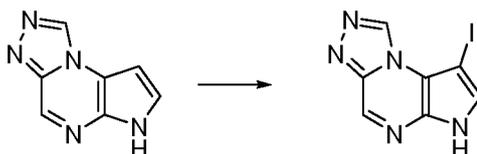
一般的手順 GGG. 1 の説明

調製番号 GGG. 1. 1 : 8 - ヨード - 6H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン

10

【1133】

【化353】



【1134】

6H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン (0.500 g、3.14 mmol、調製番号 BBBB. 1 および NaOH から D を用いて調製した) および DMF (16 mL) の溶液を窒素下約 0 ° に冷却した。混合物を約 5 分間撹拌した。N - ヨードスクシンイミド (0.707 g、3.14 mmol) を加えた。約 40 分後、5 % チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた。冷浴を除去した。約 30 分間撹拌した後、水 (15 mL) を加えた。固体を濾取した。濾過ケーキを水 (2 × 5 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (4 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機物を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を水 (10 mL) 中でスラリーにし、次いで濾過し、水 (2 × 1 mL) で濯いだ。固体を真空中で乾燥して、およそ 4 : 1 比のモノ - からジ - ヨウ素化物を含む茶褐色固体 (0.689 g) を得た。8 - ヨード - 6H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン (0.506 g、57 %) : LC / MS (表 1、方法 n) R_t = 0.39 分 ; MS m / z 286 (M + H)⁺。

20

30

【1135】

一般的手順 HHH : ヘテロサイクルのシアノ化

ヘテロアリアルハライド (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (1 , 4 - ジオキサン、NMP または DMF など、好ましくは DMF) 中溶液に、シアン化カリウム (1 - 4 当量、好ましくは 2.5 当量)、ヨウ化銅 (I) (1 - 4 当量、好ましくは 2.5 当量)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.01 - 0.05 当量、好ましくは 0.01 当量) および 18 - クラウン - 6 (0.01 - 1.0 当量、好ましくは 0.06 - 0.07 当量) を加える。反応物を約 25 - 120 ° (好ましくは約 110 °) で約 0.5 - 10 時間 (好ましくは約 4 時間) 加熱する。反応物を室温に冷却し、有機溶媒の場合によって減圧下に除去する。粗製物を有機溶媒 (EtOAc または DCM など) と水、塩基水溶液 (飽和 NaHCO₃ 水溶液 など) またはブラインとの間で分配できる。層を分離し、水層を場合によって有機溶媒 (EtOAc または DCM など) で洗浄する。合わせた有機抽出物を無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

40

【1136】

一般的手順 HHH の説明

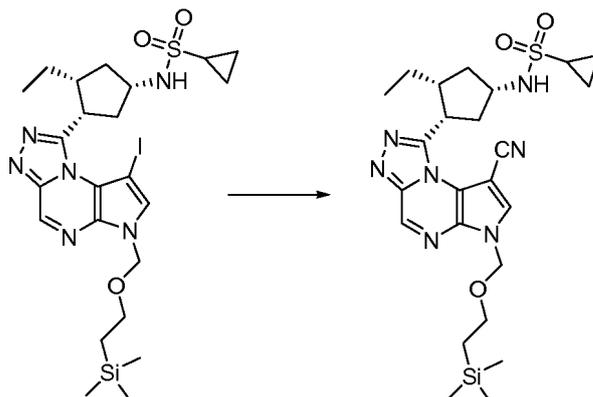
調製番号 HHH. 1* : N - ((1S , 3S , 4R) - 3 - (8 - シアノ - 6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4

50

]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-4-エチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド

【1137】

【化354】



10

【1138】

N-((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (8 - ヨード - 6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (0.1g、0.16mmol、調製番号GGG.1からKKを用いて調製した)のDMF (1.2mL)中溶液に、シアン化カリウム (0.03g、0.40mmol)、ヨウ化銅(I) (0.076g、0.40mmol)、テトラキス(トリフェニル-ホスフィン)パラジウム(0) (0.002g、0.002mmol)および18-クラウン-6 (0.003g、0.01mmol)を加えた。反応混合物を約110 で約4時間攪拌し、周囲温度に冷却した。溶媒を減圧下に除去した。残渣をEtOAc (15mL)と水 (8mL)との間で分配した。水層をEtOAc (15mL)で更に抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、N-((1S, 3S, 4R) - 3 - (8 - シアノ - 6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル) - 4 - エチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (0.069g、82%)を得た：LC/MS (表1、方法b) R_t = 2.50分；MSm/z : 530 (M+H)⁺。

20

30

【1139】

一般的手順III：ケトンのホーナー-ワズワース-エモンズ反応

有機溶媒 (好ましくはTHF)中の塩基 (好ましくはNaH) (1-5当量、好ましくは1.2当量)を仕込んだフラスコに、約0-50 (好ましくは室温)で -ケトホスホネート (1-5当量、好ましくは1.25当量)を加える。水素ガスの発生が止んだ後、ケトン (好ましくは1当量)の有機溶媒 (好ましくはTHF)中溶液を加える。約1-20時間 (好ましくは約4時間)後、反応混合物を有機溶媒 (DCMまたはEtOAcなど、好ましくはEtOAc)と飽和NaHCO₃水溶液などの水相との間で分配する。有機層を分離し、場合によってブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

40

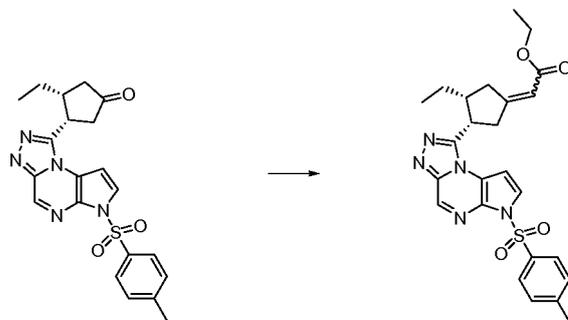
【1140】

一般的手順IIIの説明

調製番号III.1：(E)-エチル2-((3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチリデン)アセテート

【1141】

【化 3 5 5】



10

【1 1 4 2】

NaH (0.034 g、0.85 mmol) の THF (5 mL) 中スラリー液に、室温でエチル 2 - (ジエトキシホスホリル) アセテート (0.177 mL、0.886 mmol) を加えた。約 30 分後、(3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノン (0.300 g、0.708 mmol、調製番号 25) の THF (1 mL) 中溶液を加えた。約 4 時間後、EtOAc (20 mL) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、EtOAc / ヘプタン / DCM (2 : 1 : 1) で溶離するシリカゲル (40 g) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、(E) - エチル 2 - ((3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル) シクロペンチリデン) アセテート (0.260 g、74%) を得た。LC / MS (表 1、方法 a) R_t = 2.54 分; MS m/z : 494 (M + H)⁺。

20

【1 1 4 3】

一般的手順 J J J : カリウムスルホネートの形成

スルホネート (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (好ましくは 1, 4 - ジオキサン) および水中溶液に、カリウムチオシアネート (1 - 3 当量、好ましくは 1 当量) を加える。反応物を約 80 - 100 (好ましくは約 100) で約 5 - 24 時間 (好ましくは約 16 時間) 加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮する。

30

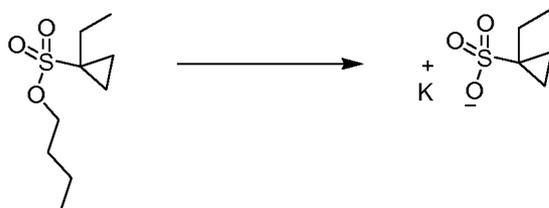
【1 1 4 4】

一般的手順 J J J の説明

調製番号 J J J . 1 : カリウム 1 - エチルシクロプロパン - 1 - スルホネート

【1 1 4 5】

【化 3 5 6】



40

【1 1 4 6】

ブチル 1 - エチルシクロプロパン - 1 - スルホネート (0.46 g、2.23 mmol、調製番号 6 ステップ A およびヨウ化エチルから K K K を用いて調製した) の 1, 4 - ジオキサン (2.79 mL) および水 (2.79 mL) 中溶液に、カリウムチオシアネート (0.12 mL、2.23 mmol) を加えた。反応物を約 100 で約 16 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮して、カリウム 1 - エチルシクロプロパン - 1 - スルホネート (0.42 g、100%) を白色結晶性固体として得た: ¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ 1.70 - 1.58 (m, 2H)、0.89 (t, J = 7.5, 3H)、0.80 (q, J = 3.8, 2H)、0.32 (q, J = 3.8, 2H)。

50

【 1 1 4 7 】

一般的手順 K K K : スルホネートのアルキル化

約 - 7 8 - 0 (好ましくは - 7 8) に冷却したスルホネート (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (好ましくは T H F) 中溶液に、*n* - B u L i、K H M D S または L D A などの有機塩基 (好ましくは *n* - B u L i) (1 - 3 当量、好ましくは 1 当量) およびヨードメタン、ヨードエタンまたはトリフルオロエチルヨードなどのアルキル化試薬 (1 - 5 当量、好ましくは 1 . 2 当量) を加える。反応物を約 - 7 8 - 2 5 (好ましくは - 7 8) で約 1 - 2 4 時間 (好ましくは 2 時間) 撹拌する。場合によって、反応物を周囲温度に加熱し、約 1 - 2 4 時間 (好ましくは 2 時間) 撹拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えることにより、反応混合物をクエンチする。反応混合物を有機溶媒 (D C M または E t O A c など) と水またはブラインとの間で分配する。層を分離し、有機層を場合によって水および / またはブラインで洗浄し、無水 $N a_2 S O_4$ または $M g S O_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

10

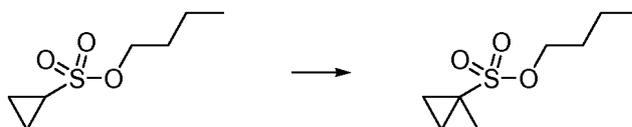
【 1 1 4 8 】

一般的手順 K K K の説明

調製番号 K K K . 1 : ブチル 1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホネート

【 1 1 4 9 】

【 化 3 5 7 】



20

【 1 1 5 0 】

ブチルシクロプロパンスルホネート (1 . 5 g、8 . 4 m m o l、調製番号 6 ステップ A) の T H F (8 m L) 中溶液に、約 - 7 8 で *n* - B u L i (ヘキサン中 1 . 6 M、5 . 2 6 m L、8 . 4 2 m m o l) およびヨードメタン (0 . 6 8 4 m L、1 0 . 9 m m o l) を同時に加えた。得られた混合物を約 - 7 8 で約 2 時間、次いで周囲温度で約 2 時間撹拌した。飽和 $N H_4 C l$ 水溶液 (7 m L) を加えることにより反応物をクエンチし、層を分離した。水層を E t O A c (1 5 m L) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水 $M g S O_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中 5 から 2 5 % E t O A c で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ブチル 1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホネート (0 . 8 g、4 9 %) を無色油として得た。 $^1 H$ N M R (D M S O - d_6) 4 . 1 7 (t, 2 H)、1 . 6 2 (m, 2 H)、1 . 4 3 (s, 3 H)、1 . 3 5 (m, 2 H)、1 . 2 2 (m, 2 H)、0 . 9 4 (m, 2 H)、0 . 8 8 (t, 3 H)。

30

【 1 1 5 1 】

一般的手順 L L L : チオエーテルのスルホンへの酸化

チオエーテル (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (好ましくは D C M) 中溶液に、酸化剤 (m - C P B A、オキソンなど、好ましくは m - C P B A) (1 - 4 当量、好ましくは 2 当量) を加える。反応物を周囲温度で約 0 . 2 5 - 2 4 時間 (好ましくは約 0 . 5 時間) 撹拌する。反応混合物を場合によって濾過し、更に D C M で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮する。反応混合物を場合によって塩基水溶液 (飽和 $N a H C O_3$ 水溶液など) を加えてクエンチし、有機溶媒 (D C M または E t O A c など、好ましくは D C M) の間で分配する。層を分離し、場合によって水および / またはブラインで洗浄し、無水 $N a_2 S O_4$ または $M g S O_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、スルホンを得る。

40

【 1 1 5 2 】

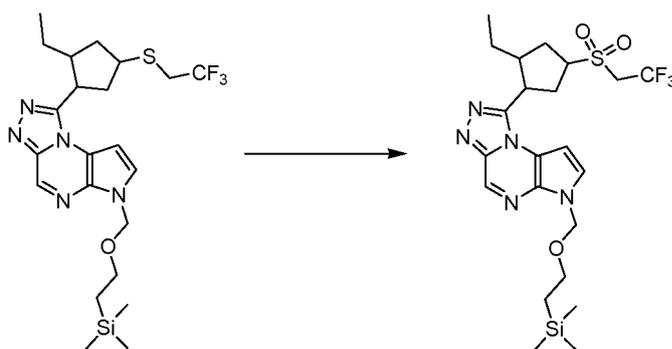
一般的手順 L L L の説明

調製番号 L L L . 1 : 1 - (2 - エチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルスルホニル)シクロペンチル) - 6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン

50

【 1 1 5 3 】

【 化 3 5 8 】



10

【 1 1 5 4 】

1 - (2 - エチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルチオ) シクロペンチル) - 6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 0 0 m m o l 、 調製番号 M M M . 1) の D C M (0 . 6 6 7 m L) 中混合物に、 m - C P B A (0 . 0 9 0 g 、 0 . 4 0 0 m m o l) を加えた。反応物を周囲温度で約 0 . 5 時間攪拌した。飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (5 m L) を加えることにより反応混合物をクエンチした。水溶液部分を D C M (2 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を分離し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を D C M 中 0 - 6 0 % E t O A c の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1 - 2 - エチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルスルホニル) シクロペンチル) - 6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン (0 . 0 9 5 g 、 8 9 % 、 純度 9 3 %) を透明油として得た： L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 2 . 6 3 分； M S m / z : 5 3 2 (M + H) ⁺。

20

【 1 1 5 5 】

一般的手順 M M M : チオールを用いる光延反応

D I A D、D E A D または T M A D などのアゾジカルボキシレート (好ましくは D I A D) (1 - 2 当量、好ましくは 1 . 2 当量) の有機溶媒 (好ましくは T H F) 中溶液に、P P h ₃ または P (n - B u) ₃ などのホスフィン試薬 (好ましくは P (n - B u) ₃) (1 - 2 当量、好ましくは 1 . 2 当量) 、アルコール (好ましくは 1 当量) 、T E A (1 - 2 当量、好ましくは 1 . 2 当量) およびチオール (1 - 1 . 5 当量、好ましくは 1 . 2 当量) を加える。反応物を周囲温度で約 1 - 2 4 時間 (好ましくは 1 6 時間) 攪拌する。反応混合物を場合によって減圧下に濃縮して、残渣を得る。反応混合物または残渣を有機溶媒 (D C M または E t O A c など、好ましくは E t O A c) と水、塩基水溶液 (飽和 N a H C O ₃ 水溶液など) またはブラインとの間で分配する。層を分離し、有機層を場合によって水、塩基水溶液 (飽和 N a H C O ₃ 水溶液など) および / またはブラインで洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ または M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、チオエーテルを得る。

30

40

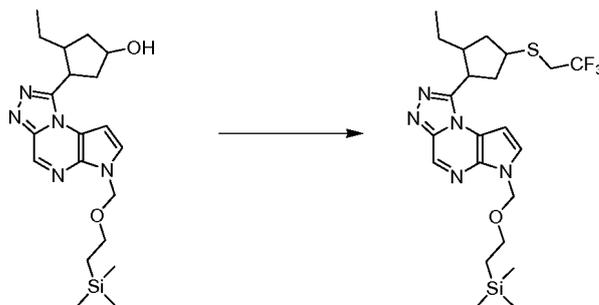
【 1 1 5 6 】

一般的手順 M M M の説明

調製番号 M M M . 1 : 1 - (2 - エチル - 4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルチオ) シクロペンチル) - 6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン

【 1 1 5 7 】

【化359】



10

【1158】

オープン乾燥したフラスコに、DIAD (0.177 mL、0.896 mmol) および THF (3.74 mL) を仕込んだ。反応フラスコを 0 に冷却した後、P(n-Bu)₃ (0.221 mL、0.896 mmol)、3-エチル-4-(6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタノール (0.300 g、0.747 mmol、調製番号20からKKおよびSSを用いて調製した)、TEA (0.125 mL、0.896 mmol) および 2,2,2-トリフルオロエタンチオール (0.080 mL、0.896 mmol) を加えた。反応物を周囲温度で約16時間撹拌した。反応混合物を水 (10 mL) と EtOAc (10 mL) との間で分配した。水層を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製の油を得た。粗製物を DCM 中 0-60% EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1-(2-エチル-4-(2,2,2-トリフルオロエチルチオ)シクロペンチル)-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン (0.165 g、44%) をオレンジ色固体として得た：LC/MS (表1、方法a) R_t = 3.02分；MS m/z : 500 (M+H)⁺。

20

【1159】

一般的手順 NNN : イソシアネートを形成するためのクルチウス転位

カルボン酸 (好ましくは1当量) の t-BuOH またはトルエンなどの有機溶媒 (好ましくは t-BuOH) 中溶液に、DPPA (1-3当量、好ましくは1-1.1当量) および TEA などの有機塩基 (2-4当量、2.2当量) を加える。反応物を約 25-110 (好ましくは t-BuOH の場合約 70 およびトルエンの場合 110) で約 0.5-16時間 (好ましくは約2時間) 撹拌する。反応混合物を周囲温度に冷却し、場合によって減圧下に濃縮して、残渣を得る。反応混合物または残渣を有機溶媒 (DCM または EtOAc など) と水、塩基水溶液 (飽和 NaHCO₃ 水溶液など) またはブラインとの間で場合によって分配する。層を分離し、有機層を無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

30

【1160】

一般的手順 NNN の説明

調製番号 NNN. 1 : N-(3-イソシアネート-4-メチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド

40

【1161】

【化360】



【1162】

50

4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - メチルシクロペンタンカルボン酸 (4.10 g、16.58 mmol、実施例番号 24 ステップ I から Y、K および Z を用いて調製した) および DPPA (3.58 mL、16.58 mmol) の t - BuOH (55 mL) 中溶液に、TEA (5.0 mL、36.5 mmol) を加えた。反応物を約 70 に約 2 時間加熱し、次いで周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮して、粗製の残渣を得た。粗製物を DCM 中 0 - 10% MeOH の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N - (3 - イソシアネート - 4 - メチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (3.25 g、80%) を白色固体として得た：LC/MS (表 1、方法 n) $R_t = 0.49$ 分；MS m/z : 245 (M + H)⁺。

【1163】

一般的手順 000 : イソシアネートの加水分解

イソシアネート (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (好ましくは THF) 中混合物に、塩基または酸水溶液 (NaOH、LiOH または HCl 水溶液など) (10 - 50 当量、好ましくは 20 当量) を加える。反応物を約 30 - 100 で約 5 - 36 時間 (好ましくは約 50 で約 16 時間) 加熱する。反応物を周囲温度に冷却し、反応混合物を有機溶媒 (DCM または EtOAc など) と水、塩基水溶液 (飽和 NaHCO₃ 水溶液など) またはブラインとの間で分配する。層を分離し、有機層を場合によって水および/またはブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

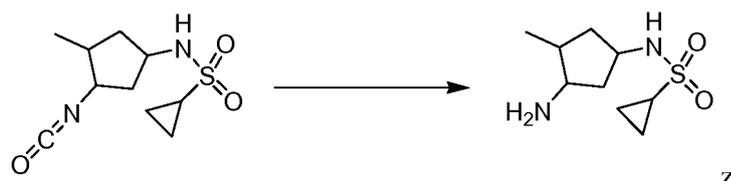
【1164】

一般的手順 000 の説明

調製番号 000.1 : N - (3 - アミノ - 4 - メチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

【1165】

【化 361】



Z

【1166】

N - (3 - イソシアネート - 4 - メチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (1.00 g、4.09 mmol、調製番号 NNN.1) の THF (2.0 mL) 中混合物に、LiOH 水溶液 (4 N、20.5 mL、82 mmol) を加えた。反応物を約 50 に約 16 時間加熱し、周囲温度に冷却し、水 (5 mL) と EtOAc (10 mL) との間で分配した。有機部分を分離し、水溶液部分を DCM (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製の N - (3 - アミノ - 4 - メチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0.66 g、74%) を白色固体として得た：LC/MS (表 1、方法 n) $R_t = 0.020$ 分；MS m/z : 219 (M + H)⁺。

【1167】

一般的手順 PPP : ケトンからのオキシムエーテルの形成

ケトン (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (好ましくは EtOH) 中溶液に、O - アルキルヒドロキシルアミン (1 - 10 当量、好ましくは約 1 当量) を加える。O - アルキルヒドロキシルアミンが塩酸塩の場合、TEA または DIEA などの有機塩基 (好ましくは TEA、1 - 5 当量、好ましくは約 1.5 当量) を加える。反応混合物を周囲温度で約 12 - 24 時間 (好ましくは約 18 時間) 攪拌する。TLC、LC/MS または HPLC によりモニターされた際に反応が完結していない場合、更に O - アルキルヒドロキシルアミン (1 - 10 当量、好ましくは約 1 当量) を加えることができる。反応物を周囲温度で約 1 - 24 時間 (好ましくは約 5 時間) 攪拌する。溶媒を減圧下に除去する。

【1168】

10

20

30

40

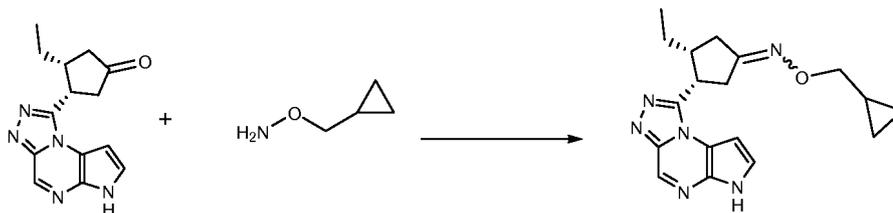
50

一般的手順 P P P の説明

実施例番号 P P P . 1 . 1 : (3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノン - シクロプロピルメチルオキシム

【 1 1 6 9 】

【 化 3 6 2 】



10

【 1 1 7 0 】

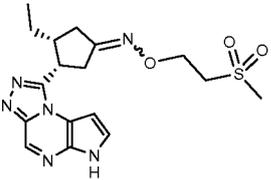
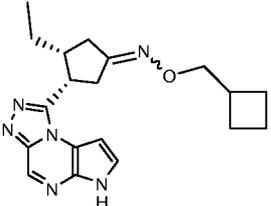
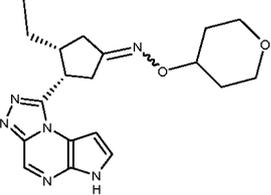
(3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノン (0 . 0 5 g 、 0 . 1 9 m m o l 、 実施例番号 A A . 1 . 5 9) の E t O H (1 m L) 中溶液に、T E A (0 . 0 4 m L 、 0 . 2 8 m m o l) および O - (シクロプロピルメチル) ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0 . 0 2 g 、 0 . 1 9 m m o l 、 H u h u T e c h n o l o g i e s) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 1 8 時間撹拌した。更に O - (シクロプロピルメチル) ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0 . 0 2 g 、 0 . 1 9 m m o l 、 H u h u T e c h n o l o g i e s) を加えた。反応物を周囲温度で約 5 時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。粗製物を D C M 中 1 - 1 0 % M e O H の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノン O - シクロプロピルメチルオキシム (0 . 0 5 1 g 、 8 0 %) を得た：L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 1 . 9 4 分；M S m / z : 3 3 9 (M + H) ⁺。

20

【 1 1 7 1 】

【表 4 6】

表PPP. 1 PPPおよび(3R, 4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタノン(実施例番号AA. 1. 59)を用いて調製した実施例

ヒドロキシルアミン	構造	実施例番号	R _f 分 (表1 方 法)	m/z ES I + (M+H) +
O-(2-(メチルスルホニル)エチル)ヒドロキシルアミン(Huhu Technologies)		PPP. 1. 2	1. 63 (a)	391
O-(シクロブチルメチル)ヒドロキシルアミン(Huhu Technologies)		PPP. 1. 3	2. 15- 2. 12 (a)	353
O-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヒドロキシルアミン(Huhu Technologies)		PPP. 1. 4	1. 72 (a)	369

10

20

【1172】

30

一般的手順QQQ: TFAを用いるt-ブチルエステルのカルボン酸への酸-媒介転化t-ブチルエステル(好ましくは1当量)に、TFA(10-400当量、好ましくは200-250当量)を加える。反応物を約-20-60(好ましくは約25)で約0.5-16時間(好ましくは約1時間)維持する。更に酸不安定性基が存在する場合(例えば、Boc基)、この基は反応中にも開裂する。反応混合物を減圧下に濃縮する。得られた残渣を更には精製せずに使用でき、もしくはDCMまたはEtOAcなどの有機溶媒(好ましくはDCM)に溶解し、NaHCO₃またはNa₂CO₃などの無機塩基水溶液(好ましくは飽和NaHCO₃水溶液)で洗浄する。有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水MgSO₄またはNa₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

40

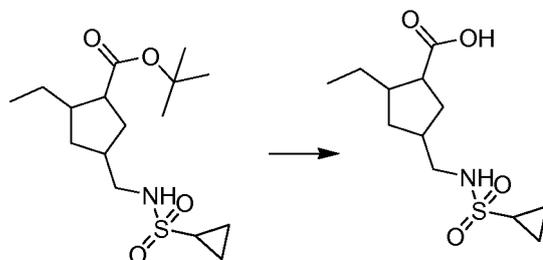
【1173】

一般的手順QQQの説明

調製番号QQQ. 1: 4-(シクロプロパンスルホンアミドメチル)-2-エチルシクロペンタンカルボン酸

【1174】

【化363】



【1175】

10

TFA (4 mL、51.9 mmol) 中の tert - ブチル 4 - (シクロプロパンスルホンアミドメチル) - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート (0.080 g、0.241 mmol、調製番号 21 およびシクロプロピルスルホニルクロリドから K を用いて調製した) を約 25 で約 1 時間攪拌した。有機溶媒を減圧下に除去して、粗製の 4 - (シクロプロパンスルホンアミドメチル) - 2 - エチルシクロペンタンカルボン酸 (0.066 g、100%) を得た：LC / MS (表 1、方法 b) $R_t = 1.81$ 分；MS m / z : 276 (M + H)⁺。

【1176】

一般的手順 RRR : アルキンのアルケンへの還元

水素化触媒 (好ましくはリンドラー触媒) (0.001 から 1 当量、好ましくは 0.01 当量) を仕込んだフラスコに、溶媒 (好ましくは THF) および過剰還元を防ぐための添加物 (ピリジンまたはキノリンなど、好ましくはピリジン) を 5 : 1 から 20 : 1 の比 (好ましくは 10 : 1) で、続いてアルキン (1 当量) を加える。反応混合物を水素で約 5 - 30 分 (好ましくは約 10 分) 間スパージし、水素雰囲気を用いて維持する。約 1 - 40 時間 (好ましくは約 15 時間) 後、反応混合物を濾過し、有機溶媒 (好ましくは Et₂O) で希釈し、飽和 CuSO₄ 水溶液で、続いて水で洗浄する。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

20

【1177】

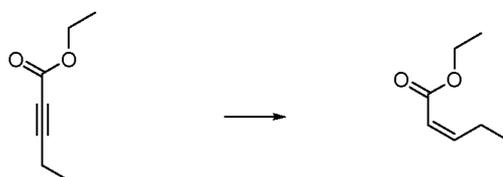
一般的手順 RRR の説明

調製番号 RRR . 1 : (Z) - エチルペンタ - 2 - エノエート

30

【1178】

【化364】



【1179】

リンドラー触媒 (0.844 g、0.396 mmol) の THF (100 mL) およびピリジン (10.00 mL) 中スラリー液に、エチルペンタ - 2 - イノエート (5.22 mL、39.6 mmol) を加えた。反応混合物を水素で約 10 分間パージし、風船を用いて水素雰囲気を用いて維持した。約 15 時間後、反応混合物をセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、Et₂O (30 mL) で希釈し、飽和 CuSO₄ 水溶液 (40 mL) で、続いて水 (40 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、粗製の (Z) - エチルペンタ - 2 - エノエート (5 g、98%) を得た。¹H NMR (DMSO - d₆) 1.05 (t, 3H)、1.28 (t, 3H)、2.65 (m, 2H)、4.18 (q, 2H)、5.72 (m, 1H)、6.21 (m, 1H)。

40

【1180】

一般的手順 SSS : ピロリジンを形成するための 1, 3 - 双極子付加環化反応

50

1, 3 - 双極子前駆体 (0.5 - 3 当量、好ましくは 1 当量) および親双極子 (0.5 - 3 当量、好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (好ましくは DCM) 中溶液に、約 0 - 45 (好ましくは室温) で酸 (好ましくは TFA) (0.001 - 1 当量、好ましくは 0.01 当量) を加える。約 1 - 60 時間 (好ましくは約 48 時間) 後、混合物を真空中で濃縮して、粗製の付加環化物を得る。

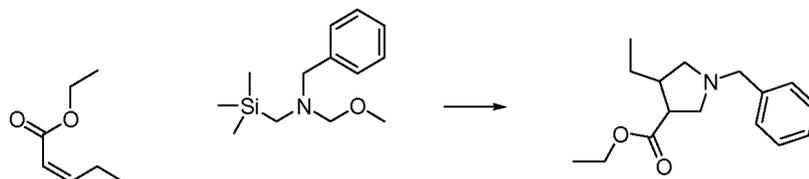
【1181】

一般的手順 SSS の説明

調製番号 SSS. 1 : cis - エチル 1 - ベンジル - 4 - エチルピロリジン - 3 - カルボキシレート

【1182】

【化365】



【1183】

N - ベンジル - 1 - メトキシ - N - ((トリメチルシリル) メチル) メタンアミン (9.98 mL、39.0 mmol) および (Z) - エチルペンタ - 2 - エノエート (5 g、39.0 mmol、調製番号 RRR. 1) の DCM (50 mL) 中溶液に、室温で TFA (0.030 mL、0.390 mmol) を加えた。約 2 日後、反応混合物を真空中で濃縮して、粗製の cis - エチル 1 - ベンジル - 4 - エチルピロリジン - 3 - カルボキシレート (9.8 g、96%) を油として得た。LC / MS (表 1、方法 a) $R_t = 0.51$ 分; MS m/z : 262 (M + H)⁺。

【1184】

一般的手順 TTT : アジドのアミンへの水素化

EtOH、MeOH、EtOAc または THF (好ましくは EtOH) 中のアジド (好ましくは 1 当量) に、炭素担持 20 重量% 水酸化パラジウムまたは炭素担持 10 重量% パラジウムなどの触媒 (好ましくは炭素担持水酸化パラジウム、0.05 - 0.5 当量、好ましくは 0.15 当量) を加え、混合物を水素の大気圧下周囲温度で 1 - 24 時間、好ましくは約 2 時間攪拌する。触媒をセライト (登録商標) のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、所望の生成物を得る。

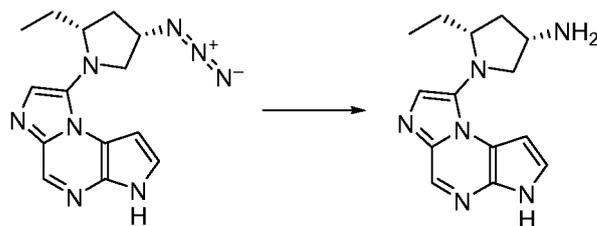
【1185】

一般的手順 TTT の説明

調製番号 TTT. 1 : (3S, 5R) - 5 - エチル - 1 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) ピロリジン - 3 - アミン

【1186】

【化366】



【1187】

8 - ((2R, 4S) - 4 - アジド - 2 - エチルピロリジン - 1 - イル) - 3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン (0.136 g、0.459 mmol、実施例番号 3 ステップ E および tert - ブチルプロモアセテートから S、HCl を用いての E、(2R, 4S) - 4 - アジド - 2 - メチルピロリジン ((2R, 4S) - tert - ブチル 4 - アジド - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレートから Rosen

10

20

30

40

50

、T. ; Chu, D. T. W. ; Lico, I. M. ; Fernandes, P. B. ; Marsh, K. ; Shen, L. ; Cepa, V. G. ; Pernet, A. G. , J. Med. Chem. 1988年、31巻、1598 - 1611頁に詳述した通りに、次いでHClを用いてのEを用いて調製した)を用いてのH、OO、NaOHを用いてのDを用いて調製した)のEtOH(15mL)中溶液に、炭素担持20%水酸化パラジウム(0.05g、0.071mmol)を加え、反応混合物を水素の大気圧下2時間撹拌した。触媒をセライト(登録商標)のパッドを通して濾別し、溶媒を減圧下に除去して、(3S, 5R) - 5 - エチル - 1 - (3H - イミダゾ[1, 2 - a]ピロロ[2, 3 - e]ピラジン - 8 - イル)ピロリジン - 3 - アミン(0.11g、89%)を灰白色非晶性固体として得た。LC/MS(表1、方法a) $R_t = 1.00$ 分; MS m/z 271 (M + H)⁺。

【1188】

一般的手順UUU: アリールまたはヘテロアリールハライドとボロン酸またはボロン酸エステルとの反応、続いてトシル脱保護

アリールハライド(好ましくは1当量)、ボロン酸またはボロン酸エステル(1 - 1.75当量、好ましくは1.1当量)および無機塩基(例えば、フッ化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウム、好ましくは炭酸セシウム(2 - 16当量、好ましくは2.5当量)の溶媒(例えば、THF、DME、DMF、1, 4 - ジオキサン、DME/水、1, 4 - ジオキサン/水、トルエン/EtOH/水、1, 4 - ジオキサン/EtOH/水、水; 好ましくは1, 4 - ジオキサン/EtOH/水)中混合物に、パラジウム触媒(例えば、トリス(ベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(アセテート)トリフェニルホスフィンパラジウム(II)、ポリマー担持FibreCat(商標)1032、(1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)とDCMとの錯体またはジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II); 好ましくはジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.01 - 0.20当量、好ましくは0.1当量))を加える。反応混合物を約40 - 120 (好ましくは約60)で約1 - 24時間(好ましくは約6時間)熱的に、もしくは約100 - 200 (好ましくは約120)で約5 - 60分(好ましくは約20分)間マイクロ波(好ましくは5分の傾斜時間、300ワットの最大パワー、250psiの最大圧)中で加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、以下の方法の1つを用いて処理する。方法1. 反応物が水を含む場合、反応混合物を有機溶媒(DCMまたはEtOAcなど)で希釈できる。層を分離し、有機溶液を場合によって水および/またはブラインで洗浄し、無水MgSO₄またはNa₂SO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、中間体を得る。方法2. 反応混合物を減圧下に濃縮し、場合によって上記した1つまたはそれ以上の精製方法を用いて精製して、中間体を得る。中間体に、有機溶媒(1, 4 - ジオキサン、MeOHまたはTHF/MeOHなど、好ましくは1, 4 - ジオキサン)および塩基水溶液(Na₂CO₃水溶液またはNaOH水溶液など、1 - 30当量、NaOH水溶液の場合好ましくは2 - 3当量、Na₂CO₃水溶液の場合好ましくは15 - 20当量)を加える。混合物を約25 - 100 (好ましくは約60)で約1 - 72時間(好ましくは約1 - 16時間)熱的に、もしくは約80 - 200 (好ましくは約100)で約10 - 60分(好ましくは約15分)間マイクロ波(好ましくは5分の傾斜時間、300ワットの最大パワー、250psiの最大圧)中で撹拌する。TLC、LC/MSまたはHPLCによりモニターされた際に反応が完結していない場合、更に塩基水溶液(Na₂CO₃水溶液など、10 - 20当量、好ましくは10当量またはNaOH水溶液、1 - 5当量、好ましくは1 - 2当量)および/または共溶媒(EtOHなど)を加える。反応を約25 - 100 (好ましくは約60)で約0.25 - 3時間(好ましくは約1 - 2時間)熱的に、もしくは約80 - 100 (好ましくは約100)で約10 - 60分(好ましくは約15分)間マイクロ波中で続ける。更に塩基に不安定な基が存在する何れの場合においても(例えば、エステルまたはシアノ基)、この基も加水分解できる。反応物を以下の方法の1つを用いて処理する。

10

20

30

40

50

方法 1 . 有機溶媒を場合によって減圧下に除去し、適切な酸水溶液 (H C l 水溶液など) を加えて水溶液を中和する。適切な有機溶媒 (E t O A c または D C M など) および水を加え、層を分離し、有機溶液を無水 $N a_2 S O_4$ または $M g S O_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、標的化合物を得る。方法 2 . 有機溶媒を場合によって減圧下に除去し、適切な有機溶媒 (E t O A c または D C M など) および水を加え、層を分離し、有機溶液を無水 $N a_2 S O_4$ または $M g S O_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、標的化合物を得る。方法 3 . 反応混合物を減圧下に濃縮し、引き続く方法の 1 つにより直接精製して、標的化合物を得る。

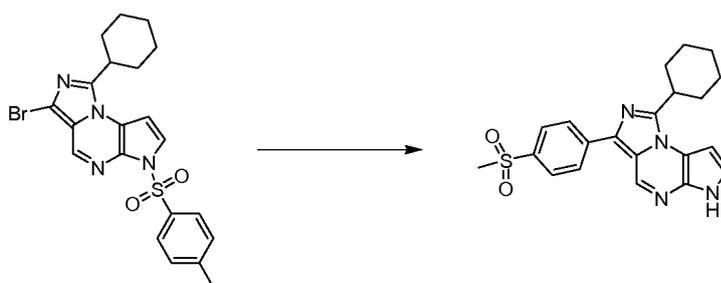
【 1 1 8 9 】

一般的手順 U U U の説明

実施例番号 U U U . 1 : 1 - シクロヘキシル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン

【 1 1 9 0 】

【 化 3 6 7 】



【 1 1 9 1 】

マイクロ波バイアルに、3 - ブロモ - 1 - シクロヘキシル - 6 - トシル - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン (0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 1 m m o l 、 調製番号 M M . 1) 、 4 - (メチルスルホニル) フェニルボロン酸 (0 . 0 2 3 g 、 0 . 1 2 m m o l 、 A c r o s) 、 炭酸セシウム (0 . 0 8 6 g 、 0 . 2 6 m m o l) 、 ジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) (0 . 0 0 6 6 g 、 0 . 0 0 0 0 9 4 m m o l) および 1 , 4 - ジオキサン (0 . 4 2 m L) 、 E t O H (0 . 4 2 m L) ならびに水 (0 . 2 1 m L) を仕込んだ。バイアルを密栓し、混合物をマイクロ波中約 1 2 0 に約 2 0 分 (5 分傾斜時間、 3 0 0 ワットの最大パワー、 2 5 0 p s i の最大圧) 間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮して固体を得、これを 1 , 4 - ジオキサン (1 . 0 m L) に溶解し、マイクロ波バイアルに移した。2 N $N a O H$ 水溶液 (0 . 1 1 m L 、 0 . 2 1 m m o l) を加え、バイアルを密栓した。溶液を約 1 0 0 で約 1 5 分間マイクロ波 (3 0 0 W の最大パワー、 2 5 0 p s i の最大圧、 5 分傾斜時間) 中で加熱した。D C M (1 0 m L) および飽和 $N H_4 C l$ 水溶液 (5 m L) を反応溶液に加えた。層を分離し、水溶液を更に D C M (5 m L) で抽出した。合わせた抽出物を無水 $M g S O_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、薄茶褐色固体を得た。D C M (1 m L) を加えると、黄色沈殿物が生成し、これを真空濾過により集め、プフナー漏斗上で終夜乾燥して、1 - シクロヘキシル - 3 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン (0 . 0 1 7 g 、 4 1 %) を得た : L C / M S (表 1 、 方法 a) $R_t = 2 . 3 9$ 分 ; M S m / z : 3 9 5 (M + H) $^+$ 。

【 1 1 9 2 】

10

20

30

40

【表 47】

表UUU. 1 3-ブromo-1-シクロヘキシル-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]

ピラジン (調製番号MM. 1) から一般的手順UUUを用いて調製した実施列

ボロン酸またはボロン酸エステル	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
N-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンスルホンアミド		UUU. 1. 1	2. 25 (a)	410

10

【1193】

一般的手順VVV: アリールまたはヘテロアリールハライドとボロン酸またはボロン酸エステルとの反応

アリールハライド (好ましくは1当量)、ボロン酸またはボロン酸エステル (1 - 1.75当量、好ましくは1.1当量) および無機塩基 (例えば、フッ化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸セシウム、好ましくは炭酸セシウム) (1.1 - 16当量、好ましくは2当量) の溶媒 (例えば、THF、DME、DMF、1,4-ジオキサン、DME/水、1,4-ジオキサン/水、トルエン/EtOH/水、1,4-ジオキサン/EtOH/水または水; 好ましくは1,4-ジオキサン) 中混合物に、パラジウム触媒 (例えば、トリス(ベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(アセテート)トリフェニルホスフィンパラジウム(II)、ポリマー担持 Fibre Cat (商標) 1032、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)とDCMとの錯体またはジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II); 好ましくはトリス(ベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、0.01 - 0.20当量、好ましくは0.1当量) を加え、リガンド (例えば、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ-t-ブチルホスファン; 好ましくはトリシクロヘキシルホスフィン (0.01 - 1.0当量、好ましくは0.16当量)) を場合によって加える。反応混合物を約40 - 120 (好ましくは約85) で約1 - 24時間 (好ましくは約2時間) 熱的に、もしくは約100 - 200 (好ましくは約120) で約5 - 60分 (好ましくは約20分) 間マイクロ波 (好ましくは5分の傾斜時間、300ワットの最大パワー、250psiの最大圧) 中で加熱する。反応混合物を周囲温度に冷却し、以下の方法の1つを用いて処理する。方法1. 水を含む反応の場合、反応混合物を有機溶媒 (DCMまたはEtOAcなど) で希釈できる。層を分離し、有機溶液を場合によって水および/またはブラインで洗浄し、無水MgSO₄またはNa₂SO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、所望の化合物を得る。方法2. 反応混合物を減圧下に濃縮し、場合によって上記した1つまたはそれ以上の精製方法を用いて精製して、所望の化合物を得る。方法3. 触媒を濾別し、濾液を減圧下に濃縮する。

20

30

40

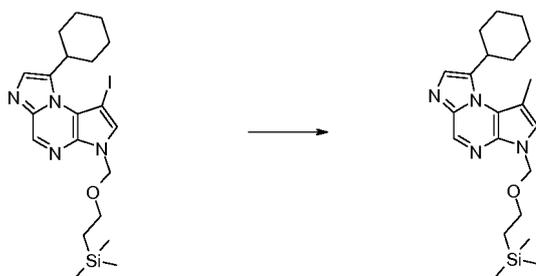
【1194】

一般的手順VVVの説明

調製番号VVV. 1: 8-シクロヘキシル-1-メチル-3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

【1195】

【化368】



【1196】

10

8 - シクロヘキシル - 1 - ヨード - 3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 0 1 m m o l 、 8 - シクロヘキシル - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン [W O 2 0 0 9 1 5 2 1 3 3 A 1] を用いての G G G 、 K K を用いて調製した) の 1 , 4 - ジオキサン (1 m L) 中溶液に、炭酸セシウム (0 . 1 3 1 g 、 0 . 4 0 3 m m o l) 、 トリシクロヘキシルホスフィン (トルエン中 2 0 重量 % 溶液、 0 . 0 4 5 g 、 0 . 0 3 2 m m o l) 、 $Pd_2 (dba)_3$ (0 . 0 1 8 g 、 0 . 0 2 0 m m o l) およびトリメチルボレート (0 . 0 3 3 g 、 0 . 2 6 2 m m o l) を加えた。混合物を脱気し、約 8 5 ° で約 2 時間加熱する。触媒を濾別した。濾液を濃縮し、R P - H P L C (表 1 、 方法 s) により精製して、8 - シクロヘキシル - 1 - メチル - 3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン (0 . 0 3 2 g 、 4 1 %) を透明油として得た：L C / M S (表 1 、 方法 b) $R_t = 3 . 4 1$ 分；M S m / z : 3 8 5 (M + H) ⁺。

20

【1197】

一般的手順 WWW : カルバメートの形成

有機溶媒 (T H F または 1 , 4 - ジオキサンなど、好ましくは 1 , 4 - ジオキサン) 中のアミン (2 - 1 0 当量、好ましくは 5 当量) および D M A P (0 - 5 当量、好ましくは 2 当量) に、約 - 2 0 ° から 8 0 ° (好ましくは約 4 0 °) でカルボネートもしくはカルボネート (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (T H F または 1 , 4 ジオキサンなど、好ましくは 1 , 4 - ジオキサン) 中溶液を加える。約 1 - 1 6 時間 (好ましくは約 2 時間) 後、反応混合物を減圧下に濃縮するか、または場合によって有機溶媒 (E t ₂ O 、 E t O A c または D C M など、好ましくは E t O A c) で希釈し、水および塩基水溶液 (飽和 N a ₂ C O ₃ または N a H C O ₃ 水溶液など) ならびにブラインで洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ または M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

30

【1198】

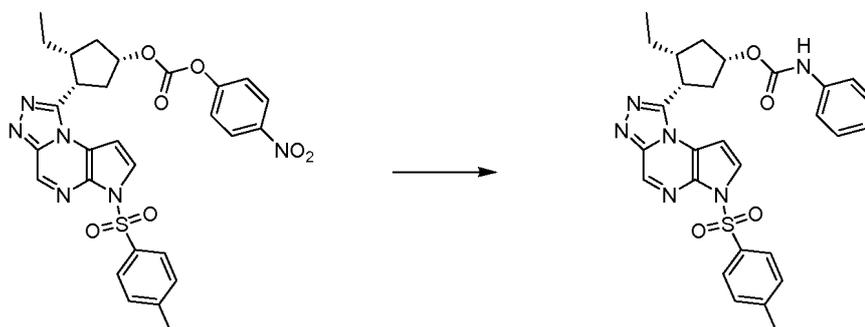
一般的手順 WWW の説明

調製番号 WWW . 1 : (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルフェニルカルバメート

40

【1199】

【化369】



50

【1200】

1, 4 - ジオキサン (1 mL) 中のアニリン (0 . 0 6 3 g、0 . 6 7 7 mmol) および DMA P (0 . 0 3 3 g、0 . 2 7 1 mmol) に、約 40 ° で (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル 4 - ニトロフェニルカルボネート (0 . 0 8 0 g、0 . 1 3 5 mmol、実施例番号 4 2 ステップ N から調製した) の 1, 4 - ジオキサン (1 mL) 中溶液を加えた。約 2 時間後、溶媒を除去し、残渣を DCM 中 0 - 4 0 % EtOAc で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー (1 2 g) により精製して、(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルフェニルカルバメート (0 . 0 4 6 8 g、6 3 %) を得た：LC / MS (表 1、方法 b) $R_t = 2 . 5 8$ 分；MS m / z : 5 4 5 (M + H) ⁺。

10

【1201】

一般的手順 XXX : 保護基の脱離を伴う尿素形成

アミンまたはアミン塩 (1 - 3 当量、好ましくは 1 - 2 当量) の DCM、THF または DMF などの有機溶媒 (好ましくは THF) 中溶液またはスラリー液に、約 2 0 - 8 0 ° (好ましくは約 2 0 °) で場合によって TEA、DIEA、ピリジンなどの有機塩基 (好ましくは DIEA) (1 - 1 0 当量、好ましくは 1 - 5 当量) を、続いて CDI (1 - 5 当量、好ましくは 1 当量) を加える。約 0 . 5 - 2 4 時間 (好ましくは約 1 - 3 時間) 後、2 級アミンまたはアミン塩 (1 - 1 0 当量、好ましくは 1 - 3 当量) を、無溶媒でもしくは DCM、THF または DMF などの有機溶媒 (好ましくは THF) 中の溶液またはスラリー液として加える。反応物を約 2 0 - 8 0 ° で約 2 - 2 4 時間 (好ましくは約 1 6 時間) 保持する。反応が完結していない場合、反応物を約 4 0 - 8 0 ° (好ましくは 5 5 °) で加熱できる。加えて、更にアミンまたはアミン塩 (1 - 5 0 当量、好ましくは 2 0 当量) および / または DMA P (1 - 1 0 当量、好ましくは 1 当量) を加えることができる。反応物を約 2 0 - 8 0 ° で約 2 4 - 9 6 時間 (好ましくは 7 2 時間) 保持する。TLC、LC / MS または HPLC により反応が完結していない場合に、これを繰り返すことができる。反応混合物を周囲温度に冷却する。反応混合物を場合によって有機溶媒 (EtOAc または DCM など) と塩基水溶液 (飽和 NaHCO₃ 水溶液または飽和 Na₂CO₃ 水溶液など、好ましくは飽和 NaHCO₃ 水溶液) との間で分配する。代替として、反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を上記の通りに分配する。何れの場合においても、次いで水層を場合によって EtOAc または DCM などの更なる有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、真空中で濃縮するか、もしくは無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。場合によって、反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣を直接精製する。

20

30

【1202】

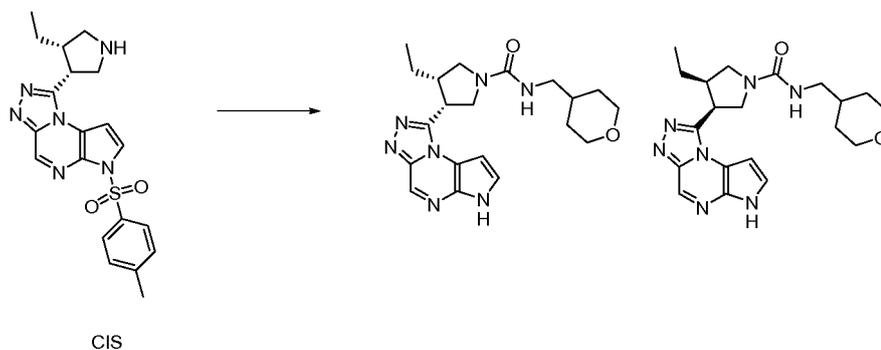
一般的手順 XXX の説明

調製番号 XXX . 1 : (cis) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド

40

【1203】

【化 370】



10

【1204】

1 - ((c i s) - 4 - エチルピロリジン - 3 - イル) - 6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン ・ 塩酸塩 (0 . 0 7 5 g 、 0 . 1 6 8 m m o l 、 実施例番号 3 6 、 ステップ F) の T H F (1 . 0 0 m L) 中溶液に、 D I E A (0 . 1 5 0 m L 、 0 . 8 6 1 m m o l) および C D I (0 . 0 2 7 g 、 0 . 1 6 8 m m o l) を加えた。約 1 時間後、 4 - アミノメチルテトラヒドロピラン (0 . 0 2 0 g 、 0 . 1 7 m m o l 、 A c r o s) を加え、反応混合物を周囲温度で約 1 6 時間攪拌した。反応混合物を約 5 5 で約 2 4 時間加熱した。D M A P (0 . 0 2 1 g 、 0 . 1 6 8 m m o l) を加え、約 5 5 で約 4 8 時間攪拌を続けた。4 - アミノメチルテトラヒドロピラン (0 . 4 0 0 g 、 3 . 4 7 m m o l 、 A c r o s) を加え、約 5 5 で約 2 4 時間攪拌を続けた。溶媒を減圧下に除去した。粗製物を R P - H P L C (表 1 、 方法 m) により精製して、 (c i s) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (0 . 0 0 7 g 、 1 0 %) を生成物として得た： L C / M S (表 1 、 方法 a) $R_t = 1.32$ 分； M S m / z : 398 (M + H) ⁺。

20

【1205】

【表 48】

表XXX. 1 保護基除去 (実施例番号36、ステップFから調製した) を用い一般的手順XXXを用いての尿素形成

30

出発物アミン	生成物	実施例番号	R_t 分 (表1、方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
シクロプロピルメタンアミン		XXX. 1	1.62 (a)	354

40

【1206】

一般的手順YYY：マイケル付加

求核試薬 (アミンまたはアルコールなど、好ましくは1当量) およびマイケル受容体 (0.5 - 30当量、好ましくは2 - 5当量) の場合によって有機溶媒 (DMF、EtOH

50

またはMeCNなど、好ましくはDMF)中混合物に、有機塩基(TEA、DIEAまたはDBUなど、好ましくはDBU、1-5当量、好ましくは1-2当量)を加える。反応混合物を約20-120(好ましくは約80)で約2-60時間(好ましくは約12-16時間)加熱する。場合によって、更にマイケル受容体(0.5-30当量、好ましくは2-5当量)を加え、続いて場合によって有機塩基(TEA、DIEAまたはDBUなど、好ましくはDBU、1-5当量、好ましくは1-2当量)を加え、反応混合物を約20-120(好ましくは約80)で約2-60時間(好ましくは約2-5時間)加熱する。TLC、LC/MSまたはHPLCによりモニターされた際に反応が完結していない場合、反応混合物を上記した条件に再度供する。次いで反応混合物を周囲温度に冷却する。場合によって、DCMを加え、懸濁液を濾過する。反応混合物または場合による濾液を減圧下に濃縮する。

10

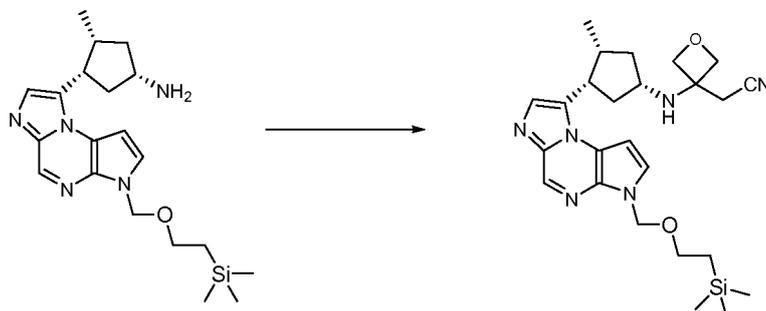
【1207】

一般的手順YYYの説明

調製番号YYY.1:2-(3-((1S,3S,4R)-3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンチルアミノ)オキサタン-3-イル)アセトニトリル

【1208】

【化371】



20

【1209】

(1S,3R,4S)-3-メチル-4-(3-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンタミン(0.605g、1.569mmol、調製番号33からFFF FF、調製番号E.1.1を用いてのGGGGG、PFPAを用いてのKKKK、NaOHを用いてのD、KK、Yを用いて調製した)のDMF(6mL)中溶液に、2-(オキサタン-3-イリデン)アセトニトリル(0.298g、3.14mmol、J. Med. Chem. 2010年、53巻(8号)、3227頁)を加え、反応混合物を約80で約15時間加熱した。2-(オキサタン-3-イリデン)アセトニトリル(0.149g、1.569mmol)を加え、反応混合物を約80で約3.5時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮し、残渣をDCM中0%から10%MeOHで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。ヘプタン中50%から100%EtOAc、続いてDCM中10%MeOHで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより2回目の精製をして、2-(3-((1S,3S,4R)-3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンチルアミノ)オキサタン-3-イル)アセトニトリル(0.262g、33%)を粘稠性茶褐色固体として得た:LC/MS(表1、方法n)R_t=0.75分;MSm/z481(M+H)⁺。

30

40

【1210】

一般的手順ZZZ:カルボニル含有化合物へのグリニャールまたはアルキルリチウム付加

カルボニル含有化合物(好ましくは1当量)の有機溶媒(THF、1,4-ジオキサン、Et₂Oなど、好ましくはTHF)中溶液を約-78-50(好ましくは約0)に冷却し、続いて場合によって有機溶媒(THFまたはEt₂Oなど、好ましくはTHF

50

）中の塩化リチウムなどの賦形剤（1 - 10当量、好ましくは4当量）を加える。反応溶液に、グリニヤール試薬またはアルキルリチウムの有機溶媒（THFまたはEt₂Oなど、好ましくはEt₂O）中溶液を加え、得られた混合物を約 - 78 - 50 で約15分 - 2時間（好ましくは約0 で約20分間）撈拌し、次いで場合によって周囲温度に加温し、約2 - 16時間（好ましくは約4時間）撈拌する。反応が完結していなかった場合、グリニヤール試薬またはアルキルリチウムの有機溶媒（THFまたはEt₂Oなど、好ましくはEt₂O）中溶液を更にまたはその一部を加えて、反応を完結させる。次いで反応混合物を場合によって約 - 78 - 0 （好ましくは約 - 78 ）に冷却し、飽和NH₄Cl水溶液を加えてクエンチする。混合物を場合によって約5 - 30分（好ましくは約5分）撈拌し、続いて有機溶媒（EtOAcまたはDCMなど）を加える。層を分離し、有機溶液を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

10

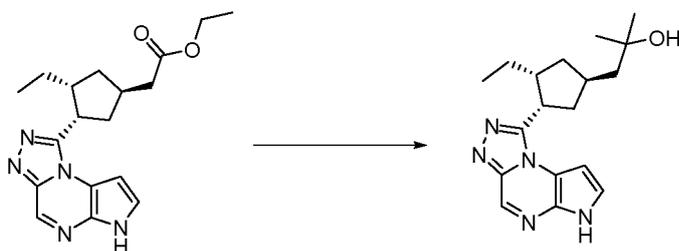
【1211】

一般的手順ZZZの説明

実施例番号ZZZ. 1 : 1 - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール

【1212】

【化372】



20

【1213】

エチル 2 - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) アセテート (0 . 166 g 、 0 . 486 mmol 、 実施例番号 38 、 ステップ H) の THF (4 mL) 中溶液に、約 0 で THF 中塩化リチウム (0 . 5 M 、 3 . 9 mL) を、続いて Et₂O 中メチルマグネシウムプロミド (3 . 0 M 、 0 . 65 mL) を加えた。約 20 分後、反応混合物を室温に加温した。約 4 時間後、反応混合物を約 - 78 に冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (約 5 mL) を加えた。約 5 分後、反応混合物を室温に加温し、EtOAc (約 10 mL) を加えた。層を分離し、有機溶液を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を EtOAc / MeOH で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1 - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (0 . 118 g 、 74 %) を発泡体として得た : LC / MS (表 1 、 方法 a) R_t = 1 . 64 分 ; MS m / z 328 (M + H)⁺。

30

【1214】

40

【表 49】

表 Z Z Z. 1 一般の手順 Z Z Z を用いメチルマグネシウムブロミドを用いて調製した実施例

エステル	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) ⁺
エチル 2 - ((1 S , 3 R , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) ア セテート (調製番号 B B B B . 1 * から、 W . 1 を用いて、調製番号 B B B B . 1、 A A、表 2、方法 3 から調製した)		Z Z Z . 1 . 1 *	1 . 6 3 (a)	3 2 8
エチル 2 - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペン チル) アセテート (実施例番号 B B B B . 1 . 1 *)		Z Z Z . 1 . 2 *	2 . 3 3 (a)	3 9 5

10

20

【 1 2 1 5 】

一般の手順 A A A A : D B U を用いるスルホンアミドの脱保護

有機溶媒 (1 , 4 - ジオキサン、M e O H または T H F / M e O H、M e C N など、好ましくは M e C N) 中のスルホンアミド、例えばスネホニル - 保護化ピロール、(好ましくは 1 当量) を含むフラスコに、D B U (1 - 3 0 当量、好ましくは 5 - 6 当量) を加える。混合物を約 2 0 - 1 0 0 (好ましくは約室温) で約 1 - 7 2 時間 (好ましくは約 2 4 時間) 攪拌する。T L C、L C / M S または H P L C によりモニターされた際に反応が完結していない場合、反応物を約 3 0 - 1 0 0 (好ましくは約 4 5) で約 1 - 4 8 時間 (好ましくは約 1 2 - 2 4 時間) 加熱する。T L C、L C / M S または H P L C によりモニターされた際に反応が完結していない場合、更に D B U (1 - 2 0 当量、好ましくは 1 当量) を加える。T L C、L C / M S または H P L C により反応が完結していない場合に、これを繰り返すことができる。反応物を室温に冷却し、以下の方法の 1 つを用いて処理する。方法 1 . 有機溶媒を場合によって減圧下に除去し、適切な有機溶媒 (E t O A c または D C M など) および水またはブラインを加え、層を分離し、有機溶液を無水 N a₂ S O₄ または M g S O₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、標的化合物を得た。方法 2 . 反応混合物を減圧下に濃縮し、引き続く方法の 1 つにより直接精製する。

30

【 1 2 1 6 】

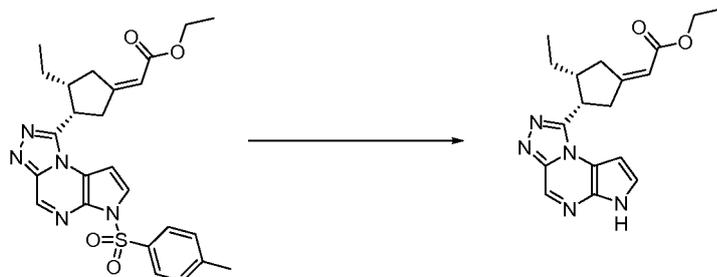
一般の手順 A A A A の説明

調製番号 A A A A . 1 : (E / Z) - エチル 2 - ((3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチリデン) アセテート

40

【 1 2 1 7 】

【化373】



【1218】

10

(E/Z) - エチル 2 - ((3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチリデン)アセテート (2.00 g, 4.05 mmol, 調製番号 III. 1) の MeCN (20 mL) 中溶液に、DBU (3.70 mL, 24.51 mmol) を加えた。反応混合物を室温で約 16 時間撹拌した。反応混合物を約 45 °C で約 24 時間加熱した。DBU (1.00 mL, 6.63 mmol) を加え、約 45 °C で約 24 時間加熱を続けた。更に DBU (1.00 mL, 6.63 mmol) を加え、約 45 °C で約 24 時間加熱を続けた。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。粗製物を DCM 中 0 - 10% MeOH の勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(E/Z) - エチル 2 - ((3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチリデン)アセテート (0.70 g, 51%) を茶褐色発泡体として得た：LC/MS (表 1、方法 b) $R_t = 1.90 - 1.95$ 分；MS $m/z : 340 (M+H)^+$ 。

20

【1219】

一般的手順 BBBB : TBAF を用いるスルホンアミドの脱保護

スルホンアミド (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (好ましくは THF) 中溶液に、約 30 から 65 °C (好ましくは 0 °C) で TBAF (1 - 10 当量、好ましくは 3 当量) を加える。更に TBAF (1 - 10 当量、好ましくは 3 当量) を加えて、反応を完結に推進することができる。反応が許容レベルにまで進行した時点で、反応混合物を有機溶媒 (DCM または EtOAc など、好ましくは EtOAc) と水相 (水またはブラインなど) との間で分配する。有機層を分離し、場合によってブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、および/または濾過した後、減圧下に濃縮する。

30

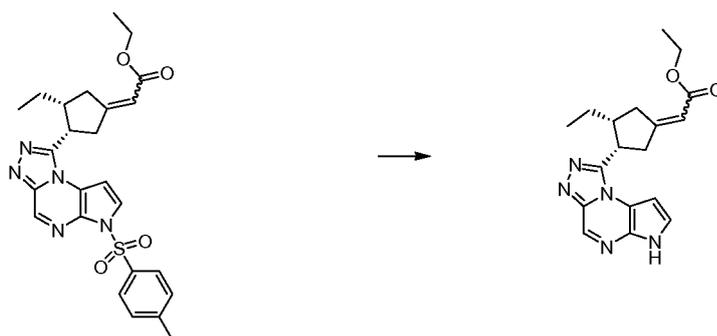
【1220】

一般的手順 BBBB の説明

調製番号 BBBB. 1* : エチル 2 - ((3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチリデン)アセテート

【1221】

【化374】



40

【1222】

エチル 2 - ((3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3

50

- e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチリデン) アセテート (1 . 9 g 、 3 . 8 5 m m o l 、 調製番号 I I I . 1) の T H F (3 0 m L) 中溶液に、約 0 で T B A F の溶液 (1 1 . 5 5 m L 、 1 1 . 5 5 m m o l 、 T H F 中 1 M) を加えた。約 3 0 分後、更に T B A F (7 . 7 0 m L 、 7 . 7 0 m m o l 、 T H F 中 1 M) を加えた。約 1 時間後、E t O A c およびブラインを反応混合物に加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、E t O A c で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、立体異性体の混合物としてエチル 2 - ((3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチリデン) アセテート (1 . 3 g 、 1 0 0 %) を得た。L C / M S (表 1 、 方法 a) $R_t = 1 . 8 6$ および $1 . 9 0$ 分 ; M S m / z : 3 4 0 (M + H) +

10

【 1 2 2 3 】

【 表 5 0 】

表BBBB. 1 一般的手順BBBBを用いて調製した実施例

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R_t 分 (表1、方法)	m/z E S I + (M +H) +
エチル 2 - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 3 - (トリフルオロメチル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) アセテート (調製番号 3 2 調製番号 3 1 HATU、および DIEA を用いての H、ならびに OO を用いて調製した)		BBBB. 1. 1	2. 62 (a)	409
N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (調製番号 3 0 および 調製番号 Z . 1 を用いての H、ならびに OO を用いて調製した)		BBBB. 1. X	2. 04 (a)	456

20

30

【 1 2 2 4 】

一般的手順 C C C C : K C N を用いるスルホンアミドの脱保護

有機溶媒 (1 , 4 - ジオキサン、M e O H または T H F など、好ましくは M e O H) 中のスルホンアミド、例えばスネホニル - 保護化ピロール、(好ましくは 1 当量) を含むフラスコに、K C N (1 - 3 当量、好ましくは 2 . 2 当量) を有機溶媒 (1 , 4 - ジオキサン、M e O H または T H F など、好ましくは M e O H) 中の溶液としてまたは固体として加える。混合物を周囲温度で約 1 - 1 8 時間 (好ましくは約 1 6 時間) 攪拌する。有機溶媒を場合によって減圧下に除去し、適切な有機溶媒 (E t O A c または D C M など) および水を加える。層を分離し、有機溶液を無水 $N a_2 S O_4$ または $M g S O_4$ で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮乾固し、引き続き方法の 1 つにより直接精製する。

40

【 1 2 2 5 】

一般的手順 C C C C の説明

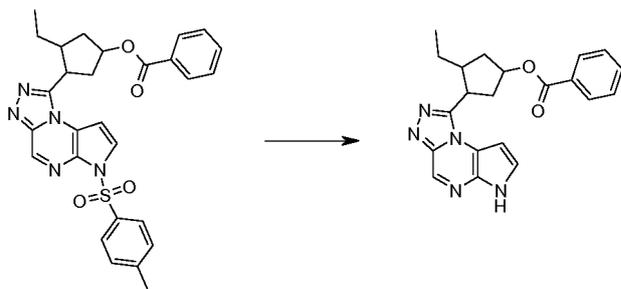
調製番号 C C C C . 1 : 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4

50

】トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルベンゾエート

【1226】

【化375】



10

【1227】

3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルベンゾエート(5.00g、7.84mmol、実施例番号4ステップJから安息香酸を用いてのIおよびBを用いて調製した)のMeOH(16mL)中混合物に、シアン化カリウム(0.74mL、17mmol)のMeOH(16mL)中溶液を加えた。反応物を周囲温度で約16時間撹拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して、残渣を得た。残渣を水(20mL)とDCM(20mL)との間で分配した。層を分離し、水層をDCM(3×10mL)で抽出した。次いで抽出物を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製の油を得た。粗製物をDCM中0-10%MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルベンゾエート(2.30g、78%)を固体として得た。LC/MS(表1、方法a)R_t=2.08分;MSm/z:376(M+H)⁺。

20

【1228】

【表51】

表CCCC. 1 一般的手順Dを用いKCNを用いて調製した実施例

スルホンアミド	生成物	実施例番号	R _t 分 (表1、方法)	m/z ESI+(M+H) ⁺
N-((1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)-N-((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)オキセタン-3-アミン(実施例番号8ステップMからオキセタン-3-オン[PharmaBlock]を用いてのX、および5-メチルイソキサゾール-3-カルバルデヒドを用いてのXを用いて調製した)		CCCC. 1. 1*	1.57(a)	422

30

40

【1229】

一般的手順DDDD:オキサジアゾールの形成

カルボン酸エステル(好ましくは1当量)の有機溶媒(DMF、NMP、THF、MeOH/トルエン、p-ジオキサンまたはMeOHなど、好ましくはMeOH/トルエン)中溶液に、塩基(K₂CO₃またはCs₂CO₃など、2-10当量、好ましくは2-4当量)およびアセトイミドアミド(1-20当量、好ましくは4-10当量)を加える。反応混合物を約100-160(好ましくは約130)で約15分から2時間(好ましくは約45分)マイクロ波照射下に加熱する。TLC、LC/MSまたはHPLCによ

50

りモニターされた際に反応が完結していない場合、更にアセトイミドアミド（1 - 20当量、好ましくは3 - 10当量）および/または塩基（ K_2CO_3 または Cs_2CO_3 など、2 - 10当量、好ましくは2 - 4当量）を加えることができる。反応混合物を約100 - 160（好ましくは約130 - 140）で約15分から2時間（好ましくは約45分）マイクロ波照射下に加熱する。アセトイミドアミドおよび/または塩基を添加するかもしくはせずに、更に加熱を場合によって繰り返す。代替として、アセトイミドアミド（1 - 20当量、好ましくは4 - 10当量）の有機溶媒（THFまたはp-ジオキサンなど、好ましくはTHF）中溶液に、塩基（NaHなど、1 - 5当量、好ましくは3当量）を加える。約0.5 - 2時間（好ましくは約0.5時間）後、カルボン酸エステル（好ましくは1当量）を加える。約0.25 - 3時間（好ましくは約0.25時間）後、反応混合物を約40 - 120（好ましくは約70）で約1 - 48時間（好ましくは約4時間）加熱する。反応物を加熱する場合、反応混合物を周囲温度に冷却する。反応物を以下の方法の1つを用いて処理する。方法1. 有機溶媒を場合によって減圧下に除去し、適切な有機溶媒（EtOAcまたはDCMなど）および水、ブラインまたは飽和 NH_4Cl を加え、層を分離する。有機溶液を水、ブラインまたは飽和 NH_4Cl で洗浄し、有機溶液を無水 Na_2SO_4 または $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、標的化合物を得る。方法2. 反応混合物を減圧下に濃縮し、直接精製する。

10

【1230】

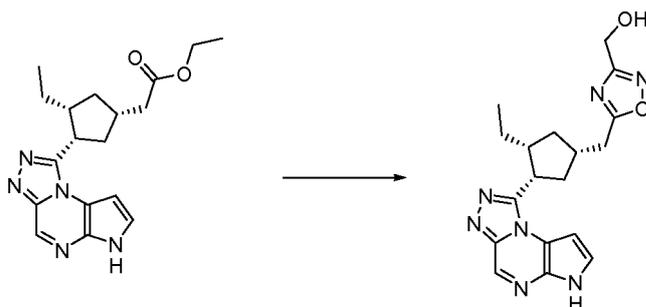
一般的手順DDDDの説明

調製番号DDDD. 1: (5 - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)メタノール

20

【1231】

【化376】



30

【1232】

エチル2 - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)アセト(0.195 g、0.571 mmol、実施例番号38、ステップH)のトルエン(1.00 mL)およびMeOH(1.00 mL)中溶液に、(Z) - N', 2 - ジヒドロキシアセトイミドアミド(0.515 g、5.71 mmol、Tyger)および K_2CO_3 (0.195 g、1.41 mmol)を加えた。反応物をCEMマイクロ波中約130で2回それぞれ約45分(最大圧250 psi、1分の傾斜、最大ワット300)加熱した。(Z) - N', 2 - ジヒドロキシアセトイミドアミド(0.200 g、2.22 mmol、Tyger)を加え、反応混合物をCEMマイクロ波中約140で約45分(最大圧250 psi、1分の傾斜、最大ワット300)加熱した。(Z) - N', 2 - ジヒドロキシアセトイミドアミド(0.200 g、2.22 mmol、Tyger)および K_2CO_3 (0.100 g、0.725 mmol)を加え、反応混合物をCEMマイクロ波中約140で約45分間(最大圧250 psi、1分の傾斜、最大ワット300)加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残渣を水(20 mL)およびEtOAc(50 mL)に溶解した。水層をEtOAc(5 x 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、濃縮して、黄色残渣を得た。粗製物をEtOAc中0 - 10% MeOHの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精

40

50

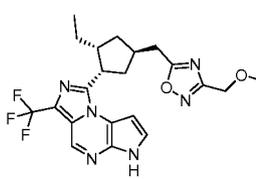
製して、(5 - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)メタノール(0.042 g、20%)を黄色固体として得た：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 1.67$ 分；MSm/z：368 (M+H)⁺。

【1233】

【表52】

表DDDD. 1 一般的手順DDDDを用い(Z) - N' - ヒドロキシメトキシアセトイミドアミドを用いて調製した実施例

10

エステル	生成物	実施例番号	R_t 分 (表1、方法)	m/z ESI+ (M+H) ⁺
エチル2 - ((1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 3 - (トリフルオロメチル) - 6H - イミダゾ[1, 5 - a]ピロロ[2, 3 - e]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)アセテート(実施例番号 BBBB. 1. 1*)		DDDD. 1. 1*	2. 41 (a)	449

20

【1234】

一般的手順EEEE：ホスゲンを用いる尿素の形成

ホスゲン(1 - 1.5当量、好ましくは1.2当量、トルエン中20%溶液)の有機溶液(DCMなど)中溶液に、不活性雰囲気下約0 でアミンまたはアミン塩(好ましくは1当量)の有機溶媒(DCM、THFまたは1, 4 - ジオキサンなど、好ましくはDCM)中溶液またはスラリー液および有機塩基(TEA、DIEA、ピリジンなど、1 - 10当量、好ましくは5当量、好ましくはTEA)を加える。約0 で約0.5 - 24時間(好ましくは約40分)後、2級アミンまたはアミン塩(1 - 10当量、好ましくは1 - 3当量)を、無溶媒でもしくは有機溶媒(DCM、THFまたはDMFなど、好ましくはDCM)および有機塩基(TEA、DIEA、ピリジンなど、1 - 10当量、好ましくは5

30

当量、好ましくはTEA)中の溶液またはスラリー液として加える。反応混合物を約0 で0.5 - 24時間(好ましくは45分)撹拌する。EtOAcまたはDCMなどの有機溶媒の場合によって加えて、塩基水溶液(NH₄OH水溶液または飽和Na₂CO₃水溶液など)を加える。次いで水層の場合によって更に有機溶媒(EtOAcまたはDCMなど)で抽出する。合わせた有機層の場合によって水またはブラインで洗浄し、真空中で濃縮するか、もしくは無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

【1235】

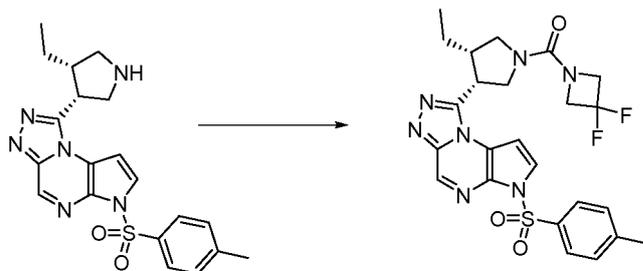
一般的手順EEEEの説明

調製番号EEEE. 1：(3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル)((cis) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)ピロリジン - 1 - イル)メタノン

40

【1236】

【化 3 7 7】



【 1 2 3 7】

10

ホスゲン (0.400 mL、0.761 mmol、トルエン中 20%) の DCM (1.5 mL) 中溶液に、N₂ の風船下約 0 で 1 - ((cis) - 4 - エチルピロリジン - 3 - イル) - 6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン (0.250 g、0.609 mmol、実施例番号 36、ステップ F) の DCM (5.0 mL) および TEA (0.430 mL、3.08 mmol) 中溶液を加えた。約 0 で約 40 分後、3, 3 - ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (0.095 g、0.731 mmol、Matrix) および TEA (0.430 mL、3.08 mmol) の DCM (5.0 mL) 中溶液を滴下添加し、約 0 で約 45 分間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、層を分離した。水層を DCM (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (25 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、茶褐色残渣を得た。粗製物を DCM 中 0 - 10% MeOH の勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ((cis) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル) メタノン (0.208 g、65%) を茶褐色残渣として得た：LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 2.17 分；MS m/z : 530 (M+H)⁺。

20

【 1 2 3 8】

一般的手順 F F F F : エステルからのアミドの形成

エステル (好ましくは 1 当量) を仕込んだ圧力反応器に、アンモニアのプロトン性溶媒 (エタノール、メタノールまたは水など、好ましくはメタノール) 中溶液を加える。反応器を密封し、温度を約周囲温度から約 200 (好ましくは約 85) で維持する。約 1 から 10 日 (好ましくは約 2 日) 後、反応混合物を室温に冷却し、反応混合物を真空中で濃縮して、粗製のアミドを得る。

30

【 1 2 3 9】

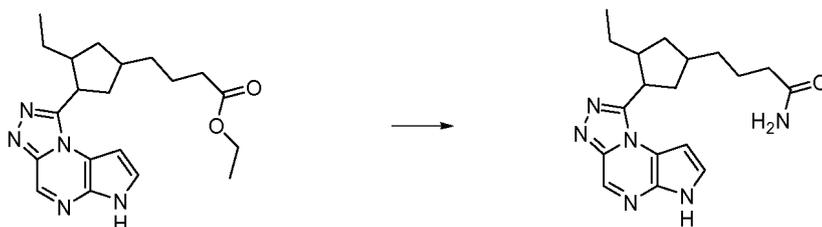
一般的手順 F F F F の説明

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

【 1 2 4 0】

【化 3 7 8】

40



【 1 2 4 1】

エチル 4 - (3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) ブタンアミド (0.080 g、

50

0.217 mmol、調製番号25および(E)-エチル4-(ジエトキシホスホリル)ブト-2-エノートからIII、Wを用いて調製した)およびアンモニア(MeOH中7N、6.2 mL、43.3 mmol)。反応容器を密封し、約85℃に加熱した。約2日後、管を室温に冷却し、反応混合物を真空中で濃縮して、4-(3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ブタンアミド(0.074 g、100%)を固体として得、これを更には精製せずに使用した:LC/MS(表1、方法c)R_t=0.50分;MSm/z:341(M+H)⁺。

【1242】

一般的手順GGGG:一級アミドからのニトリルの形成

一級アミド(好ましくは1当量)の有機溶媒(DCM、THF、DCEなど、好ましくはDCM)中溶液に、脱水剤(TFAAまたはSOCl₂など、好ましくはTFAA)(1-20当量、好ましくは10当量)を加える。10から60℃(好ましくは周囲温度)で約1-20時間(好ましくは約4時間)後、反応混合物を真空中で濃縮する。

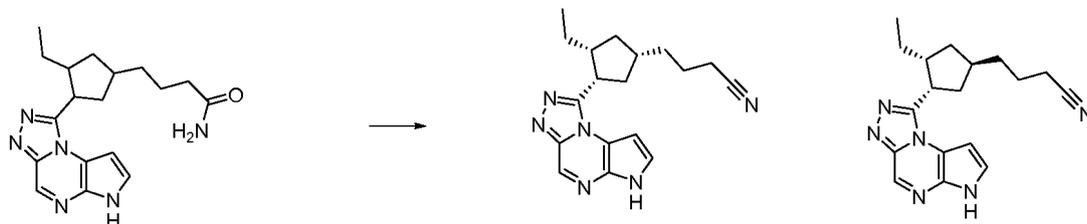
【1243】

一般的手順GGGGの説明

実施例番号GGGG.1:4-(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ブタンニトリルおよび4-(1R,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ブタンニトリル

【1244】

【化379】



【1245】

4-(3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ブタンアミド(0.090 g、0.264 mmol、実施例番号FFFF.1)のDCM(3 mL)中溶液に、TFAA(0.373 mL、2.64 mmol)を加えた。周囲温度で約4時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、キラル分取HPLC(表2、方法33)により精製して、4-(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ブタンニトリル(0.013 g、15%) (保持時間=16.1分、旋光度=負)LC/MS(表1、方法a)R_t=1.79分;MSm/z:323(M+H)⁺および4-(1R,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)ブタンニトリル(0.010 g、12%) (保持時間=13.7分、旋光度=負)LC/MS(表1、方法a)R_t=1.79分;MSm/z:323(M+H)⁺を固体として得た。

【1246】

一般的手順HHHH:KOHまたはNaOHおよびTBABを用いるO-アルキル化

アルコール(好ましくは1当量)に、塩基水溶液(50重量/容量%KOHまたは50重量/容量%NaOHなど、1-60当量、好ましくは11-24当量)および溶媒(1,4-ジオキサンまたはTHFなど、好ましくは1,4-ジオキサン)を加え、反応混合物を約45-100℃(好ましくは約70℃)に加熱する。反応混合物にアルキルハライ

10

20

30

40

50

ドまたはメシレート（1 - 30 当量、好ましくは 8 - 16 当量）および T B A B（0 . 05 - 2 当量、好ましくは 0 . 08 - 1 . 6 当量）を加え、約 8 - 48 時間（好ましくは約 24 時間）撹拌する。代替として、添加の順序を逆にすることができる。T L C、L C / M S または H P L C によりモニターされた際に反応が完結していない場合、更に塩基（50 重量 / 重量 % K O H 水溶液または 50 重量 / 重量 % N a O H 水溶液など、1 - 60 当量、好ましくは 11 - 24 当量）、溶媒（1, 4 - ジオキサンまたは T H F など好ましくは 1, 4 - ジオキサン）、アルキルハライドまたはメシレート（1 - 30 当量、好ましくは 8 - 16 当量）および / または T B A B（0 . 05 - 2 当量、好ましくは 0 . 08 - 1 . 5 当量）を場合によって添加して、約 25 - 100（好ましくは約 70）で約 2 - 48 時間（好ましくは約 8 - 24 時間）の加熱に反応物を再度供することができる。反応がこれ以上は進行しなくなるまでこのプロセスを繰り返す。周囲温度に冷却した後、反応物を以下の方法の 1 つを用いて処理する。方法 1：水またはブラインを場合によって添加して、E t O A c または D C M などの有機溶媒を加え、層を分離する。次いで水層を場合によって E t O A c または D C M などの更なる有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインまたは水で洗浄し、無水 M g S O₄ または N a₂ S O₄ で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。方法 2：沈殿物を含む反応混合物を濾過できる。水またはブラインを場合によって添加して、濾液に E t O A c または D C M などの有機溶媒を加え、層を分離する。次いで水層を場合によって E t O A c または D C M などの更なる有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を場合によってブラインまたは水で洗浄し、無水 M g S O₄ または N a₂ S O₄ で脱水し、濾過またはデカント処理し、減圧下に濃縮する。

10

20

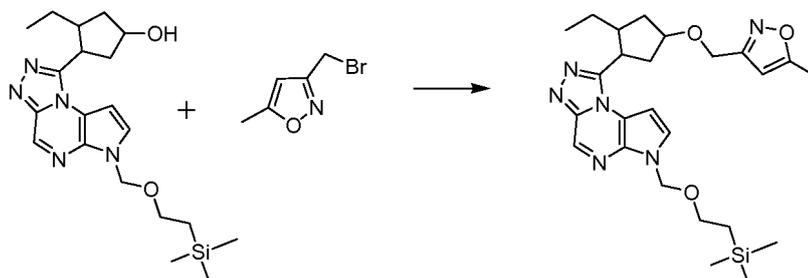
【 1 2 4 7 】

一般的手順 H H H H の説明

調製番号 H H H H . 1 : 3 - (((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) メチル) - 5 - メチルイソオキサゾール

【 1 2 4 8 】

【 化 3 8 0 】



30

【 1 2 4 9 】

3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノール（0 . 072 g、0 . 179 mmol、実施例番号 35、ステップ H）、K O H 水溶液（50 重量 / 容量 % 0 . 118 g、2 . 10 mmol）および 1, 4 - ジオキサン（0 . 1 mL）の混合物を約 70 に加熱した。反応混合物に、3 - (プロモメチル) - 5 - メチルイソオキサゾール（0 . 063 g、0 . 359 mmol、M a y b r i d g e）および T B A B（0 . 004 g、0 . 01 mmol）を加え、反応混合物を約 24 時間撹拌した。反応混合物に、3 - (プロモメチル) - 5 - メチルイソオキサゾール（0 . 063 g、0 . 36 mmol、M a y b r i d g e）および K O H 水溶液（50 重量 / 容量 % 0 . 118 g、2 . 10 mmol）を加え、約 24 時間撹拌を続けた。反応物を周囲温度に冷却し、E t O A c（10 mL）および水（5 mL）を加えた。層を分離し、水層を E t O A c（10 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水 M g S O₄ で脱水し、

40

50

濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をDCM中0 - 5% MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3 - (((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) メチル) - 5 - メチルイソキサゾール (0 . 0 6 4 g 、 7 2 %) を得た : L C / M S (表 1 、 方法 b) $R_t = 2 . 5 8$ 分 ; M S m / z : 4 9 7 (M + H) ^ +

【 1 2 5 0 】

一般的手順 I I I I : メシレートの形成

アルコール (好ましくは 1 当量) の D C M などの有機溶媒中溶液に、約 0 - 4 0 (好ましくは室温) で T E A またはヒューニツヒ塩基などの有機塩基 (1 - 4 当量、好ましくは 2 当量) を加え、続いてこの温度で塩化メシル (1 - 2 当量好ましくは 1 . 1 当量) を滴下添加する。反応混合物を室温未満に冷却する場合、これをこの温度で約 1 - 3 時間 (好ましくは約 2 時間) 攪拌し、次いで場合によって周囲温度に加温し、終夜攪拌する。生成物を以下の方法の 1 つにより処理できた。1) 反応混合物を濃縮する。2) 反応混合物を飽和 N A H C O ₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、濃縮する。

10

【 1 2 5 1 】

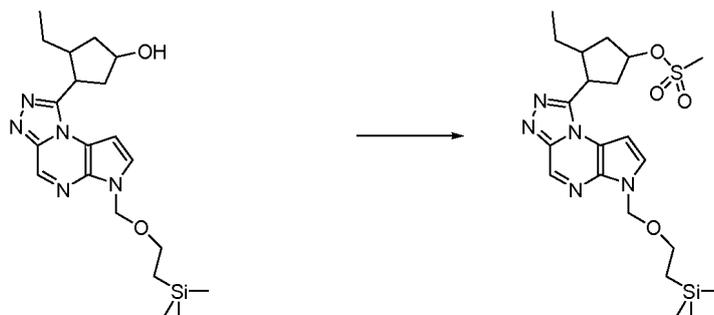
一般的手順 I I I I の説明

調製番号 I I I I . 1 : 3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルメタンスルホネート

20

【 1 2 5 2 】

【 化 3 8 1 】



30

【 1 2 5 3 】

塩化メシル (0 . 0 6 7 m L 、 0 . 8 6 6 m m o l) を、3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノン (0 . 3 1 6 g 、 0 . 7 8 7 m m o l 、 実施例番号 3 5 ステップ H) および T E A (0 . 2 1 9 m L 、 1 . 5 7 m m o l) の D C M (8 m L) 中溶液に滴下添加し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M 中 0 から 6 0 % E t O A c) により精製して、3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルメタンスルホネート (0 . 2 9 g 、 7 7 %) を白色非晶性固体として得た : L C / M S (表 1 、 方法 a) $R_t = 2 . 5 3$ 分 ; M S m / z 4 8 0 (M + H) ^ +

40

【 1 2 5 4 】

一般的手順 J J J J : 求核試薬を用いるアルキルメシレート、トシレートまたはハライドの置換

丸底フラスコに、アルキルメシレート、トシレートまたはハライド (好ましくは 1 当量) および D M F 、 D M A 、 N M P または D M S O などの有機溶媒 (好ましくは D M F) を仕込む。反応フラスコに、アジド、シアニド、チオアセテート、ピラゾールおよびトリア

50

ゾールなどであるが限定されない求核試薬のナトリウムまたはカリウム塩（好ましくはナトリウム塩）（1 - 10当量、好ましくは5.0当量）を少しずつ加える。求核試薬が既にナトリウムまたはカリウム塩ではない場合、鉱油中60% NaHなどの塩基（1 - 10当量、好ましくは使用した求核試薬と等モル量）を加える。混合物を約10 - 100（好ましくは周囲温度）で約1 - 24時間（好ましくは約20時間）攪拌する。HPLC、LC/MSまたはTLCによりモニターする際に反応が完結していない場合、更に使用した求核試薬および/または塩基（使用した最初の量の5 - 300%、好ましくは10%）を加え、反応を約0.5 - 24時間（好ましくは約2時間）続ける。反応物をEtOAcまたはDCMなどの有機溶媒（好ましくはEtOAc）と水との間で分配する。層を分離し、有機溶液を無水MgSO₄またはNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

10

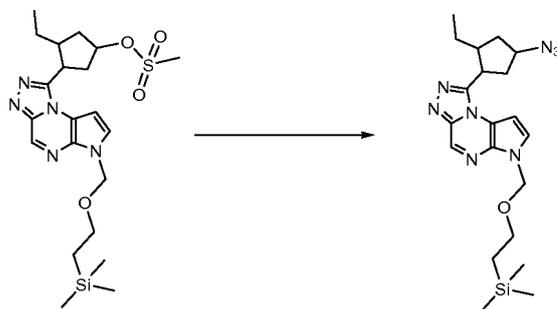
【1255】

一般的手順JJJJの説明

調製番号JJJJ.1: 1 - ((1S, 2R, 4R) - 4 - アジド - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン

【1256】

【化382】



20

【1257】

丸底フラスコに、3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチルメタンスルホネート (0.83 g、1.7 mmol、調製番号IIII.1) およびDMF (7.0 mL) を仕込んだ。反応フラスコに、アジ化ナトリウム (0.56 g、8.6 mmol) を加えた。混合物を周囲温度で約20時間攪拌した。更にアジ化ナトリウム (0.056 g、0.86 mmol) を加え、反応物を約2時間攪拌した。反応物をEtOAc (20 mL) と水 (20 mL) との間で分配した。層を分離し、有機溶液を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、1 - ((4 - アジド - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン (0.65 g、88%) を茶褐色油として得た: LC/MS (表1、方法b) R_t = 2.85分; MS m/z: 427 (M + H)⁺。

30

40

【1258】

一般的手順KKKK: TFAAまたはPFPAを用いるケトンの環化

場合によってアセトニトリルまたはDCMなどの有機溶媒（好ましくはアセトニトリル）に溶解したケトン（好ましくは1当量）に、TFA/TFAA (2 - 100当量 / 10 - 60当量、好ましくは2当量 / 10当量) またはPFPA (2 - 30当量、好ましくは10当量) もしくは2, 2, 3, 3, 3 - ペンタフルオロプロパン酸 / PFPA (1 - 10当量 / 5 - 50当量、好ましくは2当量 / 10当量) を約0 から50（好ましくは周囲温度）で加える。反応物を加温し、約0 から約80（好ましくは約60）で約0.5 - 48時間（好ましくは約2 - 4時間）攪拌する。更にTFAAまたはPFPA (2 - 10当量) を加えて反応を完結することができる。MeOHを場合によって加

50

えて、反応をクエンチする。反応混合物を減圧下に濃縮する。代替として、粗製混合物の場合によって濃縮した後、無機塩基水溶液（例えば、 NaHCO_3 または K_2CO_3 水溶液）と有機溶媒（例えば、 EtOAc または DCM ）との間で分配する。層を分離し、水層を有機溶媒（ EtOAc および/または DCM など）で更に抽出する。合わせた有機層の場合によってブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 または Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

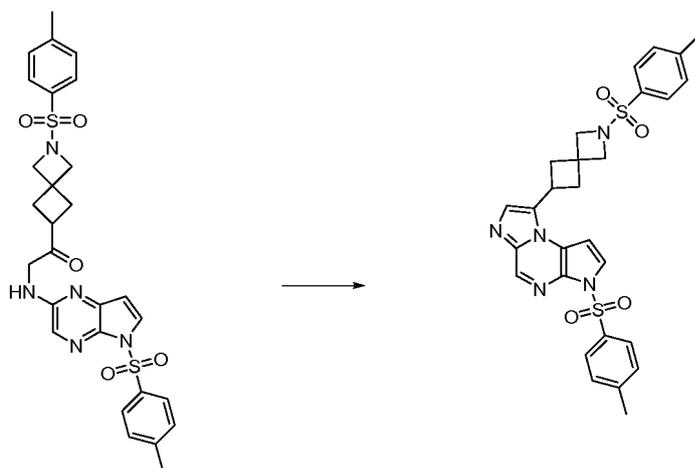
【1259】

一般的手順KKKKの説明

調製番号KKKK・1：3-トシル-8-(2-トシル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

【1260】

【化383】



【1261】

2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルアミノ)-1-(2-トシル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エタノン(0.631g、1.089mmol、2-トシル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボン酸[J. Org. Chem.、2010年、75巻、5941頁に記載されている通りに調製した]およびトリメチルシリルジアゾメタンを用いてのR、実施例番号3ステップEを用いてのS、TFAを用いてのEを用いて調製した)のMeCN(5mL)中溶液に、PFPA(2.15mL、10.9mmol)を加えた。混合物を約60℃で約2時間加熱した。反応混合物をDCM(30mL)と飽和 NaHCO_3 水溶液(50mL)との間で分配した。層を分離し、水層をDCM(2×30mL)で更に抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。ヘプタン中50-100% EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを用いて粗製物を精製して、3-トシル-8-(2-トシル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(0.467g、76%)を白色固体として得た：LC/MS(表1、方法b) $R_t = 2.53$ 分；MSm/z 562 (M+H)⁺。

【1262】

一般的手順LLLL：ケトンまたはアルデヒドからのプロモケトンの形成

有機溶媒(DCMまたはDCE、好ましくはDCM)中のケトンまたはアルデヒド(好ましくは1当量)に、約-20から20℃(好ましくは約0℃)でTEAまたはDIEAなどの有機塩基(好ましくはDIEA、1-20当量、好ましくは5-10当量)を加え、続いてトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(1-8当量、好ましくは4.5当量)を加える。反応物を同一温度で約0.5から6時間(好ましくは約1時間)攪拌する。適切な有機溶媒(EtOAc または DCM など)を場合によって加える。水溶液(飽和 NaHCO_3 水溶液または水など)を加える。層を分離し、水層を場合によって更

10

20

30

40

50

に有機溶媒（EtOAcまたはDCMなど）で抽出し、有機層または合わせた有機層を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、TMS-保護化エノール中間体を得る。中間体を有機溶媒（DCMまたはDCE、好ましくはDCM）に約-20から60（好ましくは室温）で溶解し、NaHCO₃またはNa₂CO₃などの無機塩基（好ましくはNaHCO₃、1-20当量、好ましくは4当量）およびNBS（1-3当量、好ましくは1当量）を加える。反応物を同一温度で約1-48時間（好ましくは約18時間）攪拌する。適切な有機溶媒（EtOAcまたはDCMなど）および水溶液（飽和NaHCO₃水溶液または水など）を加え、層を分離し、有機溶液を無水Na₂SO₄またはMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

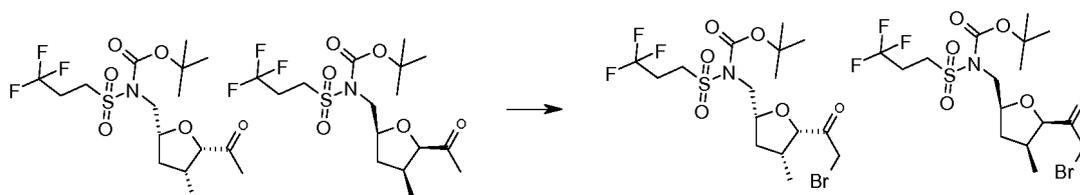
【1263】

一般的手順LLLLの説明

調製番号LLLL.1:t-ブチル-(cis-5-(2-プロモアセチル)-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メチル(3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニル)カルバメート

【1264】

【化384】



【1265】

t-ブチル(cis-5-アセチル-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メチル(3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニル)カルバメート(0.54g、1.3mmol、調製番号MMMM.1からM.1を用いて調製した)のDCM(5mL)中溶液に、約0でDIEA(2.03mL、11.6mmol)およびトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(1.06mL、5.82mmol)を加えた。反応物を約0で約1時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液(10mL)を加え、層を分離した。水層をDCM(2×10mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をDCM(5mL)に溶解し、NaHCO₃(0.435g、5.17mmol)およびNBS(0.230g、1.294mmol)を加えた。反応物を周囲温度で約18時間攪拌した。反応混合物を水(30mL)とDCM(30mL)との間で分配した。水層をDCM(2×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。生成物をヘプタン中0-30%EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、t-ブチル-(cis-5-(2-プロモアセチル)-4-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メチル(3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニル)カルバメート(0.472g、73%)を黄色固体として得た：LC/MS(表1、方法b)R_t=2.76分；MSm/z：494、496(M-H)⁻。

【1266】

一般的手順MMMM：ワインレブアミドからのケトンの形成

有機溶媒（例えば、DCM、MeCN、1,4-ジオキサンまたはTHF、好ましくはTHF）中のワインレブアミド（好ましくは1当量）に、グリニャールまたはアルキルリチウム試薬（1-10.0当量、好ましくは6当量）を約-30から40（好ましくは約-10）で加える。反応混合物を約-30から40（好ましくは約-10）で約1-24時間（好ましくは約5時間）攪拌する。反応混合物を酸水溶液（HCl水溶液など）で次いで水でクエンチし、有機溶媒（Et₂O、EtOAcまたはDCMなど）と水との間で分配する。層を分離し、水層を更に有機溶媒で抽出し、合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄できる。有機層を場合によって無水Na₂SO₄またはMgSO₄

10

20

30

40

50

で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。

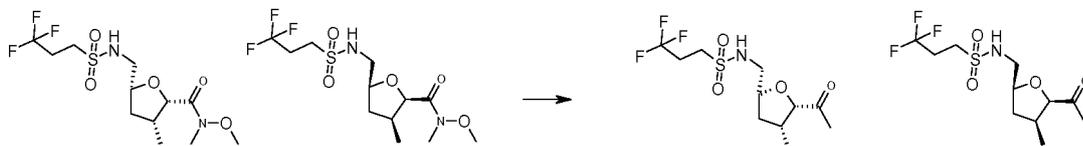
【1267】

一般的手順MMMMの説明

調製番号MMMM. 1 : N - ((c i s - 5 - アセチル - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド

【1268】

【化385】



10

【1269】

c i s - N - メトキシ - N , 3 - ジメチル - 5 - ((3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルスルホンアミド) メチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド (0 . 7 0 g 、 1 . 9 m m o l 、 調製番号43からHClを用いてのE、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド (Matrix) を用いてのK、NaOHを用いてのZ、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸を用いてのHを用いて調製した) のTHF (5 m L) 中溶液に、約 - 1 0 でメチルマグネシウムプロミド (E t ₂ O 中 3 N 、 3 . 8 6 m L 、 1 1 . 6 m m o l) を滴下添加した。反応混合物を約 - 1 0 で約5時間撹拌した。HCl水溶液 (1 N 、 9 . 6 6 m L 、 9 . 6 6 m m o l) を加えて反応をクエンチした。反応混合物を水 (1 0 m L) とDCM (2 0 m L) との間で分配した。層を分離し、水層をDCM (2 x 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮した。生成物をヘプタン中0-100% EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N - ((c i s - 5 - アセチル - 4 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド (0 . 5 7 g 、 9 3 %) を透明油として得た : L C / M S (表 1 、 方法 b) R _t = 2 . 0 2 分 ; M S m / z : 3 1 8 (M + H) ⁺。

20

【1270】

一般的手順NNNN : ケトンからの - ヒドロキシスルホンアミドの形成

30

有機溶媒 (D C M または T H F 、 好ましくは T H F) 中の場合によって置換されているメチルスルホンアミド (1 - 8 当量、好ましくは 1 . 5 当量) に、約 - 2 0 から 2 0 (好ましくは約 0) でアルキルリチウム試薬 (例えば、n - B u L i 、 t - B u L i または L D A 、 好ましくは n - B u L i 、 1 - 2 0 当量、好ましくは 1 - 2 当量) を加える。反応物を約 - 2 0 から 2 0 (好ましくは約 0) で約 0 . 5 - 7 2 時間 (好ましくは約 1 時間) 撹拌する。得られた溶液を、約 - 2 0 から 2 0 (好ましくは約 0 - 5) でケトン (好ましくは 1 . 0 当量) の有機溶媒 (D C M または T H F 、 好ましくは T H F) 中溶液に滴下添加する。反応物を約 - 2 0 から 2 0 (好ましくは約 0 - 5) で約 1 - 7 2 時間 (好ましくは約 4 8 時間) 撹拌する。適切な有機溶媒 (E t O A c または D C M など) および水溶液 (飽和 N A H C O ₃ 水溶液または水など) を加え、層を分離し、有機溶液を無水 N a ₂ S O ₄ または M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

40

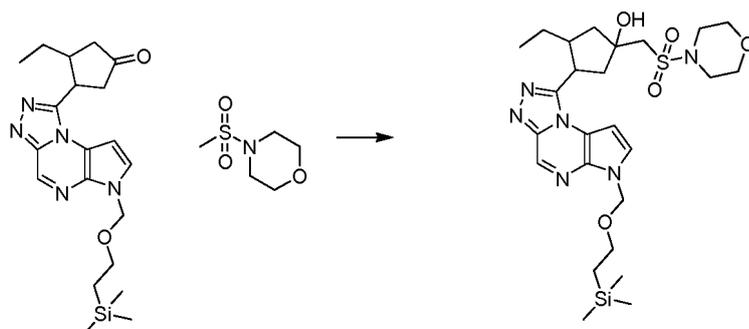
【1271】

一般的手順NNNNの説明

調製番号NNNN. 1 : 3 - エチル - 1 - (モルホリノスルホニルメチル) - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノール

【1272】

【化 3 8 6】



10

【 1 2 7 3】

4 - (メチルスルホニル)モルホリン (0.217 g、1.314 mmol、調製番号 41) の THF (4 mL) 中溶液に、約 0 で n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M、0.53 mL、1.3 mmol) を加えた。反応混合物を約 0 で約 1 時間撹拌した。得られた溶液を、約 0 で 3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタノン (0.350 g、0.876 mmol、実施例番号 35 ステップ G) の THF (4 mL) 中溶液に滴下添加した。反応混合物を冷蔵庫中約 4 で約 48 時間維持した。反応混合物を水 (5 mL) と DCM (5 mL) との間で分配した。層を分離し、水溶液を DCM (2 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮した。生成物を 0 - 2% MeOH / DCM の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより、次いで RP-HPLC (表 1、方法 1) により精製して、3 - エチル - 1 - (モルホリノスルホニルメチル) - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタノール (0.17 g、34%) を黄色油として得た：LC/MS (表 1、方法 b) $R_t = 2.32$ および 2.42 分；MS m/z : 565 (M+H)⁺。

20

【 1 2 7 4】

一般的手順 0000 : カルボネートの形成

有機溶媒 (好ましくはピリジン) 中のアルコール (好ましくは 1 当量) に、約 -20 から 80 (好ましくは周囲温度) で DMAc (0.1 - 5 当量、好ましくは 0.3 当量) およびクロロホルム (1 - 10 当量、好ましくは 2 当量) を加える。反応混合物を約 -20 から 80 (好ましくは周囲温度) で約 1 - 16 時間 (好ましくは約 1 時間) 撹拌する。反応混合物を減圧下に濃縮するかまたは場合によって濾過するかの何れかを行い、有機溶媒 (好ましくは EtOAc) で希釈し、水および塩基水溶液 (飽和 Na_2CO_3 または NaHCO_3 水溶液など) または飽和ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

30

【 1 2 7 5】

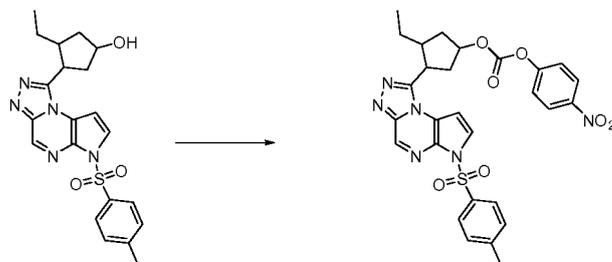
一般的手順 0000 の説明

調製番号 0000.1 : (1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル 4 - ニトロフェニルカルボネート

40

【 1 2 7 6】

【化387】



【1277】

10

ピリジン (10 mL) 中の (1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノールを高めたスケールミック混合物 (1.20 g、2.82 mmol、実施例番号 41、ステップ N) に、DMA P (0.103 g、0.846 mmol) および 4 - ニトロクロロギ酸フェニル (0.853 g、4.23 mmol) を加えた。得られた混合物を周囲温度で約 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、DCM 中 0 - 30% EtOAc で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、(1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル 4 - ニトロフェニルカルボネートを高めたスケールミック混合物 (0.72 g、43%) を得た：LC/MS (表 1、方法 b) $R_t = 2.64$ 分；MS m/z : 591 (M + H)⁺。

20

【1278】

一般的手順 PPPP : カルバメートの形成、続いてスルホンアミドの加水分解

有機溶媒 (好ましくは 1, 4 - ジオキサン) 中のカルボネート (好ましくは 1 当量) に、約 -20 から 60 (好ましくは周囲温度) でアミン (2 - 10 当量、好ましくは 5 当量) を、場合によって DMA P (0 - 5 当量、好ましくは 0 当量) を加える。約 1 - 16 時間 (好ましくは約 1 時間) 後、水酸化ナトリウム水溶液 (1 - 2 N、好ましくは 1 N ; 1 - 10 当量、好ましくは 4 当量) を加える。反応混合物を約 25 - 100 (好ましくは約 60) で約 10 分 - 5 時間 (好ましくは約 30 分) 攪拌し、反応物を加熱した場合、周囲温度に冷却した。反応混合物を減圧下に濃縮するかまたは層を分離するかの何れかを行い、水層を有機溶媒 (好ましくは DCM) で抽出する。合わせた有機抽出物を水、塩基水溶液 (飽和 Na_2CO_3 または NaHCO_3 水溶液など) または飽和ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、濾過し、次いで減圧下に濃縮する。

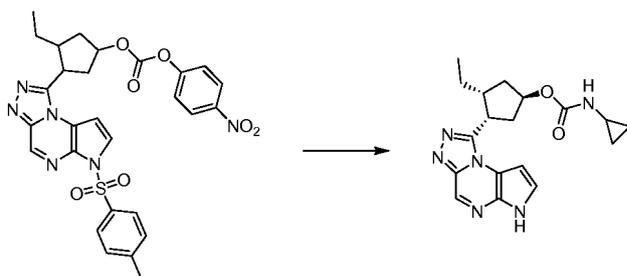
30

【1279】

調製番号 PPPP . 1 : (1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルシクロプロピルカルバメート

【1280】

【化388】



40

【1281】

1, 4 - ジオキサン (1.5 mL) 中の (1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジ

50

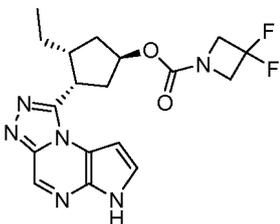
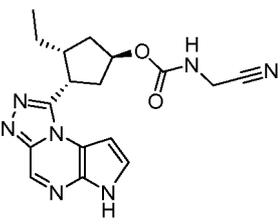
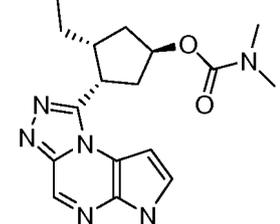
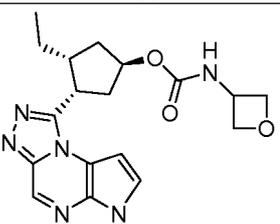
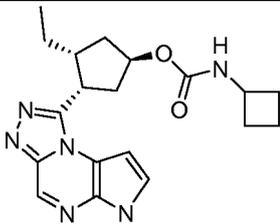
ン - 1 - イル)シクロペンチル 4 - ニトロフェニルカルボネートを高めたスケールミック混合物(実施例番号 4 1 ステップ 0、0 . 2 1 1 g、0 . 3 5 7 mmol)に、シクロプロピルアミン(0 . 1 0 2 g、1 . 7 9 mmol)を加えた。約 1 時間後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液(1 . 5 mL、1 . 5 mmol)を加え、反応混合物を約 6 0 ° で約 3 0 分間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。層を分離し、水層を D C M (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮した。残渣を E t O A c 中 0 - 1 0 % M e O H で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル)シクロペンチルシクロプロピルカルバメート(0 . 0 8 5 g、6 7 %)を得た：L C / M S (表 1、方法 b) R_t = 1 . 7 3 分；M S m / z : 3 5 5 (M + H)⁺。

10

【 1 2 8 2 】

【表 5 3】

表PPPP. 1 (1R, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル4-ニトロフェニルカルボネート (実施例番号 41ステップO) に濃縮したスケールミック混合物から調製した実施例

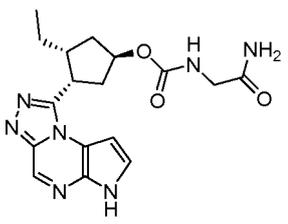
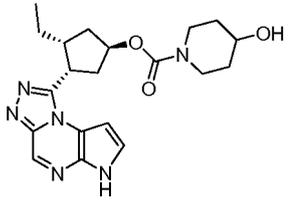
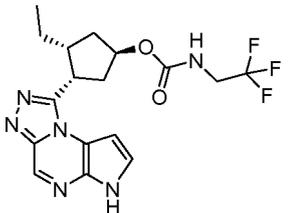
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2、方 法)	m/z ES I + (M+H) +
3,3-ジフルオロアゼチジンヒドロクロリド[Matrix]		PPPP. 1. 1	1. 94 (b)	391
2-アミノアセトニトリル		PPPP. 1. 2	1. 64 (b)	354
ジメチルアミン		PPPP. 1. 3	1. 75 (b)	343
オキシタン-3-アミン		PPPP. 1. 4	1. 54 (b)	371
シクロブタンアミン		PPPP. 1. 5	1. 89 (b)	369

10

20

30

40

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2、方 法)	m/z ES I + (M+H) +
2-アミノアセトニトリル		PPPP. 1. 6	1. 42 (b)	372
ピペリジン-4-オール		PPPP. 1. 7	1. 39 (b)	399
2, 2, 2-トリフルオロ エタンアミン		PPPP. 1. 8	1. 80 (b)	397

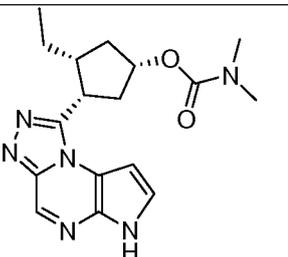
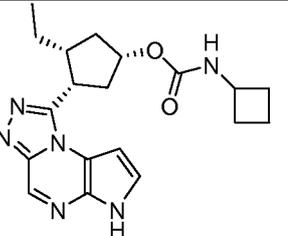
10

20

【 1 2 8 3 】

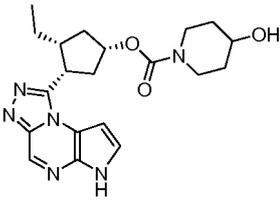
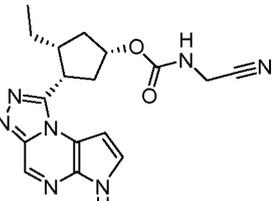
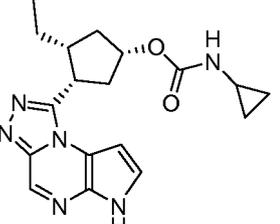
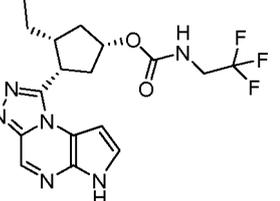
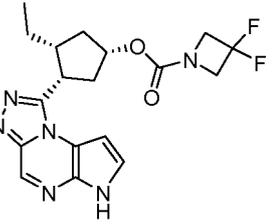
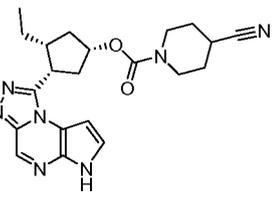
【 表 5 4 】

表PPPP. 2 (1S, 3R, 4S) -3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルシクロブチルカルバメート (実施例番号42ステップN) に濃縮したスケールミック混合物から調製した実施例

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2、方法)	m/z ESI + (M+H) ⁺
ジメチルアミン		PPPP. 2. 1	1. 66 (b)	343
シクロブタンアミン		PPPP. 2. 2	1. 17 (c)	369

30

40

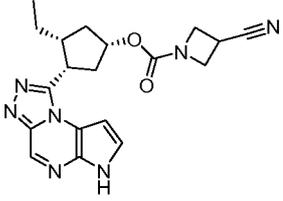
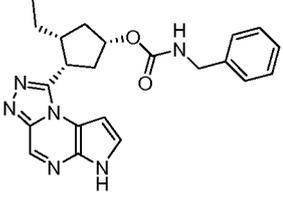
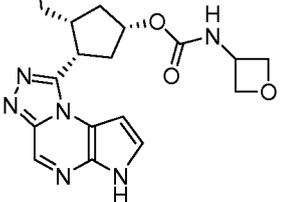
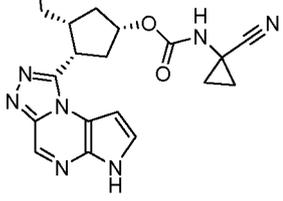
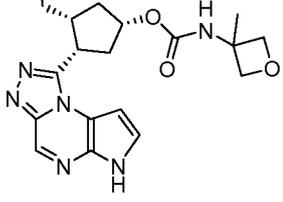
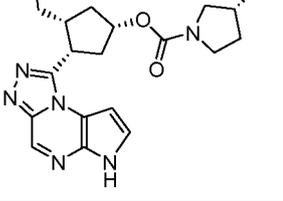
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2、方法)	m/z ESI + (M+H) ⁺
ピペリジン-4-オール		PPPP. 2. 3	1. 63 (b)	399
2-アミノアセトニトリル		PPPP. 2. 4	1. 67 (b)	354
シクロプロパンアミン		PPPP. 2. 5	1. 75 (b)	355
2, 2, 2-トリフルオロ エタンアミン		PPPP. 2. 6	1. 90 (b)	397
3, 3-ジフルオロアゼチ ジンヒドロクロリド[Ma t r i x]		PPPP. 2. 7	1. 91 (b)	391
ピペリジン-4-カルボ ニトリル		PPPP. 2. 8	1. 81 (b)	408

10

20

30

40

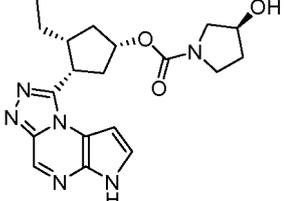
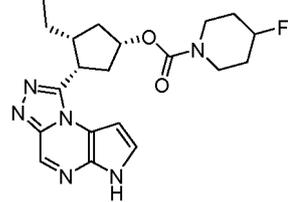
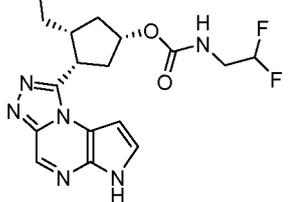
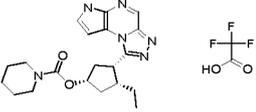
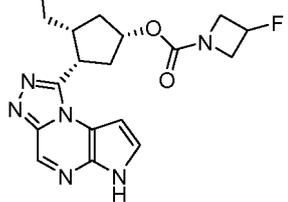
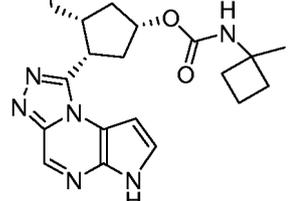
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2、方法)	m/z ESI + (M+H) ⁺
アゼチジン-3-カルボ ニトリルヒドロクロリド [Astatech]		PPPP. 2. 9	1. 76 (b)	380
フェニルメタンアミン		PPPP. 2. 1 0	2. 01 (b)	405
オキセタン-3-アミン		PPPP. 2. 1 1	1. 62 (b)	371
1-アミノシクロプロ パンカルボニトリルヒドロ クロリド[Astatec h]		PPPP. 2. 1 2	1. 77 (b)	380
3-メチルオキセタン- 3-アミン[Syntho nix]		PPPP. 2. 1 3	1. 69 (b)	385
(R)-ピロリジン-3- オール		PPPP. 2. 1 4	1. 62 (b)	385

10

20

30

40

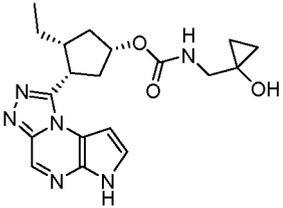
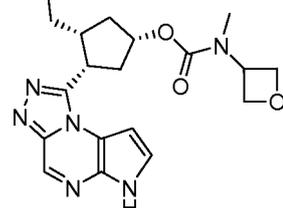
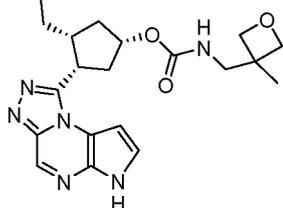
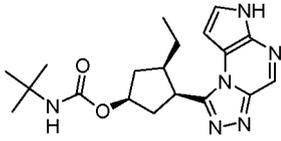
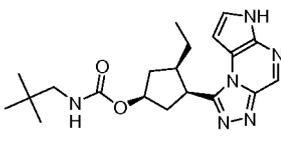
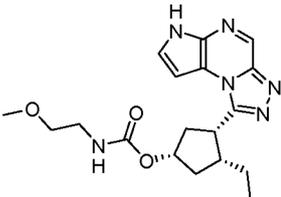
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2、方法)	m/z ESI + (M+H) ⁺
(S)-ピロリジン-3-オール		PPPP. 2. 1 5	1. 61 (b)	385
4-フルオロピペリジン ヒドロクロリド		PPPP. 2. 1 6	1. 92 (b)	401
2,2-ジフルオロエタン アミン [Matrix]		PPPP. 2. 1 7	1. 82 (b)	379
ピペリジン		PPPP. 2. 1 8	1. 41 (v)	383
3-フルオロアゼチジン ヒドロクロリド [Acetyls]		PPPP. 2. 1 9	1. 81 (b)	373
1-メチルシクロブタン アミン [Matrix]		PPPP. 2. 2 0	1. 98 (b)	383

10

20

30

40

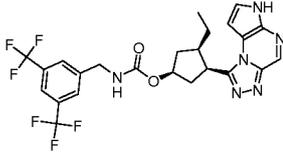
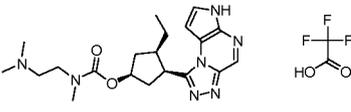
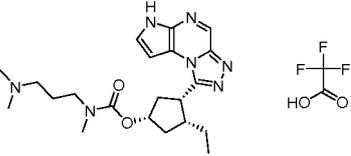
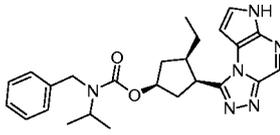
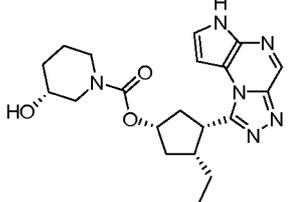
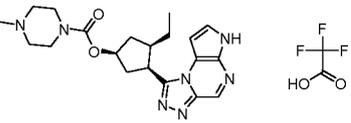
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2、方法)	m/z ESI + (M+H) ⁺
1-(アミノメチル)シクロプロパノール[Chem Pacific]		PPPP. 2. 2 1	1. 72 (b)	385
N-メチルオキサタン-3-アミン[Synthonix]		PPPP. 2. 2 2	1. 68 (b)	385
(3-メチルオキサタン-3-イル)メタンアミン[Synthonix]		PPPP. 2. 2 3	1. 68 (b)	399
2-メチルプロパン-2-アミン		PPPP. 2. 2 4	0. 81 (u)	371
2,2-ジメチルプロパン-1-アミン		PPPP. 2. 2 5	0. 84 (u)	385
2-メトキシエタンアミン		PPPP. 2. 2 6	0. 66 (u)	373

10

20

30

40

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2、方法)	m/z ESI + (M+H) ⁺
(3, 5-ビス(トリフル オロメチル)フェニル)メ タンアミン		PPPP. 2. 2 7	0. 96 (u)	541
N1, N1, N2-トリメ チルエタン-1, 2-ジア ミン		PPPP. 2. 2 8	0. 56 (u)	400
N1, N1, N3-トリメ チルプロパン-1, 3-ジ アミン		PPPP. 2. 2 9	0. 59 (u)	414
N-ベンジルプロパン- 2-アミン		PPPP. 2. 3 0	0. 92 (u)	447
(R)-ピペリジン-3- オール		PPPP. 2. 3 1	0. 70 (u)	399
1-メチルピペラジン		PPPP. 2. 3 2	0. 53 (u)	398

10

20

30

40

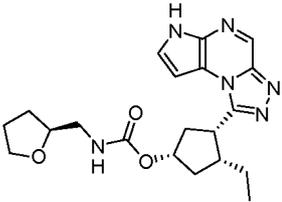
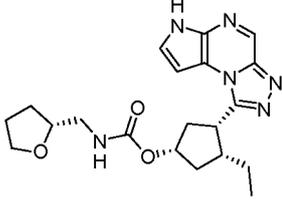
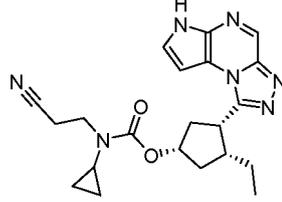
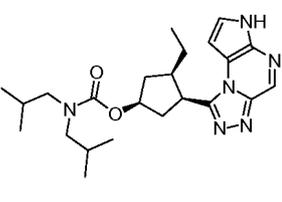
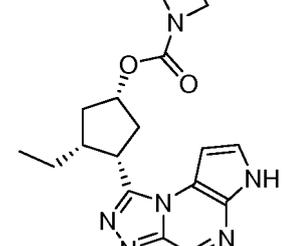
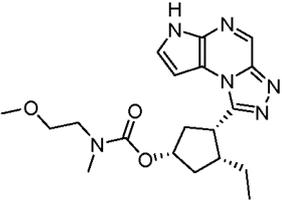
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2、方法)	m/z ESI + (M+H) ⁺
1-(ピペラジン-1-イル) エタノン		PPPP. 2. 3 3	0. 66 (u)	426
1-(2-フルオロフェニル) ピペラジン		PPPP. 2. 3 4	0. 89 (u)	478
ピリジン-2-イルメタンアミン		PPPP. 2. 3 5	0. 54 (u)	406
ピリジン-3-イルメタンアミン		PPPP. 2. 3 6	0. 54 (u)	406
ピリジン-4-イルメタンアミン		PPPP. 2. 3 7	0. 54 (u)	406
2-メチルプロパン-1-アミン		PPPP. 2. 3 8	0. 80 (u)	371

10

20

30

40

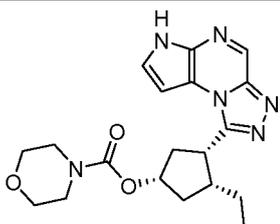
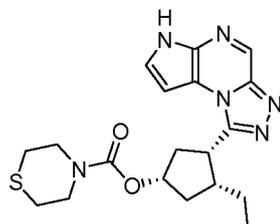
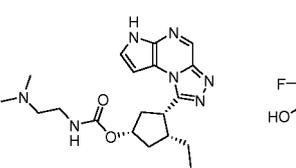
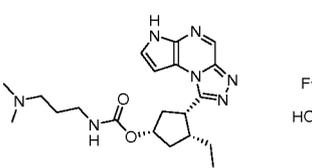
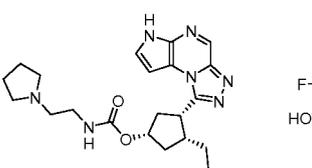
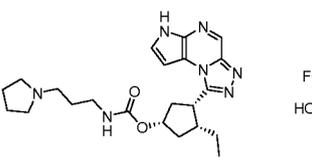
アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2、方法)	m/z ESI + (M+H) ⁺
(S) - (テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミン		PPPP. 2. 3 9	0. 71 (u)	399
(R) - (テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミン		PPPP. 2. 4 0	0. 71 (u)	399
3-(シクロプロピルアミノ)プロパニトリル		PPPP. 2. 4 1	0. 72 (u)	408
ジイソブチルアミン		PPPP. 2. 4 2	0. 97 (u)	427
アゼチジン		PPPP. 2. 4 3	0. 72 (u)	355
2-メトキシ-N-メチルエタンアミン		PPPP. 2. 4 4	0. 72 (u)	387

10

20

30

40

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2、方法)	m/z ESI + (M+H) ⁺
モルホリン		PPPP. 2. 4 5	0. 70 (u)	385
チオモルホリン		PPPP. 2. 4 6	0. 78 (u)	401
N1, N1-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン	 	PPPP. 2. 4 7	0. 53 (u)	386
N1, N1-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン	 	PPPP. 2. 4 8	0. 54 (u)	400
2-(ピロリジン-1-イル)エタンアミン	 	PPPP. 2. 4 9	0. 55 (u)	412
3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-アミン	 	PPPP. 2. 5 0	0. 56 (u)	426

10

20

30

40

アミン	生成物	実施例番号	R _t 分 (表2、方法)	m/z ESI + (M+H) ⁺
2-(ピペリジン-1-イル)エタンアミン		PPPP. 2. 5 1	0. 57 (u)	426
3-(ピペリジン-1-イル)プロパン-1-アミン		PPPP. 2. 5 2	0. 58 (u)	440
2-モルホリノエタンアミン		PPPP. 2. 5 3	0. 54 (u)	428
3-モルホリノプロパン-1-アミン		PPPP. 2. 5 4	0. 55 (u)	442

10

20

【1284】

一般的手順QQQQ：アルキルチオアセテートのアルキルスルホン酸への酸化

30

アルキルチオアセテート（好ましくは1当量）とギ酸（30 - 100当量、好ましくは36当量）との混合物に、H₂O₂水溶液（30%まで、3 - 10当量、好ましくは5当量）を滴下添加する。反応物を周囲温度で約1 - 8時間（好ましくは約2時間）攪拌する。反応物を飽和Na₂S₂O₃水溶液でクエンチし、DCMなどの有機溶媒で抽出する。有機抽出物を減圧下に濃縮する。得られた残渣を場合によってEtOAcなどの有機溶媒とブラインとの間で分配する。水性抽出物を減圧下に濃縮し、得られた残渣を場合によってMeOH、DCMまたはMeOH / DCMなどの有機溶媒または有機溶媒の混合物（好ましくはMeOH / DCM）で摩砕し、濾過する。濾液を減圧下に濃縮し、場合によって精製する。

【1285】

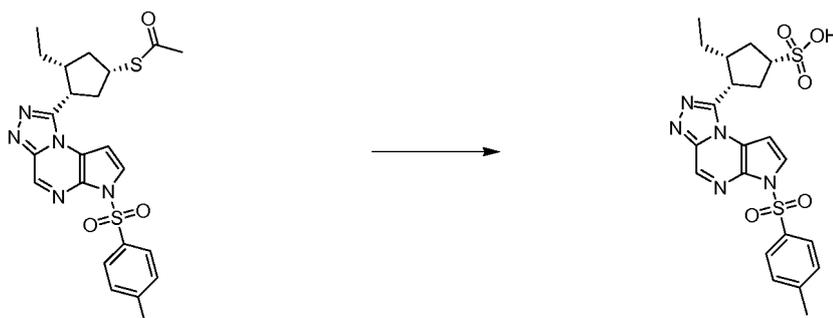
40

一般的手順QQQQの説明

調製番号QQQQ. 1：(1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタン - 1 - スルホン酸

【1286】

【化389】



10

【1287】

S - (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルエタンチオエート (0 . 2 8 g 、 0 . 5 8 m m o l 、 調製番号 2 5 、 ステップ E および D I B A L - H から P ; I I I I 、 ならびにチオ酢酸カリウムを用いての J J J J を用いて調製した) とギ酸 (0 . 8 0 m L 、 2 0 . 8 m m o l) との混合物に、 H_2O_2 水溶液 (3 0 % まで、 0 . 3 0 m L 、 2 . 9 m m o l) を滴下添加した。反応物を周囲温度で約 2 時間撹拌した。反応物を飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (2 5 m L) でクエンチし、DCM (2 × 2 5 m L) で抽出した。合わせた抽出物を減圧下に濃縮した。得られた残渣を EtOAc とブライン (それぞれ 2 5 m L) との間で分配した。水性抽出物を減圧下に濃縮した。得られた残渣を MeOH / DCM (1 : 1 、 5 0 m L) に部分的に溶解し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた残渣を RP - HPLC (表 1 、 方法 y) により精製して、(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタン - 1 - スルホン酸 (0 . 0 5 8 g 、 2 0 %) を灰白色固体として得た：LC / MS (表 1 、 方法 b) $R_t = 1 . 6 0$ 分；MS m / z : 4 9 0 (M + H) ⁺。

20

【1288】

一般的手順 R R R R : 臭化シアンを用いるジアミンの環化

置換されたジアミン (1 当量) の有機溶媒 (例えば、MeOH または EtOH 、 好ましくは MeOH) 中混合物に、MeCN 中の臭化シアンまたは臭化シアン (1 - 1 0 当量、 好ましくは 8 . 0 当量) を加える。混合物を周囲温度で約 1 - 2 4 時間 (好ましくは約 1 6 時間) 撹拌し、溶媒を減圧下に除去する。

30

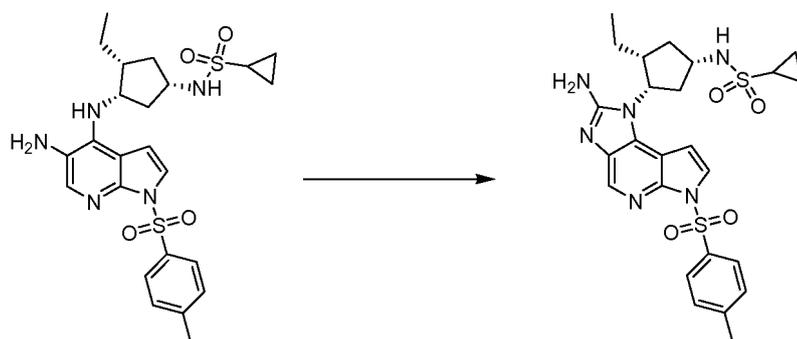
【1289】

一般的手順 R R R R の説明

調製番号 R R R R . 1 * : N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (2 - アミノ - 6 - トシルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 (6 H) - イル) - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

【1290】

【化390】



40

【1291】

N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (5 - アミノ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3

50

- b]ピリジン - 4 - イルアミノ) - 4 - エチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (0 . 2 0 0 g、0 . 3 0 1 m m o l、実施例番号 2 3 ステップ I) の M e O H (3 . 0 m L) 中溶液に、臭化シアン (M e C N 中 5 M、0 . 4 8 2 m L、2 . 4 1 m m o l) を滴下添加した。反応物を周囲温度で約 1 6 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を D C M 中 0 - 1 0 % M e O H の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (2 - アミノ - 6 - トシルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 (6 H) - イル) - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパン - スルホンアミド (0 . 1 1 g、6 7 %) を茶褐色固体として得た：L C / M S (表 1、方法 a) R_t = 2 . 0 0 分；M S m / z : 5 4 3 (M + H)⁺。

【 1 2 9 2 】

10

一般的手順 S S S S : N a N O₂ を用いるジアミンの環化

ジアミン (好ましくは 1 当量) と酸性水溶液 (水中 6 M H C l など) との混合物を約 0 に冷却する。次いで N a N O₂ 水溶液 (1 - 5 当量、好ましくは 1 - 2 当量) を加え、反応物を約 0 で約 1 - 6 時間 (好ましくは約 2 - 3 時間) 維持し、次いで室温にゆっくり加温するかまたは添加後直ちに室温にゆっくり加温する。約 1 - 1 8 時間 (好ましくは約 1 2 - 1 6 時間) 後、反応物を濾過し、水で洗浄して固体を集める。

【 1 2 9 3 】

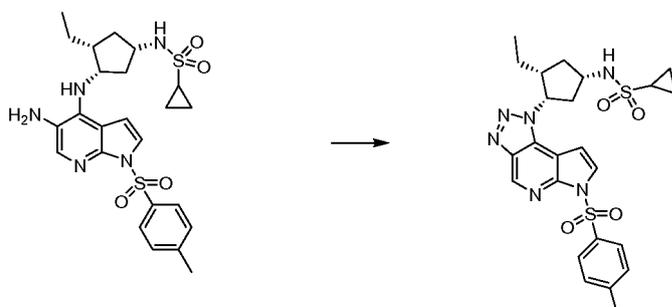
一般的手順 S S S S の説明

調製番号 S S S S . 1 * : N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシルピロロ [2 , 3 - b] [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリジン - 1 (6 H) - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

20

【 1 2 9 4 】

【 化 3 9 1 】



30

【 1 2 9 5 】

N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (5 - アミノ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルアミノ) - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0 . 1 5 g、0 . 2 3 m m o l、実施例番号 2 3 ステップ I) と H C l 水溶液 (6 N、1 . 0 m L、6 . 0 0 m m o l) との混合物を約 0 に冷却した。N a N O₂ (0 . 0 2 2 g、0 . 3 2 m m o l) の水 (0 . 2 m L) 中溶液を加え、反応物を約 0 で攪拌した。約 3 時間後、反応物を室温に加温した。約 1 5 . 5 時間後、反応物を濾過して真空濾過により黄色固体を集め、水 (1 0 m L) で洗浄した。粗製の固体を D C M 中 0 - 2 0 % E t O A c で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシルピロロ [2 , 3 - b] [1 , 2 , 3] トリアゾロ [4 , 5 - d] ピリジン - 1 (6 H) - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0 . 0 8 8 g、7 4 %) を得た：L C / M S (表 1、方法 a) R_t = 2 . 4 4 分；M S m / z : 5 2 9 (M + H)⁺。

40

【 1 2 9 6 】

一般的手順 T T T T : スクアルアミドの形成

3 - アミノ - 4 - メトキシシクロブト - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン (好ましくは 1 当量)、アミン (1 - 5 当量、好ましくは 2 当量)、D I E A または T E A などの有機塩基 (1 - 1 0 当量、好ましくは 5 - 6 当量の D I E A) および M e O H または D C E などの適

50

切な有機溶媒（好ましくはMeOH）の混合物を約40から65（好ましくは約50）で加熱した。約1-24時間（好ましくは約12-18時間）後、反応物を濾過し、水で洗浄して固体を集める。

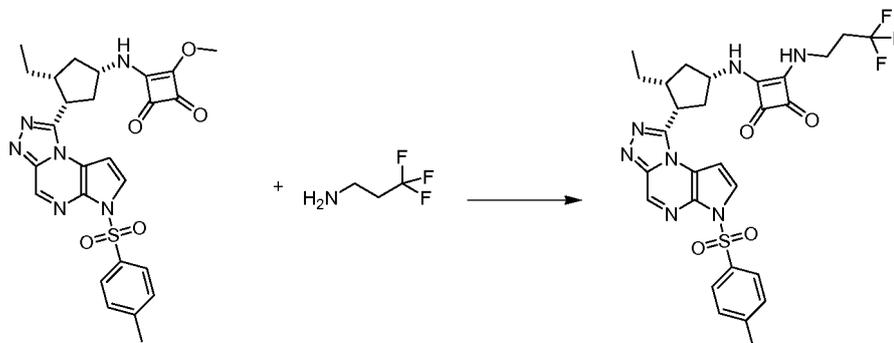
【1297】

一般的手順TTTTの説明

調製番号TTTT.1* : 3 - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルアミノ) - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルアミノ) シクロプト - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン

【1298】

【化392】



【1299】

3 - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルアミノ) - 4 - メトキシシクロプト - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン (0 . 0 9 0 g 、 0 . 1 7 mmol 、 調製番号29) 、 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - アミン塩酸塩 (0 . 0 5 0 g 、 0 . 3 3 7 mmol 、 Fluorochem Limited) 、 DIEA (0 . 1 8 mL 、 1 . 0 mmol) およびMeOH (1 . 2 mL) の混合物を約50で加熱した。約18時間後、反応物を室温に冷却した。固体を真空濾過により集め、MeOH (約3 - 5 mL) で洗浄し、次いで真空乾燥器中約60で乾燥して、3 - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルアミノ) - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピルアミノ) シクロプト - 3 - エン - 1 , 2 - ジオン (0 . 0 8 3 g 、 7 9 %) を灰白色固体として得た : LC / MS (表1、方法a) R_t = 2 . 2 7分 ; MS m / z : 6 1 6 (M + H)⁺。

【1300】

一般的手順UUUU : アジドのアミンへの還元

アジド（好ましくは1当量）の適切な有機溶媒（THFまたは1,4-ジオキサンなど、好ましくはTHF）および水中溶液に、トリフェニルホスフィン（1-2当量、好ましくは1.2当量）を加える。反応混合物を約室温-80（好ましくは約45）で約1-24時間（好ましくは約7時間）撹拌する。加熱する場合、反応混合物を室温に冷却する。反応混合物を以下の方法の1つを用いて処理する。方法1. 反応混合物を有機溶媒（DCMまたはEtOAcなど）に希釈し、水を加える。層を分離し、有機溶液を場合によって水および/またはブラインで洗浄し、無水MgSO₄またはNa₂SO₄で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去する。方法2. 反応混合物を減圧下に濃縮する。

【1301】

一般的手順UUUUの説明

調製番号UUUU.1 : 3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタンアミン

10

20

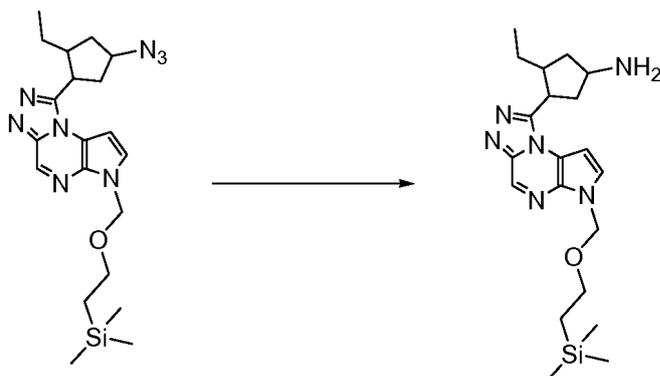
30

40

50

【 1 3 0 2 】

【 化 3 9 3 】



10

【 1 3 0 3 】

丸底フラスコに、1 - (- 4 - アジド - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン (0 . 6 5 0 g 、 1 . 5 2 m m o l 、 調製番号 2 5 から NaOH を用いての D 、 K K 、 NaBH₄ を用いての P 、 I I I I 、 NaN₃ を用いての J J J J を用いて調製した) 、 THF (8 . 0 m L) および水 (1 . 6 m L) を仕込んだ。フラスコにトリフェニルホスフィン (0 . 4 8 0 g 、 1 . 8 3 m m o l) を加えた。反応混合物を約 4 5 に約 7 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (2 0 m L) および水 (1 5 m L) を加えた。層を分離し、有機溶液を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して油を得、これを静置すると固化した。粗製物を DCM 中 1 - 1 0 % DCM / MeOH / DEA (9 0 0 : 9 0 : 1 0) の勾配で溶離するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して油を得、次いでこれを真空ポンプ上で終夜乾燥して、3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタンアミンを粘着性油として得た (0 . 4 9 g 、 8 0 %) : LC / MS (表 1 、 方法 b) R_t = 1 . 8 5 分 ; MS m / z 4 0 1 (M + H)⁺。

20

【 1 3 0 4 】

一般的手順 V V V V : ヘテロアリアルハライドからのケトンの形成
ヘテロアリアルハライド (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (例えば、THF) 中溶液に、約 - 1 0 0 から 0 (好ましくは約 - 7 8) でアルキルリチウム塩基 (1 - 2 当量) (好ましくは sec - ブチルリチウム、1 . 3 当量) を滴下添加する。反応混合物を約 - 1 0 0 から 0 (好ましくは約 - 7 8) で約 1 5 分から 5 時間 (好ましくは約 1 時間) 攪拌する。アシル化剤 (例えば酸クロリド、ワインレブアミドまたはアシルイミダゾールなど、好ましくは酸クロリド、1 - 3 当量、好ましくは 1 . 5 当量) の溶液。反応混合物を周囲温度にし、水を加える。層を分離し、次いで水層を DCM または EtOAc などの有機溶媒で抽出する。次いで合わせた有機層を水および / またはブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ または NaSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮する。

40

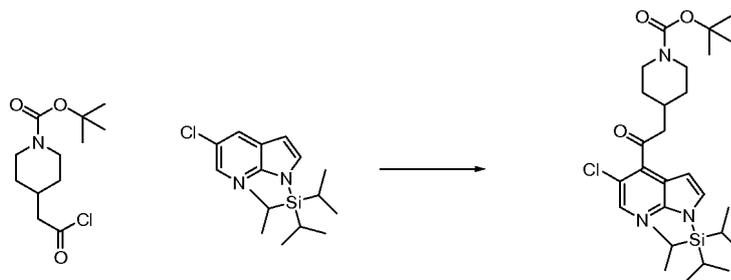
【 1 3 0 5 】

一般的手順 V V V V の説明 :

調製番号 V V V V . 1 : tert - ブチル 4 - (2 - (5 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2 - オキシエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 1 3 0 6 】

【化394】



【1307】

10

5 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (0 . 3 3 8 g 、 1 . 0 9 m m o l 、 A d e s i s) の T H F (5 . 5 m L) 中溶液に、約 - 7 8 で sec - ブチルリチウム (1 . 0 1 5 m L 、 1 . 4 2 1 m m o l) を滴下添加した。反応混合物を約 - 7 8 で約 1 時間攪拌し、次いで tert - ブチル 4 - (2 - クロロ - 2 - オキシエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 4 2 9 g 、 1 . 6 4 m m o l 、 調製番号 W W W W . 1) の T H F (2 m L) 中懸濁液を加えた。反応混合物を約 - 7 8 で約 1 時間攪拌し、次いで周囲温度にした。水 (5 m L) を加え、生成物を D C M (3 × 1 0 m L) 中に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をヘプタン中 0 - 3 0 % E t O A c で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル 4 - (2 - (5 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2 - オキシエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 4 7 g 、 2 5 %) を無色油として得た：L C / M S (表 1 、 方法 r) R_t = 3 . 9 7 分；M S m / z : 5 3 4 / 5 3 6 (M + H)⁺

20

【1308】

一般的手順 W W W W : 酸クロリドの形成。

【1309】

カルボン酸 (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (例えば、D C M または D C E 、 好ましくは D C M) 中溶液に、塩化オキサリル (1 - 5 当量、好ましくは 1 - 2 当量) および N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 0 5 - 0 . 5 当量、好ましくは 0 . 1 当量) を加える。反応混合物を約 0 から 5 0 (好ましくは周囲温度) で約 3 0 分から 1 5 時間 (好ましくは 3 時間) 攪拌する。溶媒を減圧下に除去し、残渣を更には精製せずに次のステップにする。

30

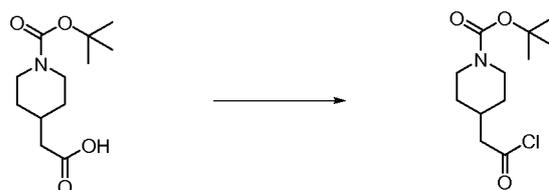
【1310】

一般的手順 W W W W の説明：

調製番号 W W W W . 1 : tert - ブチル 4 - (2 - クロロ - 2 - オキシエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【1311】

【化395】



40

【1312】

2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) 酢酸 (3 . 8 4 g 、 1 5 . 7 8 m m o l) (エチル 2 - (ピペリジン - 4 - イル) アセテート (O a k w o o d) から M 、 Z を用いて調製した) の D C M (7 9 m L) 中溶液に、周囲温度で塩化オキサリル (1 . 6 5 8 m L 、 1 8 . 9 4 m m o l) および D M F (0 . 1 1 5 g 、 1 .

50

5.8 mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度で約3時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去して、tert-ブチル4-(2-クロロ-2-オキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(4.13 g、100%)を薄黄色固体として得た。生成物を更には精製せずに次のステップに使用した。

【1313】

一般的手順XXXX：ヒドラゾンの形成。

ケトン(好ましくは1当量)の有機溶媒(好ましくはEtOH)中混合物に、ヒドラジン(5-100当量、好ましくは45-55当量)および酢酸(1-10当量、好ましくは4-6当量)を加える。反応混合物を周囲温度から還流状態で(好ましくは還流状態で)約1-24時間(好ましくは約16時間)撹拌する。溶媒を減圧下に除去し、粗製物を有機溶媒(DCMなど)に溶解し、無水MgSO₄またはNaSO₄で脱水する。溶媒を減圧下に除去する。

10

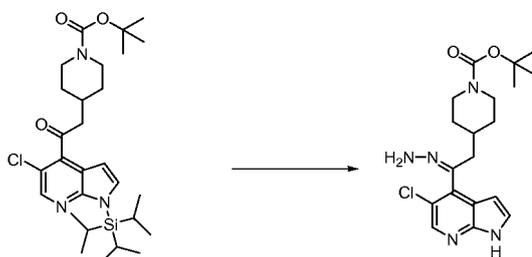
【1314】

一般的手順XXXXの説明：

調製番号XXXX.1：tert-ブチル4-(2-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-ヒドラゾノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1315】

【化396】



20

【1316】

tert-ブチル4-(2-(5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-オキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.00 g、1.87 mmol)のEtOH(6.4 mL)中懸濁液に、無水ヒドラジン(2.94 mL、94.0 mmol)およびAcOH(0.536 mL、9.36 mmol)を加えた。反応混合物を約16時間還流状態で撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、粗製物をDCMに溶解し、無水MgSO₄で脱水した。溶媒を除去し、DCM(3 mL)を加えた。固体を濾別し、濾液をDCM中0-10% MeOHで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、E/Z異性体の1/1混合物から成るtert-ブチル4-(2-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-ヒドラゾノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.324 g、44%)を白色固体として得た：LC/MS(表1、方法r)R_t=1.46および1.53分；MSm/z：392/394および392/394(M+H)⁺。

30

40

【1317】

一般的手順YYYY：-ハロアルデヒドを用いる環化

-ハロアルデヒド(1-20当量、好ましくは1.5当量)および保護化した2-アミノ-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(好ましくは1当量)に、TsOHまたは硫酸などの酸触媒(0.05-0.2当量)を用いてまたは用いずに、場合によってDCE、DMF、1,4-ジオキサン、EtOH、n-ブタノールまたはトルエンなどの有機溶媒(好ましくはn-ブタノールまたは1,4-ジオキサン)を加える。反応混合物を約室温-150(好ましくは約90)で約30分-72時間(好ましくは約48時間)撹拌する。場合によって、反応混合物を約100-150(好ましくは約130)で約30分-15時間(好ましくは約9時間)マイクロ波加熱に供することができる。TLC

50

、LC/MSまたはHPLCによりモニターされた際に反応が完結していない場合、反応物を約25 - 100（好ましくは約70）で約2 - 48時間（好ましくは約8 - 24時間）、場合によって添加して加熱に再度供することができる。TLC、LC/MSまたはHPLCによりモニターされた際に反応が完結していない場合、追加の1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中の - ハロアルデヒド（1 - 20当量、好ましくは2.5当量）を一回または複数回加えて、約室温 - 150（好ましくは約125）で反応を続ける。揮発物を減圧下に除去する。場合によって、粗製混合物を水、NH₄Cl水溶液またはNaHCO₃水溶液で希釈する。生成物を濾過により単離でき、または有機溶媒（例えば、EtOAcまたはDCM）を加えることができる。層を分離し、水層を有機溶媒（EtOAcおよび/またはDCMなど）で更に抽出できる。合わせた有機層を場合によって更に

10

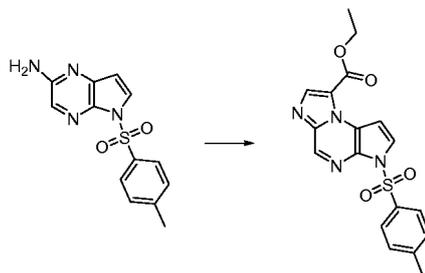
【1318】

一般的手順YYYYの説明

調製番号YYYY. 1: エチル3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-カルボキシレート

【1319】

【化397】



20

【1320】

エチル2-クロロ-3-オキソプロパノエート（1.60g、7.65mmol、US 2009005359Aに記載されている通りに調製した）および1,4-ジオキサン（10.0mL）の溶液を、窒素下5-トシル-5H-ピロロ[3,2-b]ピラジン-2-アミン（1.45g、5.03mmol、調製番号E.1.1）に加えた。無水ブタン-1-オール（30.0mL）を加え、還流冷却器を装着し、システムを密封した。約30分後、混合物を約80に加熱した。溶液を周囲温度に冷却した。エチル2-クロロ-3-オキソプロパノエート（2.78g、13.3mmol）および1,4-ジオキサン（5mL）の溶液を加えた。約30分後、反応混合物を約80に加熱した。約30分後、混合物を約125に加熱した。約48時間後、茶褐色溶液を周囲温度に冷却した。揮発物を減圧下に除去した。残渣をヘプタン中5 - 50% EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-カルボキシレート（1.16g、60%）を得た：LC/MS（表1、方法b）R_t = 2.52分；MS m/z 385（M+H）⁺

30

40

【1321】

一般的手順ZZZZ: SOCl₂を用いての環化

アミド、尿素、ヒドラジドまたはケトン（好ましくは1当量）に、無溶媒もしくは1,4-ジオキサン、DCEまたはトルエンなどの有機溶媒（好ましくは1,4-ジオキサン）中溶液として、場合によってピリジンまたはTEAなどの緩衝する共溶媒（好ましくはTEA）と共に、SOCl₂（1.3 - 200当量、好ましくは3当量）を無溶媒もしくは1,4-ジオキサン、DCEまたはトルエンなどの有機溶媒中溶液としての何れかで加える。場合によって、反応容器を、添加中約 - 10から25（好ましくは約0）に冷却する。代替として、添加の順序を逆にすることができる。反応混合物を約30から

50

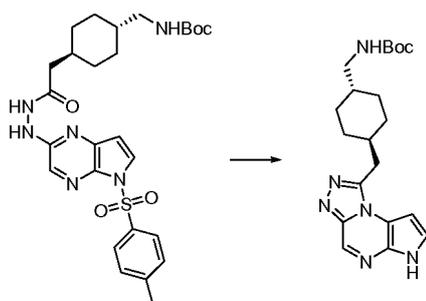
100 (好ましくは約80)に約0.5から24時間(好ましくは約2時間)加温する。反応混合物を周囲温度に冷却する。揮発物を場合によって減圧下に除去し、DCM、1,4-ジオキサンまたはEtOAcなどの有機溶媒(好ましくはEtOAc)を加える。有機層をHCl水溶液、NaOH水溶液、NaHCO₃水溶液、NH₄Cl水溶液、Na₂CO₃水溶液または水などの水溶液(好ましくはNa₂CO₃水溶液)で場合によって冷却しながら洗浄し、生成物を上記した1つまたはそれ以上の精製方法を用いて単離する。場合によって、保護基を上記した一般的手順を用いて除去できる。

【1322】

調製番号ZZZZ.1: tert-ブチル(trans-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)メチル)シクロヘキシル)メチルカルバメート

【1323】

【化398】



【1324】

塩化チオニル(0.030mL、0.41mmol)を、窒素下tert-ブチル(trans-4-(2-オキソ-2-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジニル)エチル)シクロヘキシル)メチル-カルバメート(0.127g、0.228mmol、trans-(4-アミノメチルシクロヘキシル)酢酸塩酸塩[AstaTech]からM、実施例番号1、ステップD、HATU、TEAからHを用いて調製した)、TEA(0.160mL、1.15mmol)および1,4-ジオキサン(2.3mL)の溶液に滴下添加した。還流冷却器を装着し、反応混合物を約80に加温した。約2時間後、溶液を周囲温度に冷却し、Na₂CO₃水溶液(2M、3.4mL、6.8mmol)を加え、2相混合物を約80に加温した。約2時間後、脱保護の速度が遅いため、NaOH水溶液(2M、0.570mL、1.14mmol)を加えた。約17時間後、混合物を周囲温度に冷却した。反応溶液を水(5mL)で希釈し、次いでEtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた有機物を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をDCM中2-8%MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル(trans-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)メチル)シクロヘキシル)メチルカルバメート(0.0565g、63%)を得た: LC/MS(表1、方法a)R_t=1.85分; MS m/z: 385(M+H)⁺。

【1325】

一般的手順AAAAA: アリールハライドからのカルボン酸またはエステルの形成

アリールまたはヘテロアリールハライド(好ましくは1当量)を、DMF、1,4-ジオキサン、THF、Et₂Oまたはトルエンなどの有機溶媒(好ましくはDMFまたはTHF)に溶解または懸濁する。ハライドをn-、t-またはsec-ブチルリチウムなどの塩基(1-3当量)またはイソプロピルマグネシウムブロミドなどのグリニャール試薬(1-3当量)を用いてトランスメタル化し、次いでCO₂でトラップしてカルボン酸を得、続いて酸性処理を行う。代替として、アリールまたはヘテロアリールハライドの溶液をCs₂CO₃、K₂CO₃またはTEAなどの塩基(1-10当量、好ましくはTEA、2当量)で処理できる。場合によって、MeOH(1-200当量、好ましくは50当量)を加える。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラ

10

20

30

40

50

ジウム (I I) - C H ₂ C l ₂ 付加物、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] - ジクロロパラジウム (I I) 、 ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウムまたはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) などのパラジウム源 (0 . 0 2 - 1 当量、好ましくは [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] - ジクロロパラジウム (I I) - C H ₂ C l ₂ 付加物、 0 . 1 当量) を加える。混合物を C O 雰囲気下に置き、次いで約 4 0 - 1 2 0 (好ましくは約 1 0 0) に約 0 . 5 - 2 4 時間 (好ましくは約 4 . 5 時間) 加温する。反応物をナトリウムメトキシドまたは N a O H 水溶液 (1 - 1 0 0 当量) を用いてクエンチし、有機溶媒 (例えば、 E t O A c または D C M) を加える。層を分離し、水層を有機溶媒 (E t O A c および / または D C M など) で更に抽出できる。合わせた有機層を場合によって更にブラインなどの水溶液で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ または M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

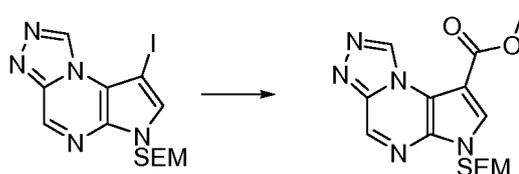
【 1 3 2 6 】

一般的手順 A A A A A の説明

調製番号 A A A A A . 1 : メチル 6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 8 - カルボキシレート

【 1 3 2 7 】

【 化 3 9 9 】



【 1 3 2 8 】

窒素でパージした 8 - ヨード - 6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン (0 . 0 5 0 g 、 0 . 1 2 m m o l 、 調製番号 G G G . 1 . 1 および N a H から K K を用いて調製した) 、 T E A (0 . 0 3 4 m L 、 0 . 2 4 m m o l) 、 M e O H (0 . 2 5 m L 、 6 . 2 m m o l) および D M F (0 . 6 m L) の溶液に、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) (0 . 0 0 9 8 g 、 0 . 0 1 2 m m o l) を加えた。混合物を C O でパージし、C O の風船を反応容器に取り付けた。混合物を約 1 0 0 に加温した。約 4 . 5 時間後、溶液を周囲温度に冷却した。水 (5 m L) を加え、混合物を E t O A c (2 x 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機物を無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を 3 0 分かけて 2 5 - 7 5 % E t O A c / ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル 6 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 8 - カルボキシレート (0 . 0 3 1 1 g 、 7 4 %) を得た : L C / M S (表 1 、 方法 n) R _t = 0 . 7 4 分 ; M S m / z : 3 4 8 (M + H) ⁺。

【 1 3 2 9 】

一般的手順 B B B B B : オルトエステルを用いる環化

オルトエステル (1 - 2 0 当量、好ましくは 1 0 当量) および保護化した 2 - ヒドラジニル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (好ましくは 1 当量) に、 T s O H または T F A などの酸触媒 (0 . 0 5 - 0 . 2 当量) を用いてまたは用いずに、場合によって D C E 、 D M F 、 1 , 4 - ジオキサンまたはトルエンなどの有機溶媒 (好ましくは D M F) を加える。混合物を周囲温度で静置し、または約 3 0 - 1 0 0 (好ましくは約 1 0 0) で約 0 . 5 - 2 4 時間 (好ましくは約 1 7 時間) 加温する。揮発物を減圧下に除去することができる。場合によって、粗製混合物を水、N H ₄ C l 水溶液または N a H C O ₃ 水溶液で希釈できる。生成物を濾過により単離し、有機溶媒 (例えば、 E t O A c または D C M) を加えることができる。代替として、有機溶媒を水溶液混合物に直接加えることがで

きる。層を分離し、水層を有機溶媒（E t O A c および / または D C M など）で更に抽出できる。合わせた有機層を場合によって更に NH_4Cl 水溶液、 NaHCO_3 水溶液、水および / またはブラインなどの水溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

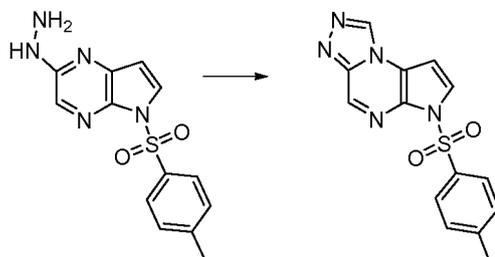
【 1 3 3 0 】

一般的手順 B B B B B の説明

調製番号 B B B B B . 1 : 6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン

【 1 3 3 1 】

【 化 4 0 0 】



10

【 1 3 3 2 】

オルトギ酸トリエチル（76.0 mL、456 mmol）を、窒素下 2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン（13.8 g、45.4 mmol、実施例番号 1、ステップ D）と DMF（45 mL）との混合物に加えた。還流冷却器を装着し、混合物を約 100 に加温した。約 17 時間後、溶液を周囲温度に冷却した。揮発物を減圧下に除去した。残渣を水（100 mL）中でスラリーにし、次いで濾過し、水で濯いだ。水相を E t O A c（200 mL）で抽出した。有機物を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。物質を沈殿物と合わせ、次いで D C M 中 0 - 5 % M e O H の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン（10.4 g、73 %）を得た：L C / M S（表 1、方法 n） $R_t = 0.59$ 分；M S m / z 314（M + H）⁺。

20

【 1 3 3 3 】

一般的手順 C C C C C : アリールまたはヘテロアリールハライドのスティレカップリング

アリール、ヘテロアリールまたはビニルスタンナン（好ましくは 1.3 当量）およびアリール、ヘテロアリールまたはアルケニルハライド（好ましくは 1 当量）の DMF、1, 4 - ジオキサンまたはトルエンなどの有機溶媒（好ましくは DMF）中脱気溶液に、 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 または T E A などの塩基（1 - 10 当量）を加えることができる。場合によって、 LiCl などの添加物（1 - 10 当量、好ましくは 3 当量）、 CsF （1 - 10 当量、好ましくは 1.5 当量）および / または CuI （0.05 - 0.5 当量、好ましくは 0.2 当量）を加えることができる。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウムなどのパラジウム（0）源もしくはビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロリドまたは酢酸パラジウムなどのパラジウム（II）源（0.01 - 0.2 当量、好ましくはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、好ましくは 0.1 当量）を加える。混合物を約 40 から 150（好ましくは約 80）で熱的にまたはマイクロ波を用いて約 0.5 から 7.2 時間（好ましくは約 4 時間）加温する。溶液を室温に冷却し、揮発物を減圧下に除去することができ、粗製混合物を水、 NH_4Cl 水溶液、 NaHCO_3 水溶液および E t O A c または D C M などの有機溶媒で希釈する。固体が存在する場合、得られた反応混合物を濾過してこれを除去した。得られた濾液の層を分離し、水層を更に有機溶媒で抽出できる。合わせた有機層を場合によって更にブラインなどの水溶液で洗浄し、次いで無水 Na_2SO_4 または MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固する。

30

40

50

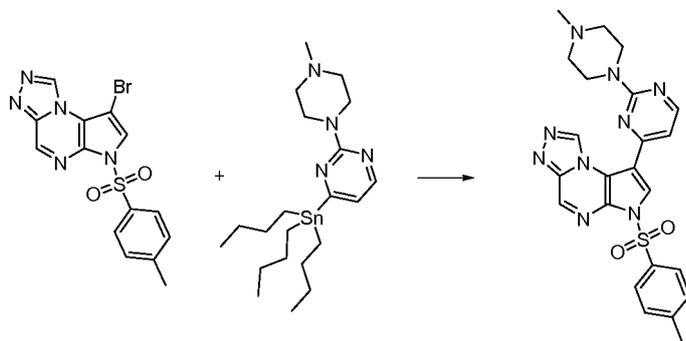
【 1 3 3 4 】

一般的手順 C C C C C の説明

調製番号 C C C C C . 1 : 8 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン

【 1 3 3 5 】

【 化 4 0 1 】



10

【 1 3 3 6 】

8 - プロモ - 6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン (0 . 0 3 0 g 、 0 . 0 7 6 m m o l 、 調製番号 B B B B B . 1 および NaOH から D 、 NBS を用いての G G G . 1 、 T s C l および NaH を用いての K . 1 を用いて調製した) 、 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - (トリブチルスタンニル) ピリミジン (0 . 0 5 4 g 、 0 . 1 2 m m o l 、 調製番号 3 9) 、 L i C l (0 . 0 1 0 g 、 0 . 2 4 m m o l) 、 C u I (0 . 0 0 3 g 、 0 . 0 2 m m o l) 、 C s F (0 . 0 1 7 g 、 0 . 1 2 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 0 0 9 g 、 0 . 0 0 8 m m o l) を含むバイアルを、窒素下排気し次いで窒素で逆充填した。1 , 4 - ジオキサン (0 . 5 m L) を加え、窒素を混合物に約 3 0 分間吹き込んだ。反応容器を密封し、混合物を約 8 0 に加温した。約 4 時間後、混合物を周囲温度に冷却した。混合物を水 (5 m L) および E t O A c (5 m L) で希釈し、次いで注射器フィルターを通して濾過した。層を分離し、水相を E t O A c (5 m L) で抽出した。合わせた有機物を減圧下に濃縮した。残渣を 4 0 分かけて D C M 中 0 - 1 0 % M e O H の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、8 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン (0 . 0 2 6 g 、 6 9 %) を得た : L C / M S (表 1 、 方法 n) R_t = 0 . 5 6 分 ; M S m / z 4 9 0 (M + H)⁺。

20

30

【 1 3 3 7 】

一般的手順 D D D D D : シランを用いる C b z - 保護化アミンの脱保護

C b z - 保護化アミン (好ましくは 1 当量) およびシラン (例えば、トリエチルシラン、t - B u M e₂ S i H (好ましくはトリエチルシラン、1 0 - 5 0 0 当量、好ましくは 1 0 0 当量)) の溶液に、T E A または D I E A などの有機塩基 (好ましくは T E A 、 0 . 1 - 1 0 当量、好ましくは 0 . 2 当量) およびパラジウム触媒 (例えば、塩化パラジウム (I I) 、酢酸パラジウム (I I) 、トリス (ベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) 、ビス (アセテート) トリフェニルホスフィンパラジウム (I I) またはジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ; 好ましくは塩化パラジウム (I I) 、 0 . 0 1 - 0 . 2 0 当量、好ましくは 0 . 1 当量) を加える。反応物を約 4 0 から 1 8 0 (好ましくは約 1 2 0) で約 1 から 4 8 時間 (好ましくは約 8 時間) 加熱する。触媒を濾別し、濾液を減圧下に濃縮する。反応混合物を場合によって適切な有機溶媒 (E t O A c または D C M など) および水を加えることにより処理する。層を分離し、有機溶液を無水 N a₂ S O₄ または M g S O₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

40

50

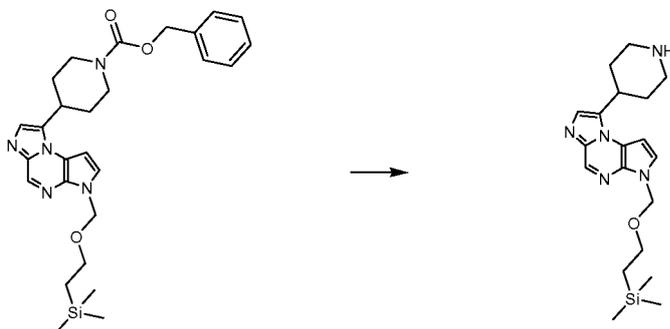
【1338】

一般的手順 D D D D D の説明

調製番号 D D D D D . 1 : 8 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン

【1339】

【化402】



10

【1340】

ベンジル 4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 5 8 0 g 、 1 . 1 5 m m o l 、 1 - (ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン - 4 - カルボン酸 (Matrix) から R 、 実施例番号 3 ステップ E から S 、 T F A を用いての E 、 P F P A A を用いての K K K K 、 N a O H を用いての D 、 K K を用いて調製した) 、 T E A (0 . 0 3 m L 、 0 . 2 2 9 m m o l) 、 塩化パラジウム (I I) (0 . 0 2 0 g 、 0 . 1 1 5 m m o l) のトリエチルシラン (1 8 . 3 m L 、 1 1 5 m m o l) 中溶液を約 1 2 0 度で約 8 時間加熱した。触媒を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。生成物を D C M 中 0 - 1 0 % (9 0 : 9 : 1) (M e O H / D C M / D E A) の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、8 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン (0 . 2 3 4 g 、 5 5 %) を茶褐色油として得た : L C / M S (表 1 、 方法 b) R _t = 1 . 9 3 分 ; M S m / z : 3 7 2 (M + H) ⁺。

20

30

【1341】

一般的手順 E E E E E : グアニジンの形成

有機溶媒 (例えば、DMF、MeCN、1,4-ジオキサンまたはTHF、好ましくはDMF) 中のアミン (好ましくは 1 当量) に、塩基水溶液 (例えば、Na₂CO₃ 水溶液、NaOH、K₂CO₃ または NaHCO₃; (好ましくは Na₂CO₃、2 - 2 0 当量、好ましくは 2 - 1 0 当量)) もしくは TEA または DIEA などの有機塩基 (好ましくは DIEA、1 - 5 当量、好ましくは 4 当量) を加え、1H-ピラゾール - 1 - カルボキシミドアミド塩酸塩 (1 - 1 0 . 0 当量、好ましくは 3 当量) を加える。反応物を約 1 0 - 4 0 度 (好ましくは室温) で約 2 - 9 0 時間 (好ましくは約 7 2 時間) 攪拌し、以下の方法の 1 つを用いて処理する。方法 1 : 有機溶媒 (Et₂O、EtOAc または DCM など) および水を加え、層を分離する。水層を更に有機溶媒で抽出し、合わせた有機層を場合によってブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ または MgSO₄ で脱水し、次いでデカント処理または濾過した後、減圧下に濃縮する。方法 2 : 反応混合物を直接精製する。

40

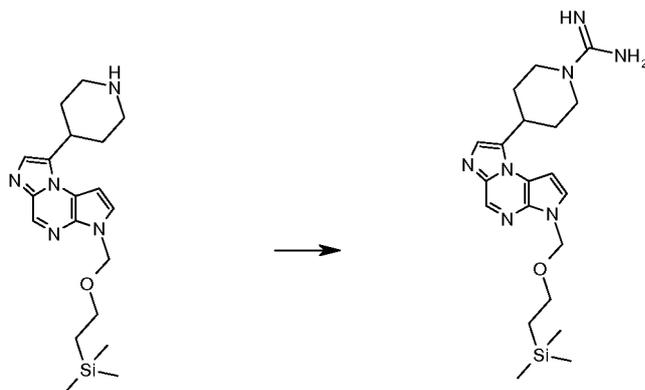
【1342】

一般的手順 E E E E E の説明

調製番号 E E E E E . 1 : 4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル)ピペリジン - 1 - カルボキシミドアミド

【1343】

【化 4 0 3】



10

【 1 3 4 4】

8 - (ピペリジン - 4 - イル) - 3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン (0 . 1 0 0 g , 0 . 2 6 9 m m o l 、 調製番号 D D D D D . 1) 、 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシミドアミド、塩酸塩 (0 . 1 1 8 g , 0 . 8 0 7 m m o l) および D I E A (0 . 1 8 8 m L 、 1 . 0 8 m m o l) の D M F (2 m L) 中溶液を室温で約 7 2 時間攪拌した。反応混合物を R P - H P L C (表 1 、 方法 1) により精製して、4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシミドアミド (0 . 0 3 7 g 、 3 3 %) を茶褐色油として得た : L C / M S (表 1 、 方法 b) R_t = 1 . 8 2 分 ; M S m / z : 4 1 4 (M + H)⁺。

20

【 1 3 4 5】

一般的手順 F F F F F : スルホキソニウムイリドの形成

カルボン酸 (好ましくは 1 当量) の有機溶媒 (T H F 、 2 - メチルテトラヒドロフランまたは M T B E など、好ましくは T H F) 中懸濁液に、ヒューニツヒ塩基または T E A などの有機塩基 (好ましくは T E A) (1 . 2 - 3 . 5 当量、好ましくは 3 . 5 当量) および D C C または H A T U などの活性化剤 (好ましくは H A T U) (1 - 1 . 5 当量、好ましくは 1 . 0 1 当量) を加える。反応物を 1 0 から 4 0 好ましくは周囲温度で約 1 - 2 0 時間 (好ましくは約 1 - 2 時間) 攪拌する。分液フラスコ中、トリメチルスルホキソニウムクロリド (1 . 2 5 - 5 当量、好ましくは 3 当量) を、ナトリウム t e r t - ブトキシドまたはカリウム t e r t - ブトキシドなどの塩基 (3 - 5 当量、好ましくは 3 . 1 5 当量) の有機溶媒 (T H F 、 2 - メチルテトラヒドロフランまたは M T B E など、好ましくは T H F) 中懸濁液に加える。反応物を約 6 0 から 7 0 (好ましくは 6 5) で約 2 - 4 時間 (好ましくは約 3 時間) 攪拌する。懸濁液を約 - 5 から 5 に冷却し、上記活性化エステル溶液を約 2 0 - 6 0 分かけて滴下添加する。反応混合物を約 - 5 から 5 で約 1 - 2 0 時間 (好ましくは約 1 - 2 時間) 攪拌する。反応混合物を水で約 0 から 4 0 (好ましくは周囲温度) にて約 2 - 5 0 分かけて滴下クエンチし、周囲温度で約 0 . 2 - 2 0 時間 (好ましくは約 1 8 時間) 攪拌する。反応物を減圧下に濃縮して揮発物を除去し、次いで有機溶媒 (E t O A c など) と水との間で分配する。水層を、場合によっては E t O A c などの有機溶媒で抽出する。合わせた有機層を水で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ または M g S O₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標的化合物を得る。

30

40

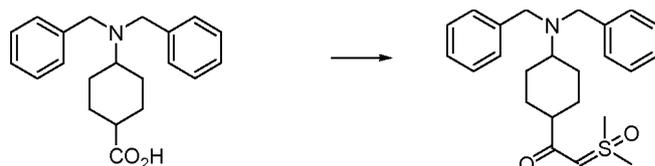
【 1 3 4 6】

一般的手順 F F F F F の説明

調製番号 F F F F F . 1 : 2 - (4 - (ジベンジルアミノ) シクロヘキシル) - ジメチルスルホキソニウム - 2 - オキソ - エチリド

【 1 3 4 7】

【化404】



【1348】

250 mL フラスコに、THF (60 mL) 中の 4 - (ジベンジルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 (5.6 g、17.3 mmol)、HATU (6.75 g、17.4 mmol) および TEA (8.45 mL、60.6 mmol) を加えて、白色懸濁液を得た。反応混合物を周囲温度で約 1 時間撹拌した。500 mL フラスコに、THF (60 mL) 中のトリメチルスルホキソニウムクロリド (6.82 g、51.9 mmol) およびカリウム tert - ブトキシド (6.44 g、54.5 mmol) を加えて、更に白色懸濁液を得た。反応混合物を約 65 °C で約 3 時間撹拌した。反応混合物を約 5 °C に冷却した。上記活性化エステル溶液を約 50 分かけて滴下添加した。反応混合物を約 0 - 5 °C で約 90 分間撹拌した。水 (120 mL) を約 0 - 5 °C で約 25 分かけて滴下添加することにより反応混合物をクエンチした。反応混合物を約 0 - 5 °C で約 30 分間、次いで周囲温度で約 18 時間撹拌した。混合物を減圧下に濃縮して、白色懸濁液を得た。懸濁液を EtOAc (300 mL) と水 (200 mL) との間で分配した。水層を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL) およびブライン (3 × 40 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣を熱 MeOH (100 mL) に溶解し、減圧下に濃縮した。油を熱 MeOH (60 mL) に溶解し、濃縮して、白色固体を得た。固体を約 55 °C で MeOH (36 mL) および水 (12 mL) に溶解した。溶液を周囲温度に、次いで約 5 °C に冷却した。更に 3 : 1 MeOH / 水 (40 mL) を懸濁液に加えた。懸濁液を濾過し、1 : 1 MeOH / 水 (20 mL) で、次いでヘプタン (20 mL) で洗浄した。集めた湿潤ケーキを加熱した真空オープン中約 60 °C で約 72 時間乾燥して、2 - (4 - (ジベンジルアミノ)シクロヘキシル) - ジメチルスルホキソニウム - 2 - オキソ - エチリド (5.44 g、79%) を白色固体として得た：LC / MS (表 1、方法 a) R_t = 1.42、1.45 分；MS m/z 398 (M + H)⁺。

10

20

30

【1349】

一般的手順 GGGGG : スルホキソニウムイリドとアミンとの反応

スルホキソニウムイリド (好ましくは 1 当量) とアミン (0.7 - 2 当量、好ましくは 1.2 当量) との混合物に、触媒 ([Ir(COD)Cl]₂、[(COD)Ir(OMe)]₂、(COD)Ir(acac)、Ir(COD)₂BF₄、Ir(COD)₂BARF、Rh₂(OAc)₂、Rh₂(TFA)₄、[Ru(cym)Cl]₂、RuCl₂(PPh₃)₃、RuCl₂(DMSO)₄ など、好ましくは [Ir(COD)Cl]₂ (0.01 - 0.1 当量、好ましくは 0.04 当量)) を加える。脱気した有機溶媒 (DCM、DCE、MeCN、THF、2 - メチルテトラヒドロフラン、CHCl₃、トルエンまたは DMF など、好ましくは DCE) を加える。反応物を N₂ で約 10 - 20 分間パージし、約 20 - 90 °C (好ましくは約 70 °C) で約 1 - 96 時間 (好ましくは約 3 - 6 時間) 撹拌する。場合によって、TLC、LC / MS または HPLC によりモニターされた際に反応が完結していない場合、更に触媒 (好ましくは [Ir(COD)Cl]₂ 当量) を反応混合物に加えることができる。反応が許容レベルにまで進行した時点で、反応混合物を真空中で濃縮して生成物を得ることができる。

40

【1350】

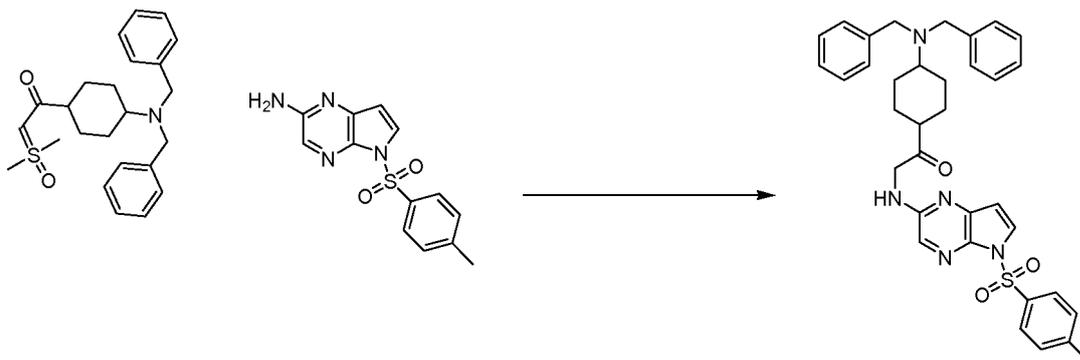
一般的手順 GGGGG の説明

調製番号 GGGGG . 1 : 1 - (4 - (ジベンジルアミノ)シクロヘキシル) - 2 - (5 - トシル - 5H - ピロロ [2,3 - b] ピラジン - 2 - イルアミノ)エタノン

【1351】

50

【化 4 0 5】



10

【 1 3 5 2】

100 mL の 2 ツ口丸底フラスコに、2 - (4 - (ジベンジルアミノ) シクロヘキシル) - ジメチルスルホキソニウム - 2 - オキソ - エチリド (5 . 4 g、13 . 6 mmol、調製番号 F F F F F . 1)、5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - アミン (4 . 7 g、16 . 3 mmol、調製番号 E . 1 . 1) および [Ir (COD) Cl]₂ (0 . 365 g、0 . 543 mmol、Alfa Aesar) を加えた。反応容器を N₂ で約 10 分間パージした。反応容器に、脱気した DCE (25 mL) を注射器により加えた。反応混合物を N₂ で約 10 分間パージし、N₂ 雰囲気下約 70 °C で約 3 時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却した。溶媒を減圧下に除去した。ヘプタン中 5 - 70 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製して、1 - (4 - (ジベンジルアミノ) シクロヘキシル) - 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イルアミノ) エタノン (5 . 8 g、65 %) をガラス状固体として得た：LC / MS (表 1、方法 a) R_t = 3 . 24 および 3 . 26 分；MS m / z 608 (M + H)⁺。

20

【 1 3 5 3】

実施例番号 1 :

実施例番号 1 . 1 : N , N - ジエチル - 1 - ((1 S , 3 R , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) メタンスルホンアミド、

30

実施例番号 1 . 2 : N , N - ジエチル - 1 - ((1 R , 3 S , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) メタンスルホンアミド、

実施例番号 1 . 3 : N , N - ジエチル - 1 - ((1 S , 3 S , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) メタンスルホンアミド、

実施例番号 1 . 4 : N , N - ジエチル - 1 - ((1 R , 3 R , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) メタンスルホンアミド、

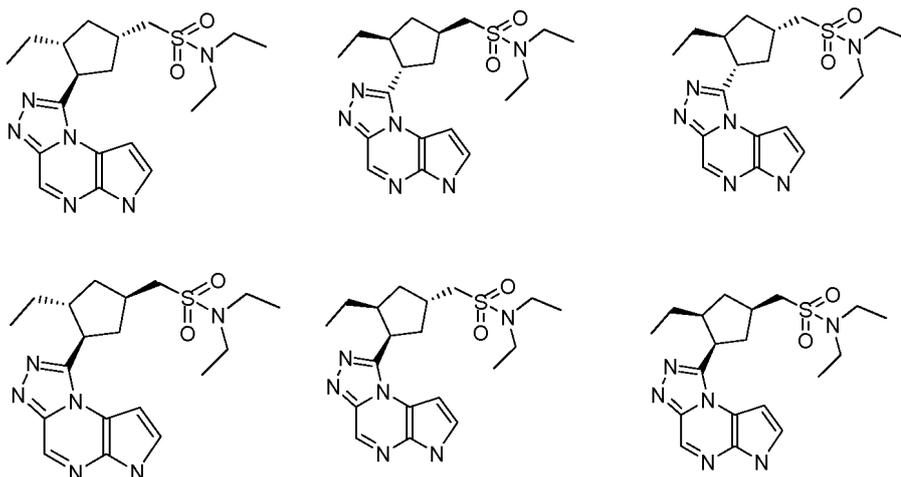
実施例番号 1 . 5 : N , N - ジエチル - 1 - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) メタンスルホンアミド、および

40

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

【 1 3 5 4】

【化406】



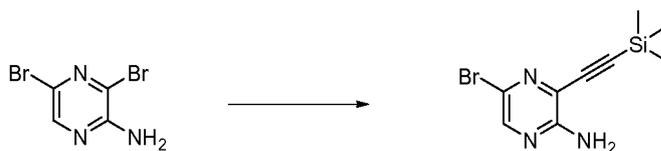
10

【1355】

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

【1356】

【化407】



20

【1357】

3, 5 - ジブロモピラジン - 2 - アミン (125 g、494 mmol)、TEA (207.0 mL、1483 mmol) およびヨウ化銅 (I) (0.941 g、4.94 mmol) の THF (1255 mL) 中溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂ (3.47 g、4.94 mmol) を加えた。反応混合物を約 - 5 - 0 に冷却し、(トリメチルシリル)アセチレン (65.0 mL、470 mmol) の THF (157 mL) 中溶液を約 15 分かけて滴下添加した。反応混合物を約 - 5 - 0 で約 1.5 時間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまで THF で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色 - オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル (b . p . 30 - 60、400 mL) で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル (b . p . 30 - 60 ; 2 × 60 mL) で洗浄し、乾燥して、5 - プロモ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - アミン (124 g、93%、純度 93%) を茶褐色固体として得た：LC/MS (表1、方法b) R_t = 2.51分；MS m/z：270、272 (M+H)⁺。

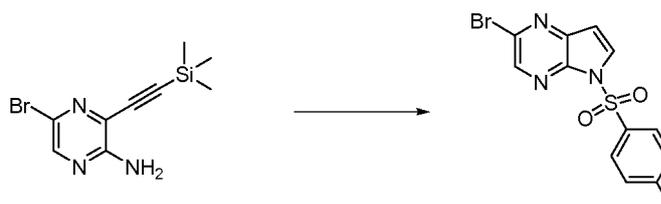
30

【1358】

ステップB：2 - プロモ - 5 - トシル - 5H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン

【1359】

【化408】



40

【1360】

5 - プロモ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - アミン (3.00 g、11.1 mmol) の DMF (60 mL) 中溶液に、NaH (鉱油中 60% 分散液、

50

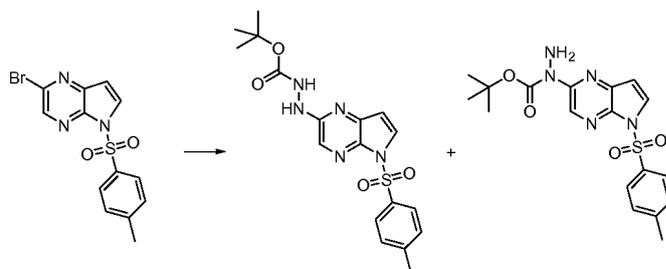
0.577 g、14.4 mmol) を約 0 で 3 回に分けて加えた。約 15 分後、p-トルエンスルホニルクロリド (2.75 g、14.4 mmol) を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約 16 時間後、反応混合物を氷冷水 (120 mL) 上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体を DCM (15 mL) に溶解し、DCM で溶解するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (2.16 g、52%) を得た：LC/MS (表1、方法c) $R_t = 1.58$ 分；MS m/z：352、354 (M+H)⁺。

【1361】

ステップC：tert-ブチル 2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレートおよび tert-ブチル 1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレート

【1362】

【化409】



【1363】

フラスコに、Pd₂(dba)₃ (3.90 g、4.26 mmol)、ジ-tert-ブチル-(2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスファン (3.62 g、8.52 mmol) および 1,4-ジオキサン (453 mL) を加えた。触媒-リガンド混合物を真空/窒素パージ (3回) により脱気し、約 80 で約 10 分間加熱し、周囲温度に冷却した。次いで 2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (30.0 g、85 mmol)、tert-ブチルヒドラジンカルボキシレート (16.9 g、128 mmol) および NaOt-Bu (12.28 g、128 mmol) を加えた。更に真空/窒素パージを行った後、反応物を約 80 で加熱した。約 50 分後、反応混合物を周囲温度に冷却し、シリカゲルのパッド (高さ 6 cm x 直径 6 cm) を通して濾過し、セライト (登録商標) (高さ 1 cm x 直径 6 cm) を上に乗せ、EtOAc (3 x 150 mL) で洗浄した。水 (300 mL) を濾液に加え、有機層を分離した。水層を更に EtOAc (3 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和 NH₄Cl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブライン (それぞれ 400 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油 (45 g) を得た。茶褐色油を DCM (250 mL) に溶解し、シリカゲル (200 g) を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、ヘプタン中 25-65% EtOAc の勾配で分離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。tert-ブチル 2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレート [主要な位置異性体] と tert-ブチル 1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレート [少量の位置異性体] との混合物 (18.8 g、50%) を得た：LC/MS (表1、方法c) $R_t = 1.47$ 分；MS m/z：404 (M+H)⁺。

【1364】

ステップD：2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【1365】

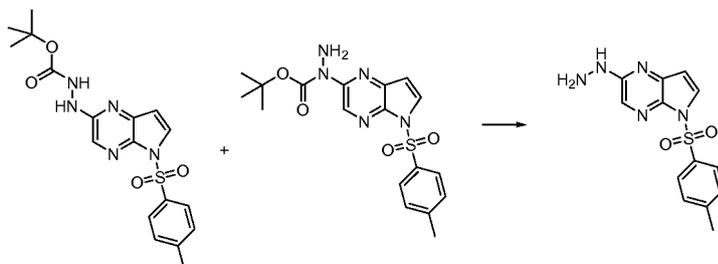
10

20

30

40

【化410】



【1366】

tert-ブチル2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジincarボキシレートおよびtert-ブチル1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジincarボキシレート(49.2g、122mmol)の1,4-ジオキサン(290mL)中混合物に、HCl(1,4-ジオキサンの4M、226mL、902mmol)を加えた。反応物を約60℃で約2.5時間加熱し、次いで約15-20℃に冷却した。固体を真空濾過により集め、EtOAc(3×50mL)で洗浄し、次いでEt₂O(60mL)で摩砕し、真空濾過により集め、真空下に一定重量になるまで乾燥して、固体35.6gを得た。固体を、飽和NaHCO₃水溶液とEtOAcとの混合物(1:1、400mL)と共に撹拌した。約1時間後、固体を真空濾過により集め、氷冷水(3×30mL)およびEtOAc(3×30mL)で洗浄し、真空乾燥器中で一定重量になるまで乾燥して、2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンを黄褐色固体として得た(21.2g、57%)。LC/MS(表1、方法a)R_t=1.88分;MSm/z:304(M+H)⁺。

10

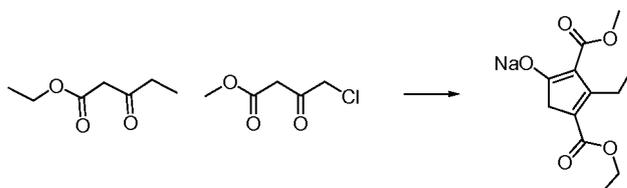
20

【1367】

ステップE:ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1,3-ジエノレート

【1368】

【化411】



30

【1369】

丸底フラスコにTHF(1.5L)を仕込み、続いてNaH(鉱油中60%分散液、70.0g、1.75mol)を少しずつ加えた。更にTHF(500mL)を加え、得られた混合物を約-10℃に冷却し、内温を約10℃未満に維持するために、エチルプロピオニルアセテート(250mL、1.80mol)を約1時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約0.5時間撹拌して、透明黄色溶液を得、メチル4-クロロアセトアセテート(100mL、0.88mol)を約5分かけて滴下添加した。得られた混合物を約50℃で約19時間加熱して、赤味がかかったオレンジ色懸濁液を得た。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮し、得られた液をビーカーに移し、水(350mL)で希釈した。混合物を氷浴中約2時間撹拌した。固体を真空濾過により集め、濾過ケーキを水(150mL)で濯ぎ、真空下に約1時間乾燥した。固体をEt₂O(1.5L)に懸濁し、濾過し、Et₂O(1.5L)で洗浄し、真空下に乾燥した。得られた固体をトルエン(1L)で共沸して固体を得、これをEt₂O(1L)に再度懸濁し、真空濾過により集めた。濾過ケーキをEt₂O(500mL)で洗浄し、真空下に乾燥して、ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1,3-ジエノレート(204.2g、89%)をベージュ色固体として得た。

40

50

:¹H NMR(DMSO-d₆) 3.94(q, J=7.1Hz, 2H)、3.46

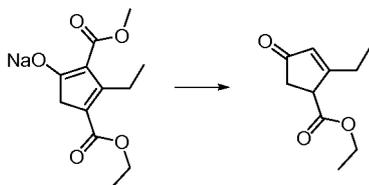
(s, 3H)、3.04 (q, J = 7.2 Hz、2H)、2.66 (s, 2H)、1.13 (t, J = 7.1 Hz、3H)、0.99 (t, J = 7.3 Hz、3H)。

【1370】

ステップF：エチル2-エチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボキシレート

【1371】

【化412】



10

【1372】

5リットル丸底フラスコに、ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1,3-ジエノレート(316g、1205mmol)、KCl(126g、1687mmol、JT-Baker)、AcOH(241mL、4218mmol、JT-Baker)、トルエン(1850mL)および水(130mL)を仕込んだ。反応物を約6時間加熱還流し、次いで周囲温度に冷却し、NaHCO₃(8%水溶液、3.5L)に滴下添加した。得られた2相混合物をMTBE(2×1.5L)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1L)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、粗製物191gを得、これを真空蒸留(97-99、0.600mmHg)により精製して、エチル2-エチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボキシレート(160g、69%)を得た：¹H NMR(CDCl₃) 6.04 (m, 1H)、4.26-4.15 (m, 2H)、3.76-3.69 (m, 1H)、2.75-2.57 (m, 2H)、2.56-2.44 (m, 2H)、1.32-1.26 (m, 3H)、1.23-1.18 (m, 3H)。

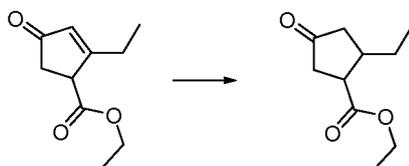
20

【1373】

ステップG：エチル2-エチル-4-オキソシクロペンタンカルボキシレート

【1374】

【化413】



30

【1375】

丸底フラスコに、10重量% Pd/C(10g、9.4mmol)を仕込んだ。フラスコを約0℃に冷却し、EtOAc(400mL)を窒素雰囲気下に加えた。冷却浴を除去し、エチル2-エチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボキシレート(47.8g、263mmol)を加えた。水素ガスを約5分間混合物に吹き込み、次いで混合物を水素雰囲気下約48時間撹拌した。水素源を除去し、混合物を窒素で約5分間吹き込み、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過した。濾過ケーキをEtOAc(400mL)で濯いだ。濾液を減圧下に濃縮して、エチル2-エチル-4-オキソシクロペンタンカルボキシレート(約9:1混合物cis:trans)(48.0g、99%)を黄色液体として得た：¹H NMR(CDCl₃) 4.23-4.10 (m, 2H)、3.22 (m, 1H)、2.59-2.50 (m, 1H)、2.44-2.28 (m, 3H)、2.26-2.16 (m, 1H)、1.58-1.46 (m, 1H)、1.41-1.30 (m, 1H)、1.30-1.23 (m, 3H)、1.02-0.91 (m, 3H)。

40

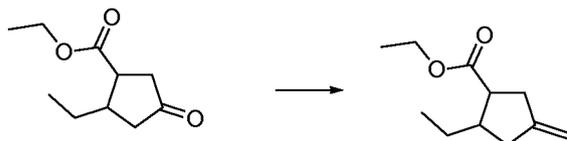
【1376】

ステップH：エチル2-エチル-4-メチレンシクロペンタンカルボキシレート

【1377】

50

【化 4 1 4】



【 1 3 7 8 】

KOt-Bu (3.65 g、32.6 mmol) およびメチルトリフェニルホスホニウムプロミド (11.6 g、32.6 mmol) のTHF (69.5 mL) 中溶液を約 -10 に冷却した。エチル 2 - エチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレート (4.00 g、21.7 mmol) のTHF (17.4 mL) 中溶液を、温度を約 0 で維持しながら滴下添加した。反応混合物を周囲温度に加温し、約 16 時間攪拌する。不溶物を濾別した。濾液を減圧下に濃縮した。ヘプタン中 0 - 20 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲル (120 g) クロマトグラフィーにより得られた物質を精製して、エチル 2 - エチル - 4 - メチレンシクロペンタンカルボキシレート (2.55 g、64 %) を無色液体として得た：¹H NMR (d-DMSO) 4.88 - 4.78 (m, 2H)、4.16 - 3.96 (m, 2H)、2.66 - 2.31 (m, 4H)、2.24 - 1.82 (m, 2H)、1.50 (m, 1H)、1.35 - 1.22 (m, 1H)、1.18 (t, 3H)、0.85 (m, 3H)。

10

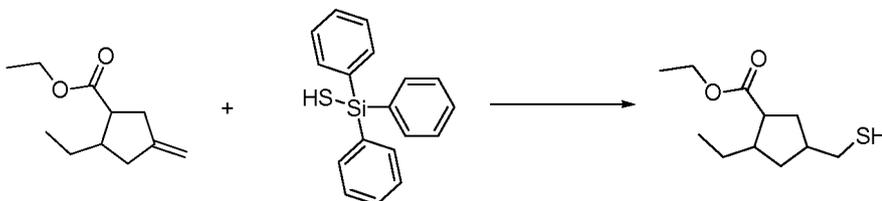
【 1 3 7 9 】

ステップ I : エチル 2 - エチル - 4 - (メルカプトメチル) シクロペンタンカルボキシレート

20

【 1 3 8 0 】

【化 4 1 5】



【 1 3 8 1 】

トルエン (3.95 mL) 中のエチル 2 - エチル - 4 - メチレンシクロペンタンカルボキシレート (0.720 g、3.95 mmol)、トリフェニルシランチオール (1.329 g、4.54 mmol) および 2, 2' - アゾビス (2 - メチルプロピオニトリル) (0.195 g、1.185 mmol) を約 6 時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで減圧下に濃縮した。ヘプタン中 0 - 10 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲル (40 g) クロマトグラフィーにより物質を精製して、無色油を得た。得られた油を DCM (4 mL) に溶解し、TFA (1.52 mL、19.7 mmol) を加えた。周囲温度で約 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧下に除去した。ヘプタン中 0 - 15 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲル (40 g) クロマトグラフィーにより物質を精製して、エチル 2 - エチル - 4 - (メルカプトメチル) シクロペンタンカルボキシレート (0.620 g、72 %) を無色油として得た：¹H NMR (DMSO - d₆) 4.13 - 4.01 (m, 2H)、2.50 - 2.30 (m, 3H)、2.24 (m, 1H)、2.15 - 1.87 (m, 3H)、1.66 - 1.54 (m, 1H)、1.50 - 1.37 (m, 2H)、1.31 - 1.23 (m, 2H)、1.17 (t, 3H)、0.83 (m, 3H)。

30

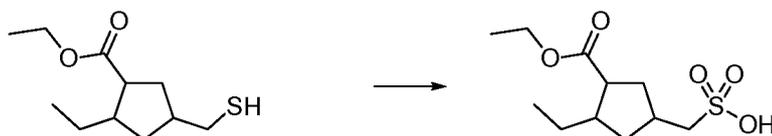
40

【 1 3 8 2 】

ステップ J : (3 - (エトキシカルボニル) - 4 - エチルシクロペンチル) メタンスルホン酸

【 1 3 8 3 】

【化 4 1 6】



【1 3 8 4】

エチル 2 - エチル - 4 - (メルカプトメチル)シクロペンタンカルボキシレート (2 . 5 0 g、1 1 . 6 m m o l) の D C M (5 0 . 7 m L) 中 攪 拌 溶 液 に、エタンペルオキソ酸 (7 . 2 9 m L、3 4 . 7 m m o l) を 約 0 で 滴 下 添 加 した。反 応 混 合 物 を 周 囲 温 度 に 加 温 し、約 1 6 時 間 攪 拌 した。溶 液 を 減 圧 下 に 濃 縮 して、粗 製 の (3 - (エトキシカルボニル) - 4 - エチルシクロペンチル)メタンスルホン酸 (3 . 1 8 g、1 0 4 %) を 暗 茶 褐 色 油 と して 得 た：L C / M S (表 1、方 法 b) R_t = 1 . 3 9 分；M S m / z：2 6 5 (M + H)⁺。

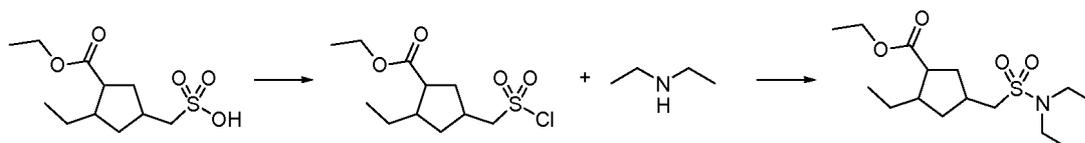
10

【1 3 8 5】

ステップ K：エチル 4 - ((N , N - ジエチルスルファモイル)メチル) - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート

【1 3 8 6】

【化 4 1 7】



20

【1 3 8 7】

(3 - (エトキシカルボニル) - 4 - エチルシクロペンチル)メタンスルホン酸 (3 . 1 8 g、1 2 . 0 3 m m o l) の D C M (1 0 m L) お よ び D M F (1 0 m L) 中 溶 液 を 約 0 に 冷 却 した。温 度 を 約 0 で 維 持 し な が ら 塩 化 オ キ サ リ ル (2 4 . 1 m L、4 8 . 1 m m o l) を 滴 下 添 加 した。添 加 完 了 後、反 応 混 合 物 を 周 囲 温 度 に 加 温 し、約 1 時 間 攪 拌 した。溶 媒 を 減 圧 下 に 除 去 した。残 渣 を D M F (1 0 m L) に 溶 解 し、次 い で 約 0 で T E A (2 . 5 1 m L、1 8 . 0 3 m m o l) お よ び ジ エ チ ル ア ミ ン (0 . 9 3 7 m L、9 . 0 2 m m o l) の D M F (1 0 m L) 中 溶 液 に 滴 下 添 加 した。反 応 混 合 物 を 周 囲 温 度 で 約 1 6 時 間 攪 拌 した。溶 媒 を 減 圧 下 に 除 去 した。ヘプタン中 1 0 - 6 0 % E t O A c の 勾 配 で 溶 離 する シ リ カ ゲ ル (1 2 0 g) ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 物 質 を 精 製 して、エチル 4 - ((N , N - ジエチルスルファモイル)メチル) - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート (0 . 5 7 0 g、3 0 %) を 黄 色 油 と して 得 た：L C / M S (表 1、方 法 b) R_t = 2 . 6 0 分；M S m / z：3 2 0 (M + H)⁺。

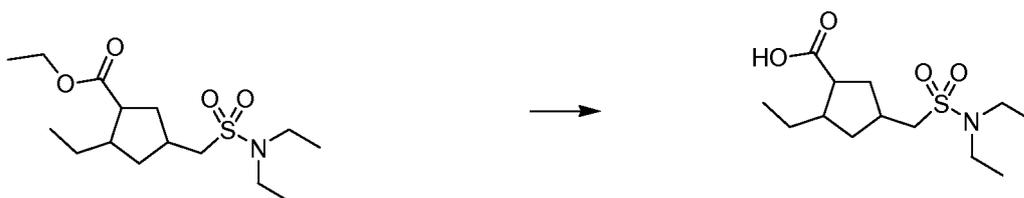
30

【1 3 8 8】

ステップ L：4 - ((N , N - ジエチルスルファモイル)メチル) - 2 - エチルシクロペンタンカルボン酸

【1 3 8 9】

【化 4 1 8】



40

【1 3 9 0】

エチル 4 - ((N , N - ジエチルスルファモイル)メチル) - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート (0 . 5 7 0 g、1 . 7 8 4 m m o l) の N a O H (1 N 水 溶 液、1 0 m L、1 0 m m o l) 中 混 合 物 を 周 囲 温 度 で 約 7 2 時 間 攪 拌 した。混 合 物 を D C M (1

50

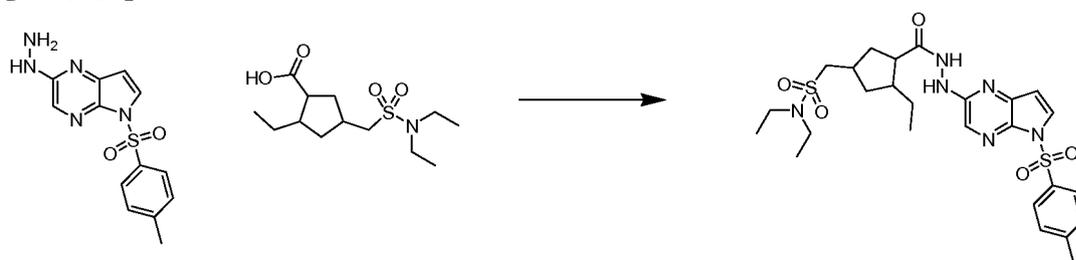
0 mL) で分配した。6 N HCl 水溶液を加えることにより水相を約 pH = 4 に酸性化した。溶液を DCM (10 mL) で分配した。水相を DCM (2 × 10 mL) で洗浄した。有機層を合わせ、無水 MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮して、4 - ((N, N - ジエチルスルファモイル)メチル) - 2 - エチルシクロペンタンカルボン酸 (0.375 g、72%) を黄色油として得た：LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 1.95 分；MS m/z : 292 (M + H)⁺。

【1391】

ステップ M : N, N - ジエチル - 1 - (3 - エチル - 4 - (2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボニル) シクロペンチル) メタンサルホンアミド

【1392】

【化 419】



【1393】

2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン (0.390 g、1.287 mmol、実施例番号 1 ステップ D)、4 - ((N, N - ジエチルスルファモイル)メチル) - 2 - エチルシクロペンタンカルボン酸 (0.375 g、1.287 mmol) および HATU (0.538 g、1.416 mmol) の DCM (6.4 mL) 中懸濁液に、TEA (0.538 mL、3.86 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) と DCM (50 mL) との間で分配した。水層を DCM (2 × 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、減圧下に濃縮した。DCM 中 20 - 100% EtOAc の勾配で溶離するシリカゲル (120 g) クロマトグラフィーにより物質を精製して、N, N - ジエチル - 1 - (3 - エチル - 4 - (2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボニル) シクロペンチル) メタンサルホンアミド (0.730 g、98%) を茶褐色固体として得た：LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 2.39 分；MS m/z : 577 (M + H)⁺。

【1394】

ステップ N : N, N - ジエチル - 1 - (3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) メタンサルホンアミド

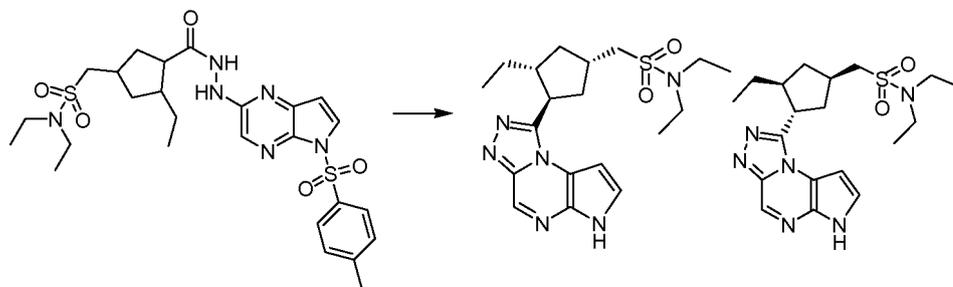
【1395】

10

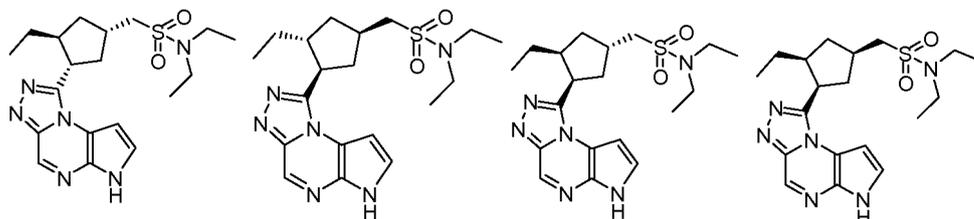
20

30

【化 4 2 0】



10



【 1 3 9 6】

N, N - ジエチル - 1 - (3 - エチル - 4 - (2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボニル) シクロペンチル) メタンスルホンアミド (0 . 7 3 0 g 、 1 . 2 7 m m o l) および T E A (0 . 5 2 9 m L 、 3 . 8 0 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (1 2 . 7 m L) 中混合物に、S O C l ₂ (0 . 1 8 5 m L 、 2 . 5 3 m m o l) を加えた。反応混合物を約 8 0 ° で約 2 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (3 0 m L) と D C M (3 0 m L) との間で分配した。水層を D C M (2 × 3 0 m L) で洗浄した。有機層を合わせ、減圧下に濃縮し、D C M 中 0 - 6 0 % M e O H の勾配で溶離するシリカゲル (8 0 g) クロマトグラフィにより精製して、茶褐色固体を得た。得られた固体を N a ₂ C O ₃ (2 M 水溶液、2 m L) 、E t O H (2 m L) および 1 , 4 - ジオキサン (2 m L) に懸濁した。反応混合物を約 6 0 ° で約 1 6 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、R P - H P L C (表 1 、方法 d) により精製して、N, N - ジエチル - 1 - (3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) メタンスルホンアミド (0 . 3 0 0 g 、 5 8 %) を黄褐色固体として得た : L C / M S (表 1 、方法 b) R _t = 1 . 8 9 分 ; M S m / z : 4 0 5 (M + H) ⁺。固体を一般的手順 A A を用いることにより更に精製して、N, N - ジエチル - 1 - ((1 S , 3 R , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) メタンスルホンアミド (表 2 、方法 2 7 、R _t = 1 1 . 8 分、旋光度 = 負) (0 . 0 2 1 g 、 7 %) [実施例番号 1 . 1] ; N, N - ジエチル - 1 - ((1 R , 3 S , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) メタン - スルホンアミド (表 2 、方法 2 7 、R _t = 1 1 . 1 分、旋光度 = 正) (0 . 0 1 8 g 、 6 %) [実施例番号 1 . 2] ; N, N - ジエチル - 1 - ((1 S , 3 S , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロ - ペンチル) メタンスルホンアミド (表 2 、方法 2 7 、R _t = 1 0 . 7 分、旋光度 = 正) (0 . 0 1 8 g 、 6 %) [実施例番号 1 . 3] ; N, N - ジエチル - 1 - ((1 R , 3 R , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) メタンスルホンアミド (表 2 、方法 2 8 、R _t = 2 0 . 1 分、旋光度 = 負) (0 . 0 3 1 g 、 1 1 %) [実施例番号 1 . 4] ; N, N - ジエチル - 1 - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) メタンスルホンアミド (表 2 、方法 2 7

20

30

40

50

、 $R_t = 12.8$ 分、旋光度 = 正) (0.002 g、1%) [実施例番号 1.5]; および N, N - ジエチル - 1 - ((1R, 3S, 4R) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)メタンスルホンアミド (表 2、方法 27、 $R_t = 12.8$ 分、旋光度 = 正) (0.001 g、1%) [実施例番号 1.6] を得た。

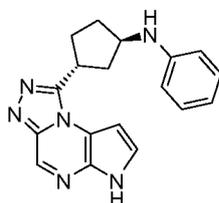
【1397】

実施例番号 2* : N - ((1R, 3R) - 3 - (6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)アニリン

【1398】

【化 4 2 1】

10



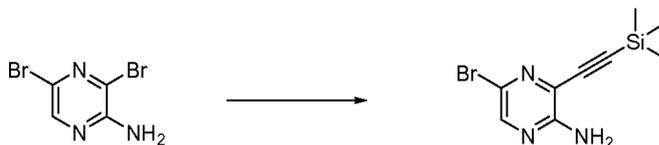
【1399】

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

【1400】

20

【化 4 2 2】



【1401】

3, 5 - ジブロモピラジン - 2 - アミン (125 g、494 mmol)、TEA (207.0 mL、1483 mmol) およびヨウ化銅 (I) (0.941 g、4.94 mmol) の THF (1255 mL) 中溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂ (3.47 g、4.94 mmol) を加えた。反応混合物を約 -5 - 0 に冷却し、(トリメチルシリル)アセチレン (65.0 mL、470 mmol) の THF (157 mL) 中溶液を約 15 分かけて滴下添加した。反応混合物を約 -5 - 0 で約 1.5 時間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまで THF で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色 - オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル (b.p. 30 - 60、400 mL) で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル (b.p. 30 - 60 ; 2 x 60 mL) で洗浄し、乾燥して、5 - ブロモ - 3 - ((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン - 2 - アミン (124 g、93%、純度 93%) を茶褐色固体として得た : LC/MS (表 1、方法 b) $R_t = 2.51$ 分 ; MS m/z : 270、272 (M+H)⁺。

30

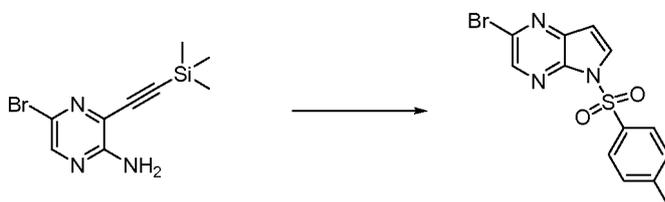
40

【1402】

ステップ B : 2 - ブロモ - 5 - トシル - 5H - ピロロ[2,3-b]ピラジン

【1403】

【化 4 2 3】



50

【1404】

5 - プロモ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - アミン (3 . 0 0 g、11 . 1 mmol) の DMF (6 0 mL) 中溶液に、NaH (鉱油中 6 0 % 分散液、0 . 5 7 7 g、1 4 . 4 mmol) を約 0 で 3 回に分けて加えた。約 1 5 分後、p - トルエンスルホニルクロリド (2 . 7 5 g、1 4 . 4 mmol) を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約 1 6 時間後、反応混合物を氷冷水 (1 2 0 mL) 上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体を DCM (1 5 mL) に溶解し、DCM で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - プロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (2 . 1 6 g、5 2 %) を得た：LC / MS (表 1、方法 c) $R_t = 1 . 5 8$ 分；MS m / z : 3 5 2、3 5 4 (M + H) ⁺。

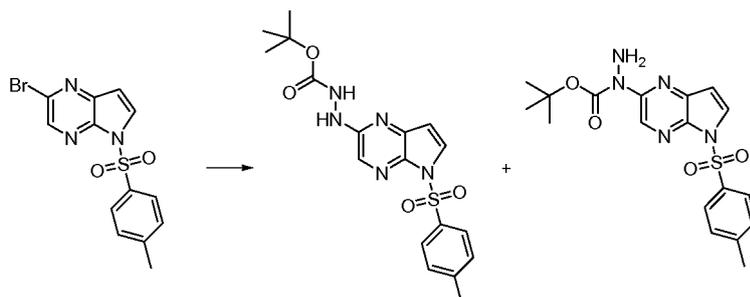
10

【1405】

ステップ C : tert - ブチル 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレートおよび tert - ブチル 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレート

【1406】

【化 4 2 4】



20

【1407】

フラスコに、Pd₂(dba)₃ (3 . 9 0 g、4 . 2 6 mmol)、ジ - tert - ブチル - (2' , 4' , 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホスファン (3 . 6 2 g、8 . 5 2 mmol) および 1 , 4 - ジオキサン (4 5 3 mL) を加えた。触媒 - リガンド混合物を真空 / 窒素パージ (3 回) により脱気し、約 8 0 で約 1 0 分間加熱した。次いで 2 - プロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (3 0 . 0 g、8 5 mmol)、tert - ブチルヒドラジンカルボキシレート (1 6 . 9 g、1 2 8 mmol) および NaOt - Bu (1 2 . 2 8 g、1 2 8 mmol) を加えた。更に真空 / 窒素パージを行った後、反応物を約 8 0 で加熱した。約 5 0 分後、反応混合物を周囲温度に冷却し、シリカゲルのパッド (高さ 6 cm x 直径 6 cm) を通して濾過し、セライト (登録商標) (高さ 1 cm x 直径 6 cm) を上に乗せ、EtOAc (3 x 1 5 0 mL) で洗浄した。水 (3 0 0 mL) を濾液に加え、有機層を分離した。水層を更に EtOAc (3 x 2 0 0 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和 NH₄Cl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブライン (それぞれ 4 0 0 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油 (4 5 g) を得た。茶褐色油を DCM (2 5 0 mL) に溶解し、シリカゲル (2 0 0 g) を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、ヘプタン中 2 5 - 6 5 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、tert - ブチル 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレート [主要な位置異性体] と tert - ブチル 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレート [少量の位置異性体] との混合物 (1 8 . 8 g、5 0 %) を得た：LC / MS (表 1、方法 c) $R_t = 1 . 4 7$ 分；MS m / z : 4 0 4 (M + H) ⁺。

30

40

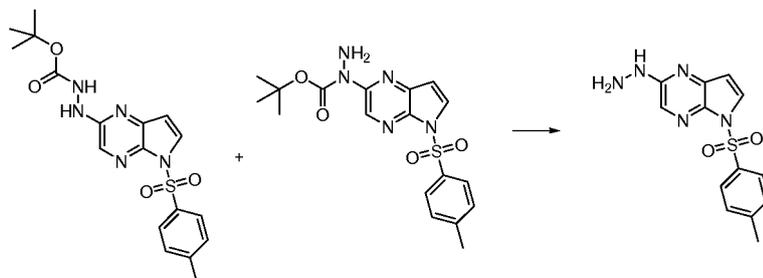
【1408】

ステップ D : 2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン

【1409】

50

【化 4 2 5】



【1410】

10

tert-ブチル 2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレートおよび tert-ブチル 1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレート (49.2 g、122 mmol) の 1,4-ジオキサン (290 mL) 中混合物に、HCl (1,4-ジオキサンの 4 M、226 mL、902 mmol) を加えた。反応物を約 60 °C で約 2.5 時間加熱し、次いで約 15-20 °C に冷却した。固体を真空濾過により集め、EtOAc (3 × 50 mL) で洗浄し、次いで Et₂O (60 mL) で摩砕し、真空濾過により集め、真空下に一定重量になるまで乾燥して、固体 35.6 g を得た。固体を、飽和 NaHCO₃ 水溶液と EtOAc との混合物 (1:1、400 mL) と共に撹拌した。約 1 時間後、固体を真空濾過により集め、氷冷水 (3 × 30 mL) および EtOAc (3 × 30 mL) で洗浄し、真空乾燥器中で一定重量になるまで乾燥して、2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンを黄褐色固体として得た (21.2 g、57%) : LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 1.88 分; MS m/z : 304 (M+H)⁺。

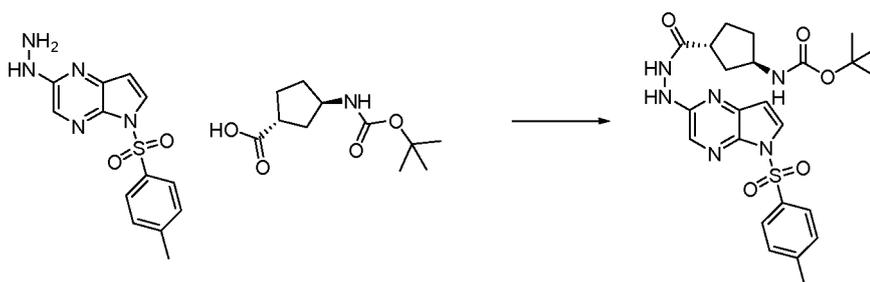
20

【1411】

ステップ E : tert-ブチル (1R,3R)-3-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)シクロペンチルカルバメート

【1412】

【化 4 2 6】



30

【1413】

DCM (98 mL) 中の (1R,3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロペンタンカルボン酸 (2.25 g、9.81 mmol、Acros) に、2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (2.98 g、9.81 mmol)、HATU (3.73 g、9.81 mmol) および TEA (5.5 mL、39 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 4 時間撹拌し、次いで DCM (300 mL) で希釈した。反応混合物を水 (2 × 80 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (80 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を DCM 中 50-100% EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー (220 g) を用いて精製して、tert-ブチル (1R,3R)-3-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)シクロペンチルカルバメート (5.03 g、100%) を茶褐色固体として得た : LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 2.18 分; MS m/z : 513 (M-H)⁻。

40

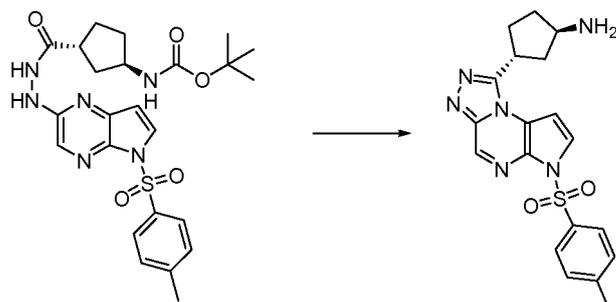
50

【1414】

ステップF：(1R, 3R) - 3 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタンアミン

【1415】

【化427】



10

【1416】

1, 4 - ジオキサン (103 mL) 中の tert - ブチル (1R, 3R) - 3 - (2 - (5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 2 - イル)ヒドラジンカルボニル)シクロ - ペンチルカルバメート (5.03 g、9.78 mmol) に、DIEA (7.2 mL、41 mmol) および SOCl₂ (2.3 mL、31 mmol) を加えた。反応混合物を約 80 °C で約 1 時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を DCM 中 0 - 20 % MeOH の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー (330 g) を用いて精製して、(1R, 3R) - 3 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタンアミン (2.65 g、68 %) を得た：LC/MS (表1、方法b) R_t = 1.55 分；MS m/z : 397 (M + H)⁺。

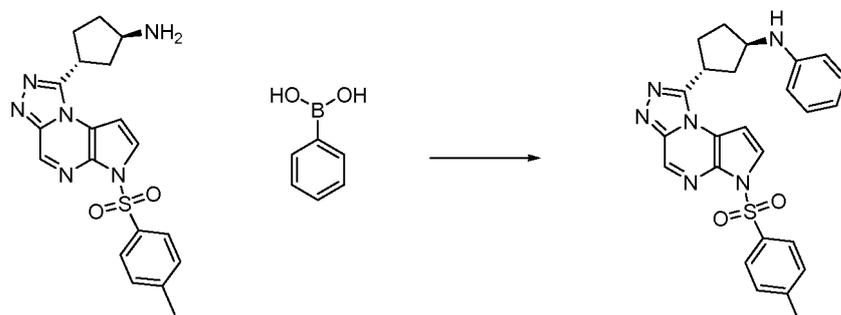
20

【1417】

ステップG：N - ((1R, 3R) - 3 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)アニリン

【1418】

【化428】



30

【1419】

100 mL 丸底フラスコに、フェニルボロン酸 (0.123 g、1.01 mmol)、ジアセトキシ銅 1 水和物 (0.010 g、0.05 mmol)、粉体の 4 - モレキュラーシーブ (0.375 g) および DCM (4 mL) を順次仕込んだ。反応混合物を約 10 分間攪拌し、次いで (1R, 3R) - 3 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタンアミン (0.20 g、0.50 mmol) の DCM (2 mL) および MeCN (2 mL) 中懸濁液を加えた。フラスコに酸素風船を装着した。フラスコを酸素でパージし、次いで約 40 °C で約 18 時間加熱した。更にジアセトキシ銅 1 水和物 (0.010 g、0.05 mmol) を加え、反応混合物を酸素雰囲気下約 45 °C で約 3 日間加熱した。DCM (50 mL) を加え、反応混合物をセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、DCM (20 mL) で

40

50

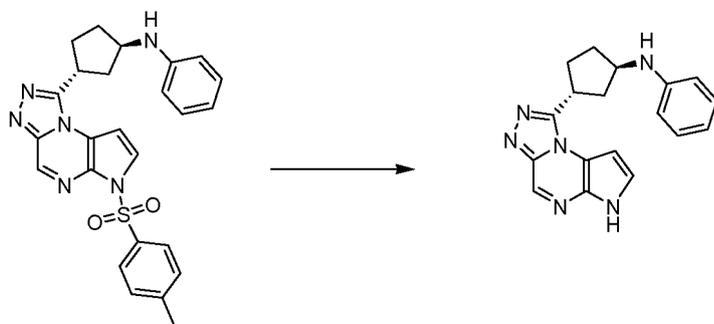
洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をDCM中30-80%EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(20g)を用いて精製して、N-((1R, 3R) - 3 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)アニリン(0.106g、45%)を得た：LC/MS(表1、方法b)R_t = 2.39分；MSm/z : 473 (M+H)⁺。

【1420】

ステップH：N-((1R, 3R) - 3 - (6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)アニリン

【1421】

【化429】



10

【1422】

1,4-ジオキサン(1mL)中のN-((1R, 3R) - 3 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)アニリン(0.106g、0.224mmol)に、NaOH(1N水溶液、1.12mL、1.12mmol)を加えた。反応混合物を約60℃で約1時間加熱した。AcOH(0.5mL)を加え、粗製の反応混合物をRP-HPLC(表1、方法j)により精製して、N-((1R, 3R) - 3 - (6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)アニリン(0.053g、74%)を薄黄色固体として得た：LC/MS(表1、方法b)R_t = 1.84分；MSm/z : 319 (M+H)⁺。

20

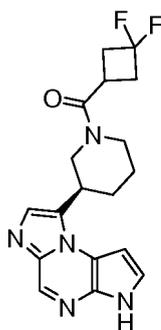
【1423】

実施例番号3*：(R)-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-イル)(3,3-ジフルオロシクロブチル)メタノン

30

【1424】

【化430】



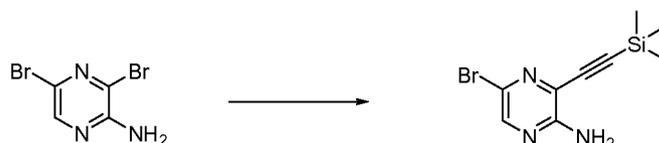
40

【1425】

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

【1426】

【化431】



【1427】

3,5-ジブロモピラジン-2-アミン(125g、494mmol)、TEA(207.0mL、1483mmol)およびヨウ化銅(I)(0.941g、4.94mmol)のTHF(1255mL)中溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g、4.94mmol)を加えた。反応混合物を約-5-0に冷却し、(トリメチルシリル)アセチレン(65.0mL、470mmol)のTHF(157mL)中溶液を約15分かけて滴下添加した。反応混合物を約-5-0で約1.5時間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト(登録商標)パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでTHFで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色-オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル(b.p.30-60、400mL)で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル(b.p.30-60; 2×60mL)で洗浄し、乾燥して、5-ブロモ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン-2-アミン(124g、93%、純度93%)を茶褐色固体として得た：LC/MS(表1、方法b)R_t=2.51分；MSm/z：270、272(M+H)⁺。

10

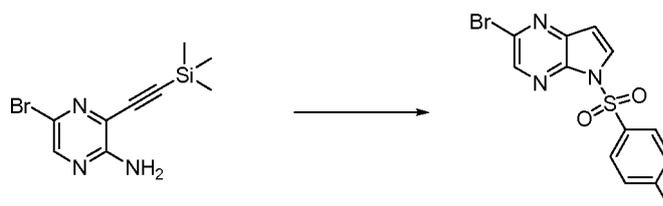
20

【1428】

ステップB：2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【1429】

【化432】



30

【1430】

5-ブロモ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン-2-アミン(3.00g、11.1mmol)のDMF(60mL)中溶液に、NaH(鉱油中60%分散液、0.577g、14.4mmol)を約0で3回に分けて加えた。約15分後、p-トルエンスルホニルクロリド(2.75g、14.4mmol)を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約16時間後、反応混合物を氷冷水(120mL)上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をDCM(15mL)に溶解し、DCMで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(2.16g、52%)を得た：LC/MS(表1、方法c)R_t=1.58分；MSm/z：352、354(M+H)⁺。

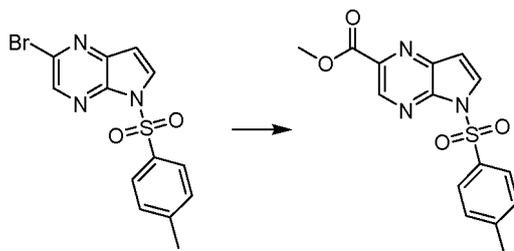
40

【1431】

ステップC：メチル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート

【1432】

【化 4 3 3】



【 1 4 3 3】

COを5 L丸底フラスコ内で約2分間、2 - ブロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (5 0 . 0 g 、 1 4 2 m m o l) の DMF (2 . 5 0 L) 中オレンジ色溶液中に吹き込んだ。ビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (I I) 2 塩化物 (9 . 9 6 g 、 1 4 . 2 m m o l) 、 TEA (5 9 m L 、 4 2 3 m m o l) および MeOH (1 7 3 . 0 m L 、 4 2 5 9 m m o l) を加え、フラスコにCOの風船を装着した。混合物をCO (1 気圧) の雰囲気下約95 で加熱した。終夜撹拌後、反応混合物を周囲温度に終夜冷却し、氷水 (3 . 2 L) 中に注ぎ入れた。混合物を約10分間撹拌し、沈殿物を濾取し、水で洗浄し、1時間乾燥した。粗製物をDCMに溶解し、残った水から分離し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、シリカゲルを加え、減圧下に濃縮して、クロマトグラフィー用に調製した。粗製物をDCM中0 - 5 % MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、賦形剤として5 mol % DCMを含むメチル5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボキシレート (4 0 . 7 g 、 8 6 % 、 純度93 %) を得た : LC / MS (表 1 、 方法 a) R_t = 2 . 3 5 分 ; MS m / z 3 3 2 (M + H)⁺。

10

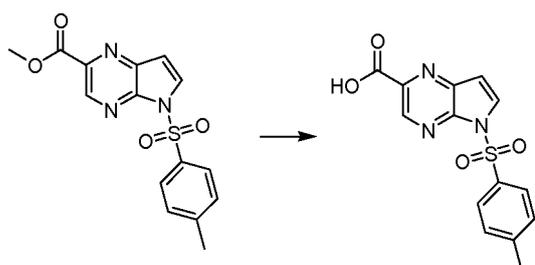
20

【 1 4 3 4】

ステップD : 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボン酸

【 1 4 3 5】

【化 4 3 4】



30

【 1 4 3 6】

HCl (6 N 水溶液、7 1 4 m L) を、2 L 丸底フラスコ内でメチル5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボキシレート (1 7 . 8 g 、 5 3 . 6 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (7 1 5 m L) 中黄色溶液に加え、混合物を約60 で約16時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。有機溶媒を減圧下に除去し、沈殿物を集め、水で洗浄し、乾燥して、5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボン酸 (1 4 . 4 g 、 8 5 %) を黄色固体として得た : LC / MS (表 1 、 方法 a) R_t = 1 . 6 3 分 ; MS m / z 3 1 6 (M - H)⁻。

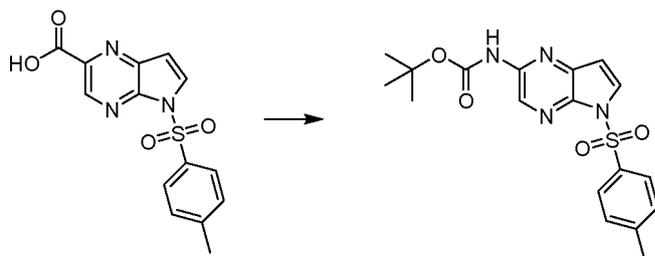
40

【 1 4 3 7】

ステップE : tert - ブチル5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イルカルバメート

【 1 4 3 8】

【化 4 3 5】



【1439】

500 mL 丸底フラスコ中、*t*-BuOH (200 mL) 中で 5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボン酸 (14.4 g、45.3 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (9.78 mL、45.3 mmol) および TEA (13.9 mL、100 mmol) を加えてオレンジ色懸濁液を得た。混合物を約 70 °C で約 16 時間加熱し、周囲温度に冷却し、不溶物を濾別した。溶媒を減圧下に除去し、粗製物をヘプタン中 25-60% EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成して、*tert*-ブチル 5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルカルバメート (9.75 g、54%) を灰白色固体として得た：LC/MS (表 1、方法 a) $R_t = 2.79$ 分；MS m/z 389 (M+H)⁺。

10

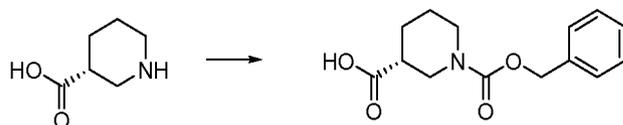
【1440】

ステップ F：(R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸

20

【1441】

【化 4 3 6】



【1442】

(R)-ピペリジン-3-カルボン酸 (3.0 g、23 mmol)、ベンジル 2,5-ジオキソピロリジン-1-イルカルボネート (5.79 g、23.2 mmol) と Na₂CO₃ (6.15 g、58.1 mmol) との混合物を、水および 1,4-ジオキサン (1:1、200 mL) 中周囲温度で約 96 時間撹拌した。有機溶媒を減圧下に除去した。水層を 1N HCl 水溶液で酸性化し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。有機相をブライン (150 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮して、粗製の (R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ピペリジン-3-カルボン酸 (11.6 g、19.1%) を白色固体として得た：LC/MS (表 1、方法 a) $R_t = 1.80$ 分；MS m/z 264 (M+H)⁺。

30

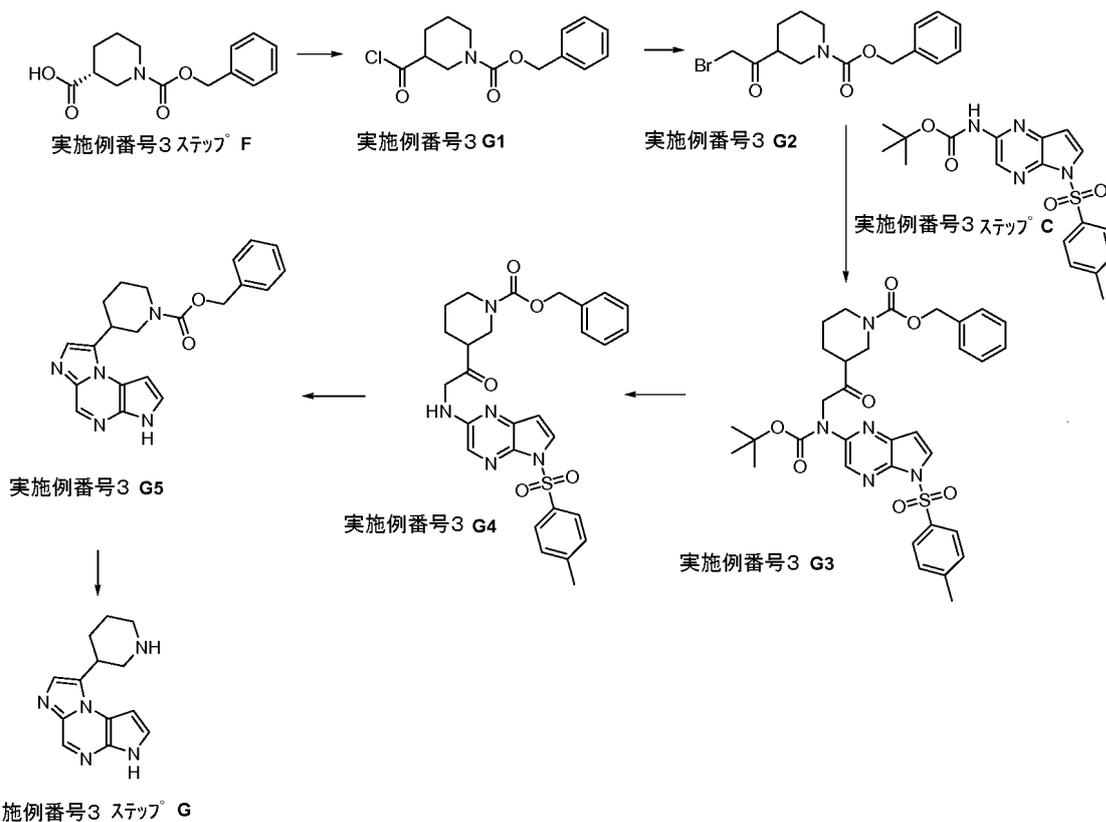
【1443】

ステップ G：(R)-8-(ピペリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン臭化水素酸塩および (S)-8-(ピペリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン臭化水素酸塩

40

【1444】

【化 4 3 7】



10

20

【 1 4 4 5】

塩化オキサリル (8.41 mL、96 mmol) を、(R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸 (11.5 g、43.7 mmol、実施例番号3、ステップF) のDCM (120 mL) 中溶液に加え、続いてDMF (0.5 mL、6.55 mmol) を滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約14時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、粗製の酸クロリド (実施例番号3 G1) を黄色半-固体として得、これをTHFおよびMeCN (1:1、160 mL) に溶解し、約0 でTHFおよびMeCN (1:1、160 mL) 中のトリメチルシリルジアゾメタン (Et₂O中2 M、78 mL、155 mmol) に加えた。添加完了後、反応混合物を約0 で約2時間攪拌した。次いでHBr (48%水溶液、40 mL、354 mmol) を滴下添加することにより反応混合物をクエンチした。有機溶媒を減圧下に除去し、残渣をEtOAc (100 mL) に溶解した。有機相を飽和NaHCO₃水溶液 (100 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中5から45% EtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、粗製のベンジル3-(2-プロモアセチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (実施例番号3 G2) を無色油として得た。NaH (鉱油中60%分散液、0.55 g、14 mmol) のDMF (20 mL) 中混合物に、約0 でtert-ブチル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルカルバメート (実施例番号3 ステップF) (5.00 g、12.9 mmol) のDMF (20 mL) 中溶液を滴下添加した。反応混合物をこの温度で約30分間攪拌し、次いで粗製のベンジル3-(2-プロモアセチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (実施例番号3 G2) (5.26 g、15.5 mmol) のDMF (40 mL) 中溶液に約0 で滴下添加した。混合物を周囲温度に加熱しながら約3時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和NH₄Cl水溶液とEtOAc (それぞれ70 mL) との間で分配した。有機相を更にブライン (60 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製のBoc-保護化アミノメチルケトン (実施例番号3 G3) を黄色油として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。油をHCl (1,4-ジオキサン中4 N、40 mL) に溶解し、溶液を周囲温度

30

40

50

で約2時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和NaHCO₃水溶液とDCM(それぞれ200mL)との間で分配した。有機相をブライン(150mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製のアミノメチルケトン(実施例番号3G4)を茶褐色非晶性固体として得た。これを1,4-ジオキサン(100mL)に溶解し、ローソン試薬(1.94g、4.80mmol)を加えた。反応混合物を約60℃で約2時間加熱した。NaOH(2N水溶液、3mL)を加え、約90℃で約4時間加熱を続けた。有機溶媒を減圧下に除去し、飽和NH₄Cl水溶液(120mL)を加えた。水相をDCM(2×100mL)で抽出し、合わせた有機抽出物を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をDCM中0-10%MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、粗製のイミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(実施例番号3G5)を黄色非晶性固体として得た。これをHBr(AcOH中33%、10mL)中に懸濁した。得られた混合物を約10分間撹拌し、次いでEtOAc(80mL)で希釈した。沈殿物を濾取し、EtOAcで徹底的に洗浄して、(R)-8-(ピペリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン臭化水素酸塩および(S)-8-(ピペリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン臭化水素酸塩[エナンチオマー比=80:20](2.61g、全部で62.9%)を黄色固体として得た:LC/MS(表1、方法a)R_t=0.63分;MSm/z242(M+H)⁺;キラル分析用LC(表1、方法29)R_t=17.75分、旋光度=負およびR_t=20.33分、旋光度=正。

10

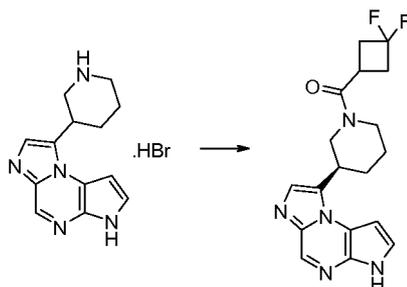
20

【1446】

ステップH:(R)-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-イル)(3,3-ジフルオロシクロブチル)メタノン

【1447】

【化438】



30

【1448】

(R)-8-(ピペリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン臭化水素酸塩および(S)-8-(ピペリジン-3-イル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン臭化水素酸塩[エナンチオマー比=80:20](0.30g、0.93mmol)、DIEA(0.52mL、3.0mmol)および3,3-ジフルオロシクロブタンカルボン酸(0.35g、3.1mmol、Waterstone)のDMF(4mL)中溶液に、EDC·HCl(0.21g、1.1mmol)を加えた。反応物を約25℃で約4時間撹拌した。反応物をNa₂CO₃水溶液(2M、25mL)およびDCM(25mL)で分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をDCM中0-5%MeOHを用いるシリカゲル(12g)上で精製し、続いて一般的手順AA(表2、方法23、R_t=16.4分、旋光度=正)を用いて精製することにより、(R)-(3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)ピペリジン-1-イル)(3,3-ジフルオロシクロブチル)-メタノン(0.10g、30%)を得た:LC/MS(表1、方法b)R_t=1.85分;MSm/z:360(M+H)⁺。

40

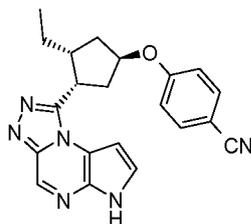
【1449】

50

実施例番号 4* : 4 - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) ベンゾニトリル

【 1 4 5 0 】

【 化 4 3 9 】



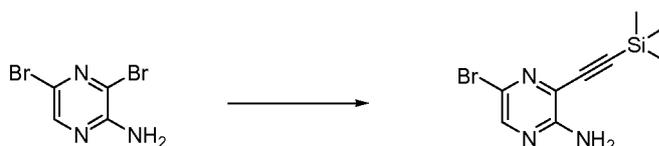
10

【 1 4 5 1 】

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

【 1 4 5 2 】

【 化 4 4 0 】



20

【 1 4 5 3 】

3, 5 - ジブロモピラジン - 2 - アミン (1 2 5 g 、 4 9 4 m m o l) 、 T E A (2 0 7 . 0 m L 、 1 4 8 3 m m o l) およびヨウ化銅 (I) (0 . 9 4 1 g 、 4 . 9 4 m m o l) の T H F (1 2 5 5 m L) 中溶液に、P d C l ₂ (P P h ₃) ₂ (3 . 4 7 g 、 4 . 9 4 m m o l) を加えた。反応混合物を約 - 5 - 0 に冷却し、(トリメチルシリル) アセチレン (6 5 . 0 m L 、 4 7 0 m m o l) の T H F (1 5 7 m L) 中溶液を約 1 5 分かけて滴下添加した。反応混合物を約 - 5 - 0 で約 1 . 5 時間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまで T H F で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色 - オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル (b . p . 3 0 - 6 0 、 4 0 0 m L) で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル (b . p . 3 0 - 6 0 ; 2 x 6 0 m L) で洗浄し、乾燥して、5 - ブロモ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - アミン (1 2 4 g 、 9 3 % 、 純度 9 3 %) を茶褐色固体として得た : L C / M S (表 1 、 方法 b) R _t = 2 . 5 1 分 ; M S m / z : 2 7 0 、 2 7 2 (M + H) ⁺。

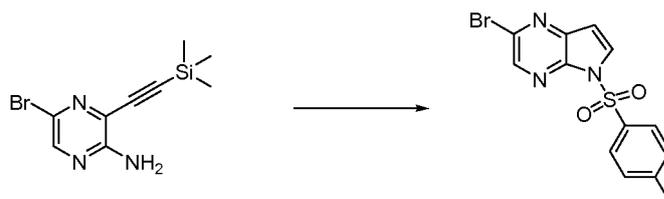
30

【 1 4 5 4 】

ステップ B : 2 - ブロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン

【 1 4 5 5 】

【 化 4 4 1 】



40

【 1 4 5 6 】

5 - ブロモ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - アミン (3 . 0 0 g 、 1 1 . 1 m m o l) の D M F (6 0 m L) 中溶液に、N a H (鉱油中 6 0 % 分散液、0 . 5 7 7 g 、 1 4 . 4 m m o l) を約 0 で 3 回に分けて加えた。約 1 5 分後、p - トルエンスルホニルクロリド (2 . 7 5 g 、 1 4 . 4 m m o l) を加え、反応物を周囲温度

50

にゆっくり加温した。約16時間後、反応混合物を氷冷水(120 mL)上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をDCM(15 mL)に溶解し、DCMで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(2.16 g、52%)を得た：LC/MS(表1、方法c) $R_t = 1.58$ 分；MSm/z：352、354(M+H)⁺。

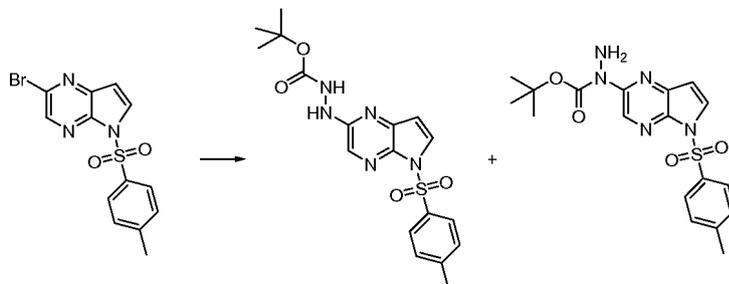
【1457】

ステップC：tert-ブチル2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレートおよびtert-ブチル1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレート

【1458】

10

【化442】



【1459】

20

フラスコに、Pd₂(dba)₃(3.90 g、4.26 mmol)、ジ-tert-ブチル-(2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスファン(3.62 g、8.52 mmol)および1,4-ジオキサン(453 mL)を加えた。触媒-リガンド混合物を真空/窒素パージ(3回)により脱気し、約80℃で約10分間加熱した。次いで2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(30.0 g、85 mmol)、tert-ブチルヒドラジンカルボキシレート(16.9 g、128 mmol)およびNaOt-Bu(12.28 g、128 mmol)を加えた。更に真空/窒素パージを行った後、反応物を約80℃で加熱した。約50分後、反応混合物を周囲温度に冷却し、シリカゲルのパッド(高さ6 cm×直径6 cm)を通して濾過し、セライト(登録商標)(高さ1 cm×直径6 cm)を上に乗せ、EtOAc(3×150 mL)で洗浄した。水(300 mL)を濾液に加え、有機層を分離した。水層を更にEtOAc(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NH₄Cl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液およびブライン(それぞれ400 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油(45 g)を得た。茶褐色油をDCM(250 mL)に溶解し、シリカゲル(200 g)を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、ヘプタン中25-65% EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。tert-ブチル2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレート[主要な位置異性体]とtert-ブチル1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレート[少量の位置異性体]との混合物(18.8 g、50%)を得た：LC/MS(表1、方法c) $R_t = 1.47$ 分；MSm/z：404(M+H)⁺。

30

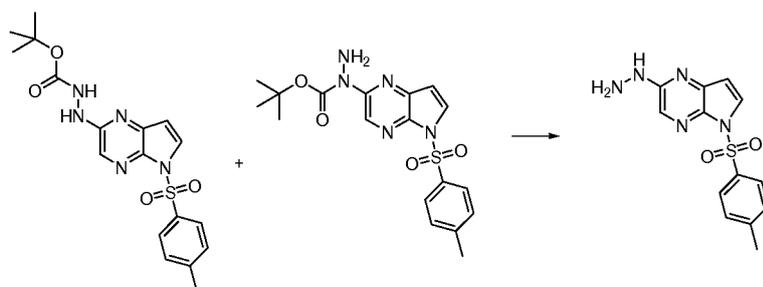
40

【1460】

ステップD：2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【1461】

【化 4 4 3】



【 1 4 6 2】

10

tert - ブチル 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジincarボキシレートおよび tert - ブチル 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジincarボキシレート (49 . 2 g、122 mmol) の 1 , 4 - ジオキサソ (290 mL) 中混合物に、HCl (1 , 4 - ジオキサソ中 4 M、226 mL、902 mmol) を加えた。反応物を約 60 で約 2 . 5 時間加熱し、次いで約 15 - 20 に冷却した。固体を真空濾過により集め、EtOAc (3 × 50 mL) で洗浄し、次いで Et₂O (60 mL) で摩砕し、真空濾過により集め、真空下に一定重量になるまで乾燥して、固体 35 . 6 g を得た。固体を、飽和 NaHCO₃ 水溶液と EtOAc との混合物 (1 : 1、400 mL) と共に攪拌した。約 1 時間後、固体を真空濾過により集め、氷冷水 (3 × 30 mL) および EtOAc (3 × 30 mL) で洗浄し、真空乾燥器中で一定重量になるまで乾燥して、2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジンを黄褐色固体として得た (21 . 2 g、57 %) : LC / MS (表 1、方法 a) R_t = 1 . 88 分 ; MS m / z : 304 (M + H)⁺。

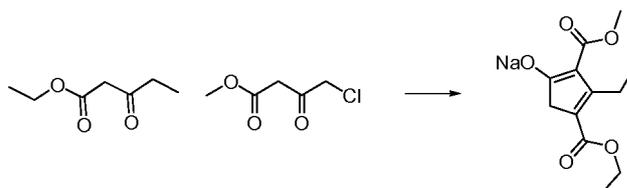
20

【 1 4 6 3】

ステップ E : ナトリウム 4 - (エトキシカルボニル) - 3 - エチル - 2 - (メトキシカルボニル) シクロペンタ - 1 , 3 - ジエノレート

【 1 4 6 4】

【化 4 4 4】



30

【 1 4 6 5】

丸底フラスコに THF (1 . 5 L) を仕込み、続いて NaH (鉱油中 60 % 分散液、70 . 0 g、1 . 75 mol) を少しずつ加えた。更に THF (500 mL) を加え、得られた混合物を約 - 10 に冷却し、内温を約 10 未満に維持するために、エチルプロピオニルアセテート (250 mL、1 . 80 mol) を約 1 時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約 0 . 5 時間攪拌して、透明黄色溶液を得、メチル 4 - クロロアセトアセテート (100 mL、0 . 88 mol) を約 5 分かけて滴下添加した。得られた混合物を約 50 で約 19 時間加熱して、赤味がかかったオレンジ色懸濁液を得た。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮し、得られた液をビーカーに移し、水 (350 mL) で希釈した。混合物を氷浴中約 2 時間攪拌した。固体を真空濾過により集め、濾過ケーキを水 (150 mL) で濯ぎ、真空下に約 1 時間乾燥した。固体を Et₂O (1 . 5 L) に懸濁し、濾過し、Et₂O (1 . 5 L) で洗浄し、真空下に乾燥した。得られた固体をトルエン (1 L) で共沸して固体を得、これを Et₂O (1 L) に再度懸濁し、真空濾過により集めた。濾過ケーキを Et₂O (500 mL) で洗浄し、真空下に乾燥して、ナトリウム 4 - (エトキシカルボニル) - 3 - エチル - 2 - (メトキシカルボニル) シクロペンタ - 1 , 3 - ジエノレート (204 . 2 g、89 %) をベージュ色固体として得た :

40

50

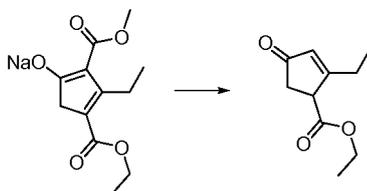
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 3.94 (q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H)、3.46 (s, 3H)、3.04 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H)、2.66 (s, 2H)、1.13 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H)、0.99 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 3H)。

【1466】

ステップF：エチル2-エチル-4-オキシシクロペンタ-2-エンカルボキシレート

【1467】

【化445】



10

【1468】

5 L 丸底フラスコに、ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1,3-ジエノレート (316 g、1205 mmol)、KCl (126 g、1687 mmol、JT-Baker)、AcOH (241 mL、4218 mmol、JT-Baker)、トルエン (1850 mL) および水 (130 mL) を仕込んだ。反応物を約6時間加熱還流し、次いで周囲温度に冷却し、 NaHCO_3 (8%水溶液、3.5 L) を滴下添加した。得られた2相混合物をMTBE (2 x 1.5 L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 L) で洗浄し、無水 MgSO_4 で脱水し、減圧下に濃縮して、粗製物191 gを得た。これを真空蒸留 (97-99、0.600 mmHg) により精製して、エチル2-エチル-4-オキシシクロペンタ-2-エンカルボキシレート (160 g、69%) を得た： $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 6.04 (m, 1H)、4.26-4.15 (m, 2H)、3.76-3.69 (m, 1H)、2.75-2.57 (m, 2H)、2.56-2.44 (m, 2H)、1.32-1.26 (m, 3H)、1.23-1.18 (m, 3H)。

20

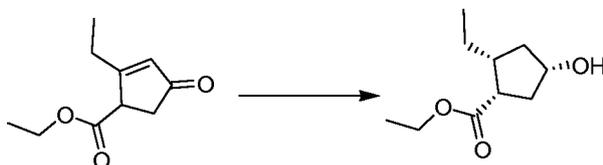
【1469】

ステップG：(1S, 2R, 4S)-エチル2-エチル-4-ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート

30

【1470】

【化446】



【1471】

塩化銅(I) (0.136 g、1.37 mmol)、(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフル (0.854 g、1.37 mmol) および NaOt-Bu (0.132 g、1.37 mmol) のトルエン (50 mL) 中混合物を周囲温度で約15分間攪拌し、次いで約5 に冷却し、ポリメチルヒドロシロキサン (12 mL、55 mmol) を加えた。反応混合物を約5 で約40分間攪拌し、次いで約-12 に冷却した。エチル2-エチル-4-オキシシクロペンタ-2-エンカルボキシレート (5.00 g、27.4 mmol) および $t\text{-BuOH}$ (14 mL、148 mmol) のトルエン (50 mL) 中溶液を一度に加え、反応混合物を約-12 で約16時間攪拌した。 MeOH (50 mL) を加えることにより反応混合物をクエンチした。溶媒を減圧下に除去した。残渣を MeOH (35 mL) に溶解し、セライト (登録商標) のパッドを通して濾過する。濾液を減圧下に濃縮し、残渣を EtOAc (100 mL) で摩砕し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をヘプタン中0-10% EtOAc の勾配

40

50

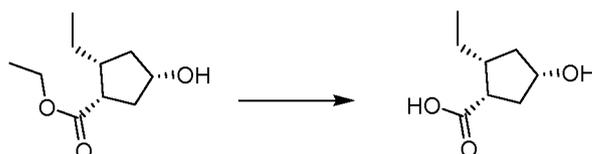
で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー (280 g) を用いて精製して、(1S, 2R, 4S) - エチル 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート (1.11 g、22%) を得た: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 4.30 (m, 1H)、4.24 - 4.08 (m, 2H)、2.88 (td, $J = 2.1, 7.1$ Hz, 1H)、2.40 (dt, $J = 7.8, 14.0$ Hz, 1H)、2.08 - 1.91 (m, 3H)、1.52 - 1.31 (m, 3H)、1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)、0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

【1472】

ステップH: (1S, 2R, 4S) - 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸

【1473】

【化447】



【1474】

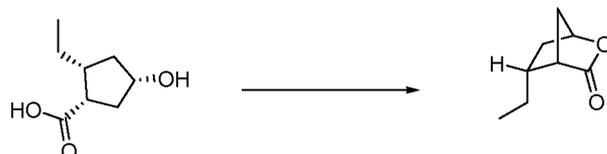
NaOH (1N水溶液、12 mL、12 mmol) を、(1S, 2R, 4S) - エチル 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート (1.11 g、5.96 mmol) に加えた。反応混合物を周囲温度で約3日間攪拌し、次いでEt₂O (3 × 25 mL) で抽出した。Et₂O抽出物を廃棄し、水溶液部分を約0°Cに冷却した。HCl (5N水溶液) をゆっくり加えてpHを約2にした。得られた水性懸濁液をEtOAc (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 80 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、(1S, 2R, 4S) - 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸 (0.943 g、100%) を透明油として得た: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 4.36 (tdd, $J = 2.6, 4.9, 7.4$, 1H)、2.95 (td, $J = 2.4, 7.3$, 1H)、2.41 (dt, $J = 7.7, 14.1$, 1H)、2.16 - 1.94 (m, 3H)、1.65 - 1.49 (m, 1H)、1.49 - 1.32 (m, 2H)、0.96 (q, $J = 7.4$, 3H)。

【1475】

ステップI: (1S, 4S, 5R) - 5 - エチル - 2 - オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 3 - オン

【1476】

【化448】



【1477】

DCM (60 mL) 中の (1S, 2R, 4S) - 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸 (0.943 g、5.96 mmol) に、TEA (2.5 mL、18 mmol) およびBOP-Cl (1.821 g、7.15 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約2時間攪拌し、次いでEt₂O (350 mL) 中に注ぎ入れた。固体を濾別し、Et₂O (50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して黄色油を得、これをDCM (5 mL) に溶解し、Et₂Oを加えて固体を得た。上澄み液をデカント処理し、固体を更にEt₂Oで洗浄した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮して、約15 mmol % TEAを含む粗製の (1S, 4S, 5R) - 5 - エチル - 2 - オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 3 - オン (0.912 g、99%) を得た: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

10

20

30

40

50

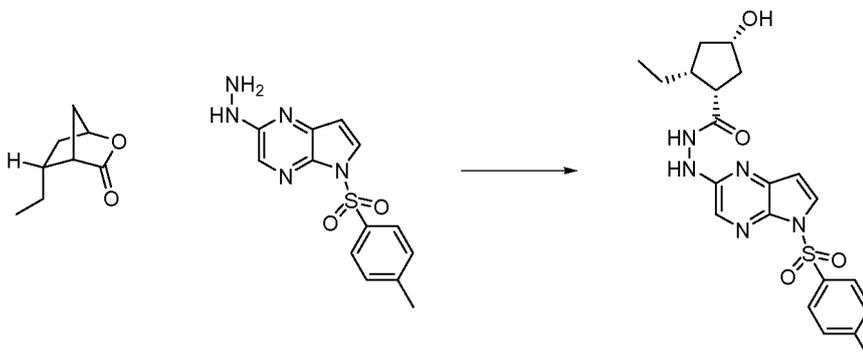
4.85 (s, 1H)、2.88 (s, 1H)、2.19 (m, 2H)、2.08 (m, 1H)、1.69 (m, 1H)、1.41 (m, 3H)、0.97 (t, J = 5.4, 3H)。

【1478】

ステップJ：(1S, 2R, 4S) - 2 - エチル - 4 - ヒドロキシ - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3-b]ピラジン - 2 - イル)シクロペンタンカルボヒドラジド

【1479】

【化449】



10

【1480】

1,4-ジオキサン(12 mL)中の(1S, 4S, 5R) - 5 - エチル - 2 - オキサピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 3 - オン(0.835 g、5.96 mmol)に、2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン(ステップD、1.810 g、5.96 mmol)を加えた。反応混合物を約80 °Cで約16時間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。1,4-ジオキサン(25 mL)およびトリメチルアルミニウム(トルエン中2 N、9 mL、18 mmol)を順次加えた。反応混合物を周囲温度で約30分間攪拌し、次いでHCl(1 N水溶液、50 mL)を滴下添加し、反応混合物を約30分間攪拌した。層を分離し、水溶液部分をEtOAc(2 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(10 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(15 mL)、ブライン(15 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を100% EtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(40 g)を用いて精製して、(1S, 2R, 4S) - 2 - エチル - 4 - ヒドロキシ - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 2 - イル)シクロペンタンカルボヒドラジド(1.887 g、71%)を得た：LC/MS(表1、方法b) R_t = 2.05分；MSm/z：444 (M+H)⁺。

20

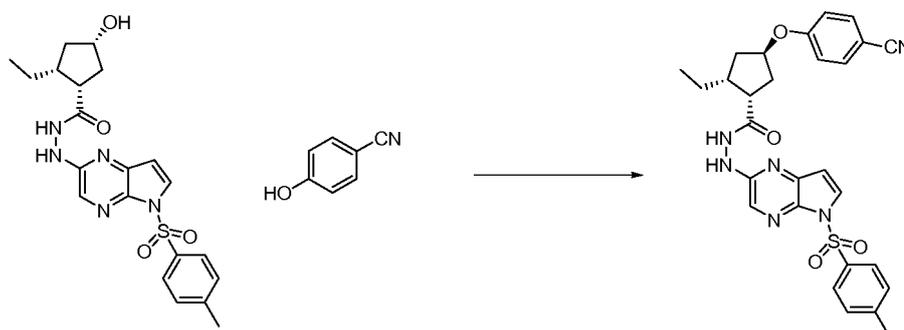
30

【1481】

ステップK：(1S, 2R, 4R) - 4 - (4 - シアノフェノキシ) - 2 - エチル - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 2 - イル)シクロペンタンカルボヒドラジド

【1482】

【化450】



40

【1483】

50

THF (15 mL) 中の (1S, 2R, 4S) - 2 - エチル - 4 - ヒドロキシ - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) シクロペンタンカルボヒドラジド (0.885 g, 1.99 mmol) に、4 - ヒドロキシベンゾニトリル (0.357 g, 2.99 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.998 g, 2.99 mmol、ポリマー担持、3 mmol/g) および TEA (1.3 mL, 9 mmol) を加えた。DEAD (0.47 mL, 2.99 mmol) を滴下添加した。反応混合物を約 1 時間攪拌し、次いで更にトリフェニルホスフィン (0.50 g, 1.5 mmol、ポリマー担持、3 mmol/g) および DEAD (0.2 mL, 1.3 mmol) を加え、反応混合物を周囲温度で約 16 時間攪拌した。固体を濾別し、DCM (5 x 5 mL)、次いで MeOH (4 x 5 mL) で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣を DCM 中 0 - 40 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー (40 g) を用いて精製して、(1S, 2R, 4R) - 4 - (4 - シアノフェノキシ) - 2 - エチル - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) シクロペンタンカルボヒドラジド (0.958 g, 88%) を黄色発泡体として得た：LC/MS (表 1、方法 b) $R_t = 2.56$ 分；MS m/z : 545 (M+H)⁺。

10

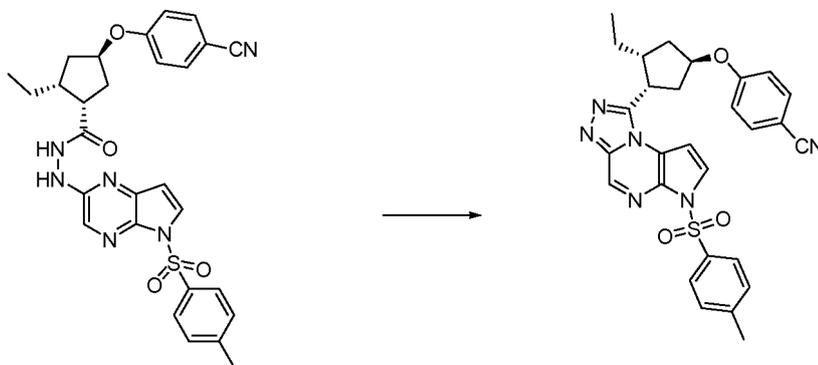
【1484】

ステップ L : 4 - ((1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) ベンゾニトリル

20

【1485】

【化 451】



30

【1486】

1, 4 - ジオキサソ (18 mL) 中の (1S, 2R, 4R) - 4 - (4 - シアノフェノキシ) - 2 - エチル - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) シクロペンタンカルボヒドラジド (0.958 g, 1.76 mmol) に、DIEA (1.2 mL, 7.0 mmol) および塩化チオニル (0.4 mL, 5.3 mmol) を加えた。反応混合物を約 80 °C で約 2 時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を DCM 中 20 - 80 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー (80 g) を用いて精製して、4 - ((1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) ベンゾニトリル (0.620 g, 67%) を得た：LC/MS (表 1、方法 b) $R_t = 2.65$ 分；MS m/z : 527 (M+H)⁺。

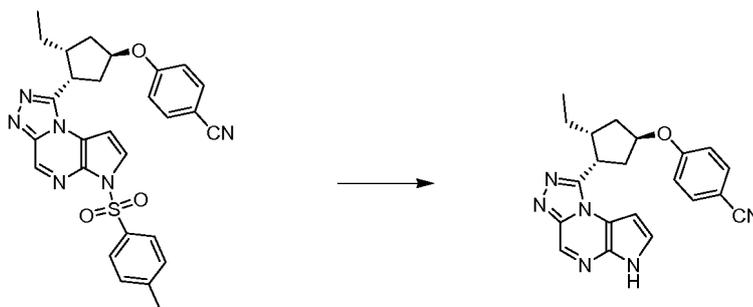
40

【1487】

ステップ M : 4 - ((1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) ベンゾニトリル

【1488】

【化 4 5 2】



【 1 4 8 9 】

10

1, 4 - ジオキサン (1 6 m L) 中の 4 - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロ - ペンチルオキシ) ベンゾニトリル (0 . 8 2 6 g , 1 . 5 7 m m o l) に、 Na_2CO_3 (2 N 水溶液、 1 6 m L 、 3 1 m m o l) を加えた。反応混合物を約 8 0 で約 1 6 時間加熱した。層を分離し、水溶液部分を Et O A c (3 × 4 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (2 × 3 0 m L) 、ブライン (3 0 m L) で洗浄し、無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を一般的手順 A A (表 2 、方法 1 7 、 $R_t = 1 9 . 2$ 分、旋光度 = 負) を用いることにより精製して、4 - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルオキシ) ベンゾニトリル (0 . 2 9 8 g , 5 1 %) を得た：LC / MS (表 1 、方法 b) $R_t = 2 . 0 7$ 分；MS m / z : 3 7 3 (M + H) ⁺。

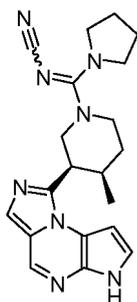
20

【 1 4 9 0 】

実施例番号 5 * : N - (((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メチレン) シアナムド

【 1 4 9 1 】

【化 4 5 3】



30

【 1 4 9 2 】

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

40

【 1 4 9 3 】

【化 4 5 4】



【 1 4 9 4 】

3 , 5 - ジブロモピラジン - 2 - アミン (1 2 5 g , 4 9 4 m m o l) 、TEA (2 0 7 . 0 m L 、 1 4 8 3 m m o l) およびヨウ化銅 (I) (0 . 9 4 1 g 、 4 . 9 4 m m o

50

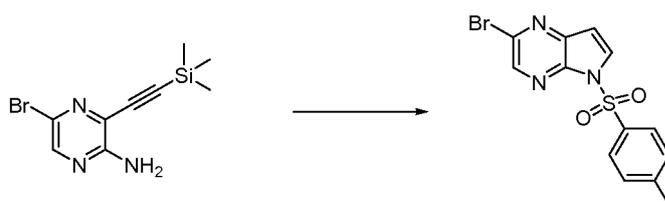
1) の THF (1255 mL) 中溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂ (3.47 g、4.94 mmol) を加えた。反応混合物を約 -50 に冷却し、(トリメチルシリル)アセチレン (65.0 mL、470 mmol) の THF (157 mL) 中溶液を約 15 分かけて滴下添加した。反応混合物を約 -50 で約 1.5 時間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまで THF で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色 - オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル (b.p. 30 - 60、400 mL) で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル (b.p. 30 - 60 ; 2 × 60 mL) で洗浄し、乾燥して、5 - プロモ - 3 - ((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン - 2 - アミン (124 g、93%、純度 93%) を茶褐色固体として得た：LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 2.51 分；MS m/z : 270、272 (M + H)⁺。

【1495】

ステップ B : 2 - プロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン

【1496】

【化 455】



【1497】

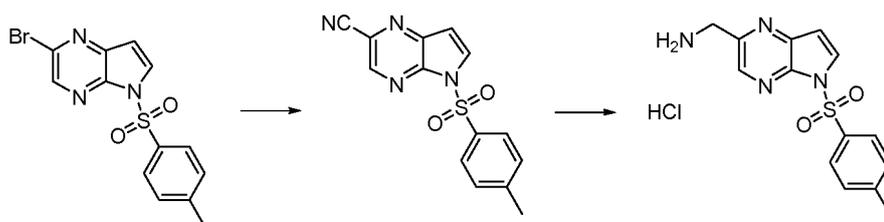
5 - プロモ - 3 - ((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン - 2 - アミン (3.00 g、11.1 mmol) の DMF (60 mL) 中溶液に、NaH (鉱油中 60% 分散液、0.577 g、14.4 mmol) を約 0 で 3 回に分けて加えた。約 15 分後、p - トルエンスルホニルクロリド (2.75 g、14.4 mmol) を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約 16 時間後、反応混合物を氷冷水 (120 mL) 上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体を DCM (15 mL) に溶解し、DCM で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - プロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (2.16 g、52%) を得た：LC/MS (表 1、方法 c) R_t = 1.58 分；MS m/z : 352、354 (M + H)⁺。

【1498】

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

【1499】

【化 456】



【1500】

5 L 反応器に、2 - プロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (98.8 g、281 mmol)、亜鉛末 (3.50 g、53.3 mmol)、パラジウム (II) トリフルオロアセテート (4.0 g、12 mmol) およびラセミ - 2 - (ジ - t - ブチルホフィノ) - 1 , 1' - ビナプチル (9.8 g、24.7 mmol) を仕込んだ。フラスコに粉末添加装置を装着し、その中にシアン化亜鉛 (10.0 g、157 mmol) を仕込んで、後のステップにて添加した。約 30 分を越えない時間、容器をアルゴンでパージし、次いでアルゴンでパージした DMA (2 L) を反応器に加えた。混合物を攪拌

10

20

30

40

50

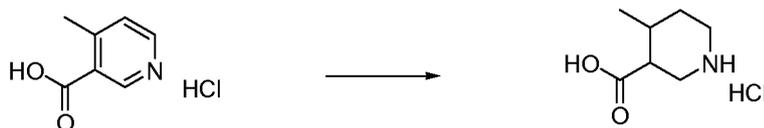
し、アルゴン雰囲気を維持しながら約 50 °C に加熱した。得られた暗茶褐色溶液を更に約 95 °C に加熱し、粉体添加装置から約 15 分かけてシアン化亜鉛を少しずつ加えた。約 95 °C になった時点で、茶褐色混合物を更に約 16 時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、塩の沈殿物を得た。混合物を濾過助剤を含むブフナー漏斗を通して濾過し、濾過ケーキを DMA (20 mL) で洗浄した。粗生成物の DMA 中溶液を冷却 (< 10 °C) 水 (16 L) に加え、約 30 分間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水 (1 L) で再度濯いだ。得られた湿潤ケーキを真空乾燥器中約 50 °C で乾燥した。粗製の固体を DCM (1.5 L) に溶解し、無水 MgSO₄ で更に脱水した。濾過後、溶液をシリカ (140 g) のパッドに通し、主な不純物のみがパッドを溶出してくることが検出されるまで、溶離液として DCM を用いた。溶媒を減圧下に除去し、粗製の固体を MeOH / DCM (4 : 1、粗製の固体 1 g 当たり溶媒 10 容量) にて周囲温度で約 5 時間摩砕した。固体を濾過し、MeOH (300 mL) で洗浄した。生成物を真空乾燥器中で乾燥して、5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボニトリル (58.8 g、70%) を白色固体として得た：¹H NMR (CDCl₃) 8.67 (s, 1H)、8.21 (d, J = 4.2 Hz, 1H)、8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、6.89 (d, J = 4.2 Hz, 1H)、2.42 (s, 3H)。2 - L の 316 - ステンレス鋼圧力反応器に、5 重量% Pd / C (63.6 重量% 水で湿った物質 15.4 g、5.6 g 乾燥ベース、2.6 mmol、Johnson Matthey A503032-5)、5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボニトリル (55 g、184 mmol)、THF (1.1 L)、脱イオン水 (165 mL)、HCl (37 重量% 水溶液、30 mL、369 mmol) およびキノリン (1.1 mL、9.0 mmol) を仕込んだ。容器をパージし、加圧し、高圧リザーバーから供給される水素 40 psi で維持した。混合物を約 25 °C で激しく撹拌した。約 5 時間後、反応器をベントし窒素でパージして、溶解した水素のほとんどを除去し、反応混合物を濾過して触媒を除去した。反応器および触媒ケーキを THF : 水 (1 : 1、2 × 40 mL) で濯いだ。合わせた濾液および濯ぎ液を濃縮し、EtOH (500 mL) を加え、次いで減圧下に除去した。EtOH (2 × 500 mL) で更に 2 回共沸した後、粗製残渣を減圧下に濃縮して、残渣 (76 g) を得、これを EtOH (550 mL) に懸濁し、周囲温度で約 4 時間撹拌した。固体を濾取し、冷 EtOH (50 mL) で洗浄した。湿ったケーキを真空乾燥器中で乾燥して、(5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル)メタンアミン塩酸塩 (51.2 g、82%) を白色固体として得た：LC / MS (表 1、方法 a) R_t = 1.44 分；MS m / z : 303 (M + H)⁺。

【1501】

ステップ D : 4 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩

【1502】

【化 457】



【1503】

AcOH (380 mL) を、4 - メチルニコチン酸塩酸塩 (50.5 g、291 mmol、Maybridge) および PtO₂ (5.05 g、22.2 mmol、Johnson Matthey) に 600 mL ステンレス鋼反応器中で加えた。混合物を 220 psi の水素下周囲温度で約 14 時間撹拌した。上澄み溶液をナイロン製膜を通して濾過し、触媒のみが残るまで十分な AcOH で濯いだ。濾液を減圧下に濃縮して透明油を得、これを周囲温度に冷却すると固化して、賦形剤として AcOH を含む粗製の 4 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸 (88.94 g、170% 粗製物) を得た：LC / MS (表 1、方法 b) R_t = 0.44 分；MS m / z : 144 (M + H)⁺。

【1504】

10

20

30

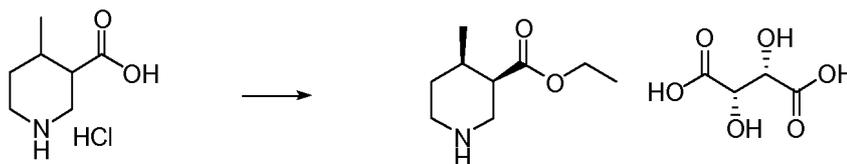
40

50

ステップ E : (3 R , 4 R) - エチル 4 - メチルピペリジン - 3 - カルボキシレート (2 S , 3 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシスクシネート

【 1 5 0 5 】

【 化 4 5 8 】



【 1 5 0 6 】

A c O H (2 : 1、3 0 0 g) 中の粗製でラセミ体の 4 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩 (約 7 0 % の化学的純度、およそ 1 5 : 1 の c i s : t r a n s) を E t O H (1 5 0 0 m L) に溶解し、H C l (気体) で約 1 5 分間パージした。反応混合物に風船を取り付け、次いで約 8 5 に加熱して膨らませた。約 4 8 時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮して、ラセミ体のエチル 4 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸塩酸塩 (2 6 0 g) を含む濃厚シロップ状物を得た。このエステルに C H C l ₃ (1 0 0 0 m L) を、続いて飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (5 0 0 m L) および N H ₄ O H (1 5 % 水溶液、5 0 0 m L) を加えた。有機層を分離し、水層を C H C l ₃ (1 0 0 0 m L) で更に抽出した。合わせた有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮して、粗製のエチル 4 - メチルピペリジン - 3 - カルボキシレート (2 0 0 g) を油として得た。(2 S , 3 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシコハク酸 (1 5 0 g、1 0 0 1 m m o l) の M e O H (2 0 0 m L) 中スラリー液に、粗製のエチル 4 - メチルピペリジン - 3 - カルボキシレート (2 0 0 g、1 1 6 8 m m o l) の E t O A c (3 0 0 0 m L) 中溶液を加えた。混合物を約 3 時間素早く攪拌し、得られた固体を濾取して、(2 S , 3 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシコハク酸塩 (2 4 5 g) (およそ 1 5 : 1 の c i s : t r a n s、c i s 立体異性体としてエナンチオマー比 = 4 8 : 5 2) を白色固体として得た。固体を M e O H (1 0 0 0 m L) に溶解し、固体が生成し始めるまで E t O A c (3 0 0 0 m L) をゆっくり加えた。約 3 0 分後、固体を濾取し、真空中で部分的に乾燥して、(3 R , 4 R) - エチル 4 - メチルピペリジン - 3 - カルボキシレート (2 S , 3 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシスクシネート (1 4 5 g) (およそ 1 5 : 1 の c i s : t r a n s、(3 R、4 R) : (3 S、4 S) エナンチオマーとしてエナンチオマー比 = 6 0 : 4 0) を含む立体的に濃縮された混合物を白色固体として得た。上記固体を M e O H (1 0 0 0 m L) に溶解し、4 つのロットに分けた。それぞれのロット (2 5 0 m L) を M e O H (5 0 0 m L) で希釈し、E t O A c (3 0 0 0 m L) を、固体が生成するまで溶液に加えた。約 4 - 1 5 時間後、固体を濾取し、真空中で乾燥して、部分的に分割された (3 R , 4 R) - エチル 4 - メチルピペリジン - 3 - カルボキシレート (2 S , 3 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシスクシネートの多数のロットを得、これらを合わせ、M e O H (1 0 0 0 m L) に溶解し、E t O A c (4 0 0 0 m L) をゆっくり加えた。約 1 時間攪拌した後、固体を濾取して、(3 R , 4 R) - エチル 4 - メチルピペリジン - 3 - カルボキシレート (2 S , 3 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシスクシネート (4 . 5 g) (およそ 1 5 : 1 の c i s : t r a n s、(3 R、4 R) : (3 S、4 S) エナンチオマーとしてエナンチオマー比 = 9 8 : 2) を得た、キラル分析用 L C (表 2、方法 3 0) 少量の異性体 R_t = 1 2 . 2 分 ; M S m / z : 3 4 3 (M + (2 S , 3 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシスクシネート + N a) ⁺ ; 主要な異性体 R_t = 1 0 . 6 分 ; M S m / z : 3 4 3 (M + (2 S , 3 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシスクシネート + N a) ⁺

【 1 5 0 7 】

ステップ F : (3 R , 4 R) - 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 4 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸

【 1 5 0 8 】

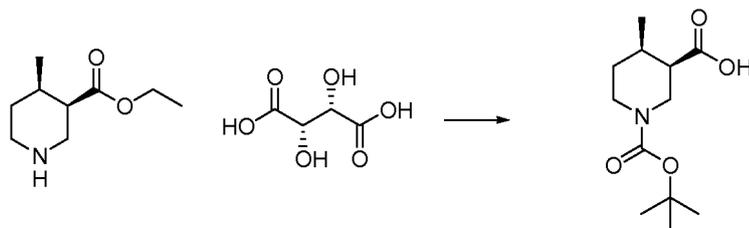
10

20

30

40

【化 4 5 9】



【 1 5 0 9】

(3R, 4R) - エチル 4 - メチルピペリジン - 3 - カルボキシレート (2S, 3S) - 2, 3 - ジヒドロキシスクシネート (36.9 g、115 mmol) を仕込んだフラスコに、HCl の溶液 (6N 水溶液、191 mL) を加えた。反応混合物を約 60 に加熱した。約 2 時間後、反応混合物を約 90 に加熱した。約 4 時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮した。残渣に NaHCO₃ (122 g、1148 mmol) およびジ - tert - ブチルジカルボネート (37.6 g、172 mmol) を、続いて 1, 4 - ジオキサン (500 mL) と水 (500 mL) との混合物を加えた。約 2 時間後、Et₂O (500 mL) および水 (500 mL) を反応混合物に加えた。1N HCl 水溶液を用いて pH を約 4 に調節した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、白色固体を得た。固体をヘプタン中でスラリーにし、濾過して、(3R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸 (25 g、89%) を白色固体として得た：LC / MS (表 1、方法 b) R_t = 1.90 分；MS m/z : 244 (M + H)⁺。

10

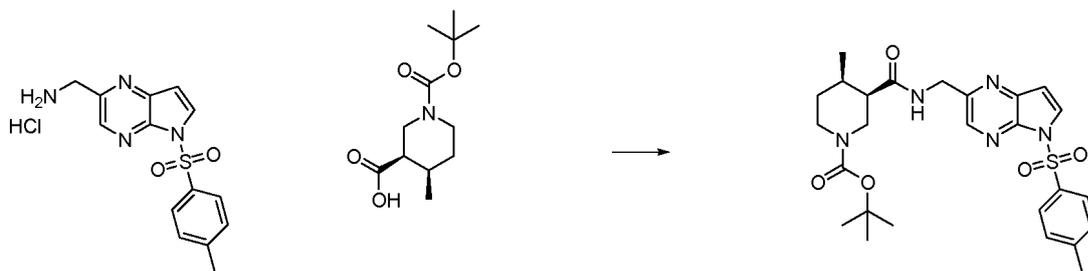
20

【 1 5 1 0】

ステップ G : (3R, 4R) - tert - ブチル 4 - メチル - 3 - ((5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 2 - イル)メチルカルバモイル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 1 5 1 1】

【化 4 6 0】



30

【 1 5 1 2】

(5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 2 - イル)メタンアミン塩酸塩 (34.0 g、100 mmol、実施例番号 5、ステップ C)、(3R, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸 (24.43 g、100 mmol) および HATU (38.2 g、100 mmol) の DCM (700 mL) 中スラリー液に、DIEA (52.6 mL、301 mmol) を加えた。反応物を周囲温度で約 45 分間攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (300 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣をヘプタン中 33 - 100% EtOAc を用いるシリカゲル (330 g) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、(3R, 4R) - tert - ブチル - 4 - メチル - 3 - ((5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 2 - イル)メチルカルバモイル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート 53 g、100%) を淡黄色発泡体として得た：LC / MS (表 1、方法 b) R_t = 2.40 分；MS m/z : 528 (M + H)⁺。

40

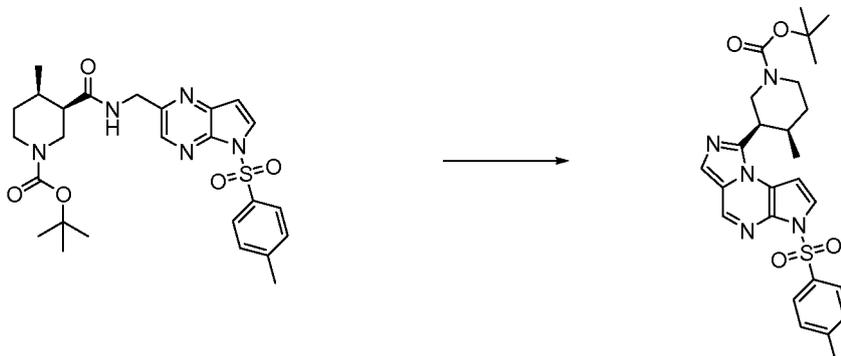
50

【1513】

ステップH：(3R, 4R) - tert - ブチル 4 - メチル - 3 - (6 - トシル - 6H - イミダゾ[1, 5 - a]ピロロ[2, 3 - e]ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【1514】

【化461】



10

【1515】

(3R, 4R) - tert - ブチル - 4 - メチル - 3 - ((5 - トシル - 5H - ピロロ[2, 3 - b]ピラジン - 2 - イル) メチル - カルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (53 g、100 mmol) およびローソン試薬 (22.4 g、55.2 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (500 mL) 中混合物を約 80 °C で約 1 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、次いで EtOAc (1000 mL) と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (700 mL) との間で分配した。有機層を更に飽和 NaHCO₃ 水溶液 (700 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣を 1, 4 - ジオキサン (500 mL) に溶解し、次いでトリフルオロ酢酸水銀 (II) (54.0 g、127 mmol) を加えた。反応物を約 25 °C で約 1 時間撹拌した。反応物を DCM (1000 mL) と共に飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (500 mL) / 水 (500 mL) で分配した。層をセライト (登録商標) を通して濾過し、セライト (登録商標) パッドを DCM (500 mL) で洗浄した。合わせた層を分離し、次いで有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (800 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣を DCM 中 0 - 40 % EtOAc を用いるシリカゲル (330 g) 上で精製して、(3R, 4R) - tert - ブチル 4 - メチル - 3 - (6 - トシル - 6H - イミダゾ[1, 5 - a]ピロロ[2, 3 - e]ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (40.5 g、79%) を黄色発泡体として得た：LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 2.62 分；MS m/z : 510 (M + H)⁺。

20

30

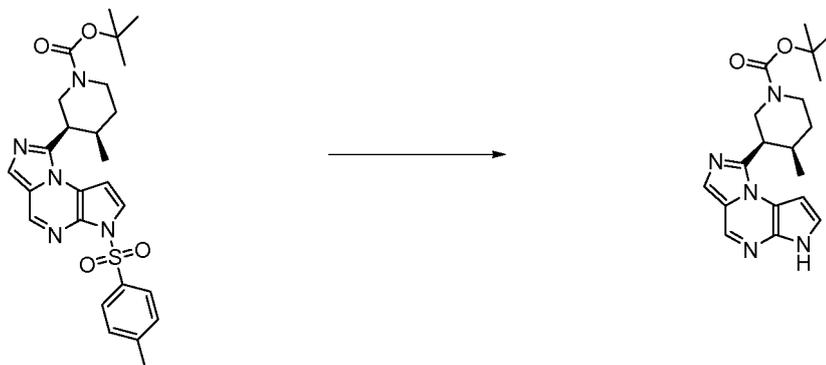
【1516】

ステップI：(3R, 4R) - tert - ブチル - 3 - (6H - イミダゾ[1, 5 - a]ピロロ[2, 3 - e]ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

【1517】

40

【化462】



10

【1518】

(3R, 4R) - tert - ブチル 4 - メチル - 3 - (6 - トシル - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (40 g、78 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (160 mL) 中溶液に、NaOH (1 N 水溶液、157 mL) を加えた。混合物を約 60 で約 1 時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却した。混合物を HCl (4 N 水溶液、50 mL) で分配し、DCM (2 x 300 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (400 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。生成物を DCM 中 1 - 5 % MeOH を用いるシリカゲル (330 g) 上で精製して、(3R, 4R) - tert - ブチル 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (30 g、99%) を得た：LC / MS (表 1、方法 b) R_t = 2.00 分；MS m/z : 356 (M + H)⁺。

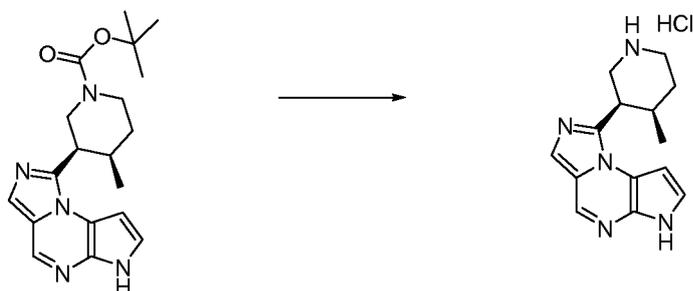
20

【1519】

ステップ J : 1 - ((3 R , 4 R) - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン塩酸塩

【1520】

【化463】



30

【1521】

(3R, 4R) - tert - ブチル 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (27.9 g、78 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (400 mL) 中溶液に、HCl (1 , 4 - ジオキサン中 4 N、58.9 mL、235 mmol) を加えた。得られた懸濁液を約 60 で約 1 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、次いで濾過し、1 , 4 - ジオキサン (100 mL) で、続いて Et₂O (100 mL) で洗浄して、1 - ((3 R , 4 R) - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン塩酸塩 (20.6 g、89%) を黄褐色固体として得た：LC / MS (表 1、方法 b) R_t = 1.27 分；MS m/z : 256 (M + H)⁺。

40

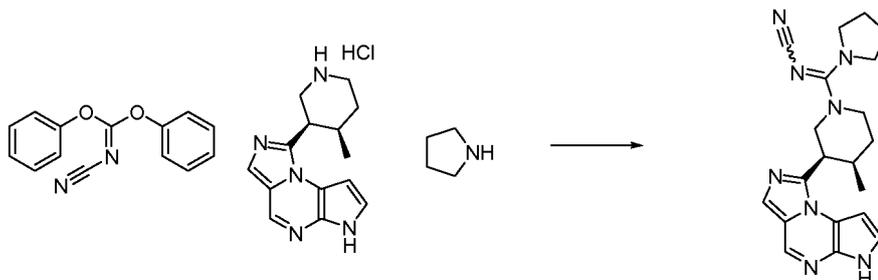
【1522】

ステップ K : N - (((3 R , 4 R) - 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) メチレン) シアナミド

50

【 1 5 2 3 】

【 化 4 6 4 】



10

【 1 5 2 4 】

シアノカルボンイミド酸ジフェニル (0.163 g、0.685 mmol) および DIEA (0.239 mL、1.371 mmol) の MeCN (5 mL) 中溶液に、1 - ((3R, 4R) - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン塩酸塩 (0.20 g、0.68 mmol) を加えた。反応物を約 80 で約 2 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣をピロリジン (1.0 mL、12 mmol) に溶解し、密封したマイクロ波容器に移した。反応物を約 120

で約 30 分間 CEM マイクロ波中にて加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、RP - HPLC (表 1、方法 i) により精製して、N - ((3R, 4R) - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) (ピロリジン - 1 - イル) - メチレン) シアナミド (0.030 g、11%) を得た: LC / MS (表 1、方法 b) $R_t = 1.62$ 分; $m/z : 377 (M + H)^+$

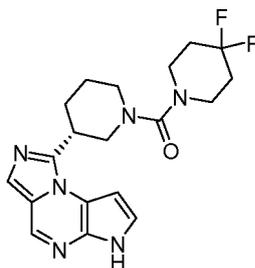
20

【 1 5 2 5 】

実施例番号 6* : (R) - (3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) メタノン

【 1 5 2 6 】

【 化 4 6 5 】



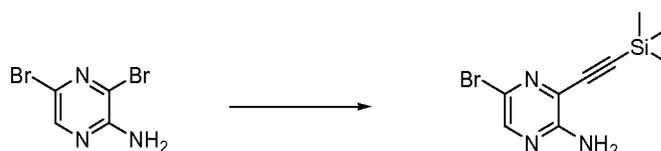
30

【 1 5 2 7 】

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

【 1 5 2 8 】

【 化 4 6 6 】



40

【 1 5 2 9 】

3, 5 - ジブロモピラジン - 2 - アミン (125 g、494 mmol)、TEA (207.0 mL、1483 mmol) およびヨウ化 (I) 銅 (0.941 g、4.94 mmol) の THF (1255 mL) 中溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂ (3.47 g、4.

50

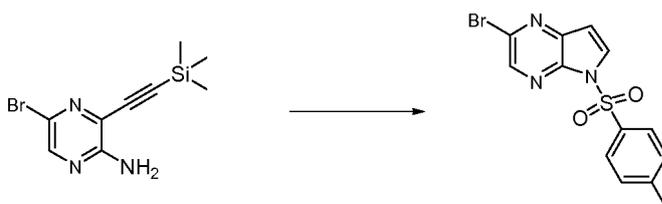
9.4 mmol)を加えた。反応混合物を約 -5 - 0 に冷却し、(トリメチルシリル)アセチレン(65.0 mL、470 mmol)のTHF(157 mL)中溶液を約15分かけて滴下添加した。反応混合物を約 -5 - 0 で約1.5時間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト(登録商標)パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでTHFで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色 - オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル(b.p. 30 - 60、400 mL)で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル(b.p. 30 - 60 ; 2 x 60 mL)で洗浄し、乾燥して、5 - ブロモ - 3 - ((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン - 2 - アミン(124 g、93%、純度93%)を茶褐色固体として得た：LC/MS(表1、方法b) $R_t = 2.51$ 分；MS m/z：270、272 (M+H)⁺。

【1530】

ステップB：2 - ブロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン

【1531】

【化467】



20

【1532】

5 - ブロモ - 3 - ((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン - 2 - アミン(3.00 g、11.1 mmol)のDMF(60 mL)中溶液に、NaH(鉱油中60%分散液、0.577 g、14.4 mmol)を約0 で3回に分けて加えた。約15分後、p - トルエンスルホニルクロリド(2.75 g、14.4 mmol)を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約16時間後、反応混合物を氷冷水(120 mL)上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をDCM(15 mL)に溶解し、DCMで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - ブロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン(2.16 g、52%)を得た：LC/MS(表1、方法c) $R_t = 1.58$ 分；MS m/z：352、354 (M+H)⁺。

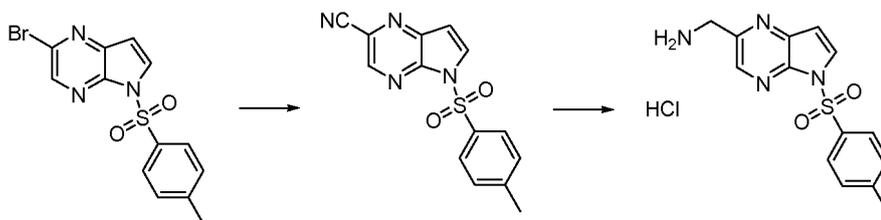
30

【1533】

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

【1534】

【化468】



40

【1535】

5 L 反応器に、2 - ブロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン(98.8 g、281 mmol)、亜鉛末(3.50 g、53.3 mmol)、パラジウム(II)トリフルオロアセテート(4.0 g、12 mmol)およびラセミ - 2 - (ジ - t - ブチルホフィノ) - 1 , 1' - ビナプチル(9.8 g、24.7 mmol)を仕込んだ。フラスコに粉末添加装置を装着し、その中にシアン化亜鉛(10.0 g、157 mmol)を仕込んで、後に添加した。約30分を越えない時間、容器をアルゴンでパージし、次いでアルゴンでスパージしたDMA(2 L)を反応器に加えた。混合物を攪拌し、アルゴ

50

ン雰囲気を維持しながら約50℃に加熱した。得られた暗茶褐色溶液を更に約95℃に加熱し、粉体添加装置から約15分かけてシアン化亜鉛を少しずつ加えた。約95℃になった時点で、茶褐色混合物を更に約16時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、塩の沈殿物を得た。混合物を濾過助剤を含むブフナー漏斗を通して濾過し、濾過ケーキをDMA(20mL)で洗浄した。粗生成物のDMA中溶液を冷却(<10℃)水(16L)に加え、約30分間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水(1L)で再度濯いだ。得られた湿潤ケーキを真空乾燥器中約50℃で乾燥した。粗製の固体をDCM(1.5L)に溶解し、無水MgSO₄で更に脱水した。濾過後、溶液をシリカ(140g)のパッドに通し、主な不純物のみがパッドを溶出してくることが検出されるまで、更に溶媒で洗浄した。溶媒を減圧下に除去し、粗製の固体をMeOH/DCM(4:1、粗製の固体1g当たり溶媒10容量)にて周囲温度で約5時間摩砕した。固体を濾過し、MeOH(300mL)で洗浄した。生成物を真空乾燥器中で乾燥して、5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボニトリル(58.8g、70%)を白色固体として得た：¹H NMR(CDCl₃) 8.67(s, 1H)、8.21(d, J=4.2Hz, 1H)、8.07(d, J=8.4Hz, 2H)、7.34(d, J=8.1Hz, 2H)、6.89(d, J=4.2Hz, 1H)、2.42(s, 3H)。2-Lの316-ステンレス鋼圧力反応器に、5重量% Pd/C(63.6重量%水で湿った物質15.4g、5.6g乾燥ベース、2.6mmol、Johnson Matthey A503032-5)、5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボニトリル(55g、184mmol)、THF(1.1L)、脱イオン水(165mL)、HCl(37重量%水溶液、30mL、369mmol)およびキノリン(1.1mL、9.0mmol)を仕込んだ。容器をパージし、加圧し、高圧リザーバーから供給される水素40psiで維持した。混合物を約25℃で激しく撹拌した。約5時間後、反応器をベントし窒素でパージして、溶解した水素のほとんどを除去し、反応混合物を濾過して触媒を除去した。反応器および触媒ケーキをTHF:水(1:1、2×40mL)で濯いだ。合わせた濾液および濯ぎ液を濃縮し、EtOH(500mL)を加えた。2つの更なる溶媒をEtOH(2×500mL)で置き換えた後、粗製残渣を減圧下に濃縮して、残渣(76g)を得、これをEtOH(550mL)に懸濁し、周囲温度で約4時間撹拌した。固体を濾取し、冷EtOH(50mL)で洗浄した。湿ったケーキを真空乾燥器中で乾燥して、(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(51.2g、82%)を白色固体として得た：LC/MS(表1、方法a) R_t = 1.44分；MS m/z : 303 (M+H)⁺。

10

20

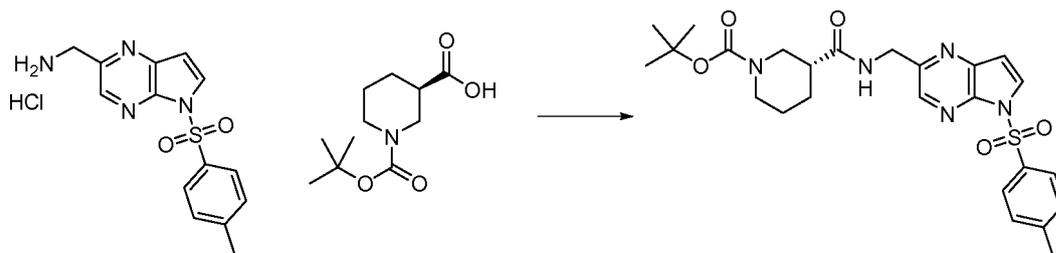
30

【1536】

ステップD：(R)-tert-ブチル3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボキシレート

【1537】

【化469】



40

【1538】

(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(5g、14.7mmol)のDCM(78mL)中溶液に、DIEA(7.7mL、44.3mmol)を加え、周囲温度で約10分間撹拌し、続いて(R)-N-Boc-ピペリジン-3-カルボン酸(3.38g、14.7mmol、CNH-Technologies)およびHATU(5.61g、14.7mmol)を加えた。混合物を周囲温

50

度で約1時間攪拌し、これに水(30 mL)を加え、層を分離した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液(30 mL)およびブライン(30 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をDCM中0-5% MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、粗製の(R)-tert-ブチル3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモイル)ペペリジン-1-カルボキシレート(7.58 g、94%)を得た：LC/MS(表1、方法b) R_t = 2.30分；MS m/z : 514 (M+H)⁺。

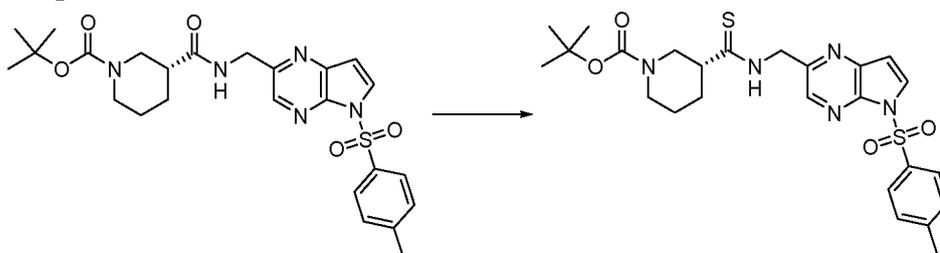
【1539】

ステップE：(R)-tert-ブチル3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモチオイル)-ペペリジン-1-カルボキシレート

10

【1540】

【化470】



20

【1541】

(R)-tert-ブチル3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモイル)-ペペリジン-1-カルボキシレート(7.58 g、13.8 mmol)の1,4-ジオキサン(130 mL)中溶液に、ローソン試薬(3.37 g、8.32 mmol)を加え、反応混合物を約60℃に約2時間加熱し、次いで周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。粗製残渣をEtOAc(40 mL)で溶解し、飽和NaHCO₃水溶液、(3×40 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をDCM中0-5% MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(R)-tert-ブチル3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモチオイル)ペペリジン-1-カルボキシレート(5.6 g、74%、UV純度97%)を得た：LC/MS(表1、方法b) R_t = 2.60分；MS m/z : 530 (M+H)⁺。

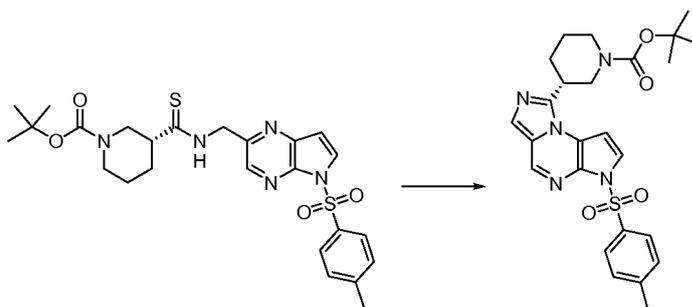
30

【1542】

ステップF：(R)-tert-ブチル3-(6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ペペリジン-1-カルボキシレート

【1543】

【化471】



40

【1544】

(R)-tert-ブチル3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモチオイル)-ペペリジン-1-カルボキシレート(5.61 g、10.3 mmol)の1,4-ジオキサン(96 mL)中溶液に、トリフルオロ酢酸水銀(II)(4.38 g、10.3 mmol)を加え、反応混合物を周囲温度で約2時

50

間攪拌し、次いでセライト（登録商標）のパッドを通して濾過する。セライト（登録商標）パッドをEtOAc（50 mL）で濯ぎ、濾液を減圧下に濃縮した。粗製残渣をEtOAc（40 mL）に溶解し、有機相を飽和NaHCO₃水溶液（2×40 mL）、ブライン（30 mL）で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をDCM中0 - 5% MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(R)-tert-ブチル3-(6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート（4.4 g、87%）を得た：LC/MS（表1、方法b）R_t = 2.49分；MSm/z：496（M+H）⁺。

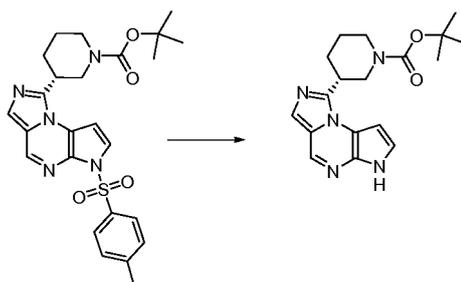
【1545】

10

ステップG：(R)-tert-ブチル3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1546】

【化472】



20

【1547】

(R)-tert-ブチル3-(6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート（4.44 g、8.96 mmol）の1,4-ジオキサン（54 mL）中溶液に、NaOH（2 N水溶液、8.9 mL、18 mmol）を加え、得られた混合物を約60 °Cで約3時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、EtOAc（30 mL）および飽和NH₄Cl水溶液（20 mL）を加えた。有機層を分離し、水層をEtOAc（40 mL）で更に抽出した。合わせた有機層をブライン（40 mL）で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をDCM中0 - 10% MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(R)-tert-ブチル3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート（2.80 g、92%）を得た：LC/MS（表1、方法b）R_t = 1.85分；MSm/z：342（M+H）⁺。

30

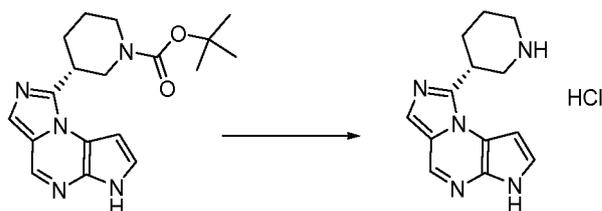
【1548】

ステップH：(R)-1-(ピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン塩酸塩

【1549】

【化473】

40



【1550】

丸底フラスコに、(R)-tert-ブチル3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート（2.8 g、8.20 mmol）、1,4-ジオキサン（24 mL）およびHCl（1,4-ジオキサ

50

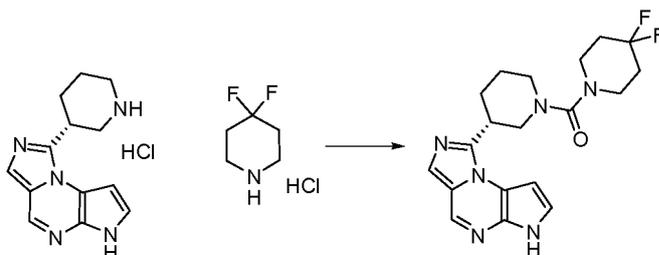
ン中 4 N、6.2 mL、24.6 mmol) を仕込んだ。反応混合物を約 60 で約 18 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、Et₂O (40 mL) を加え、混合物を約 15 分間攪拌した。固体を真空濾過により集め、Et₂O (50 mL) で洗浄し、次いで真空乾燥器中約 60 で乾燥して、(R)-1-(ピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン塩酸塩を灰白色固体として得た (2.4 g、94%) : LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 0.81 分; MS m/z 242 (M+H)⁺。

【1551】

ステップ I : (R)-(3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン

【1552】

【化 474】



【1553】

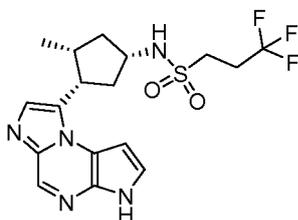
(R)-1-(ピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン塩酸塩 (0.24 g、0.76 mmol) のピリジン (7.2 mL) 中溶液に、CDI (0.14 g、0.87 mmol) を加え、反応混合物を約 50 で約 2 時間攪拌した。更に CDI (0.02 g、0.14 mmol) を加え、反応混合物を約 1 時間攪拌した。反応混合物に 4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩 (0.12 g、0.76 mmol) を加えた。反応混合物を約 55 に約 1 時間加熱し、周囲温度に冷却し、約 2 日間攪拌する。溶媒を減圧下に除去し、粗製残渣を DCM (5 mL) に溶解し、水 (2 mL) で洗浄した。水層を DCM (2 mL) で逆抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (3 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を DCM 中 0-5% MeOH の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(R)-(3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メタノン (0.146 g、49%) を灰白色固体として得た : LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 1.70 分; MS m/z : 389 (M+H)⁺。

【1554】

実施例番号 7 : N-((1S,3S,4R)-3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンチル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド

【1555】

【化 475】



【1556】

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

ン

10

20

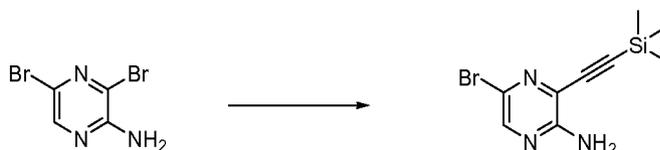
30

40

50

【 1 5 5 7 】

【 化 4 7 6 】



【 1 5 5 8 】

3,5-ジブロモピラジン-2-アミン(125g、494mmol)、TEA(207.0mL、1483mmol)およびヨウ化(I)銅(0.941g、4.94mmol)のTHF(1255mL)中溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g、4.94mmol)を加えた。反応混合物を約-5-0に冷却し、(トリメチルシリル)アセチレン(65.0mL、470mmol)のTHF(157mL)中溶液を約15分かけて滴下添加した。反応混合物を約-5-0で約1.5時間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト(登録商標)パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでTHFで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色-オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル(b.p.30-60、400mL)で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル(b.p.30-60; 2×60mL)で洗浄し、乾燥して、5-ブロモ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン-2-アミン(124g、93%、純度93%)を茶褐色固体として得た：LC/MS(表1、方法b)R_t=2.51分；MSm/z：270、272(M+H)⁺。

10

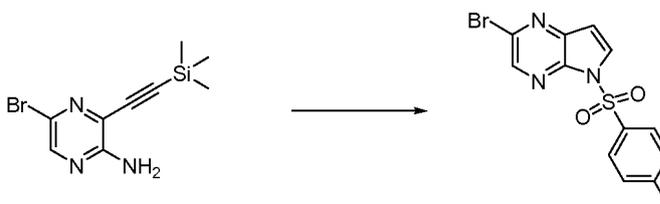
20

【 1 5 5 9 】

ステップB：2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【 1 5 6 0 】

【 化 4 7 7 】



30

【 1 5 6 1 】

5-ブロモ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン-2-アミン(3.00g、11.1mmol)のDMF(60mL)中溶液に、NaH(鉱油中60%分散液、0.577g、14.4mmol)を約0で3回に分けて加えた。約15分後、p-トルエンスルホニルクロリド(2.75g、14.4mmol)を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約16時間後、反応混合物を氷冷水(120mL)上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をDCM(15mL)に溶解し、DCMで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(2.16g、52%)を得た：LC/MS(表1、方法c)R_t=1.58分；MSm/z：352、354(M+H)⁺。

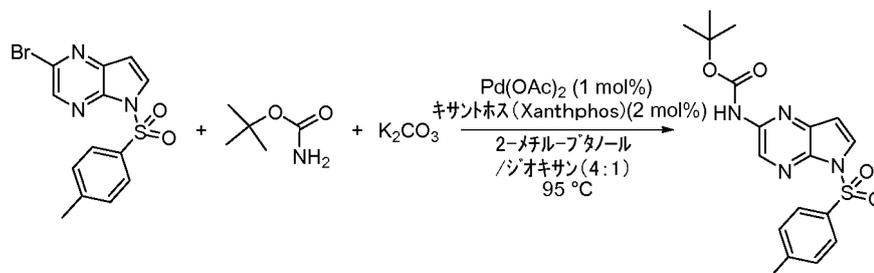
40

【 1 5 6 2 】

ステップC：tert-ブチル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルカルバメート

【 1 5 6 3 】

【化 4 7 8】



【 1 5 6 4 】

10

2 - プロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (3 0 . 0 g 、 8 5 m m o l) 、 t e r t - ブチルカルバメート (1 4 . 9 g 、 1 2 8 m m o l) 、 3 2 5 メッシュの炭酸カリウム (3 5 . 3 g 、 2 5 6 m m o l) 、 酢酸パラジウム (0 . 1 9 g 、 0 . 8 5 m m o l) および 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサントホス (キサントホス) (0 . 9 9 g 、 1 . 7 0 m m o l) を、オーバースターラー、熱電対および還流冷却器を装着した 3 ッ口の 1 L 円筒型反応器に仕込んだ。120 分以上、固体をアルゴンでパージした。2 - メチル - ブタノール (2 4 0 m L) および 1 , 4 - ジオキサン (6 0 m L) を、5 0 0 m L の分液丸底フラスコに仕込み、6 0 分以上アルゴンでパージした。アルゴンの正圧下カヌーレを用いて溶媒混合物を 1 L フラスコに移し、温度を約 9 5 に上げ、反応混合物をアルゴン正圧下約 3 時間撹拌した。反応混合物を約 4 0 に冷却し、THF (1 0 0 m L) を加え、セライトの 2 インチパッドを通して濾過した。反応混合物を 2 つの等量バッチ (約 2 0 0 m L) に分け、それぞれのバッチを別々に精製した。それぞれのバッチを THF (2 5 0 m L) で希釈し、磁気撹拌子を備えた 1 L の円筒型フラスコに移した。L - システイン (0 . 7 6 g) 、炭酸水素カリウム (1 . 5 2 g) および塩化ナトリウム (0 . 7 6 g) の水 (2 5 0 m L) 中溶液を、上記フラスコに加え、約 2 - 4 時間撹拌した。水層を分離した。汚れた層の形成が観察され、これは有機層で維持された。有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (1 0 0 m L) で洗浄し、水層を分離した。活性炭 (0 . 7 6 g) をフラスコに加え、約 2 - 4 時間撹拌し、セライトの 2 インチパッドを通して濾過し、THF (3 0 m L) で濯ぎ、約 6 0 で真空中に濃縮して、油 / 固体スラリー液を得た。イソプロパノール (5 0 m L) とヘプタン (1 5 m L) との混合物を油 / 固体スラリー液に加え、真空中で濃縮して、薄黄色固体を得た。イソプロパノール (9 0 m L) を固体に加え、約 6 0 に加熱し、約 1 時間混合した。混合物を撹拌しながら室温に冷却し、固体を濾別し、ヘプタン (4 0 m L) で濯ぎ、真空乾燥器中約 5 0 で終夜乾燥した。2 バッチを合わせて、t e r t - ブチル 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イルカルバメート (1 2 . 8 7 g) を薄黄色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O) 1 0 . 1 1 (s , 1 H) 、 8 . 7 7 (s , 1 H) 、 8 . 1 6 (d , J = 4 . 1 H z 、 1 H) 、 7 . 9 9 - 7 . 9 2 (m , 2 H) 、 7 . 4 0 (d , J = 8 . 4 H z 、 2 H) 、 6 . 8 3 (d , J = 4 . 1 H z 、 1 H) 、 2 . 3 2 (s , 3 H) 、 1 . 4 6 (s , 9 H) 。

20

30

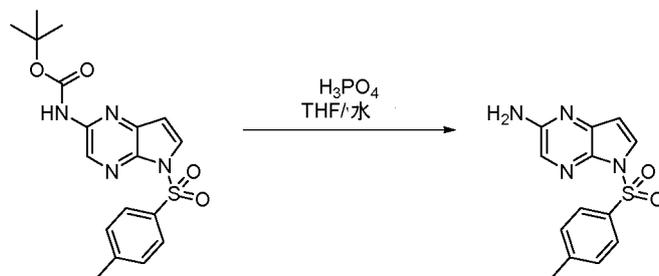
【 1 5 6 5 】

40

ステップ D : 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - アミン

【 1 5 6 6 】

【化479】



【1567】

10

tert-ブチル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルカルバメート(14.0g、36.0mmol)およびテトラヒドロフラン(28mL)を、磁気攪拌子を含む500mL丸底フラスコに仕込んだ。リン酸(10当量、85%、20.8mL、360mmol)を針と注射器により約5分かけて加えた。加えた時点で、沸騰し、固体が生成した。得られたスラリー液を約65℃(浴温)に加熱し、温度が到達した時点で全ての固体が溶解した。約1時間後、出発物は存在していなかった。熱反応混合物をテトラヒドロフラン(115mL)で希釈し、次いで溶液を室温に冷却した。リン酸三カリウム(35.3g、360mmol)の水(145mL)中溶液を調製し、激しく攪拌しながら約20分かけて混合物に加えた。2相混合物を分液漏斗にTHFおよび水を用いて移した。層を分離し、有機層を500mL丸底フラスコに移した。水(100mL)をフラスコに加え、有機物を減圧下に除去する。これは固体の水中懸濁液になり、これを約30分間スラリー化した。固体を真空濾過により単離し、真空乾燥器中に置いて約16時間乾燥した(乾燥器温度約50℃)。5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-アミンを灰白色固体として単離した(10.1g、97%)。¹H NMR(400MHz、d₆-DMSO) 7.88-7.84(m, 3H)、7.64(s, 1H)、7.39(d, J=8.4, 2H)、6.55(d, J=4.0, 1H)、6.31(s, 2H)、2.33(s, 3H)

20

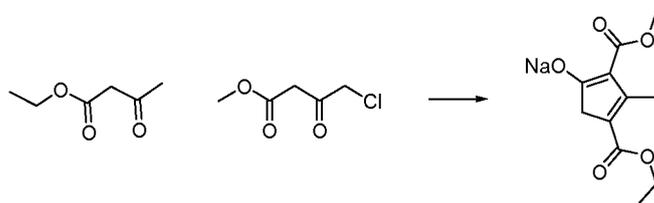
【1568】

ステップE: ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-2-(メトキシカルボニル)-3-メチルシクロペンタ-1,3-ジエノレート

30

【1569】

【化480】



【1570】

40

12L丸底フラスコ中、NaH(鉱油中60%分散液、159g、3985mmol)を攪拌した無水THF(4004mL)に少しずつ加えて、灰色懸濁液を得た。混合物を氷/塩浴中で約5℃に冷却した後、無水THF(200mL)中のアセト酢酸エチル(506mL、3985mmol、Alfa Aesar)を添加漏斗により約1時間かけて滴下添加し、その間温度は約18℃に徐々に上がった。添加完了後、反応物を周囲温度で約1時間攪拌し、次いでメチル4-クロロアセトアセテート(230mL、1993mmol、Oakwood)の無水THF(200mL)中溶液を添加漏斗により約1時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約2時間攪拌し、次いで約50℃で約16時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。オレンジ色固体を約5℃に冷却し、氷/水混合物(2L)を加えた。懸濁液を回転蒸発器上で真空にせず約30分間回転させることにより混合した。固体を濾取し、氷-冷水(750mL)で洗浄した。ほとんどの

50

溶媒（約 90%）を除去した時点で直ぐに、湿った固体を MeCN（750 mL）で摩砕し、約 30 分間攪拌し、次いで固体を濾取し、Et₂O（2 × 500 mL）で洗浄した。固体を空气中で約 16 時間、次いで真空中約 55 で乾燥して、ナトリウム 4 -（エトキシカルボニル） - 2 -（メトキシカルボニル） - 3 - メチルシクロペンタ - 1, 3 - ジエノレート（485 g、98%）を得た：¹H NMR（DMSO - d₆） 3.95（q, J = 7.1 Hz、2 H）、3.48（s, 3 H）、2.69（q, J = 2.0 Hz、2 H）、2.47（t, J = 2.1 Hz、3 H）、1.15（t, J = 7.1 Hz、3 H）。

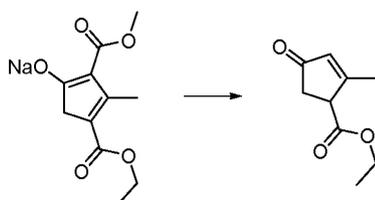
【1571】

ステップ F：エチル 2 - メチル - 4 - オキシシクロペンタ - 2 - エンカルボキシレート

10

【1572】

【化 481】



【1573】

5 L 丸底フラスコ中、トルエン（1200 mL）および水（1200 mL）中のナトリウム 4 -（エトキシカルボニル） - 2 -（メトキシカルボニル） - 3 - メチルシクロペンタ - 1, 3 - ジエノレート（485 g、1954 mmol）、KCl（204 g、2736 mmol、JT Baker）および AcOH（392 mL、6839 mmol、JT Baker）を約 6 時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度に約 16 時間冷却した。次いで反応混合物を 12 L フラスコに注ぎ入れ、水（3 L）で希釈した。固体の NaHCO₃（450 g、5.3 mol）を攪拌しながら約 1 時間かけて注意深く少しずつ加えた。更に約 30 分間攪拌した後、塩基性の水相を分離し、更に Et₂O（4 × 400 mL）で抽出した。合わせた有機層を水（4 × 500 mL）および飽和ブライン（500 mL）で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して黄色油を得、これを真空蒸留（約 92 - 94、約 0.4 mmHg）により精製して、エチル 2 - メチル - 4 - オキシシクロペンタ - 2 - エンカルボキシレート（229 g、69%）を黄色油として得た：¹H NMR（CDCl₃） 6.04 - 6.01（m, 1 H）、4.26 - 4.17（m, 2 H）、3.67（m, 1 H）、2.72（m, 1 H）、2.62（m, 1 H）、2.16（s, 3 H）、1.32 - 1.27（t, J = 7.1 Hz、3 H）。

20

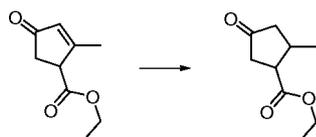
30

【1574】

ステップ G：エチル 2 - メチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレート

【1575】

【化 482】



40

【1576】

EtOAc（580 mL）を、窒素雰囲気下約 0 で 10 重量% Pd/C（7.6 g、7.1 mmol）を仕込んだ丸底フラスコに加えた。冷却浴を除去し、エチル 2 - メチル - 4 - オキシシクロペンタ - 2 - エンカルボキシレート（60.0 g、357 mmol）を加えた。水素ガスを約 5 分間混合物に吹き込み、次いで混合物を窒素雰囲気（1 気圧）下約 48 時間攪拌した。水素源を除去し、混合物を窒素で約 5 分間吹き込み、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過した。濾過ケーキを EtOAc（500 mL）で濯いだ。濾液を減圧下に濃縮して、エチル 2 - メチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレ

50

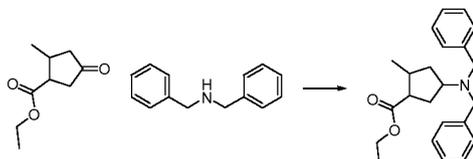
ート (59.9 g、99%) を黄色液体として得た：¹H NMR (CDCl₃) 4.23 - 4.14 (m, 2H)、3.18 (ddd, J = 5.6, 6.8, 8.1 Hz、1H)、2.73 - 2.65 (m, 1H)、2.60 (ddd, J = 1.7, 5.5, 18.7 Hz、1H)、2.42 - 2.29 (m, 2H)、2.15 (ddd, J = 1.7, 7.9, 18.3 Hz、1H)、1.29 (t, J = 7.1 Hz、3H)、1.07 (d, J = 7.0 Hz、3H)。

【1577】

ステップH：エチル 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボキシレート

【1578】

【化483】



10

【1579】

丸底フラスコに、エチル 2 - メチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレート (10.0 g、58.8 mmol) および DCE (180 mL) を仕込んだ。溶液を約 0 に冷却し、AcOH (5.7 mL、100 mmol) およびジベンジルアミン (11.3 mL、58.8 mmol) を滴下添加すると、濃厚懸濁液が形成した。反応混合物を約 10

20

に加温し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (21.2 g、100 mmol) を少しずつ加え、反応混合物を周囲温度で約 20 時間攪拌した。反応混合物を攪拌した飽和 NaHCO₃ 水溶液 (300 mL) 中にゆっくり注ぎ入れ、約 20 分間攪拌した。層を分離し、水相を DCM (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2 × 100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。粗製の黄色油をヘプタン中 0 - 30% EtOAc の勾配で溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、エチル 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボキシレート (15.5 g、75%) を無色油として得た：¹H NMR (ピリジン-d₅) 7.53 (dd, J = 0.9, 7.9 Hz、4H)、7.43 - 7.35 (m, 4H)、7.33 - 7.25 (m, 2H)、4.22 - 4.06 (m, 2H)、3.79 (d, J = 14.2 Hz、2H)、3.70 (d, J = 14.2 Hz、2H)、3.34 - 3.22 (m, 1H)、2.76 (dd, J = 7.9, 16.6 Hz、1H)、2.25 - 2.13 (m, 1H)、2.09 - 1.94 (m, 2H)、1.88 - 1.79 (m, 1H)、1.52 (dd, J = 10.5, 22.5 Hz、1H)、1.16 (t, J = 7.1 Hz、3H)、0.98 (d, J = 7.0 Hz、3H)。

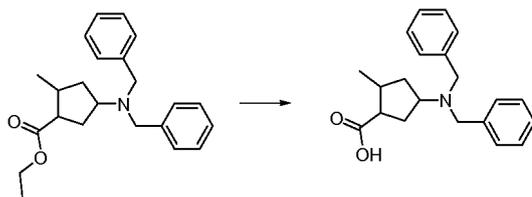
30

【1580】

ステップI：4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボン酸

【1581】

【化484】



40

【1582】

エチル 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボキシレート (3.65 g、10.38 mmol) を HCl (6 N 水溶液、20 mL) と 1, 4 - ジオキサン (50 mL) との混合物に溶解し、得られた混合物を約 60 で約 72 時間加熱した。有

50

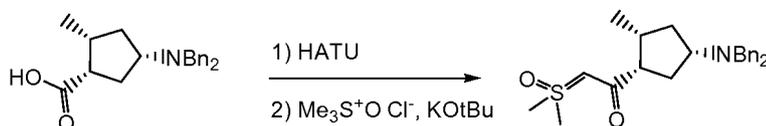
機溶媒を減圧下に除去した。飽和 NaHCO_3 水溶液 (40 mL) を加えることにより水相を中和し、 EtOAc (50 mL) で抽出した。有機相をブライン (40 mL) で洗浄し、無水 MgSO_4 で脱水し、減圧下に濃縮して、4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボン酸 (3.3 g、98%) を白色非晶性固体として得た：LC/MS (表 1、方法 a) $R_t = 1.66$ 分；MS m/z 324 ($M+H$)⁺。

【1583】

ステップ J：2 - (2 - メチル - 4 - (ジベンジルアミノ)シクロペンチル) - ジメチルスルホキソニウム - 2 - オキソ - エチリド

【1584】

【化485】



10

【1585】

塩化トリメチルスルホキソニウム (26.1 g、198 mmol)、THF (202 mL) およびカリウム *tert*-ブトキシド (23.35 g、202 mmol) を、窒素ブランケット下 500 mL ジャケット付フラスコに加えた。懸濁液を約 65 °C で約 2 時間撹拌した後、約 0 °C に冷却した。分離フラスコ中、(1*S*, 2*R*, 4*S*) - 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボン酸 (21.4 g、66.2 mmol) を THF (134 mL) に溶解した。HATU (31.4 g、83 mmol) およびトリエチルアミン (11.53 mL、83 mmol) を加え、溶液を約 4 時間混合した。硫黄イリド懸濁液を約 0 °C と -5 °C の間に維持しながら、活性化エステル溶液を濾過し、次いでイリド懸濁液に約 3 時間かけて滴下添加した。得られた鮮黄色懸濁液を約 5 °C で約 8 時間撹拌した。水 (340 mL) および THF (30 mL) を加え、混合物を約 25 °C で約 30 分間撹拌する。塩化ナトリウム水溶液 (15 重量/容量%、60 mL) を溶液に加え、層を分離した。水層を EtOAc (60 mL) で抽出した。合わせた有機層を NaCl 水溶液 (15 重量/容量%、3 × 100 mL) で洗浄した。溶液を濃縮し、粗製の油をメタノール (150 mL) に溶解し、水 (150 mL) をスラリー液に加え、これを周囲温度で約 1 時間撹拌した後、約 10 °C に冷却し、終夜撹拌した。白色固体を濾過し、冷却した 1 : 1 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (20 mL) および水 (60 mL) で洗浄した。固体を真空乾燥器中で乾燥して、2 - (2 - メチル - 4 - (ジベンジルアミノ)シクロペンチル) - ジメチルスルホキソニウム - 2 - オキソ - エチリド (23.8 g、収率 90%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO) 7.30 (ddd, $J = 15.0, 10.7, 4.6$ Hz、8H)、7.21 - 7.14 (m, 2H)、4.67 (s, 1H)、3.71 - 3.52 (m, 4H)、3.39 (d, $J = 3.9$ Hz、6H)、3.13 - 2.99 (m, 1H)、2.48 - 2.39 (m, 1H)、2.05 - 1.84 (m, 2H)、1.82 - 1.66 (m, 2H)、1.43 - 1.30 (m, 1H)、0.90 (d, $J = 6.9$ Hz、3H)。

20

30

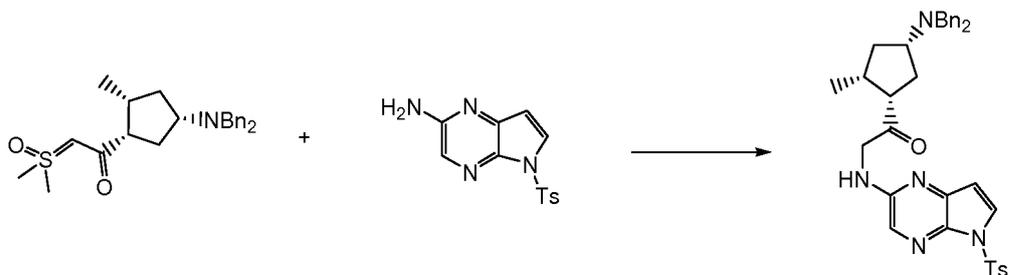
【1586】

ステップ K：1 - ((1*S*, 2*R*, 4*S*) - 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (5 - トシル - 5*H* - ピロロ [2,3-*b*]ピラジン - 2 - イルアミノ)エタノン

40

【1587】

【化 4 8 6】



【1588】

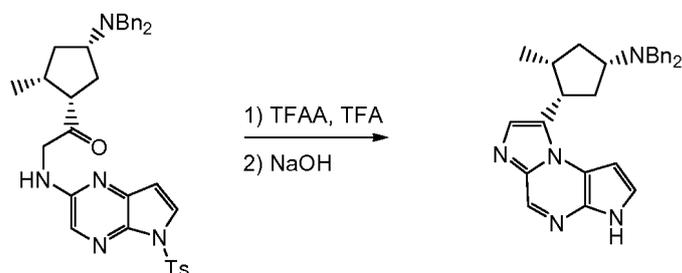
40 mL バイアルに、2 - (2 - メチル - 4 - (ジベンジルアミノ)シクロペンチル) - ジメチルスルホキシニウム - 2 - オキソ - エチリド (4.02 g、10.1 mmol)、5 - トシル - 5H - ピロロ[2,3-b]ピラジン - 2 - アミン (2.92 g、10.1 mmol) およびクロロ(1,5-シクロオクタジエン)イリジウム(I) 2 量体 (0.17 g、0.3 mmol、Alfa Aesar) を加えた。反応容器を N_2 で約 10 分間パージした。反応容器に、脱気した CH_3Cl (13 mL) を注射器により加えた。反応混合物を N_2 で約 10 分間パージし、 N_2 雰囲気下約 70 ° で約 68 時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却した。ヘプタン中 0 - 25 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより反応混合物を精製して、1 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (5 - トシル - 5H - ピロロ[2,3-b]ピラジン - 2 - イルアミノ)エタノン (8.61 g、56%) を黄褐色発泡体として得た。 1H NMR (400 MHz、DMSO) 7.91 - 7.80 (m, 4H)、7.42 - 7.34 (m, 2H)、7.33 - 7.23 (m, 9H)、7.21 - 7.13 (m, 2H)、6.52 (d, $J = 3.5$ Hz、1H)、4.23 - 4.04 (m, 2H)、3.63 - 3.48 (m, 4H)、3.19 - 3.09 (m, 1H)、3.08 - 2.99 (m, 1H)、2.32 (s, 3H)、2.29 - 2.18 (m, 1H)、1.94 - 1.71 (m, 3H)、1.37 - 1.23 (m, 1H)、0.86 (d, $J = 7.8$ Hz、3H)。

【1589】

ステップ L : (1S, 3S, 4R) - N, N - ジベンジル - 3 - (3H - イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンタンアミン

【1590】

【化 4 8 7】



【1591】

250 mL 丸底フラスコに、アセトニトリル (60 mL) 中の 1 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (5 - トシル - 5H - ピロロ[2,3-b]ピラジン - 2 - イルアミノ)エタノン (11.2 g、17.5 mmol) を加えた。混合物を氷浴で冷却し、TFA (2.70 mL、35.0 mmol) および TFAA (24.46 mL、175 mmol) を加えた。得られた混合物を加温し、約 40 ° で約 42 時間撹拌した。次いで反応物を氷浴中で冷却し、メタノール (7 mL) でクエンチした。周囲温度に加温し、約 1 時間撹拌した後、これを酢酸エチル (1

10

20

30

40

50

00 mL) および炭酸ナトリウム水溶液 (10 重量/容量%、200 mL) に注ぎ入れた。層を分離し、有機層を濃縮した。残渣を THF (120 mL) に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム (35.0 mL、70.0 mmol) を加えた。反応混合物を約 60 に加温し、約 16 時間攪拌する。周囲温度に冷却した後、2 - メチル - テトラヒドロフラン (100 mL) およびブライン (100 mL) を加え、層を分離した。水層を 2 - メチル - テトラヒドロフラン (50 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を濃縮し、EtOH (100 mL) に溶解し、活性炭 (500 mg) で約 1 時間処理した。活性炭を濾別し、エタノールを減圧下に除去した。残渣を CHCl₃ (50 mL) に溶解し、約 50 に加温し、ヘプタン (50 mL) を加えた。周囲温度に冷却した後、生成物を集め、1 : 2 CHCl₃ : ヘプタン (30 mL) で洗浄し、真空乾燥器中で乾燥して、(1S, 3S, 4R) - N, N - ジベンジル - 3 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンタンアミンを黄褐色固体として得た (5.1 g、67%)¹H NMR (400 MHz、DMSO) 12.18 (s, 1H)、8.52 (s, 1H)、7.60 (s, 1H)、7.44 - 7.29 (m, 8H)、7.22 (t, J = 7.2 Hz、2H)、6.84 (d, J = 3.4 Hz、1H)、3.86 (dd, J = 17.6, 8.8 Hz、1H)、3.77 - 3.59 (m, 4H)、3.41 - 3.17 (m, 2H)、2.64 - 2.53 (m, 1H)、2.32 - 2.06 (m, 3H)、1.49 - 1.30 (m, 1H)、0.40 (d, J = 7.0 Hz、3H)。

10

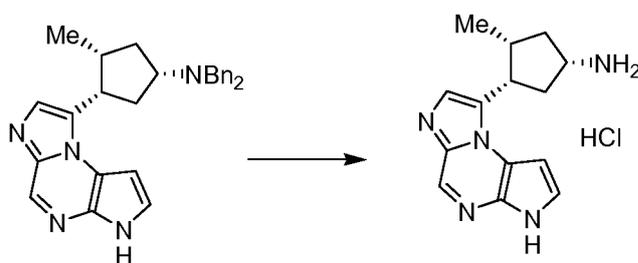
20

【1592】

ステップ M : (1S, 3S, 4R) - 3 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンタンアミン塩酸塩

【1593】

【化488】



30

【1594】

1.8 L ステンレス鋼圧力瓶に、(1S, 3S, 4R) - N, N - ジベンジル - 3 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンタンアミン (49 g、112 mmol)、10% Pd(OH)₂/C (20 g、Johnson Mathey) およびエタノール (750 mL) を窒素下で加えた。反応器を窒素次いで水素でパージした。容器を水素で約 30 psig に加圧した。混合物を約 50 で約 22 時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応物をガラス繊維フィルターを含むブフナー漏斗に通して濾過して触媒を除去した。濃 HCl (12 M、16.7 mL) を加え、減圧下に濃縮した。残渣をエタノール (100 mL) および EtOAc (100 mL) に懸濁し、固体を濾取し、1 : 1 EtOAc : EtOH (30 mL) で洗浄し、真空乾燥器中で乾燥して、(1S, 3S, 4R) - 3 - (3H - イミダゾ [1, 2 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンタンアミン塩酸塩を灰白色固体として得た (33.3 g、86%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO) 13.11 (s, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.65 - 8.42 (m, 4H)、7.88 (t, J = 3.1 Hz、1H)、7.21 (s, 1H)、4.20 (dd, J = 17.3, 8.6 Hz、1H)、3.75 - 3.52 (m, 1H)、2.77 - 2.63 (m, 1H)、2.61 - 2.52 (m, 1H)、2.33 (ddd, J = 31.4, 17.8, 8.8 Hz、2H)、1.54 (dt, J = 12.7, 6.4 Hz、1H)、0.50 (d, J = 7.0 Hz、3H)。

40

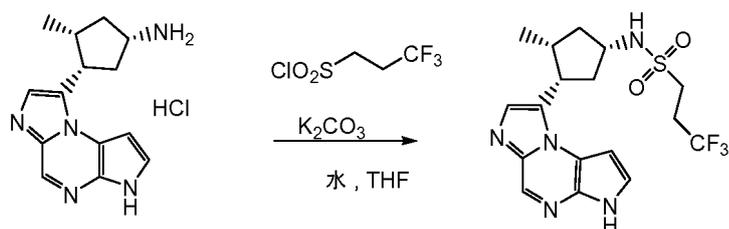
50

【1595】

ステップN：N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド

【1596】

【化489】



10

【1597】

2 L フラスコに、(1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンタンアミン塩酸塩 (2 4 8 . 0 g 、 7 3 3 m m o l) 、水 (1 2 4 0 m l) 、THF (1 2 4 m l) および活性炭 (2 4 . 1 2 g) を加え、約 1 0 分間攪拌する。得られた混合物をセライトを通して濾過し、水 (1 0 0 m l) と THF (2 4 m l) との混合物で濯いだ。炭酸カリウム (6 6 8 g 、 4 8 3 6 m m o l) および THF (1 7 3 6 m l) を加え、3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホニルクロリド (3 1 5 g 、 1 5 2 4 m m o l 、 Matrix) の THF (6 2 0 m l) 中溶液を約 1 時間かけて加えた。周囲温度に冷却した後、層を分離し、水層を THF (5 0 0 m l) で抽出した。合わせた有機層を塩化アンモニウム水溶液 (3 × 1 0 0 m l) で洗浄し、およそ 1 L に濃縮した。水 (1 7 7 0 m l) を約 5 0 でゆっくり加え、スラリー液を約 2 3 に冷却した。固体を濾取し、水中 3 5 % THF (7 5 0 m l) で洗浄し、真空乾燥器中で乾燥した。粗製物を MeOH (4 . 5 L) に溶解し、活性炭 (2 8 . 3 g) で処理した。セライトを通して濾過し、MeOH (5 0 0 m l) で濯いだ後、溶液を減圧下に濃縮しておよそ 1 L にし、水 (8 0 0 m l) を約 5 0 でゆっくり加え、次いで 3 5 に冷却し、更に水 (3 6 0 m l) を加えた。生成物を濾取し、1 : 1 MeOH : 水 (2 × 3 5 0 m l) で洗浄し、真空乾燥器中で乾燥して、N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド (2 1 5 . 3 g 、 7 1 %) を白色結晶性固体として得た (m . p . 2 2 5) 。 ¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O) 1 1 . 9 9 (b s , 1 H) 、 8 . 3 0 (s , 1 H) 、 7 . 4 0 (b s , 1 H) 、 7 . 3 8 (s , 1 H) 、 7 . 2 7 - 7 . 0 7 (m , 1 H) 、 6 . 6 2 (d , J = 3 . 4 H z 、 1 H) 、 3 . 7 5 (d t , J = 1 0 . 1 , 7 . 8 H z 、 1 H) 、 3 . 7 0 - 3 . 5 5 (m , 1 H) 、 3 . 1 5 - 3 . 0 2 (m , 2 H) 、 2 . 6 1 - 2 . 4 0 (m , 2 H) 、 2 . 4 0 - 2 . 2 9 (m , 1 H) 、 2 . 2 3 (d d , J = 1 3 . 3 , 6 . 9 H z 、 1 H) 、 2 . 1 6 - 2 . 0 3 (m , 1 H) 、 1 . 9 4 - 1 . 7 7 (m , 1 H) 、 1 . 2 0 - 0 . 9 9 (m , 1 H) 、 0 . 1 7 (d , J = 7 . 0 H z 、 3 H) 。

20

30

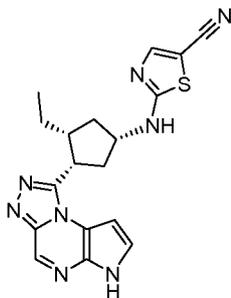
40

【1598】

実施例番号 8 * : 2 - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルアミノ) チアゾール - 5 - カルボニトリル

【1599】

【化490】



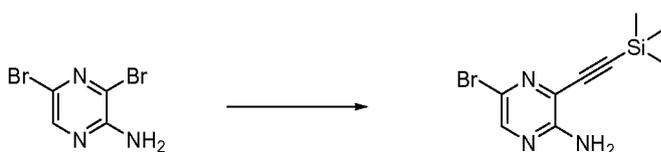
【1600】

10

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

【1601】

【化491】



【1602】

20

3,5-ジブロモピラジン-2-アミン(125g、494mmol)、TEA(207.0mL、1483mmol)およびヨウ化(I)銅(0.941g、4.94mmol)のTHF(1255mL)中溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g、4.94mmol)を加えた。反応混合物を約-5-0に冷却し、(トリメチルシリル)アセチレン(65.0mL、470mmol)のTHF(157mL)中溶液を約15分かけて滴下添加した。反応混合物を約-5-0で約1.5時間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト(登録商標)パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでTHFで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色-オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル(b.p.30-60、400mL)で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル(b.p.30-60; 2×60mL)で洗浄し、乾燥して、5-ブロモ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン-2-アミン(124g、93%、純度93%)を茶褐色固体として得た：LC/MS(表1、方法b)R_t=2.51分;MSm/z:270、272(M+H)⁺。

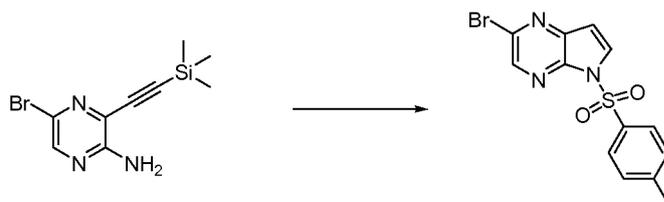
30

【1603】

ステップB：2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【1604】

【化492】



40

【1605】

5-ブロモ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン-2-アミン(3.00g、11.1mmol)のDMF(60mL)中溶液に、NaH(鉱油中60%分散液、0.577g、14.4mmol)を約0で3回に分けて加えた。約15分後、p-トルエンスルホニルクロリド(2.75g、14.4mmol)を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約16時間後、反応混合物を氷冷水(120mL)上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をDCM(15mL)に溶解し、DCMで溶離

50

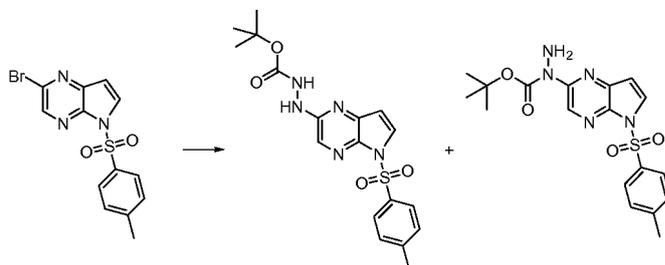
するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - プロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (2 . 1 6 g 、 5 2 %) を得た : L C / M S (表 1 、 方法 c) $R_t = 1 . 5 8$ 分 ; M S m / z : 3 5 2 、 3 5 4 (M + H) ^ + 。

【 1 6 0 6 】

ステップ C : tert - ブチル 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレートおよび tert - ブチル 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレート

【 1 6 0 7 】

【 化 4 9 3 】



10

【 1 6 0 8 】

フラスコに、 $Pd_2(dba)_3$ (3 . 9 0 g 、 4 . 2 6 m m o l) 、ジ - tert - ブチル - (2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホスファン (3 . 6 2 g 、 8 . 5 2 m m o l) および 1 , 4 - ジオキサン (4 5 3 m L) を加えた。触媒 - リガンド混合物を真空 / 窒素パージ (3 回) により脱気し、約 8 0 ° で約 1 0 分間加熱した。次いで 2 - プロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (3 0 . 0 g 、 8 5 m m o l) 、 tert - ブチルヒドラジンカルボキシレート (1 6 . 9 g 、 1 2 8 m m o l) および $NaOt-Bu$ (1 2 . 2 8 g 、 1 2 8 m m o l) を加えた。更に真空 / 窒素パージ後、反応物を約 8 0 ° で加熱した。約 5 0 分後、反応混合物を周囲温度に冷却し、シリカゲルのパッド (高さ 6 c m x 直径 6 c m) を通して濾過し、セライト (登録商標) (高さ 1 c m x 直径 6 c m) を上に乗せ、EtOAc (3 x 1 5 0 m L) で洗浄した。水 (3 0 0 m L) を濾液に加え、有機層を分離した。水層を更に EtOAc (3 x 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液およびブライン (それぞれ 4 0 0 m L) で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油 (4 5 g) を得た。茶褐色油を DCM (2 5 0 m L) に溶解し、シリカゲル (2 0 0 g) を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカゲル混合物を、ヘプタン中 2 5 - 6 5 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。tert - ブチル 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレート [主要な位置異性体] と tert - ブチル 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレート [少量の位置異性体] との混合物 (1 8 . 8 g 、 5 0 %) を得た : L C / M S (表 1 、 方法 c) $R_t = 1 . 4 7$ 分 ; M S m / z : 4 0 4 (M + H) ^ + 。

20

30

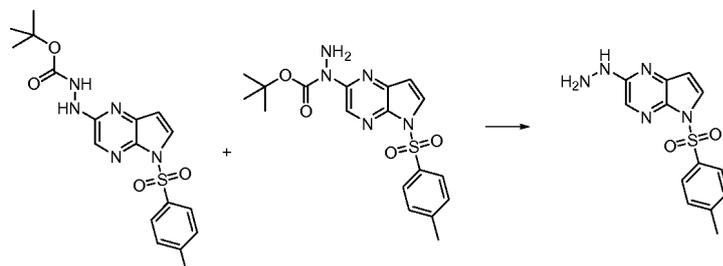
【 1 6 0 9 】

ステップ D : 2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン

40

【 1 6 1 0 】

【 化 4 9 4 】



50

【1611】

tert - ブチル 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレートおよび tert - ブチル 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレート (49.2 g、122 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (290 mL) 中混合物に、HCl (1 , 4 - ジオキサン中 4 M、226 mL、902 mmol) を加えた。反応物を約 60 °C で約 2.5 時間加熱し、次いで約 15 - 20 °C に冷却した。固体を真空濾過により集め、EtOAc (3 × 50 mL) で洗浄し、次いで Et₂O (60 mL) で摩砕し、真空濾過により集め、真空下に一定重量になるまで乾燥して、固体 35.6 g を得た。固体を、飽和 NaHCO₃ 水溶液と EtOAc との混合物 (1 : 1、400 mL) と共に攪拌した。約 1 時間後、固体を真空濾過により集め、氷冷水 (3 × 30 mL) および EtOAc (3 × 30 mL) で洗浄し、真空乾燥器中で一定重量になるまで乾燥して、2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジンを黄褐色固体として得た (21.2 g、57%) : LC / MS (表 1、方法 a) R_t = 1.88 分 ; MS m / z : 304 (M + H)⁺。

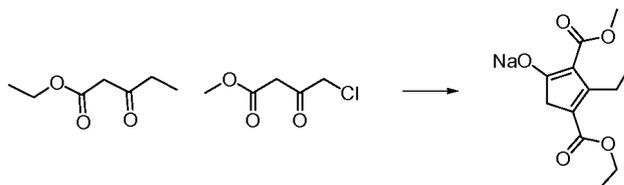
10

【1612】

ステップ E : ナトリウム 4 - (エトキシカルボニル) - 3 - エチル - 2 - (メトキシカルボニル) シクロペンタ - 1 , 3 - ジエノレート

【1613】

【化 495】



20

【1614】

丸底フラスコに THF (1.5 L) を仕込み、続いて NaH (鉱油中 60% 分散液、70.0 g、1.75 mol) を少しずつ加えた。更に THF (500 mL) を加え、得られた混合物を約 -10 °C に冷却し、内温を約 10 °C 未満に維持するために、エチルプロピオニルアセテート (250 mL、1.80 mol) を約 1 時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約 0.5 時間攪拌して、透明黄色溶液を得、メチル 4 - クロロアセトアセテート (100 mL、0.88 mol) を約 5 分かけて滴下添加した。得られた混合物を約 50 °C で約 19 時間加熱して、赤味がかかったオレンジ色懸濁液を得た。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮し、得られた液をビーカーに移し、水 (350 mL) で希釈した。混合物を氷浴中約 2 時間攪拌した。固体を真空濾過により集め、濾過ケーキを水 (150 mL) で濯ぎ、真空下に約 1 時間乾燥した。固体を Et₂O (1.5 L) に懸濁し、濾過し、Et₂O (1.5 L) で洗浄し、真空下に乾燥した。得られた固体をトルエン (1 L) で共沸して固体を得、これを Et₂O (1 L) に再度懸濁し、真空濾過により集めた。濾過ケーキを Et₂O (500 mL) で洗浄し、真空下に乾燥して、ナトリウム 4 - (エトキシカルボニル) - 3 - エチル - 2 - (メトキシカルボニル) シクロペンタ - 1 , 3 - ジエノレート (204.2 g、89%) をベージュ色固体として得た : ¹H NMR (DMSO - d₆) 3.94 (q , J = 7.1 Hz、2 H)、3.46 (s , 3 H)、3.04 (q , J = 7.2 Hz、2 H)、2.66 (s , 2 H)、1.13 (t , J = 7.1 Hz、3 H)、0.99 (t , J = 7.3 Hz、3 H)。

30

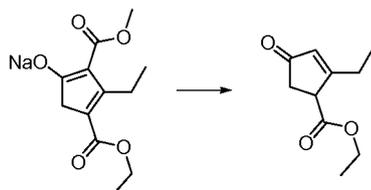
40

【1615】

ステップ F : エチル 2 - エチル - 4 - オキソシクロペンタ - 2 - エンカルボキシレート

【1616】

【化 4 9 6】



【 1 6 1 7】

5 L 丸底フラスコに、ナトリウム 4 - (エトキシカルボニル) - 3 - エチル - 2 - (メトキシカルボニル)シクロペンタ - 1 , 3 - ジエノレート (3 1 6 g、1 2 0 5 m m o l)、K C l (1 2 6 g、1 6 8 7 m m o l、J T - B a k e r)、A c O H (2 4 1 m L、4 2 1 8 m m o l、J T - B a k e r)、トルエン (1 8 5 0 m L) および水 (1 3 0 m L) を仕込んだ。反応物を約 6 時間加熱還流し、次いで周囲温度に冷却し、N a H C O ₃ (8 重量 / 容量 % 水溶液、3 . 5 L) を滴下添加した。得られた 2 相混合物を M T B E (2 × 1 . 5 L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 L) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で脱水し、減圧下に濃縮して、粗製物 1 9 1 g を得、これを真空蒸留 (9 7 - 9 9、0 . 6 0 0 m m H g) により精製して、エチル 2 - エチル - 4 - オキシシクロペンタ - 2 - エンカルボキシレート (1 6 0 g、6 9 %) を得た：¹H N M R (C D C l ₃) 6 . 0 4 (m、1 H)、4 . 2 6 - 4 . 1 5 (m、2 H)、3 . 7 6 - 3 . 6 9 (m、1 H)、2 . 7 5 - 2 . 5 7 (m、2 H)、2 . 5 6 - 2 . 4 4 (m、2 H)、1 . 3 2 - 1 . 2 6 (m、3 H)、1 . 2 3 - 1 . 1 8 (m、3 H)。

10

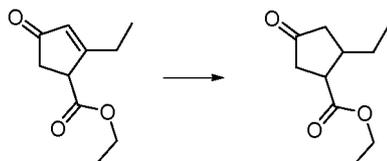
20

【 1 6 1 8】

ステップ G : エチル 2 - エチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレート

【 1 6 1 9】

【化 4 9 7】



30

【 1 6 2 0】

丸底フラスコに 1 0 重量 % P d / C (1 0 g、9 . 4 m m o l) を仕込んだ。フラスコを約 0 に冷却し、E t O A c (4 0 0 m L) を窒素雰囲気下に加えた。冷却浴を除去し、エチル 2 - エチル - 4 - オキシシクロペンタ - 2 - エンカルボキシレート (4 7 . 8 g、2 6 3 m m o l) を加えた。水素ガスを約 5 分間混合物に吹き込み、次いで混合物を水素雰囲気下約 4 8 時間撹拌した。水素源を除去し、混合物を窒素で約 5 分間吹き込み、セライト (登録商標) のパッドを通して濾過した。濾過ケーキを E t O A c (4 0 0 m L) で濯いだ。濾液を減圧下に濃縮して、エチル 2 - エチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレート (約 9 : 1 混合物 c i s : t r a n s) (4 8 . 0 g、9 9 %) を黄色液体として得た：¹H N M R (C D C l ₃) 4 . 2 3 - 4 . 1 0 (m、2 H)、3 . 2 2 (m、1 H)、2 . 5 9 - 2 . 5 0 (m、1 H)、2 . 4 4 - 2 . 2 8 (m、3 H)、2 . 2 6 - 2 . 1 6 (m、1 H)、1 . 5 8 - 1 . 4 6 (m、1 H)、1 . 4 1 - 1 . 3 0 (m、1 H)、1 . 3 0 - 1 . 2 3 (m、3 H)、1 . 0 2 - 0 . 9 1 (m、3 H)。

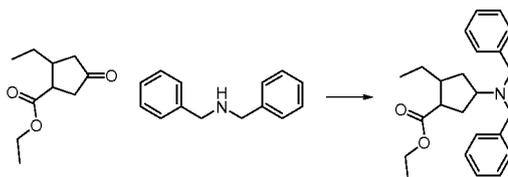
40

【 1 6 2 1】

ステップ H : エチル 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート

【 1 6 2 2】

【化498】



【1623】

丸底フラスコに、エチル2-エチル-4-オキシシクロペンタンカルボキシレート(95.9g、521mmol)およびDCE(1.8L)を仕込んだ。溶液を約0℃に冷却し、AcOH(45mL、780mmol)およびジベンジルアミン(120mL、625mmol)を滴下添加して、濃厚懸濁液を生成した。反応混合物を約10℃に加温し、更にDCE(500mL)を加えた。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(166g、781mmol)を少しずつ加え、反応混合物を周囲温度で約20時間攪拌した。反応混合物を攪拌した飽和NaHCO₃水溶液(1.5L)中にゆっくり注ぎ入れ、続いて固体のNaHCO₃(175g)を少しずつ加えた。混合物を約2時間攪拌し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮した。粗製の黄色油をヘプタン中0-20%EtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル4-(ジベンジルアミノ)-2-エチルシクロペンタンカルボキシレート(136.6g、72%)を白色固体として得た：LC/MS(表1、方法a)R_t=3.26分；MSm/z：366(M+H)⁺

10

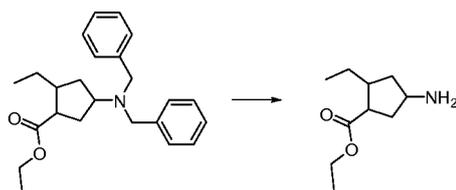
20

【1624】

ステップI：エチル4-アミノ-2-エチルシクロペンタンカルボキシレート

【1625】

【化499】



30

【1626】

炭素担持20重量%Pd(OH)₂(12.9g、18.4mmol)のEtOH(1.0L)中スラリー液を含む容器に、エチル4-(ジベンジルアミノ)-2-エチルシクロペンタンカルボキシレート(129g、352mmol)を加えた。反応物を約30psiの水素下約50℃で約90分間振盪した。水素源を除去した後、窒素雰囲気を導入し、得られた混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、濾液を減圧下に濃縮して、エチル4-アミノ-2-エチルシクロペンタンカルボキシレート(64.5g、99%)を黄色シロップ状物として得た：¹H NMR(CDCl₃) 4.03-3.88(m, 2H)、3.17(m, 1H)、2.68(m, 1H)、2.09-2.02(m, 2H)、2.02-1.94(m, 2H)、1.84(m, 1H)、1.58-1.48(m, 1H)、1.32-1.18(m, 1H)、1.09(m, 3H)、1.03(m, 2H)、0.78-0.69(m, 3H)。

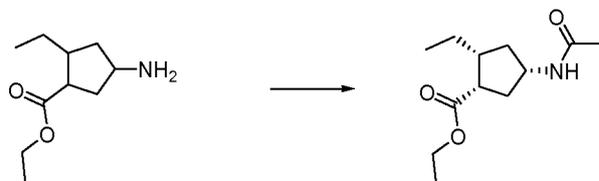
40

【1627】

ステップJ：(1S, 2R, 4S)-エチル4-アセトアミド-2-エチルシクロペンタンカルボキシレート

【1628】

【化500】



【1629】

エチル4-アミノ-2-エチルシクロペンタンカルボキシレート(49.0g、264 mmol)のピリジン(214 mL、2645 mmol)中溶液を約0℃に冷却した。無水酢酸(125 mL、1322 mmol)を加え、約0℃で約15分間撹拌を続けた。得られた溶液を周囲温度に加温し、約12時間撹拌した。反応物を減圧下に濃縮し、EtOAc(500 mL)およびHCl(1 N水溶液、200 mL)を加えた。層を分離し、有機層をHCl(1 N水溶液、200 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(2×200 mL)およびブライン(150 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、フロリジル(登録商標)のパッドを通して濾過し、EtOAc(600 mL)で洗浄し、減圧下に濃縮して、灰白色固体を得(52 g)、これを一般的手順AA(表2、方法24、R_t = 8.2分、旋光度 = 正)を用いることにより精製して、(1S, 2R, 4S)-エチル4-アセトアミド-2-エチルシクロペンタンカルボキシレート(20.3 g、34%)を得た：LC/MS(表1、方法a) R_t = 1.82分；MSm/z：228(M+H)⁺。

10

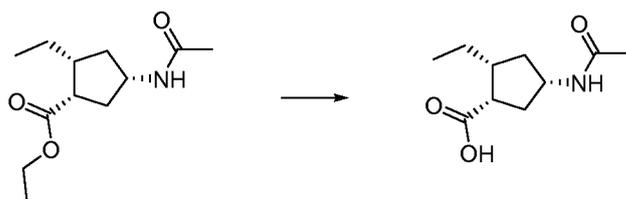
【1630】

ステップK：(1S, 2R, 4S)-4-アセトアミド-2-エチルシクロペンタンカルボン酸

20

【1631】

【化501】



30

【1632】

(1S, 2R, 4S)-エチル4-アセトアミド-2-エチルシクロペンタンカルボキシレート(9.44 g、41.5 mmol)を含むフラスコに、NaOH(2 N水溶液、141 mL、282 mmol)を加えた。周囲温度で約12時間撹拌した後、6 N HCl水溶液(50 mL)を加えることにより反応物を約pH 1に酸性化し、EtOAc(3×500 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製の(1S, 2R, 4S)-4-アセトアミド-2-エチルシクロペンタンカルボン酸(7.25 g、88%)を得た：LC/MS(表1、方法a) R_t = 1.51分；MSm/z：200(M-H)⁺。

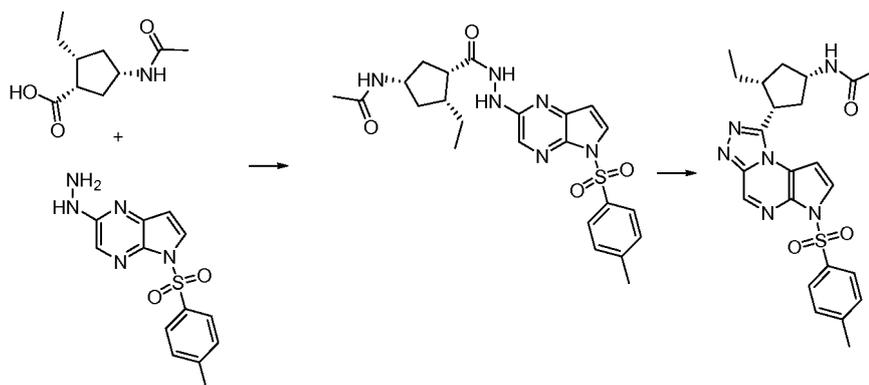
【1633】

ステップL：N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アセトアミド

40

【1634】

【化502】



10

【1635】

(1S, 2R, 4S)-4-アセトアミド-2-エチルシクロペンタンカルボン酸 (3.03 g、15.2 mmol) の DCM (90 mL) 中混合物に、2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (4.20 g、13.8 mmol、実施例番号4、ステップD)、HATU (5.53 g、14.5 mmol) および TEA (7.72 mL、55.4 mmol) を加えた。周囲温度で約2時間攪拌した後、反応物を水 (60 mL) で希釈した。層を分離し、水層を DCM (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を DCM 中 0-5% MeOH の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)シクロペンチル)アセトアミド (7.0 g、90%、純度87%) を黄褐色発泡体として得た：LC/MS (表1、方法a) R_t = 1.96分；MS m/z : 485 (M+H)⁺。不純物を含む N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)-シクロペンチル)アセトアミド (9.40 g、19.4 mmol) の 1,4-ジオキサン (100 mL) 中溶液に、TEA (8 mL、58 mmol) および塩化チオニル (1.9 mL、27.1 mmol) を加えた。反応混合物を約 80 °C で約2時間加熱し、次いで約 0 °C に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液および EtOAc (それぞれ 100 mL) を加えた。層を分離し、水層を更に EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を EtOAc 中 50-100% EtOAc/MeOH/Et₂NH (90:9:1) の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N-((1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)アセトアミド (6.00 g、66%) を得た：LC/MS (表1、方法a) R_t = 2.03分；MS m/z : 467 (M+H)⁺。

20

30

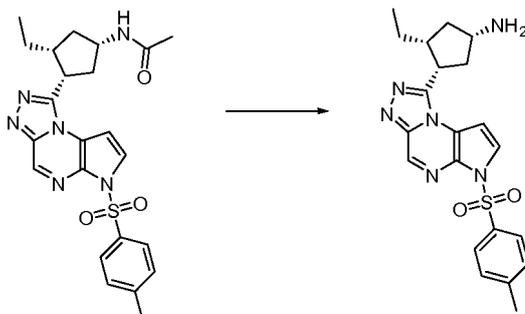
【1636】

ステップM：(1S, 3R, 4S)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタンアミン

40

【1637】

【化503】



10

【1638】

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) アセトアミド (6 . 0 g 、 1 2 . 8 6 m m o l 、 実施例番号 8 ステップ L) の 1 , 4 - ジオキサン (7 8 m L) 中溶液に、HCl (6 N 水溶液、75 mL、450 mmol) を加えた。反応混合物を約 95 °C で約 16 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を DCM (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) で洗浄した。水溶液部分を更に DCM (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を DCM 中 0 - 100 % DCM / MeOH / NH₄OH (950 : 45 : 5) の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタンアミン (3 . 0 5 g 、 5 6 %) を黄褐色固体として得た：LC / MS (表 1 、 方法 a) R_t = 1 . 8 5 分；MS m / z : 4 2 5 (M + H)⁺。

20

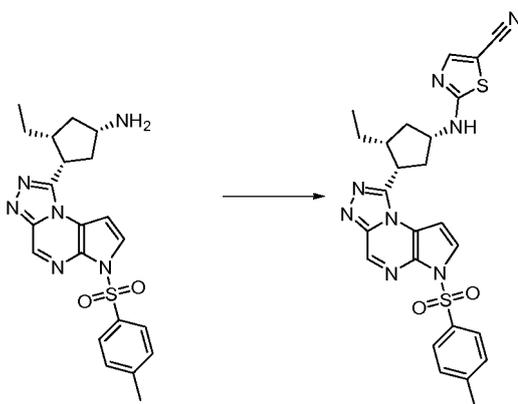
【1639】

ステップ N : 2 - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルアミノ) チアゾール - 5 - カルボニトリル

【1640】

【化504】

30



40

【1641】

(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタンアミン (0 . 2 0 g 、 0 . 4 7 m m o l) 、 EtOH (1 . 3 mL) 、 DIEA (0 . 3 3 mL 、 1 . 8 8 m m o l) および 2 - クロロチアゾール - 5 - カルボニトリル (0 . 0 8 2 g 、 0 . 5 6 m m o l 、 Ark Pharm) の混合物を、CEMマイクロ波中約 150 °C で約 30 分 (最大圧 250 psi 、 5 分の最大傾斜、最大ワット 300) 間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。粗製の油を DCM (10 mL) に溶解し、水 (2 × 10 mL) で洗浄した。有機層を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃

50

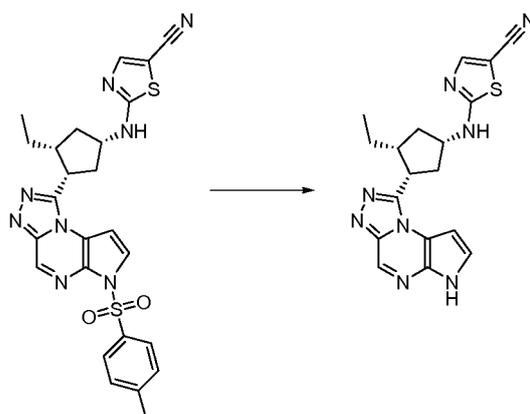
縮した。粗製混合物をDCM中0 - 70% EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチルアミノ)チアゾール - 5 - カルボニトリル(0.21g、84%)を得た：LC/MS(表1、方法c) $R_t = 1.53$ 分；MSm/z：533(M+H)⁺。

【1642】

ステップ0：2 - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチルアミノ)チアゾール - 5 - カルボニトリル

【1643】

【化505】



【1644】

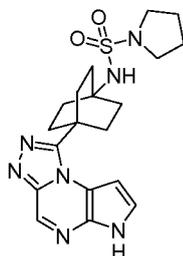
2 - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチルアミノ)チアゾール - 5 - カルボニトリル(0.21g、0.39mmol)、1,4 - ジオキサン(4.5mL)、EtOH(3.5mL)およびNa₂CO₃(2N水溶液、5.8mL、15.7mmol)の混合物を約50℃で約12時間加熱した。AcOH(0.3mL)を加えることにより反応混合物をpH7に中和し、水(2×5mL)で洗浄し、DCM(3×5mL)で抽出した。有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をDCM中0 - 5% MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチルアミノ) - チアゾール - 5 - カルボニトリル(0.09g、60%)を得た：LC/MS(表1、方法c) $R_t = 1.95$ 分；MSm/z：379(M+H)⁺。

【1645】

実施例番号9：N - (4 - (6H - ピロロ[2, 3 - e][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3 - a]ピラジン - 1 - イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル)ピロリジン - 1 - スルホンアミド

【1646】

【化506】



【1647】

10

20

30

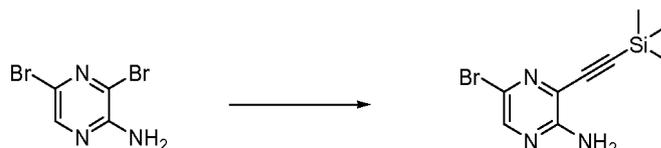
40

50

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

【 1 6 4 8 】

【 化 5 0 7 】



【 1 6 4 9 】

3, 5 - ジブロモピラジン - 2 - アミン (1 2 5 g、4 9 4 m m o l)、T E A (2 0 7 . 0 m L、1 4 8 3 m m o l) およびヨウ化 (I) 銅 (0 . 9 4 1 g、4 . 9 4 m m o l) の T H F (1 2 5 5 m L) 中溶液に、P d C l ₂ (P P h ₃) ₂ (3 . 4 7 g、4 . 9 4 m m o l) を加えた。反応混合物を約 - 5 - 0 に冷却し、(トリメチルシリル) アセチレン (6 5 . 0 m L、4 7 0 m m o l) の T H F (1 5 7 m L) 中溶液を約 1 5 分かけて滴下添加した。反応混合物を約 - 5 - 0 で約 1 . 5 時間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまで T H F で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色 - オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル (b . p . 3 0 - 6 0、4 0 0 m L) で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル (b . p . 3 0 - 6 0 ; 2 x 6 0 m L) で洗浄し、乾燥して、5 - ブロモ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - アミン (1 2 4 g、9 3 %、純度 9 3 %) を茶褐色固体として得た : L C / M S (表 1、方法 b) R _t = 2 . 5 1 分 ; M S m / z : 2 7 0、2 7 2 (M + H) ⁺。

10

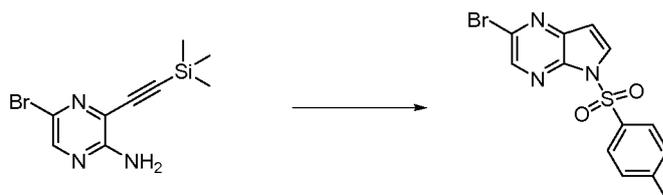
20

【 1 6 5 0 】

ステップ B : 2 - ブロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン

【 1 6 5 1 】

【 化 5 0 8 】



30

【 1 6 5 2 】

5 - ブロモ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - アミン (3 . 0 0 g、1 1 . 1 m m o l) の D M F (6 0 m L) 中溶液に、N a H (鉱油中 6 0 % 分散液、0 . 5 7 7 g、1 4 . 4 m m o l) を約 0 で 3 回に分けて加えた。約 1 5 分後、p - トルエンスルホニルクロリド (2 . 7 5 g、1 4 . 4 m m o l) を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約 1 6 時間後、反応混合物を氷冷水 (1 2 0 m L) 上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体を D C M (1 5 m L) に溶解し、D C M で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - ブロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (2 . 1 6 g、5 2 %) を得た : L C / M S (表 1、方法 c) R _t = 1 . 5 8 分 ; M S m / z : 3 5 2、3 5 4 (M + H) ⁺。

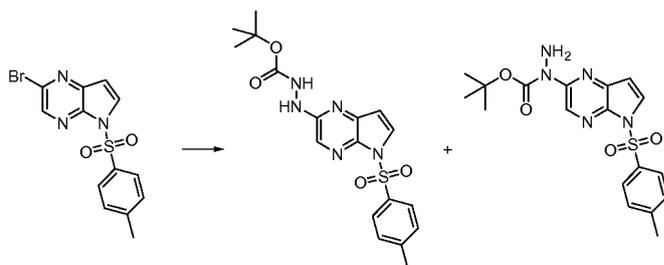
40

【 1 6 5 3 】

ステップ C : t e r t - ブチル 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレートおよび t e r t - ブチル 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレート

【 1 6 5 4 】

【化509】



【1655】

10

フラスコに、Pd₂(dba)₃ (3.90 g、4.26 mmol)、ジ-tert-ブチル-(2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスファン(3.62 g、8.52 mmol)および1,4-ジオキサン(453 mL)を加えた。触媒-リガンド混合物を真空/窒素パージ(3回)により脱気し、約80 °Cで約10分間加熱した。次いで2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(30.0 g、85 mmol)、tert-ブチルヒドラジンカルボキシレート(16.9 g、128 mmol)およびNaOt-Bu(12.28 g、128 mmol)を加えた。更に真空/窒素パージ後、反応物を約80 °Cで加熱した。約50分後、反応混合物を周囲温度に冷却し、シリカゲルのパッド(高さ6 cm x 直径6 cm)を通して濾過し、セライト(登録商標)(高さ1 cm x 直径6 cm)を上に乗せ、EtOAc(3 x 150 mL)で洗浄した。水(300 mL)を濾液に加え、有機層を分離した。水層を更にEtOAc(3 x 200 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NH₄Cl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液およびブライン(それぞれ400 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油(45 g)を得た。茶褐色油をDCM(250 mL)に溶解し、シリカゲル(200 g)を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカゲル混合物を、ヘプタン中25-65% EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。tert-ブチル2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレート[主要な位置異性体]とtert-ブチル1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレート[少量の位置異性体]との混合物(18.8 g、50%)を得た：LC/MS(表1、方法c) R_t = 1.47分；MS m/z : 404 (M+H)⁺。

20

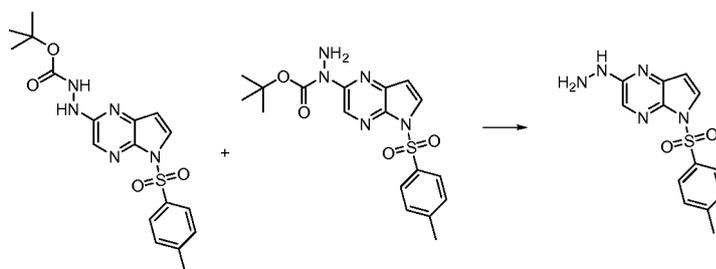
30

【1656】

ステップD : 2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【1657】

【化510】



40

【1658】

HCl(1,4-ジオキサン中4 M、226 mL、902 mmol)を、tert-ブチル2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレートおよびtert-ブチル1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレート(49.2 g、122 mmol)の1,4-ジオキサン(290 mL)中混合物に加えた。反応物を約60 °Cで約2.5時間加熱し、次いで約15-20 °Cに冷却した。固体を真空濾過により集め、EtOAc(3 x

50

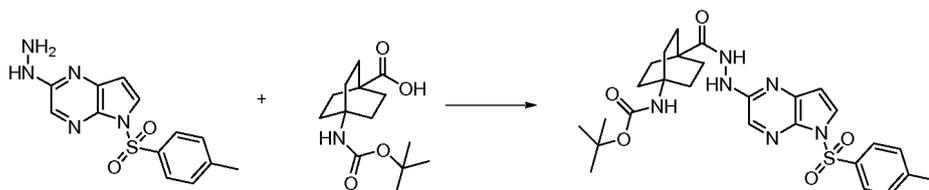
50 mL) で洗浄し、次いで Et₂O (60 mL) で摩砕し、真空濾過により集め、真空下に一定重量になるまで乾燥して、粗製固体 35.6 g を得た。固体を、飽和 NaHCO₃ 水溶液と EtOAc との混合物 (1:1、400 mL) と共に攪拌した。約 1 時間後、固体を真空濾過により集め、氷冷水 (3 × 30 mL) および EtOAc (3 × 30 mL) で洗浄し、真空乾燥器中で一定重量になるまで乾燥して、2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン を黄褐色固体として得た (21.2 g、57%) : LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 1.88 分; MS m/z : 304 (M + H)⁺。

【1659】

ステップ E : tert - ブチル 4 - (2 - (5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジニルカルボニル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イルカルバメート

【1660】

【化511】



【1661】

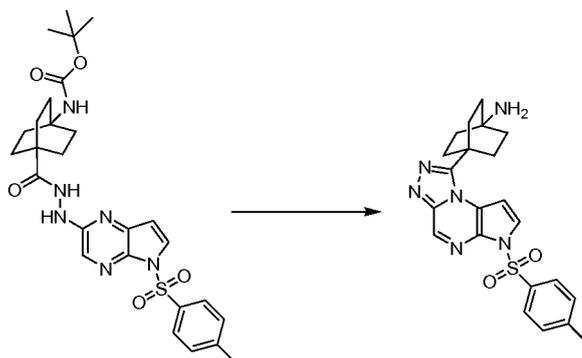
丸底フラスコに、2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン (3.75 g、11.1 mmol)、4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボン酸 (3.0 g、11 mmol、Prime Organics)、HATU (4.23 g、11.1 mmol)、TEA (6.2 mL、44 mmol) および DCM (65 mL) を仕込んだ。反応混合物を周囲温度で約 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、生成した最初の層を分離した。残った水性エマルジョンをセライト (登録商標) を通して濾過した。濾液層を分離し、水層を更に DCM (60 mL) で抽出した。有機層を水 (3 × 50 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を DCM 中 0 - 100% EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル 4 - (2 - (5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジニルカルボニル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イルカルバメートを茶褐色非晶性固体として得た (5.38 g、87%) : LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 2.40 分; MS m/z 555 (M + H)⁺。

【1662】

ステップ F : 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - アミン

【1663】

【化512】



【1664】

10

20

30

40

50

tert - ブチル 4 - (2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボニル) - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イルカルバメート (6 . 1 g 、 1 1 . 0 m m o l) 、 T E A (6 . 1 m L 、 4 4 . 0 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (1 1 0 m L) 中溶液に、 S O C l ₂ (2 . 0 m L 、 2 7 . 5 m m o l) を加えた。反応混合物を約 8 0 ° で約 2 時間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。反応混合物を飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (3 × 5 0 m L) で洗浄した。水溶液部分を濾過して、 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] - オクタン - 1 - アミンを茶褐色固体として得た (1 . 1 7 g 、 2 4 %) : L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 1 . 2 8 分 ; M S m / z : 4 3 7 (M + H) ⁺。残った濾液を E t O A c (1 0 m L) で抽出した。有機層を無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗製の tert - ブチル 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イルカルバメート (3 . 5 g) を得た。粗製の Boc - 保護化物を 1 , 4 - ジオキサン (3 8 m L) に溶解し、 H C l (1 , 4 - ジオキサン中 4 N 、 8 m L) を加えた。反応混合物を約 5 0 ° で約 3 時間加熱した。生成した沈殿物を濾過し、 D C M (5 0 m L) に溶解し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (3 × 2 0 m L) で洗浄した。層を分離し、有機部分を無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、更に 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - アミンを茶褐色固体として得た (2 . 3 g 、 2 ステップで 5 0 %) : L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 1 . 2 8 分 ; M S m / z : 4 3 7 (M + H) ⁺。

10

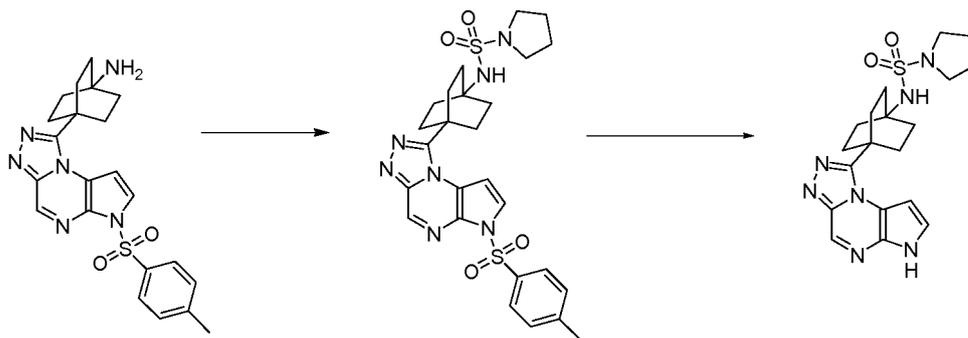
20

【 1 6 6 5 】

ステップ G : N - (4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - スルホンアミド

【 1 6 6 6 】

【 化 5 1 3 】



30

【 1 6 6 7 】

丸底フラスコに、 D M A (2 . 7 5 m L) 中の 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - アミン (0 . 1 2 g 、 0 . 2 8 m m o l) 、 D I E A (0 . 4 8 m L 、 2 . 8 m m o l) を仕込んだ。ピロリジン - 1 - スルホンクロリド (0 . 0 7 g 、 0 . 4 1 m m o l 、 M a t r i x) を滴下添加し、反応混合物を周囲温度で約 1 時間攪拌した。 K ₂ C O ₃ (0 . 1 9 0 g 、 1 . 3 7 m m o l) を加え、反応混合物を周囲温度で約 1 6 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。粗製物を D C M 中 0 - 1 0 % M e O H の勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、 N - (4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - スルホンアミドを得、これを N a O H (1 N 水溶液、 1 . 1 0 m L 、 1 . 1 0 m m o l) および 1 , 4 - ジオキサン (1 m L) に溶解し、約 5 0 ° で約 1 時間加熱した。粗製物を分取逆相 H P L C (表 2 、 方法 1) により精製して、 N - (4 - (6 H - ピロロ [2 ,

40

50

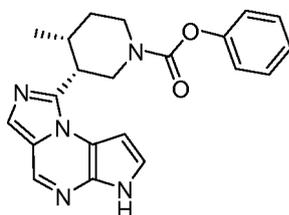
3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) ピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - スルホンアミド (0 . 0 4 2 g 、 3 7 %) を白色固体として得た : LC / MS (表 1 、 方法 a) $R_t = 1 . 8 1$ 分 ; MS m / z 4 1 6 (M + H) ⁺ .

【 1 6 6 8 】

実施例番号 1 0 * : (3 R , 4 R) - フェニル 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 1 6 6 9 】

【 化 5 1 4 】



10

【 1 6 7 0 】

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

【 1 6 7 1 】

【 化 5 1 5 】



20

【 1 6 7 2 】

3 , 5 - ジブロモピラジン - 2 - アミン (1 2 5 g 、 4 9 4 m m o l) 、 T E A (2 0 7 . 0 m L 、 1 4 8 3 m m o l) およびヨウ化 (I) 銅 (0 . 9 4 1 g 、 4 . 9 4 m m o l) の T H F (1 2 5 5 m L) 中溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂ (3 . 4 7 g 、 4 . 9 4 m m o l) を加えた。反応混合物を約 - 5 - 0 に冷却し、(トリメチルシリル) アセチレン (6 5 . 0 m L 、 4 7 0 m m o l) の T H F (1 5 7 m L) 中溶液を約 1 5 分かけて滴下添加した。反応混合物を約 - 5 - 0 で約 1 . 5 時間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまで T H F で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色 - オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル (b . p . 3 0 - 6 0 、 4 0 0 m L) で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル (b . p . 3 0 - 6 0 ; 2 x 6 0 m L) で洗浄し、乾燥して、5 - ブロモ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - アミン (1 2 4 g 、 9 3 % 、 純度 9 3 %) を茶褐色固体として得た : LC / MS (表 1 、 方法 b) $R_t = 2 . 5 1$ 分 ; MS m / z : 2 7 0 、 2 7 2 (M + H) ⁺ .

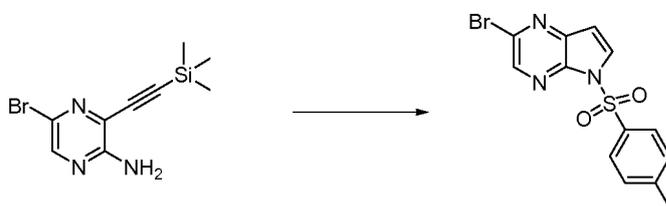
30

【 1 6 7 3 】

ステップ B : 2 - ブロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン

【 1 6 7 4 】

【 化 5 1 6 】



40

【 1 6 7 5 】

50

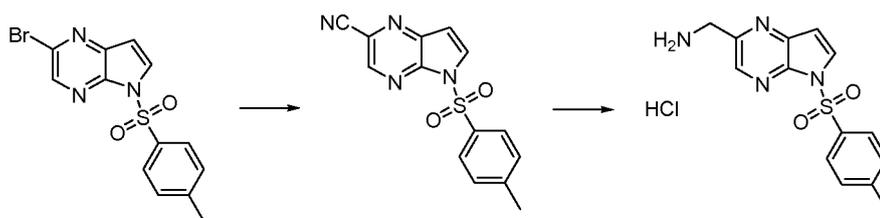
5 - ブロモ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - アミン (3 . 0 0 g、11 . 1 m m o l) の D M F (6 0 m L) 中溶液に、N a H (鉱油中 6 0 % 分散液、0 . 5 7 7 g、1 4 . 4 m m o l) を約 0 で 3 回に分けて加えた。約 1 5 分後、p - トルエンシルホニルクロリド (2 . 7 5 g、1 4 . 4 m m o l) を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約 1 6 時間後、反応混合物を氷冷水 (1 2 0 m L) 上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体を D C M (1 5 m L) に溶解し、D C M で溶解するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - ブロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (2 . 1 6 g、5 2 %) を得た：L C / M S (表 1、方法 c) $R_t = 1 . 5 8$ 分；M S m / z：3 5 2、3 5 4 (M + H) ⁺。

【 1 6 7 6 】

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

【 1 6 7 7 】

【 化 5 1 7 】



【 1 6 7 8 】

5 L 反応器に、2 - ブロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (9 8 . 8 g、2 8 1 m m o l)、亜鉛末 (3 . 5 0 g、5 3 . 3 m m o l)、パラジウム (I I) トリフルオロアセテート (4 . 0 g、1 2 m m o l) およびラセミ - 2 - (ジ - t - ブチルホフィノ) - 1 , 1 ' - ビナブチル (9 . 8 g、2 4 . 7 m m o l) を仕込んだ。フラスコに粉末添加装置を装着し、その中にシアン化亜鉛 (1 0 . 0 g、1 5 7 m m o l) を仕込んで、後のステップにて添加した。約 3 0 分を越えない時間、容器をアルゴンでパージし、次いでアルゴンでスパージした D M A (2 L) を反応器に加えた。混合物を攪拌し、アルゴン雰囲気を維持しながら約 5 0 に加熱した。得られた暗茶褐色溶液を更に約 9 5 に加熱し、粉体添加装置から約 1 5 分かけてシアン化亜鉛を少しずつ加えた。約 9 5 になった時点で、茶褐色混合物を更に約 1 6 時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、塩の沈殿物を得た。混合物を濾過助剤を含むブフナー漏斗を通して濾過し、濾過ケーキを D M A (2 0 m L) で洗浄した。粗生成物の D M A 中溶液を冷 (< 1 0) 水 (1 6 L) に加え、約 3 0 分間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水 (1 L) で再度濯いだ。得られた湿潤ケーキを真空乾燥器中約 5 0 で乾燥した。粗製の固体を D C M (1 . 5 L) に溶解し、無水 M g S O ₄ で更に脱水した。濾過後、溶液をシリカ (1 4 0 g) のパッドに通し、主な不純物のみがパッドを溶出してくることが検出されるまで、溶離液として D C M を用いた。溶媒を減圧下に除去し、粗製の固体を M e O H / D C M (4 : 1、粗製の固体 1 g 当たり溶媒 1 0 容量) にて周囲温度で約 5 時間摩砕した。固体を濾過し、M e O H (3 0 0 m L) で洗浄した。生成物を真空乾燥器中で乾燥して、5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボニトリル (5 8 . 8 g、7 0 %) を白色固体として得た：¹ H N M R (C D C l ₃) 8 . 6 7 (s、1 H)、8 . 2 1 (d、J = 4 . 2 H z、1 H)、8 . 0 7 (d、J = 8 . 4 H z、2 H)、7 . 3 4 (d、J = 8 . 1 H z、2 H)、6 . 8 9 (d、J = 4 . 2 H z、1 H)、2 . 4 2 (s、3 H)。2 - L の 3 1 6 - ステンレス鋼圧力反応器に、5 重量 % P d / C (6 3 . 6 重量 % 水で湿った物質 1 5 . 4 g、5 . 6 g 乾燥ベース、2 . 6 m m o l、J o h n s o n M a t t h e y A 5 0 3 0 3 2 - 5)、5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボニトリル (5 5 g、1 8 4 m m o l)、T H F (1 . 1 L)、脱イオン水 (1 6 5 m L)、H C l (3 7 重量 % 水溶液、3 0 m L、3 6 9 m m o l) およびキノリン (1 . 1 m L、9 . 0 m m o l) を仕込んだ。容器をパージし、加圧し、高圧

10

20

30

40

50

リザーバーから供給される水素40psiで維持した。混合物を約25で激しく撹拌した。約5時間後、反応器をベントし窒素でパージして、溶解した水素のほとんどを除去し、反応混合物を濾過して触媒を除去した。反応器および触媒ケーキをTHF：水（1：1、2×40mL）で濯いだ。合わせた濾液および濯ぎ液を濃縮し、EtOH（500mL）を加え、次いで減圧下に除去した。EtOAc（2×500mL）で更に2回共沸した後、粗製残渣を減圧下に濃縮して、残渣（76g）を得、これをEtOH（550mL）に懸濁し、周囲温度で約4時間撹拌した。固体を濾取し、冷EtOH（50mL）で洗浄した。湿ったケーキを真空乾燥器中で乾燥して、（5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル）メタンアミン塩酸塩（51.2g、82%）を白色固体として得た：LC/MS（表1、方法a） $R_t = 1.44$ 分；MSm/z：303（M+H）⁺

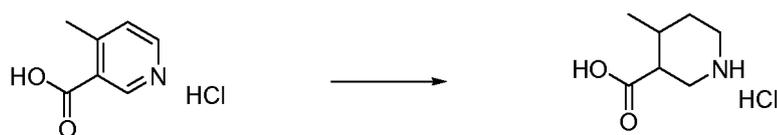
10

【1679】

ステップD：4-メチルピペリジン-3-カルボン酸塩酸塩

【1680】

【化518】



【1681】

20

AcOH（380mL）を、4-メチルニコチン酸塩酸塩（50.5g、291mmol、Maybridge）およびPtO₂（5.05g、22.2mmol、Johnson Matthey）に600mLステンレス鋼反応器中で加えた。混合物を220psiの水素下周囲温度で約14時間撹拌した。上澄み溶液をナイロン製膜を通して濾過し、触媒のみが残るまで十分なAcOHで濯いだ。濾液を減圧下に濃縮して透明油を得、これを周囲温度に冷却すると固化して、賦形剤としてAcOHを含む粗製の4-メチルピペリジン-3-カルボン酸（88.94g、170%）を得た：LC/MS（表1、方法b） $R_t = 0.44$ 分；MSm/z：144（M+H）⁺。

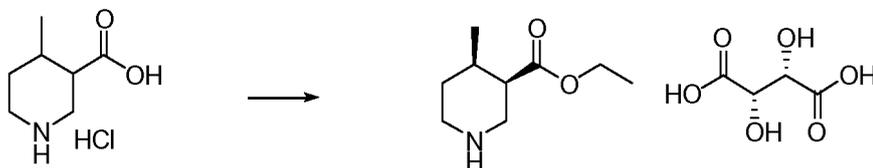
【1682】

ステップE：（3R,4R）-エチル4-メチルピペリジン-3-カルボキシレート（2S,3S）-2,3-ジヒドロキシスクシネート

30

【1683】

【化519】



【1684】

40

AcOH（2：1、300g）中の粗製でラセミ体の4-メチルピペリジン-3-カルボン酸塩酸塩（70%までの化学的純度、およそ15：1のcis：trans）をEtOH（1500mL）に溶解し、HCl（気体）で約15分間スパージした。反応混合物に風船を取り付け、次いで約85に加熱した。約48時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮して、ラセミ体のエチル4-メチルピペリジン-3-カルボン酸塩酸塩（260g）を含む濃厚シロップ状物を得た。このエステルに、CHCl₃（1000mL）を、続いて飽和NaHCO₃水溶液（500mL）およびNH₄OH（15%水溶液、500mL）を加えた。有機層を分離し、水層をCHCl₃（1000mL）で更に抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮して、粗製のエチル4-メチルピペリジン-3-カルボキシレート（200g）を油として得た。（2S,3S）-2,3-ジヒドロキシコハク酸（150g、1001mmol

50

)のMeOH(200mL)中スラリー液に、粗製のエチル4-メチルピペリジン-3-カルボキシレート(200g、1168mmol)のEtOAc(3000mL)中溶液を加えた。混合物を約3時間素早く攪拌し、得られた固体を濾取して、(2S,3S)-2,3-ジヒドロキシコハク酸塩(245g)(およそ15:1のcis:trans、cis立体異性体としてエナンチオマー比=48:52)を白色固体として得た。固体をMeOH(1000mL)に溶解し、固体が生成し始めるまでEtOAc(3000mL)をゆっくり加えた。約30分後、固体を濾取し、真空中で部分的に乾燥して、(3R,4R)-エチル4-メチルピペリジン-3-カルボキシレート(2S,3S)-2,3-ジヒドロキシスクシネート(145g)(およそ15:1のcis:trans、(3R,4R):(3S,4S)エナンチオマーとしてエナンチオマー比=60:40)を含む立体的に濃縮された混合物を白色固体として得た。上記固体をMeOH(1000mL)に溶解し、4つのロットに分けた。それぞれのロット(250mL)をMeOH(500mL)で希釈し、EtOAc(3000mL)を、固体が生成するまで溶液に加えた。約4-15時間後、固体を濾取し、真空中で乾燥して、部分的に分割された(3R,4R)-エチル4-メチルピペリジン-3-カルボキシレート(2S,3S)-2,3-ジヒドロキシスクシネートの多数のロットを得、これらを合わせ、MeOH(1000mL)に溶解し、EtOAc(4000mL)をゆっくり加えた。約1時間攪拌した後、固体を濾取して、(3R,4R)-エチル4-メチルピペリジン-3-カルボキシレート(2S,3S)-2,3-ジヒドロキシスクシネート(4.5g)(およそ15:1のcis:trans、(3R,4R):(3S,4S)エナンチオマーとしてエナンチオマー比=98:2)を得た、キラル分析用LC(表2、方法30)少量の異性体 $R_t = 12.2$ 分; MS m/z: 343(M+(2S,3S)-2,3-ジヒドロキシスクシネート+Na)⁺; 主要な異性体 $R_t = 10.6$ 分; MS m/z: 343(M+(2S,3S)-2,3-ジヒドロキシスクシネート+Na)⁺

10

20

30

40

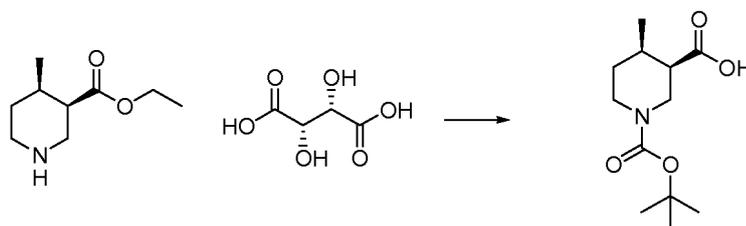
50

【1685】

ステップF:(3R,4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-3-カルボン酸

【1686】

【化520】



【1687】

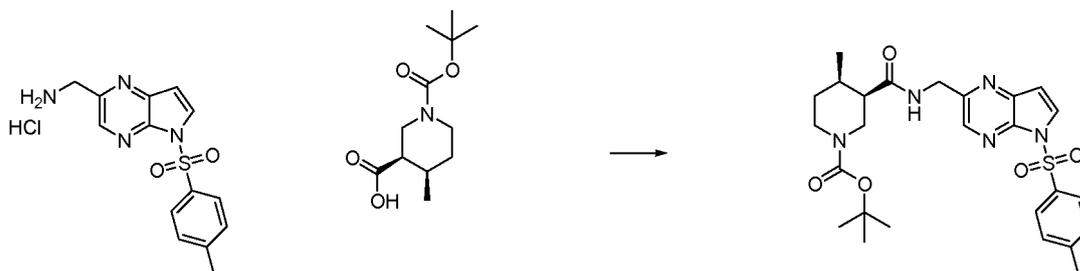
(3R,4R)-エチル4-メチルピペリジン-3-カルボキシレート(2S,3S)-2,3-ジヒドロキシスクシネート(36.9g、115mmol)を仕込んだフラスコに、HClの溶液(6N水溶液、191mL)を加えた。反応混合物を約60に加熱した。約2時間後、反応混合物を約90に加熱した。約4時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮した。残渣に、NaHCO₃(122g、1148mmol)およびジ-tert-ブチルジカルボネート(37.6g、172mmol)を、続いて1,4-ジオキサン(500mL)と水(500mL)との混合物を加えた。約2時間後、Et₂O(500mL)および水(500mL)を反応混合物に加えた。pHを1N HCl水溶液を用いて約4に調節した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、白色固体を得た。固体をヘプタン中でスラリーにし、濾過して、(3R,4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピペリジン-3-カルボン酸(25g、89%)を白色固体として得た: LC/MS(表1、方法b) $R_t = 1.90$ 分; MS m/z: 244(M+H)⁺。

【1688】

ステップ G : (3R, 4R) - tert - ブチル 4 - メチル - 3 - ((5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) メチルカルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 1 6 8 9 】

【 化 5 2 1 】



10

【 1 6 9 0 】

(5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) メタンアミン塩酸塩 (34 . 0 g 、 1 0 0 m m o l 、 実施例番号 5 、 ステップ C) 、 (3 R , 4 R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メチルピペリジン - 3 - カルボン酸 (24 . 43 g 、 1 0 0 m m o l) および H A T U (38 . 2 g 、 1 0 0 m m o l) の D C M (7 0 0 m L) 中スラリー液に、 D I E A (52 . 6 m L 、 3 0 1 m m o l) を加えた。反応物を周囲温度で約 4 5 分間撹拌した。反応物を飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (3 0 0 m L) で洗浄した。有機層を分離し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣をヘプタン中 3 3 - 1 0 0 % E t O A c を用いるシリカゲル (3 3 0 g) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、(3 R , 4 R) - tert - ブチル - 4 - メチル - 3 - ((5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) メチルカルバモイル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 (53 g 、 96 %) を淡黄色発泡体として得た： L C / M S (表 1 、 方法 b) R _t = 2 . 4 0 分 ; M S m / z : 528 (M + H) ⁺。

20

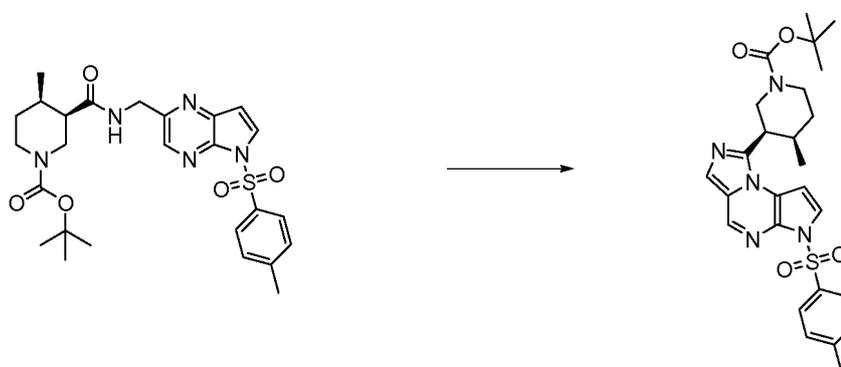
【 1 6 9 1 】

ステップ H : (3 R , 4 R) - tert - ブチル 4 - メチル - 3 - (6 - トシル - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

30

【 1 6 9 2 】

【 化 5 2 2 】



40

【 1 6 9 3 】

(3 R , 4 R) - tert - ブチル - 4 - メチル - 3 - ((5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) メチル - カルバモイル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 (53 g 、 1 0 0 m m o l) およびローソン試薬 (22 . 4 g 、 55 . 2 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (500 m L) 中混合物を約 80 °C で約 1 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、次いで E t O A c (1 0 0 0 m L) と飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (7 0 0 m L) との間で分配した。有機層を更に飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (7 0 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣を 1 ,

50

4 - ジオキサソ (500 mL) に溶解し、次いでトリフルオロ酢酸水銀 (II) (54.0 g、127 mmol) を加えた。反応物を約 25 で約 1 時間攪拌した。反応物を DCM (1000 mL) と共に飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (500 mL) / 水 (500 mL) で分配した。層をセライト (登録商標) を通して濾過し、セライト (登録商標) パッドを DCM (500 mL) で洗浄した。合わせた層を分離し、次いで有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液 (800 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた残渣を DCM 中 0 - 40% EtOAc を用いるシリカゲル (330 g) 上で精製して、(3R, 4R) - tert - ブチル 4 - メチル - 3 - (6 - トシル - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (40.5 g、79%) を黄色発泡体として得た : LC / MS (表 1、方法 b) $R_t = 2.62$ 分 ; MS m / z : 510 (M + H)⁺。

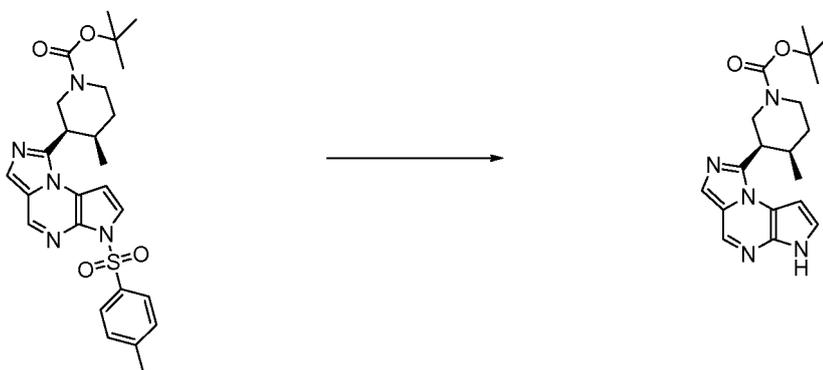
10

【1694】

ステップ I : (3R, 4R) - tert - ブチル - 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

【1695】

【化523】



20

【1696】

(3R, 4R) - tert - ブチル 4 - メチル - 3 - (6 - トシル - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (40 g、78 mmol) の 1, 4 - ジオキサソ (160 mL) 中溶液に、NaOH (1 N 水溶液、157 mL) を加えた。混合物を約 60 で約 1 時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却した。混合物を HCl (4 N 水溶液、50 mL) で分配し、DCM (2 × 300 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (400 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。生成物を DCM 中 1 - 5% MeOH を用いるシリカゲル (330 g) 上で精製して、(3R, 4R) - tert - ブチル 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (30 g、99%) を得た : LC / MS (表 1、方法 b) $R_t = 2.00$ 分 ; MS m / z : 356 (M + H)⁺。

30

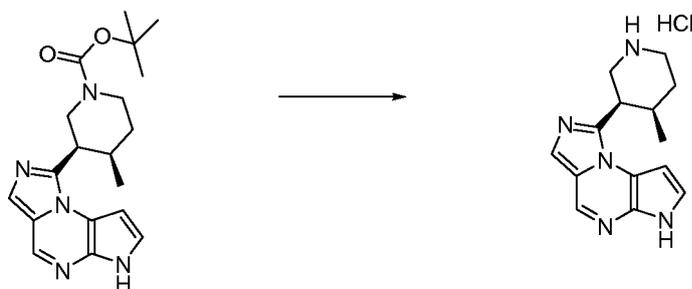
40

【1697】

ステップ J : 1 - ((3R, 4R) - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン塩酸塩

【1698】

【化524】



【1699】

10

(3R, 4R) - tert - ブチル 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (27.9 g、78 mmol) の 1, 4 - ジオキサソ (400 mL) 中溶液に、HCl (1, 4 - ジオキサソ中 4 N、58.9 mL、235 mmol) を加えた。得られた懸濁液を約 60 で約 1 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、次いで濾過し、1, 4 - ジオキサソ (100 mL) で、続いて Et₂O (100 mL) で洗浄して、1 - ((3R, 4R) - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン 塩酸塩 (20.6 g、89%) を黄褐色固体として得た：LC / MS (表 1、方法 b) R_t = 1.27 分；MS m/z : 256 (M + H)⁺。

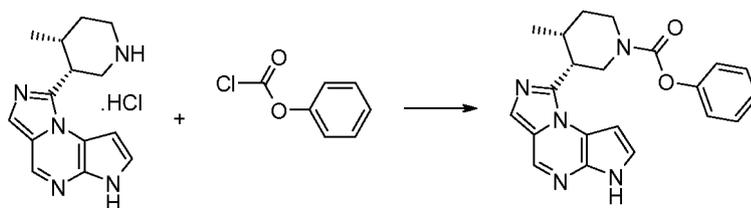
【1700】

20

ステップ K : (3R, 4R) - フェニル 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート

【1701】

【化525】



30

【1702】

1 - ((3R, 4R) - 4 - メチルピペリジン - 3 - イル) - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン 塩酸塩 (0.06 g、0.21 mmol) の MeCN (1 mL) 中溶液に、約 0 で TEA (0.06 mL、0.41 mmol)、THF (0.6 mL) および DMAP (0.006 g、0.050 mmol)、次いでクロロギ酸フェニル (0.026 mL、0.206 mmol) を加え、約 1 時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に加熱し、減圧下に濃縮した。粗製残渣を DCM (3 mL) に溶解し、水 (2 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製残渣を DCM (5 mL) に溶解し、水 (2 mL) およびブライン (2 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質を RP - HPLC (表 1、方法 g) により精製して、(3R, 4R) - フェニル 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.010 g、11%) を得た：LC / MS (表 1、方法 b) R_t = 1.95 分；MS m/z 376 (M + H)⁺。

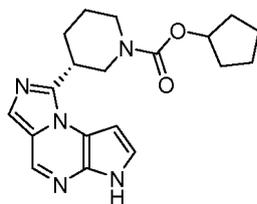
40

【1703】

実施例番号 11* : (R) - シクロペンチル 3 - (6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【1704】

【化526】



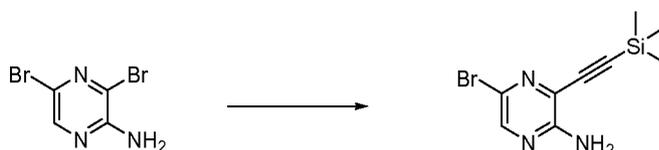
【1705】

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

10

【1706】

【化527】



【1707】

3, 5 - ジブロモピラジン - 2 - アミン (125 g、494 mmol)、TEA (207.0 mL、1483 mmol) およびヨウ化 (I) 銅 (0.941 g、4.94 mmol) の THF (1255 mL) 中溶液に、PdCl₂ (PPh₃)₂ (3.47 g、4.94 mmol) を加えた。反応混合物を約 - 5 - 0 に冷却し、(トリメチルシリル)アセチレン (65.0 mL、470 mmol) の THF (157 mL) 中溶液を約 15 分かけて滴下添加した。反応混合物を約 - 5 - 0 で約 1.5 時間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまで THF で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色 - オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル (b.p. 30 - 60、400 mL) で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル (b.p. 30 - 60 ; 2 × 60 mL) で洗浄し、乾燥して、5 - ブロモ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - アミン (124 g、93%、純度 93%) を茶褐色固体として得た：LC / MS (表 1、方法 b) R_t = 2.51 分；MS m/z : 270、272 (M + H)⁺。

20

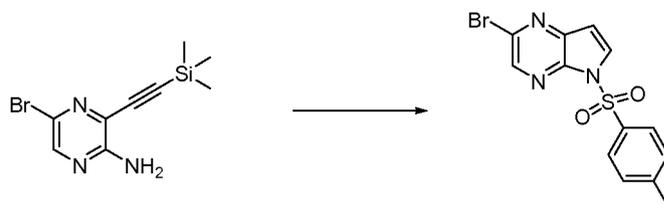
30

【1708】

ステップB：2 - ブロモ - 5 - トシル - 5H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン

【1709】

【化528】



40

【1710】

5 - ブロモ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - アミン (3.00 g、11.1 mmol) の DMF (60 mL) 中溶液に、NaH (鉱油中 60% 分散液、0.577 g、14.4 mmol) を約 0 で 3 回に分けて加えた。約 15 分後、p - トルエンスルホニルクロリド (2.75 g、14.4 mmol) を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約 16 時間後、反応混合物を氷冷水 (120 mL) 上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体を DCM (15 mL) に溶解し、DCM で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - ブロモ - 5 - トシル - 5H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (2.16 g、52%) を得た：LC / MS (表 1、方法 c) R_t = 1.58 分；MS m/z : 352、354 (M + H)⁺。

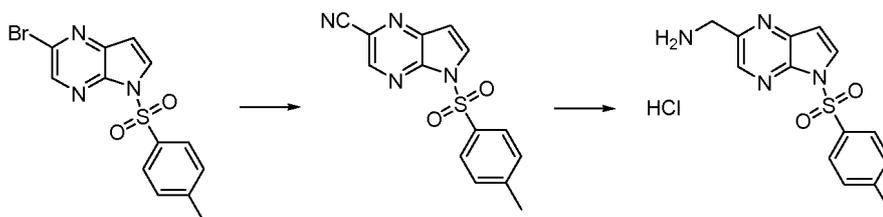
50

【1711】

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

【1712】

【化529】



10

【1713】

5 L 反応器に、2-ブロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(9.8 g、28.1 mmol)、亜鉛末(3.50 g、53.3 mmol)、パラジウム(II)トリフルオロアセテート(4.0 g、12 mmol)およびラセミ-2-(ジ-tert-ブチルホフィノ)-1,1'-ビナプチル(9.8 g、24.7 mmol)を仕込んだ。フラスコに粉末添加装置を装着し、その中にシアン化亜鉛(10.0 g、157 mmol)を仕込んで、後のステップにて添加した。約30分を越えない時間、容器をアルゴンでパージし、次いでアルゴンでスパージしたDMA(2 L)を反応器に加えた。混合物を攪拌し、アルゴン雰囲気を維持しながら約50℃に加熱した。得られた暗茶褐色溶液を更に約95℃に加熱し、粉体添加装置から約15分かけてシアン化亜鉛を少しずつ加えた。約95℃になった時点で、茶褐色混合物を更に約16時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、塩の沈殿物を得た。混合物を濾過助剤を含むブフナー漏斗を通して濾過し、濾過ケーキをDMA(20 mL)で洗浄した。粗生成物のDMA中溶液を冷(<10℃)水(16 L)に加え、約30分間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキを水(1 L)で再度濯いだ。得られた湿潤ケーキを真空乾燥器中約50℃で乾燥した。粗製の固体をDCM(1.5 L)に溶解し、無水MgSO₄で更に脱水した。濾過後、溶液をシリカ(140 g)のパッドに通し、主な不純物のみがパッドを溶出してくるのを検出するまで、更に溶媒で洗浄した。溶媒を除去し、粗製の固体をMeOH/DCM(4:1、粗製の固体1 g当たり溶媒10容量)にて周囲温度で約5時間摩砕した。固体を濾過し、MeOH(300 mL)で洗浄した。生成物を真空乾燥器中で乾燥して、5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボニトリル(58.8 g、70%)を白色固体として得た：¹H NMR(CDCl₃) 8.67(s, 1H)、8.21(d, J = 4.2 Hz, 1H)、8.07(d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.34(d, J = 8.1 Hz, 2H)、6.89(d, J = 4.2 Hz, 1H)、2.42(s, 3H)。2 Lの316-ステンレス鋼圧力反応器に、5重量% Pd/C(63.6重量%水で湿った物質15.4 g、5.6 g乾燥ベース、2.6 mmol、Johnson Matthey A503032-5)、5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボニトリル(55 g、184 mmol)、THF(1.1 L)、脱イオン水(165 mL)、HCl(37重量%水溶液、30 mL、369 mmol)およびキノリン(1.1 mL、9.0 mmol)を仕込んだ。容器をパージし、加圧し、高圧リザーバーから供給される水素40 psiで維持した。混合物を約25℃で激しく攪拌した。約5時間後、反応器をベントし窒素でパージして、溶解した水素のほとんどを除去し、反応混合物を濾過して触媒を除去した。反応器および触媒ケーキをTHF:水(1:1、2×40 mL)で濯いだ。合わせた濾液および濯ぎ液を濃縮し、EtOH(500 mL)を加えた。2つの更なる溶媒をEtOH(2×500 mL)で置き換えた後、粗製残渣を減圧下に濃縮して、残渣(76 g)を得、これをEtOH(550 mL)に懸濁し、周囲温度で約4時間攪拌した。固体を濾取し、冷EtOH(50 mL)で洗浄した。湿ったケーキを真空乾燥器中で乾燥して、(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩(51.2 g、82%)を白色固体として得た：LC/MS(表1、方法a) R

20

30

40

50

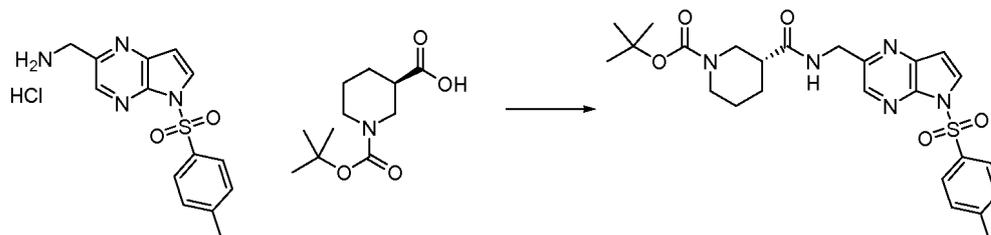
$t_r = 1.44$ 分; MS m/z : 303 ($M+H$)⁺.

【1714】

ステップD: (R)-tert-ブチル3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1715】

【化530】



10

【1716】

DI EA (7.7 mL、44.3 mmol)を、(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メタンアミン塩酸塩 (5 g、14.7 mmol)のDCM (78 mL)中溶液に加え、反応物を周囲温度で約10分間攪拌し、続いて(R)-N-Boc-ピペリジン-3-カルボン酸 (3.38 g、14.7 mmol、CNH Technologies)およびHATU (5.61 g、14.7 mmol)を加えた。混合物を約1時間攪拌し、次いで水 (30 mL)を加え、層を分離した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液 (30 mL)およびブライン (30 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をDCM中0-5% MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、粗製の(R)-tert-ブチル3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート (7.58 g、94%)を得た: LC/MS (表1、方法b) $R_t = 2.30$ 分; MS m/z : 514 ($M+H$)⁺.

20

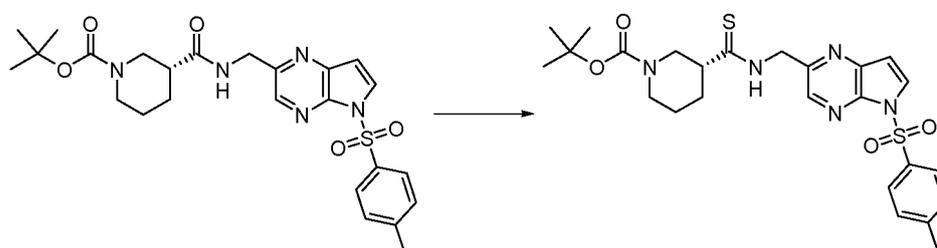
【1717】

ステップE: (R)-tert-ブチル3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモチオイル)-ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【1718】

【化531】



40

【1719】

(R)-tert-ブチル3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモイル)-ピペリジン-1-カルボキシレート (7.58 g、13.8 mmol)の1,4-ジオキサン (130 mL)中溶液に、ローソン試薬 (3.37 g、8.32 mmol)を加え、反応混合物を約60°Cに約2時間加熱し、次いで周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。粗製残渣をEtOAc (40 mL)に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液、(3×40 mL)、ブライン (30 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をDCM中0-5% MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(R)-tert-ブチル3-((5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモチオイル)ピペリジン-1-カルボキシレート (5.6 g、74%、UV純度97%)を得た:

50

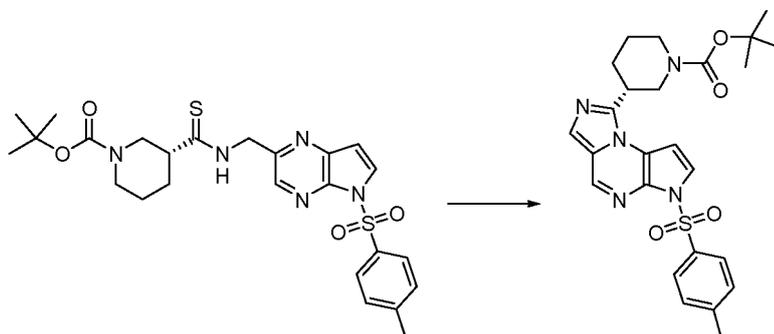
LC/MS (表1、方法b) $R_t = 2.60$ 分; MS m/z: 530 ($M+H$)⁺。

【1720】

ステップF: (R)-tert-ブチル3-(6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1721】

【化532】



10

【1722】

(R)-tert-ブチル3-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)メチルカルバモチオイル)-ピペリジン-1-カルボキシレート(5.61g、10.3mmol)の1,4-ジオキサン(96mL)中溶液に、トリフルオロ酢酸水銀(II)(4.38g、10.3mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度で約2時間攪拌し、次いでセライト(登録商標)のパッドを通して濾過する。セライト(登録商標)パッドをEtOAc(50mL)で濯ぎ、濾液を減圧下に濃縮した。粗製残渣をEtOAc(40mL)に溶解し、有機相を飽和NaHCO₃水溶液(2×40mL)およびブライン(30mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をDCM中0-5%MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(R)-tert-ブチル3-(6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(4.4g、87%)を得た: LC/MS(表1、方法b) $R_t = 2.49$ 分; MS m/z: 496 ($M+H$)⁺。

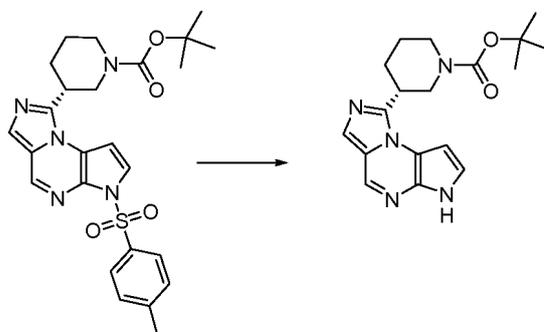
20

【1723】

ステップG: (R)-tert-ブチル3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1724】

【化533】



40

【1725】

(R)-tert-ブチル3-(6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(4.44g、8.96mmol)の1,4-ジオキサン(54mL)中溶液に、NaOH(2N水溶液、8.9mL、18mmol)を加え、得られた混合物を約60℃で約3時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、EtOAc(30mL)および飽和NH₄Cl水溶液(20mL)を加えた。有機層を分離し、水層をEtOAc(40mL)で更に抽出した。合わせ

50

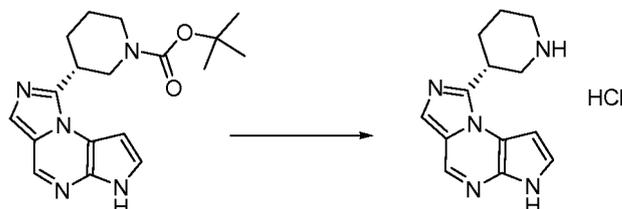
た有機層をブライン(40 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をDCM中0-10% MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(R)-tert-ブチル3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.80 g、92%)を得た：LC/MS(表1、方法b)R_t = 1.85分；MSm/z : 342 (M+H)⁺。

【1726】

ステップH：(R)-1-(ピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン塩酸塩

【1727】

【化534】



【1728】

丸底フラスコに、(R)-tert-ブチル3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(2.8g、8.20 mmol)、1,4-ジオキサン(24 mL)およびHCl(1,4-ジオキサン中4N、6.2 mL、24.6 mmol)を仕込んだ。反応混合物を約60℃で約18時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、Et₂O(40 mL)を加え、混合物を約15分間撹拌した。固体を真空濾過により集め、Et₂O(50 mL)で洗浄し、次いで真空乾燥器中約60℃で乾燥して、(R)-1-(ピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン塩酸塩(2.4g、94%)を灰白色固体として得た：LC/MS(表1、方法b)R_t = 0.81分；MSm/z 242 (M+H)⁺。

20

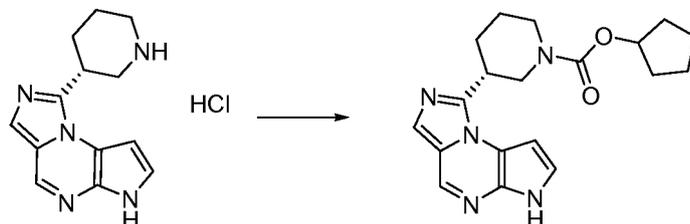
【1729】

ステップI：(R)-シクロペンチル3-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

30

【1730】

【化535】



40

【1731】

(R)-1-(ピペリジン-3-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン塩酸塩(0.06 g、0.19 mmol)のTHF(1 mL)中溶液に、TEA(0.08 mL、0.57 mmol)を加え、反応物を周囲温度で約10分間撹拌した。反応混合物に、シクロペンチルクロロホルメート(0.02 mL、0.15 mmol、Waterstone)を加え、混合物を約45℃で約18時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。粗製物をDCM(5 mL)に溶解し、水(5 mL)で洗浄した。有機層を分離し、水層をDCM(2 mL)で逆抽出した。合わせた有機抽出物を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。物質をDCM中0-5% MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(R)-

50

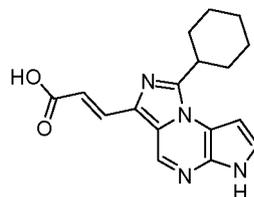
シクロペンチル 3 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 0 1 5 g 、 2 1 %) を得た : L C / M S (表 1 、 方法 b) $R_t = 1 . 8 7$ 分 ; M S m / z : 3 5 4 (M + H) ^ + .

【 1 7 3 2 】

実施例番号 1 2 : (E) - 3 - (1 - シクロヘキシル - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 3 - イル) アクリル酸

【 1 7 3 3 】

【 化 5 3 6 】



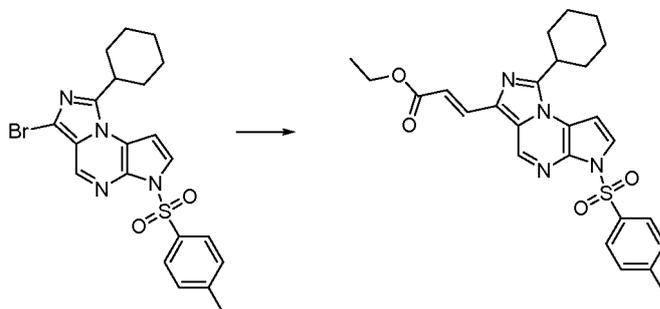
10

【 1 7 3 4 】

ステップ A : (E) - エチル 3 - (1 - シクロヘキシル - 6 - トシル - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 3 - イル) アクリレート

【 1 7 3 5 】

【 化 5 3 7 】



20

【 1 7 3 6 】

3 - ブロモ - 1 - シクロヘキシル - 6 - トシル - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン (0 . 0 2 6 g 、 0 . 0 5 6 m m o l 、 調製番号 M M . 1) および $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ 付加物 (0 . 0 0 5 g 、 0 . 0 0 6 m m o l) の T H F (1 m L) 中溶液に、(E) - エチル 3 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アクリレート (0 . 0 5 2 g 、 0 . 2 3 m m o l) および Na_2CO_3 (0 . 0 2 1 g 、 0 . 2 0 m m o l) 、 続いて水 (0 . 2 5 m L) を加えた。反応混合物を約 6 5 に加熱した。約 1 5 時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、ヘプタン中 2 0 - 8 0 % E t O A c : D C M (1 : 1) で溶離するシリカゲル (1 2 g) 上でのクロマトグラフィーにより直接精製して、(E) - エチル 3 - (1 - シクロヘキシル - 6 - トシル - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 3 - イル) アクリレート (0 . 0 4 5 g 、 7 0 %) を黄色固体として得た : L C / M S (表 1

30

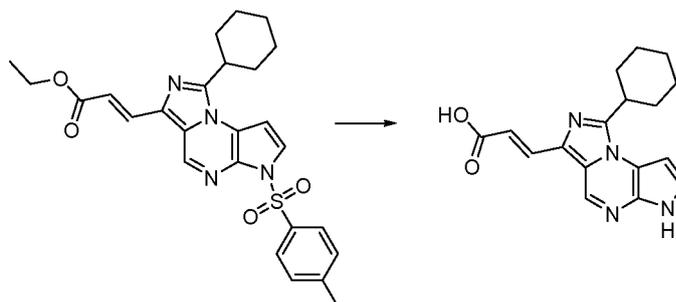
40

【 1 7 3 7 】

ステップ B : (E) - 3 - (1 - シクロヘキシル - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 3 - イル) アクリル酸

【 1 7 3 8 】

【化538】



【1739】

10

(E)-エチル3-(1-シクロヘキシル-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-3-イル)アクリレート(0.064g、0.13mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)中溶液に、NaOH(2N水溶液、1.30mL、2.60mmol)を加えた。反応混合物を約65℃に加熱した。約15時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、反応混合物のpHを濃HClで約pH1に調節した。混合物を部分的に真空中で濃縮して1,4-ジオキサンを除去し、得られた黄色固体を濾取し、真空中で乾燥して、(E)-3-(1-シクロヘキシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-3-イル)アクリル酸(0.015g、37.2%)を得た：LC/MS(表1、方法a)R_t=1.85分；MSm/z：311(M+H)⁺。

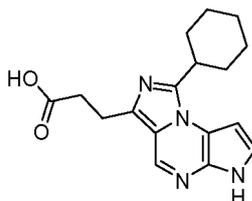
20

【1740】

実施例番号13：3-(1-シクロヘキシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-3-イル)プロパン酸

【1741】

【化539】



30

【1742】

エチル3-(1-シクロヘキシル-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-3-イル)プロパノエート(0.031g、0.063mmol、実施例番号12ステップAからWを用いて調製した)の1,4-ジオキサン(3mL)中溶液に、NaOH(2N水溶液、1.57mL、3.13mmol)を加えた。反応混合物を約65℃に加熱した。約2時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、混合物のpHを1N HCl水溶液で約1に調節した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCM中2-10%MeOHで溶離するシリカゲル(12g)上でのクロマトグラフィーにより精製して、3-(1-シクロヘキシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-3-イル)プロパン酸(0.005g、26%)を黄褐色固体として得た：LC/MS(表1、方法a)R_t=1.68分；MSm/z：313(M+H)⁺。

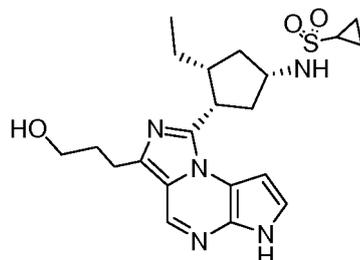
40

【1743】

実施例番号14*：N-((1S,3R,4S)-3-エチル-4-(3-(3-ヒドロキシプロピル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド

【1744】

【化540】



【1745】

10

N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (3 - アリル - 6 - トシル - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0 . 0 9 0 g 、 0 . 1 6 m m o l 、 調製番号 1 2 、 調製番号 Z . 1 、 H A T U および D I E A を用いての H 、 ならびに ローソン 試薬 および トリフルオロ酢酸水銀 (I I) を用いての Q を用いて調製した) の T H F (3 m L) 中溶液に、約 0 で $BH_3 \cdot DMS$ (T H F 中 2 M 、 0 . 0 4 0 m L 、 0 . 0 7 9 m m o l) を加えた。約 2 時間後、更に $BH_3 \cdot DMS$ (T H F 中 2 M 、 0 . 0 4 0 m L 、 0 . 0 7 9 m m o l) を反応混合物に加えた。全約 6 時間後、 H_2O_2 (3 0 % 水溶液、0 . 3 2 4 m L 、 3 . 1 7 m m o l) と $NaOH$ (2 N 水溶液、0 . 7 9 3 m L 、 1 . 5 8 m m o l) とを予め混合した溶液を反応混合物に加えた。約 1 5 時間攪拌した後、 $EtOAc$ (2 0 m L) および水 (2 0 m L) を反応混合物に加えた。有機層を分離し、ブライン (2 0 m L) で洗浄し、真空中で濃縮した。粗製残渣を $EtOAc$ で溶離するシリカゲル (1 2 g) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0 . 0 2 5 g 、 3 7 %) を白色固体として得た：LC / MS (表 1 、 方法 a) $R_t = 1 . 7 0$ 分；MS $m/z : 432 (M+H)^+$ 。

20

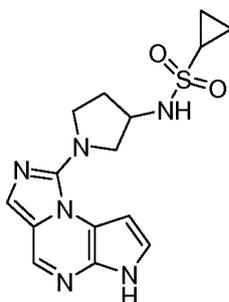
【1746】

実施例番号 1 5 : N - (1 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

30

【1747】

【化541】



40

【1748】

tert - ブチル 1 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イルカルバメート (0 . 1 7 5 g 、 0 . 5 1 1 m m o l 、 実施例番号 D . 1 . 4 2) の D C M (1 0 m L) 中溶液に、 HCl (1 , 4 - ジオキサン中 4 N 、 1 . 2 8 m L 、 5 . 1 1 m m o l) を加えた。周囲温度で約 4 時間後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を D C M (1 0 m L) に懸濁し、D I E A (0 . 4 4 6 m L 、 2 . 5 6 m m o l) を反応混合物に加えて、ほぼ均一の混合物を得た。混合物に塩化シクロプロパンスルホン (0 . 0 7 9 g 、 0 . 5 6 m m o l) を加えた。周囲温度で約 2 時間後、更にシクロプロパン - スルホンクロリド (0 . 0 7 9 g 、 0 . 5 6 m m o l) を加えた。周囲温度で約 6 時間後、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (1 0 m L) を反応混合物に

50

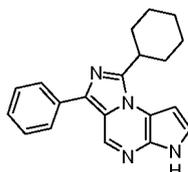
加えた。有機層を分離し、水層をDCM(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、DCM中50-90%MeCNで溶離するシリカゲル(40g)上でのクロマトグラフィーにより精製して、N-(1-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピロリジン-3-イル)シクロプロパン-スルホンアミド(0.125g、70%)を黄褐色固体として得た：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 1.42$ 分；MSm/z：347(M+H)⁺。

【1749】

実施例番号16：1-シクロヘキシル-3-フェニル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン

【1750】

【化542】



【1751】

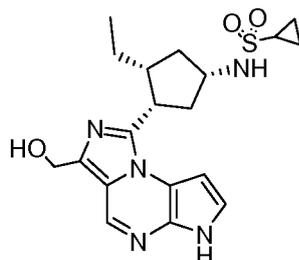
3-ブromo-1-シクロヘキシル-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(0.27g、0.056mmol、調製番号MM.1)およびPdCl₂(dppf)・DCM付加物(0.0046g、0.0056mmol)のTHF(1mL)中溶液に、フェニルボロン酸(0.12g、0.098mmol)およびNa₂CO₃(0.009g、0.084mmol)の水(0.25mL)中溶液を加えた。反応混合物を約60℃に加熱した。約6時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、EtOAc(5mL)およびブライン(5mL)で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮した。残渣を1,4-ジオキサン(5mL)に溶解し、NaOH(2N水溶液、1mL)を加えた。反応混合物を約65℃に加熱した。約15時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、HCl(1N水溶液、3mL)およびEtOAc(5mL)を加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、残渣をDCM中20-80%EtOAcで溶離するシリカゲル(12g)上でのクロマトグラフィーにより精製して、1-シクロヘキシル-3-フェニル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(0.005g、28%)を固体として得た：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 2.75$ 分；MSm/z：317(M+H)⁺。

【1752】

実施例番号17*：N-((1S,3R,4S)-3-エチル-4-(3-(ヒドロキシメチル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド

【1753】

【化543】



【1754】

N-((1S,3S,4R)-3-(3-アリル-6-トシル-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)-4-エチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(0.17g、0.299mmol、調製番号12、調製番号Z.1、HATUおよびDIEAを用いてのH、ならびにローソン試薬およびトリフルオ

10

20

30

40

50

口酢酸水銀 (I I) を用いての Q を用いて調製した) の 1, 4 - ジオキサン (5 m L) および水 (1. 7 m L) 中溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (0. 2 6 g、1. 2 m m o l) を、続いて四酸化オスミウム (水中 4 重量%、0. 1 1 7 m L、0. 0 1 5 m m o l) を加えた。周囲温度で約 4 8 時間後、反応混合物を水 (約 5 0 m L) および E t O A c (3 0 m L) で希釈した。有機層を分離し、無水 N a₂ S O₄ で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製のアルデヒドを E t O H (1 0 m L) に溶解し、N a B H₄ (0. 0 2 3 g、0. 5 9 9 m m o l) を反応混合物に加えた。周囲温度で約 2 時間後、H C l (1 N 水溶液、約 3 m L) を加えた。約 3 0 分間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を E t O A c (3 0 m L) と飽和 N a H C O₃ 水溶液 (3 0 m L) との間で分配した。有機層を分離し、無水 N a₂ S O₄ で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製のアルコールを 1, 4 - ジオキサン (1 0 m L) に溶解し、N a O H (2 N 水溶液、1. 5 m L、2. 9 9 m m o l) を加えた。反応混合物を約 8 0 °C に加熱した。約 4 時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、E t O A c (3 0 m L) および飽和 N H₄ C l 水溶液 (3 0 m L) で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮し、D C M 中 1 0 - 5 0 % M e C N で溶解するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、N - ((1 S, 3 R, 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0. 0 0 7 g、6 %) を黄色固体として得た：L C / M S (表 1、方法 a) R_t = 1. 5 9 分；M S m / z : 4 0 4 (M + H)⁺。

10

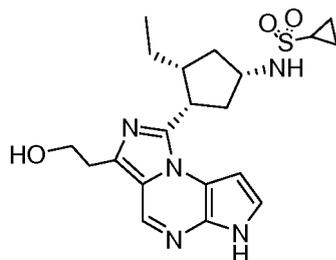
【 1 7 5 5 】

20

実施例番号 1 8 * : N - ((1 S, 3 R, 4 S) - 3 - エチル - 4 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

【 1 7 5 6 】

【 化 5 4 4 】



30

【 1 7 5 7 】

N - ((1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (3 - アリル - 6 - トシル - 6 H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0. 1 7 0 g、0. 2 9 9 m m o l、調製番号 1 2、調製番号 Z. 1、H A T U および D I E A を用いての H、ローソン試薬およびトリフルオロ酢酸 (I I) 水銀を用いての Q を用いて調製した) の 1, 4 - ジオキサン (5 m L) および水 (1. 6 7 m L) 中溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (0. 2 6 g、1. 1 9 8 m m o l)、続いて四酸化オスミウム (水中 4 重量%、0. 1 2 m L、0. 0 1 5 m m o l) を加えた。周囲温度で約 4 時間後、反応混合物を水 (約 5 0 m L) で希釈し、得られた沈殿物を濾取した。粗製のアルデヒドを E t O H (1 0 m L) に溶解し、N a B H₄ (0. 0 2 3 g、0. 6 0 m m o l) を反応混合物に加えた。周囲温度で約 2 時間後、H C l (1 N 水溶液、約 3 m L) を反応混合物に加えた。約 3 0 分間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を E t O A c (2 0 m L) と飽和 N a H C O₃ 水溶液 (2 0 m L) との間で分配した。有機層を分離し、無水 N a₂ S O₄ で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗製のアルコールを 1, 4 - ジオキサン (1 0 m L) に溶解し、N a O H (2 N 水溶液、1. 5 0 m L、2. 9 9 m m o l) を加えた。反応混合物を約 8 0 °C に加熱した。約 4 時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、E t O A c (3 0 m L) および飽和 N H₄ C l 水

40

50

溶液 (30 mL) で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮し、DCM中5% MeOHで溶離するシリカゲル (40 g) 上でのクロマトグラフィーにより精製して、N - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (3 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0.025 g, 20%) を黄色固体として得た: LC/MS (表1、方法 a) $R_t = 1.67$ 分; MS m/z: 418 (M+H)⁺。

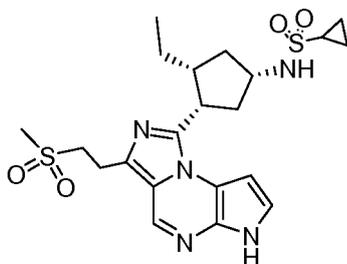
【1758】

実施例番号 19* : N - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (3 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

10

【1759】

【化545】



20

【1760】

N - ((1S, 3S, 4R) - 3 - (3 - アリル - 6 - トシル - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0.28 g, 0.48 mmol, 調製番号 12, 調製番号 Z. 1, HATU および DIEA を用いての H、ローソン試薬 および トリフルオロ酢酸水銀 (II) を用いての Q を用いて調製した) の 1, 4 - ジオキサン (5 mL) および水 (1.5 mL) 中溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (0.21 g, 0.97 mmol) を、続いて四酸化オスmium (水中 4 重量%, 0.19 mL, 0.024 mmol) を加えた。約 4 時間後、反応混合物を DCM (10 mL) および水 (10 mL) で希釈し、有機層を分離し、真空中で濃縮した。粗製のアルデヒドを EtOH (5 mL) に溶解し、NaBH₄ (0.18 g, 4.8 mmol) を反応混合物に加えた。約 4 時間後、HCl (1 N 水溶液、10 mL) および DCM (20 mL) を反応混合物に加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮した。残渣を DCM 中 EtOAc で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、粗製のアルコール (0.061 g) を得た。粗製のアルコールの DCM (1 mL) 中溶液に、DIEA (0.047 mL, 0.27 mmol) を、続いてメタンシルホニルクロリド (0.0092 mL, 0.12 mmol) を加えた。約 2 時間後、反応混合物を DCM (10 mL) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮し、DMF (1.0 mL) で希釈した。ナトリウムメタンチオレート (0.075 g, 1.1 mmol) を反応混合物に加えた。周囲温度で約 15 時間攪拌した後、反応混合物を約 50 °C に加熱した。約 4 時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (10 mL) および飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) で希釈した。有機層を分離し、真空中で濃縮し、DCM 中 20 - 80% MeCN で溶離するシリカゲル (40 g) 上でのクロマトグラフィーにより精製した。チオエーテルを含むフラクションを合わせ、真空中で濃縮した。粗製のチオエーテルを DCM (1 mL) に溶解し、オキソン (登録商標) テトラブチルアンモニウム塩 (0.114 g, 0.320 mmol) で処理した。約 4 時間後、反応混合物を DMSO (1 mL) で希釈し、真空中で部分的に濃縮して DCM を除去した。粗製混合物を RP - HPLC (表 1, 方法 k) により精製した。所望のスルホンを含むフラクションを合わせ、真空中で濃縮した。残渣を DCM 中 5% MeOH で溶離するシリカゲル (12 g) 上でのクロマトグラフィーにより更に精製して、N - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (3 - (2 - (メチルスルホニル) エチル) - 6H - イミダゾ [1, 5 - a] ピロロ [2, 3 - e] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

30

40

50

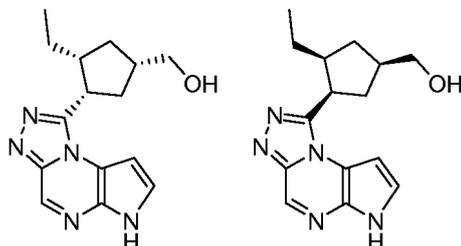
- 6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(0.002g、1.4%)を固体として得た：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 1.82$ 分；MS m/z ：480 (M+H)⁺。

【1761】

実施例番号20：(cis-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メタノール

【1762】

【化546】



10

【1763】

5-(cis-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メトキシ)ピラジン-2-カルボニトリル(0.145g、0.267mmol、調製番号11からLAHを用いてのP、5-クロロピラジン-2-カルボニトリル[ArkPharm]を用いてのJJ、TFAを用いてのTT、実施例番号1ステップD、HATUおよびTEAを用いてのA、TEAを用いてのBを用いて調製した)の1,4-ジオキサン(2.7mL)中溶液に、Na₂CO₃(2N水溶液、2.7mL)を加えた。反応物を約50℃で約16時間加熱した。EtOH(2mL)を反応混合物に加えた。反応物を約50℃で約16時間維持し、次いで周囲温度に冷却した。物質をRP-HPLC(表1、方法d)により精製して、(cis-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メタノール(0.024g、31%)を生成物として得た：LC/MS(表1、方法b) $R_t = 1.63$ 分；MS m/z 286 (M+H)⁺。

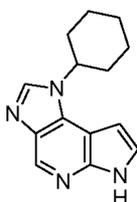
20

【1764】

実施例番号21：1-シクロヘキシル-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン

【1765】

【化547】



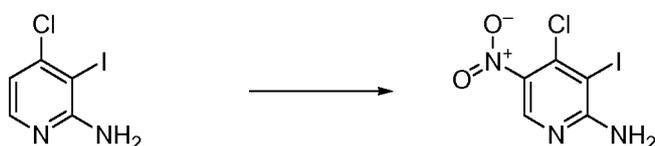
40

【1766】

ステップA：4-クロロ-3-ヨード-5-ニトロピリジン-2-アミン

【1767】

【化548】



【1768】

4-クロロ-3-ヨードピリジン-2-アミン(4.00g、15.7mmol、Ad

50

e s i s) の濃 H_2SO_4 (45 mL) 中溶液を氷浴中で約 0 に冷却した。硝酸カリウム (3.50 g、34.6 mmol) を約 10 分かけて 4 回に分けて加えた。得られた溶液を約 0 で約 1 時間、次いで周囲温度で約 4 時間撹拌した。反応混合物を砕氷 (合計容量 1 L) 上にゆっくり注ぎ入れて固体が生成し、これを真空濾過により集め、真空下に乾燥して、4 - クロロ - 3 - ヨード - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン (2.2 g、47%) を黄色固体として得た：LC / MS (表 1、方法 c) $R_t = 1.48$ 分；MS m / z 298 (M - H)⁻。

【 1769 】

ステップ B：4 - クロロ - 5 - ニトロ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピリジン - 2 - アミン

【 1770 】

【 化 549 】



【 1771 】

4 - クロロ - 3 - ヨード - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン (5.30 g、17.7 mmol) の THF (90 mL) 中溶液に、TEA (15.0 mL、108 mmol) を加えた。反応混合物を 3 回脱気し窒素でパージした。ビス(トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) 2 塩化物 (0.62 g、0.88 mmol、Strem)、ヨウ化銅 (I) (0.17 g、0.89 mmol) およびトリメチルシリルアセチレン (5.4 mL、39 mmol) を反応混合物に加え、3 回脱気し窒素でパージした。反応物を約 60 で約 16 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。反応混合物を濾過し、THF (200 mL) で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。DCM (100 mL) を残渣に加え、生成した沈殿物を濾過し、集めて、4 - クロロ - 5 - ニトロ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピリジン - 2 - アミン (0.77 g) を得た。残った濾液を減圧下に濃縮し、粗製物を DCM 中 0 - 100% EtOAc の勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。精製物を沈殿物 0.77 g と合わせて、4 - クロロ - 5 - ニトロ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピリジン - 2 - アミン (2.22 g、47%) を黄色固体として得た：LC / MS (表 1、方法 c) $R_t = 1.62$ 分；MS m / z 268 (M - H)⁻。

【 1772 】

ステップ C：4 - クロロ - 3 - エチニル - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン

【 1773 】

【 化 550 】



【 1774 】

4 - クロロ - 5 - ニトロ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピリジン - 2 - アミン (2.36 g、8.76 mmol) の DMF (30 mL) 中溶液に、アルミナ担持フッ化カリウム (40 重量%、3.2 g、22 mmol) を加えた。懸濁液を約周囲温度で約 2 時間撹拌した。活性炭 (0.23 g) を加え、懸濁液をセライト (登録商標) を通して濾過し、DMF (200 mL) で洗浄した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を石油エーテル (50 mL、b.p. 30 - 60) で摩砕した。固体を濾過し、石油エーテル (4 x 25 mL、b.p. 30 - 60) で洗浄し、真空中で乾燥して、4 - クロロ - 3 - エチニ

10

20

30

40

50

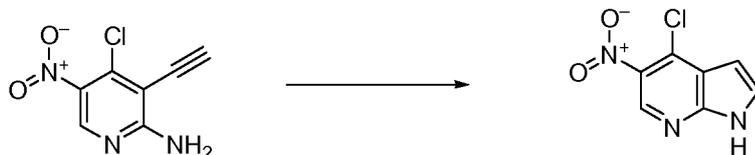
ル - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン (2 . 1 2 g、8 9 %) を茶褐色固体として得た :
LC / MS (表 1、方法 c) $R_t = 1 . 3 2$ 分 ; MS m / z 1 9 6 (M - H)⁻。

【 1 7 7 5 】

ステップ D : 4 - クロロ - 5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン

【 1 7 7 6 】

【 化 5 5 1 】



10

【 1 7 7 7 】

4 - クロロ - 3 - エチニル - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン (0 . 1 6 g、0 . 8 1
mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、クロロ (1 , 5 - シクロオクタジエン) ロジウ
ム (I) 2 量体 (0 . 0 2 g、0 . 0 4 mmol) およびトリス (4 - フルオロフェニル
) ホスフィン (0 . 1 2 8 g、0 . 4 0 5 mmol) を加えた。1 5 分間アルゴンを吹き
込むことにより反応混合物を脱気した。反応混合物を約 8 0 ° で約 4 5 分間加熱した。溶
媒を減圧下に除去し、残渣をエーテル (1 0 mL) に懸濁した。沈殿物を濾取し、乾燥し
て、4 - クロロ - 5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (0 . 1 3 2 g、8
3 %、およそ 6 mol % の DMF およびおよそ 3 mol % のトリス (4 - フルオロフェニ
ル) ホスフィンを含む) を茶褐色固体として得た : LC / MS (表 1、方法 a) $R_t = 2$
. 0 5 分 ; MS m / z 1 9 8 (M + H)⁺。

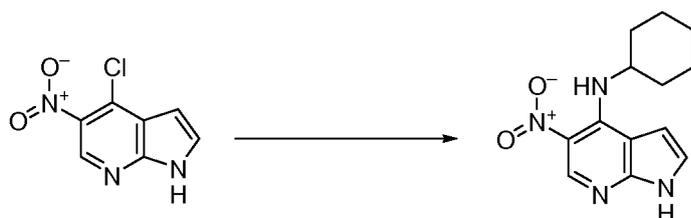
20

【 1 7 7 8 】

ステップ E : N - シクロヘキシル - 5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン
- 4 - アミン

【 1 7 7 9 】

【 化 5 5 2 】



30

【 1 7 8 0 】

4 - クロロ - 5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (0 . 1 8 2 g、0 .
9 2 1 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、シクロヘキシルアミン (0 . 5 5 g、5
. 5 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除
去し、EtOAc (1 0 0 mL) および水 (2 0 mL) を加えた。層を分離し、有機層を
水 (3 × 2 5 mL) およびブライン (2 0 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾
過し、濃縮して、N - シクロヘキシル - 5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジ
ン - 4 - アミン (0 . 2 0 g、5 7 %) を茶褐色残渣として得た : LC / MS (表 1、方法
c) $R_t = 1 . 5 3$ 分 ; MS m / z 2 6 1 (M + H)⁺。

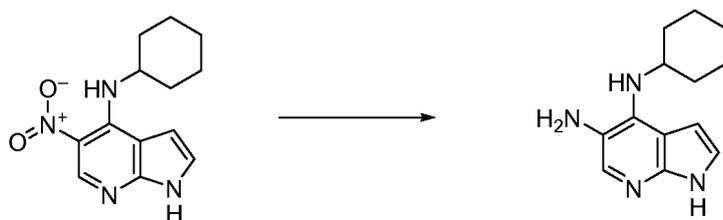
40

【 1 7 8 1 】

ステップ F : N - シクロヘキシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 , 5 - ジ
アミン

【 1 7 8 2 】

【化553】



【1783】

N - シクロヘキシル - 5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - アミン (0 . 1 5 g 、 0 . 5 7 m m o l) の E t O H (1 0 m L) 中溶液に、塩化錫 (I I) 2 水和物 (0 . 6 5 g 、 2 . 9 m m o l) を加えた。反応混合物を約 5 5 で約 1 時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、E t O A c (7 5 m L) および飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 5 m L) を加えた。生成した固体を真空濾過により集め、E t O A c (2 5 m L) で洗浄し、廃棄した。濾液を飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (3 × 2 0 m L) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、N - シクロヘキシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 , 5 - ジアミン (0 . 1 0 7 g 、 8 7 %) を茶褐色残渣として得た：L C / M S (表 1 、 方法 c) R _t = 1 . 2 1 分；M S m / z 2 3 1 (M + H) ⁺。

10

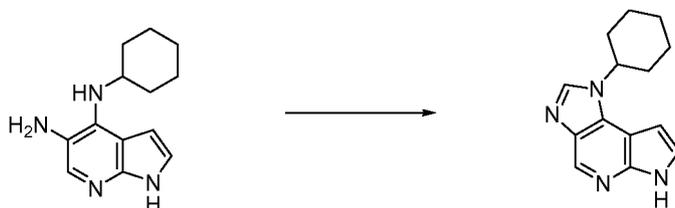
【1784】

ステップ G : 1 - シクロヘキシル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン

20

【1785】

【化554】



【1786】

N - シクロヘキシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 , 5 - ジアミン (0 . 0 8 4 g 、 0 . 3 6 m m o l) のオルトギ酸トリエチル (1 m L 、 6 m m o l) 中溶液に、p - トルエンスルホン酸 1 水和物 (0 . 0 0 2 g 、 0 . 0 1 1 m m o l) を加えた。反応混合物を約 8 0 で約 1 時間加熱した。p - トルエンスルホン酸 1 水和物 (0 . 0 0 2 g 、 0 . 0 1 1 m m o l) を加え、反応混合物を約 8 0 で攪拌した。約 1 時間後、p - トルエンスルホン酸 1 水和物 (0 . 0 0 2 g 、 0 . 0 1 1 m m o l) を加え、反応混合物を約 8 0 で約 2 時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。反応物を R P - H P L C (表 1 、 方法 m) により精製して、1 - シクロヘキシル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (0 . 0 0 2 g 、 2 %) を茶褐色固体として得た：L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 1 . 9 0 分；M S m / z 2 4 1 (M + H) ⁺。

30

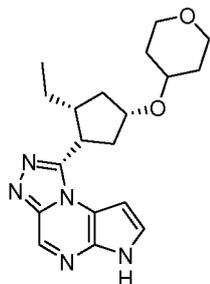
40

【1787】

実施例番号 2 2 : 1 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 2 - エチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) シクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン

【1788】

【化555】



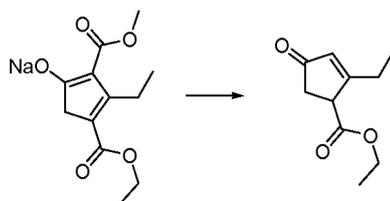
【1789】

ステップA：エチル2-エチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボキシレート

10

【1790】

【化556】



【1791】

20

5 L 丸底フラスコ中、トルエン (1850 mL) および水 (130 mL) 中のナトリウム 4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1,3-ジエノレート (316 g、1205 mmol、[実施例番号1、ステップE])、KCl (126 g、1687 mmol) および AcOH (241 mL、4218 mmol、JT Baker) を約6時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度に約16時間冷却した。反応混合物を NaHCO₃ 水溶液 (3.5 L、8%) に滴下添加した。水層を MTBE (2 × 1.5 L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 L) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を真空蒸留 (80-98、0.6 mmHg) により精製して、エチル2-エチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボキシレート (160.4 g、69%) を得た：¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 6.05-6.02 (m, 1H)、4.28-4.14 (m, 2H)、3.75 (m, J = 0.9, 1.8, 3.8, 6.7, 1H)、2.69 (dd, J = 3.1, 18.4, 1H)、2.61 (dd, J = 6.9, 18.4, 1H)、2.52 (dq, J = 7.4, 24.2, 1H)、2.40 (dq, J = 7.4, 16.1, 1H)、1.30 (t, J = 7.2, 3H)、1.21 (t, J = 7.4, 3H)。

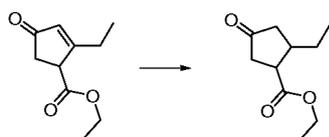
30

【1792】

ステップB：エチル2-エチル-4-オキソシクロペンタンカルボキシレート

【1793】

【化557】



40

【1794】

1 L ジャケット付丸底フラスコ中、トルエン (250 mL) 中の塩化銅 (I) (0.679 g、6.86 mmol)、(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル (4.27 g、6.86 mmol) およびナトリウム tert-ブトキシド (0.659 g、6.86 mmol) を加えて、茶褐色溶液を得た。混合物を周囲温度で15分間攪拌し、その後溶液は茶褐色になった。溶液を約5 に冷却し、ポリメチルヒドロシロキサン (18.29 mL、27.4 mmol) を加え、反応混合物を

50

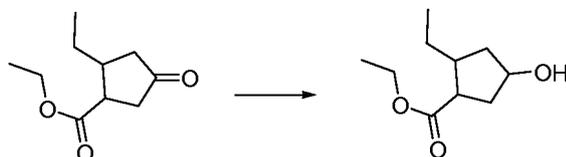
約 5 で約 40 分間攪拌した。溶液を約 -15 に冷却し、エチル 2 - エチル - 4 - オキシシクロペンタ - 2 - エンカルボキシレート (25.00 g、137 mmol) および tert - ブチルアルコール (69.9 mL、741 mmol) のトルエン (250 mL) 中溶液を一度に加え、反応物を約 -15 で約 120 時間攪拌した。1 : 1 エタノール / トルエン (350 mL) およびセライト (登録商標) 545 (25 g) を加えることにより反応混合物をクエンチした。混合物を約 3 時間攪拌し、周囲温度に加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、ヘプタンでチェイスした。ヘプタン (350 mL) を残渣に加え、固体を濾別した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物を 7 カラム容量にわたりヘプタン中 10 から 50 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ジアステレオマーのスケールミック混合物としてエチル 2 - エチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレート、大部分は (1S、2R) - エチル 2 - エチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレート (13.68 g、54%) を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 4.17 (qd, J = 7.1, 1.5, 2H)、3.25 - 3.18 (m, 1H)、2.55 (m, J = 4.7, 3.5, 1.7, 1H)、2.46 - 2.29 (m, 3H)、2.21 (m, J = 11.6, 9.8, 1.3, 1H)、1.53 (m, J = 14.8, 7.4, 6.1, 1H)、1.42 - 1.30 (m, 1H)、1.27 (t, J = 7.1, 3H)、0.98 (t, J = 7.4, 3H)。

【1795】

ステップ C : (エチル 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート

【1796】

【化558】



【1797】

エチル 2 - エチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレート (12.82 g、69.6 mmol、86% ee、大部分は 1S、2R) の MeOH (183 mL) 中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (3.29 g、87 mmol) を少しずつ加えた。懸濁液を周囲温度で約 16 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液 (200 mL) を加え、反応物を約 3 時間攪拌した。生成した白色沈殿物を濾過し、Et₂O (100 mL) で洗浄した。濾液を Et₂O (300 mL) に注ぎ入れた。固体を濾過し、Et₂O (50 mL) で洗浄した。層を分離し、水層を Et₂O (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 150 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下 (浴温を約 25 °C でおよび真空を > 50 psi に維持しながら) に濃縮して、粗製の生成物を濃薄黄色油として得た。油をペンタン (5 × 80 mL) で洗浄した。合わせたペンタン層を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して油を得、これを 1 : 1 EtOAc : ペンタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、大部分が (1S、2R、4S) - エチル 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートであるジアステレオマーのスケールミック混合物としてエチル 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート (12.38 g、96%) を透明油として得た；¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 4.34 - 4.25 (m, 1H)、4.23 - 4.09 (m, 2H)、3.43 - 3.17 (m, 1H)、2.88 (td, J = 7.1, 2.2, 1H)、2.40 (dt, J = 14.0, 7.8, 1H)、2.09 - 1.91 (m, 3H)、1.33 - 1.24 (m, 4H)、0.95 (t, J = 7.4, 3H)。

【1798】

ステップ D : (エチル 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート

【1799】

10

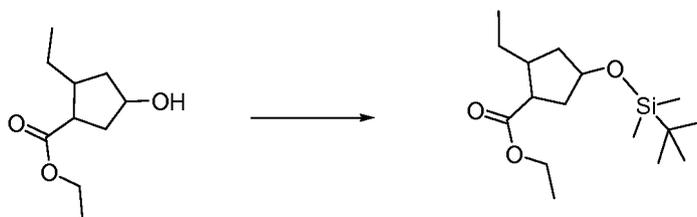
20

30

40

50

【化559】



【1800】

エチル 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート (10 . 0 g、53 . 7 mmol) の DMF (18 mL) 中溶液に、TBDMSCl (9 . 72 g、64 . 5 mmol) およびイミダゾール (9 . 15 g、134 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 3 時間攪拌した。ヘプタン (50 mL) を反応物に加え、層を分離した。底層をヘプタン (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (2 × 30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、エチル 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート (15 . 87 g、52 . 8 mmol、98%) を無色油として得た；¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 4 . 13 (m、3 H)、2 . 79 (m、1 H)、2 . 09 (m、1 H)、1 . 99 (m、3 H)、1 . 50 - 1 . 24 (m、6 H)、0 . 89 (m、12 H)、0 . 05 (s、6 H)。

10

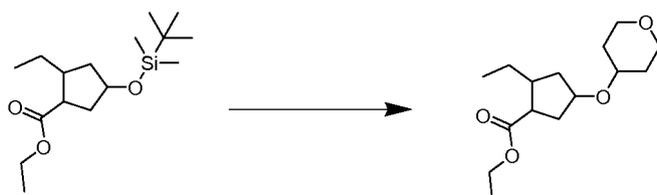
【1801】

ステップ E：エチル 2 - エチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) シクロペンタンカルボキシレート

20

【1802】

【化560】



30

【1803】

エチル 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート (0 . 100 g、0 . 333 mmol) の MeCN (2 . 2 mL) 中溶液に、トリエチルシラン (0 . 080 mL、0 . 499 mmol) および臭化ビスマス (I I I) (0 . 010 g、0 . 022 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 1 分間攪拌し、続いてジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 (3 H) - オン (0 . 050 g、0 . 499 mmol) を滴下添加した。反応混合物を周囲温度で約 15 分間攪拌した。反応物を Acrodisc (登録商標) を通して濾過し、溶媒を減圧下に除去した。エチル 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチルシクロペンタンカルボキシレート (0 . 200 g、0 . 666 mmol) の MeCN (4 . 5 mL) 中溶液に、トリエチルシラン (0 . 160 mL、1 . 00 mmol) および臭化ビスマス (I I I) (0 . 020 g、0 . 045 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 1 分間攪拌し、続いてジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 (3 H) - オン (0 . 100 g、0 . 998 mmol) を滴下添加した。反応混合物を周囲温度で約 15 分間攪拌した。反応物を Acrodisc (登録商標) を通して濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を DCM (2 mL) にそれぞれ溶解し、合わせ、粗製物をヘプタン中 10 - 100% EtOAc の勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル 2 - エチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) シクロペンタンカルボキシレート (0 . 253 g、98%) を無色油として得た；¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 4 . 13 (q、J = 7 . 1、2 H)、4 . 05 - 3 . 98 (m、1 H)、3 . 98 - 3 . 88 (m、2 H)、3

40

50

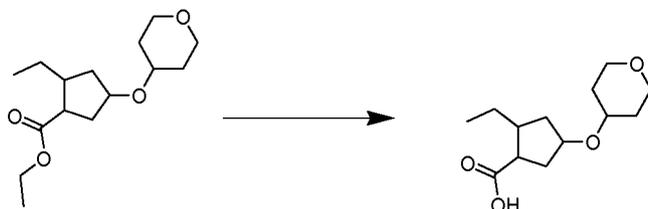
. 58 - 3.47 (m, 1H)、3.46 - 3.36 (m, 2H)、2.80 (q, J = 8.5, 1H)、2.16 (dt, J = 13.3, 7.7, 1H)、2.09 - 1.93 (m, 3H)、1.90 - 1.81 (m, 2H)、1.62 - 1.49 (m, 3H)、1.43 (ddd, J = 11.1, 7.4, 5.2, 1H)、1.33 - 1.22 (m, 4H)、0.92 - 0.83 (m, 3H)。

【1804】

ステップF：2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)シクロペンタンカルボン酸

【1805】

【化561】



10

【1806】

エチル 2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)シクロペンタンカルボン酸 (0.250 g、0.925 mmol) の p-ジオキサン (15 mL) 中溶液に、NaOH 水溶液 (1 M、5.00 mL、5.00 mmol) を加えて、無色溶液を得た。反応物を約 70 °C で約 8 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。溶媒を減圧下に除去した。溶液を Et₂O (30 mL) で希釈した。層を分離し、水層を Et₂O (30 mL) で抽出した。有機層を廃棄した。水層を 5 N HCl (2 mL) を用いて約 pH 2 に酸性化した。溶液を Et₂O (30 mL) で希釈した。層を分離し、水層を Et₂O (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、賦形剤として 6 mol % の 1,4-ジオキサンを含む 2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)シクロペンタンカルボン酸 (0.194 g、85%) を無色油として得た；LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 1.71 分；MS m/z : 243 (M + H)⁺。

20

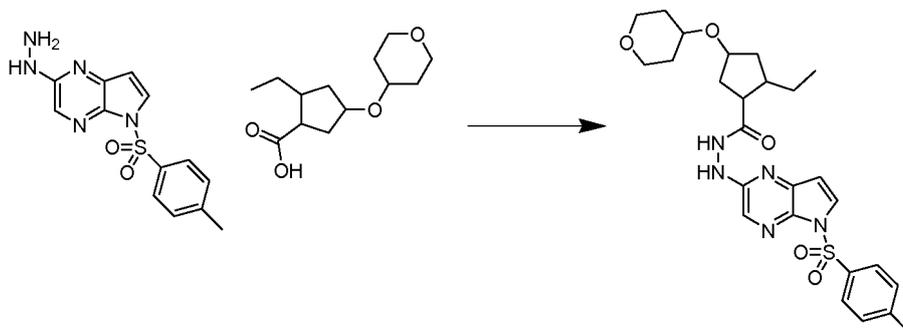
【1807】

ステップG：2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-N-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)シクロペンタンカルボヒドラジド

30

【1808】

【化562】



40

【1809】

2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン (0.233 g、0.767 mmol、WO 2009 152 133 調製番号 9) および 2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)シクロペンタンカルボン酸 (0.190 g、0.767 mmol) の DCM (8.00 mL) 中溶液に、HATU (0.350 g、0.920 mmol、Novabiochem) および TEA (0.43 mL、3.

50

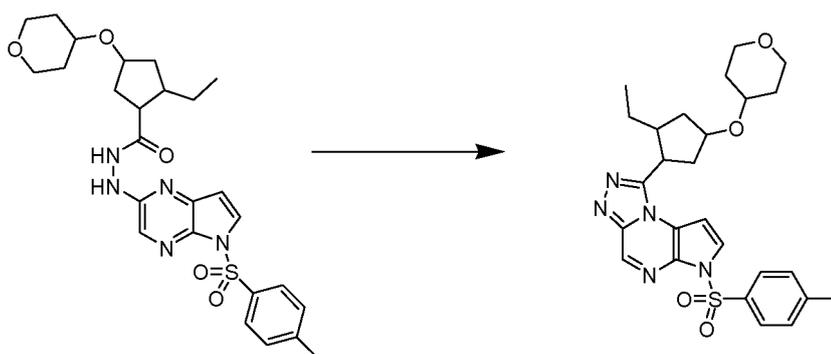
0.7 mmol)を加えた。得られた懸濁液を周囲温度で約4時間撹拌した。反応物をDCM(50 mL)と水(25 mL)との間で分配し、層を分離した。有機層を水(2×25 mL)およびブライン(30 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、茶褐色残渣を得た。粗製物をDCM中1-10% MeOHの勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-N'-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)シクロペンタンカルボヒドラジド(0.300 g、74%)を得た; LC/MS(表1、方法b) R_t = 2.20分; MS m/z: 528 (M+H)⁺。

【1810】

ステップH: 1-(2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)シクロペンチル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン

【1811】

【化563】



【1812】

2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-N'-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)シクロペンタンカルボヒドラジド(0.150 g、0.284 mmol)のp-ジオキサン(5.00 mL)中溶液に、DIEA(0.200 mL、1.146 mmol)および塩化チオニル(0.031 mL、0.426 mmol)を加えた。反応混合物を約80℃で約1時間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。反応混合物をEtOAc(50 mL)で希釈し、H₂O(3×25 mL)およびブライン(2×25 mL)で洗浄した。水層をEtOAc(2×30 mL)で逆抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、1-(2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)シクロペンチル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(0.145 g、100%)を得た; LC/MS(表1、方法b) R_t = 2.26分; MS m/z: 510 (M+H)⁺。

【1813】

ステップI: 1-((1S,2R,4S)-2-エチル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)シクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン

【1814】

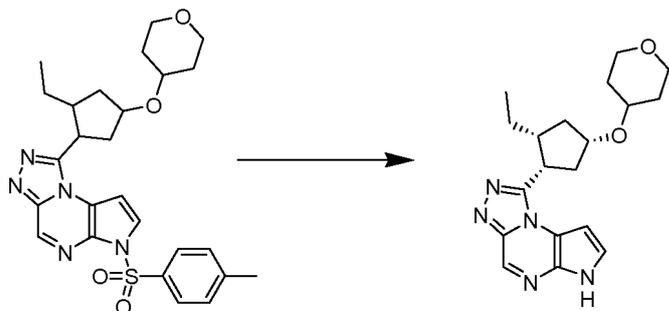
10

20

30

40

【化564】



10

【1815】

1 - (2 - エチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)シクロペンチル) - 6 - トシル - 6 H - ピロロ[2,3 - e][1,2,4]トリアゾロ[4,3 - a]ピラジン (0.145 g、0.285 mmol) の p - ジオキサン (6.00 mL) 中溶液に、NaOH水溶液 (1 N、1.50 mL、1.50 mmol) を加えた。反応混合物を約 55 で約 45 分間攪拌し、次いで周囲温度に冷却した。HCl水溶液 (1 N、6 mL) を加えることにより、反応物を約 pH 2 に酸性化した。水層を DCM (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、茶褐色残渣を得た。粗製物を DCM 中 1 - 10% MeOH の勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。AA (表 2、方法 32、R_t = 15.5 分、旋光度 = 負) を用いて立体異性体を分割して、1 - ((1S, 2R, 4S) - 2 - エチル - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ)シクロペンチル) - 6 H - ピロロ[2,3 - e][1,2,4]トリアゾロ[4,3 - a]ピラジン (0.048 g、48%) を得た：LC/MS (表 1、方法 a) R_t = 1.70 分；MS m/z : 356 (M + H)⁺。

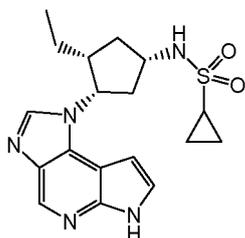
20

【1816】

実施例番号 23 : N - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (イミダゾ[4,5 - d]ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 1(6H) - イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド

【1817】

【化565】



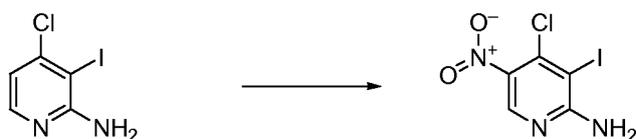
30

【1818】

ステップ A : 4 - クロロ - 3 - ヨード - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン

【1819】

【化566】



40

【1820】

4 - クロロ - 3 - ヨードピリジン - 2 - アミン (0.25 g、0.982 mmol、Boa Pharma) の濃 H₂SO₄ (1.95 mL) 中溶液を約 0 °C に冷却した後、硝酸カリウム (0.21 g、2.2 mmol) を 10 分かけて少しずつ加えた。反応物を約 0 で約 4 時間攪拌した。反応混合物を氷浴中で水酸化アンモニウムと碎氷 (10 mL

50

)との溶液上にゆっくりピペットで加えた。水酸化アンモニウムを更に加えることにより、反応物のpHを9以上に維持した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥して、4-クロロ-3-ヨード-5-ニトロピリジン-2-アミン(0.085g、29%)を緑がかった固体として得た。LC/MS(表1、方法n) $R_t = 0.64$ 分; MS m/z: 298 (M-H)⁻。

【1821】

ステップB: 4-クロロ-5-ニトロ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-アミン

【1822】

【化567】



10

【1823】

4-クロロ-3-ヨード-5-ニトロピリジン-2-アミン(5.30g、17.7mmol)のTHF(90mL)中溶液に、TEA(15.0mL、108mmol)を加えた。反応混合物を3回脱気し窒素でパージした。ビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)塩化物(0.62g、0.88mmol、Strem)、ヨウ化銅(I)(0.17g、0.89mmol)およびトリメチルシリルアセチレン(5.4mL、39mmol)を反応混合物に加え、3回脱気し窒素でパージした。反応物を約60で約16時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。反応混合物を濾過し、THF(200mL)で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。DCM(100mL)を残渣に加え、生成した沈殿物を濾過し、集めて、4-クロロ-5-ニトロ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-アミン(0.77g)を得た。残った濾液を減圧下に濃縮し、粗製物をDCM中0-100%EtOAcの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。精製物を沈殿物0.77gと合わせて、4-クロロ-5-ニトロ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-アミン(2.22g、47%)を黄色固体として得た: LC/MS(表1、方法c) $R_t = 1.62$ 分; MS m/z 268 (M-H)⁻。

20

30

【1824】

ステップC: 4-クロロ-3-エチニル-5-ニトロピリジン-2-アミン

【1825】

【化568】



40

【1826】

4-クロロ-5-ニトロ-3-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-アミン(1.98g、7.34mmol)のDMF(25mL)中溶液に、アルミナ担持フッ化カリウム(40重量%、2.67g、18.35mmol)を加えた。懸濁液を周囲温度で約1時間攪拌した。活性炭(0.3g)を加え、懸濁液をセライト(登録商標)を通して濾過し、DMF(150mL)で洗浄した。溶媒を減圧下に除去し、粗製物をDCM中0-10%MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-3-エチニル-5-ニトロピリジン-2-アミン(1.03g、71%)を黄色固体として得た: LC/MS(表1、方法n) $R_t = 0.59$ 分; MS m/z: 196 (M-H)⁻。

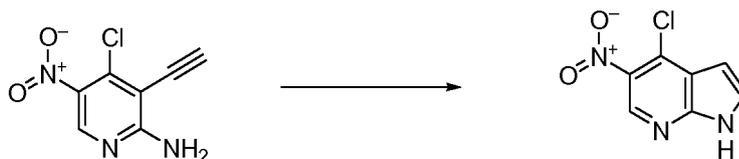
50

【 1 8 2 7 】

ステップ D : 4 - クロロ - 5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン

【 1 8 2 8 】

【 化 5 6 9 】



【 1 8 2 9 】

10

4 - クロロ - 3 - エチニル - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン (0 . 1 6 g 、 0 . 8 1 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、クロロ (1 , 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (I) 2 量体 (0 . 0 2 g 、 0 . 0 4 mmol) およびトリス (4 - フルオロフェニル) ホスフィン (0 . 1 2 8 g 、 0 . 4 0 5 mmol) を加えた。15 分間アルゴンを吹き込むことにより反応混合物を脱気した。反応混合物を約 80 ° で約 45 分間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をエーテル (10 mL) に懸濁した。沈殿物を濾取し、乾燥して、4 - クロロ - 5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (0 . 1 3 2 g 、 8 3 % 、 およそ 6 mol % の DMF およびおよそ 3 mol % のトリス (4 - フルオロフェニル) ホスフィンを含む) を茶褐色固体として得た : LC / MS (表 1 、 方法 a) $R_t = 2 . 0 5$ 分 ; MS m / z 198 (M + H) ⁺。

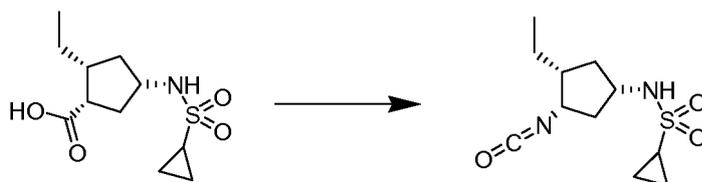
20

【 1 8 3 0 】

ステップ E : N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - イソシアネートシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

【 1 8 3 1 】

【 化 5 7 0 】



30

【 1 8 3 2 】

(1 S , 2 R , 4 S) - 4 - (シクロプロパンスルホンアミド) - 2 - エチルシクロペンタンカルボン酸 (調製番号 Z . 1 、 1 . 0 0 g 、 3 . 8 3 mmol) の t - BuOH (19 . 1 mL) 中混合物に、DPPA (0 . 8 2 6 mL 、 3 . 8 3 mmol) および TEA (1 . 1 7 mL 、 8 . 4 2 mmol) を加えた。反応混合物を約 70 ° で約 45 分間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。粗製物を DCM 中 0 - 10 % MeOH の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。物質を減圧下に乾燥して、賦形剤として 30 mol % t - BuOH を含む N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - イソシアネートシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0 . 9 7 g 、 9 8 %) を無色油として得た : LC / MS (表 1 、 方法 n) $R_t = 0 . 5 6$ 分 ; MS m / z 259 (M + H) ⁺。

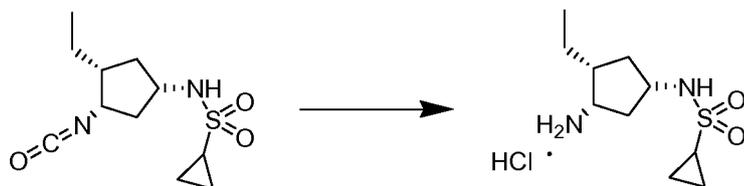
40

【 1 8 3 3 】

ステップ F : N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - アミノ - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド塩酸塩

【 1 8 3 4 】

【化571】



【1835】

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - イソシアネートシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0 . 9 7 2 g 、 3 . 7 6 m m o l) と H C l 水溶液 (6 N 、 3 1 . 4 m L 、 1 8 8 m m o l) との混合物を約 1 0 0 で約 6 0 時間加熱した。H C l 水溶液 (1 2 N 、 5 m L) を加え、反応混合物を約 1 0 0 で約 1 8 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残渣を E t ₂ O (1 0 m L) および E t O A c (1 0 m L) で処理した。混合物を減圧下に濃縮した。水 (5 m L) を加え、試料を凍結乾燥して、N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - アミノ - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパン - スルホンアミド塩酸塩 (0 . 8 5 9 g 、 8 5 %) を白色固体として得た：L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 1 . 2 8 分；M S m / z 2 3 3 (M + H) ⁺。

10

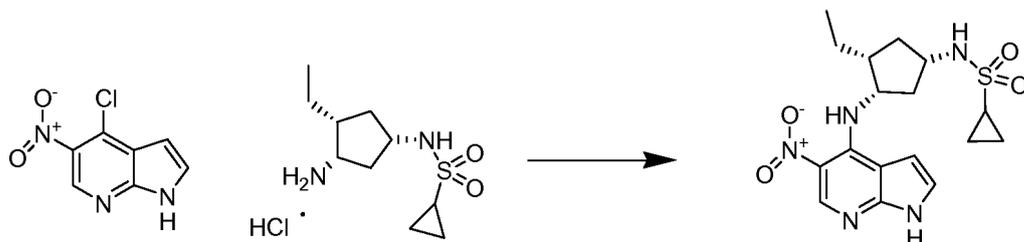
【1836】

ステップ G : N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

20

【1837】

【化572】



30

【1838】

4 - クロロ - 5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (0 . 1 5 8 g 、 0 . 8 0 0 m m o l) の D M F (8 . 7 m L) 中混合物に、D I E A (0 . 4 1 9 m L 、 2 . 3 9 9 m m o l) および N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - アミノ - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド塩酸塩 (0 . 2 1 5 g 、 0 . 8 0 0 m m o l) を加えた。反応混合物を約 6 0 で約 6 0 時間加熱した。温度を約 2 時間で約 7 0 に上げ、次いで D I E A (0 . 2 7 9 m L 、 1 . 5 9 9 m m o l) および N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - アミノ - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド塩酸塩 (0 . 0 9 3 g 、 0 . 3 4 6 m m o l) を加えた。反応混合物を約 7 0 で約 2 時間加熱した。更に N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - アミノ - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド塩酸塩 (0 . 0 6 0 g 、 0 . 2 2 3 m m o l) を加え、反応混合物を約 7 0 で約 3 0 分間加熱した。更に D I E A (0 . 2 7 9 m L 、 1 . 5 9 9 m m o l) を加え、反応混合物を約 7 0 で約 1 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を E t O A c (2 5 m L) に溶解し、水 (2 0 m L) で洗浄した。有機層を分離し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を D C M 中 0 - 5 % M e O H の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0 . 1 3 4 g 、 4 1 %) をオレンジ色固体として得た：L C / M S (表 1 、 方法 n) R _t = 0 . 6 6 分；M S m / z 3 9 4 (M + H) ⁺。

40

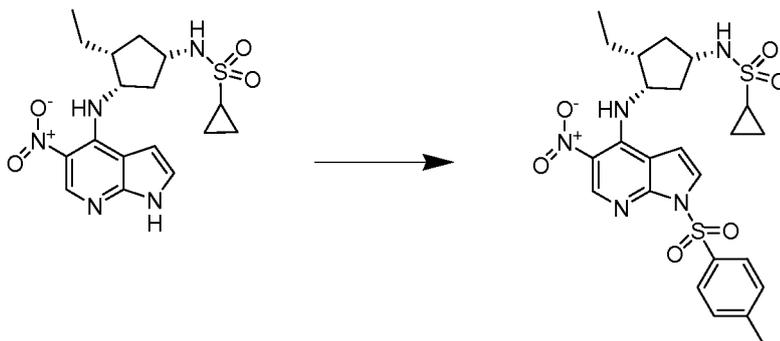
50

【1839】

ステップH：N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (5 - ニトロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

【1840】

【化573】



10

【1841】

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (5 - ニトロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0 . 1 2 3 g 、 0 . 3 1 4 m m o l) の DMF (3 . 0 m L) 中溶液に、約 0 で Na H (鋇油中 6 0 % 、 0 . 0 1 5 g 、 0 . 3 7 m m o l) を加えた。反応混合物を約 5 分間攪拌した。4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (0 . 0 6 0 g 、 0 . 3 1 4 m m o l) を加え、反応混合物を約 3 0 分間攪拌した。更に Na H (鋇油中 6 0 % 、 0 . 0 0 7 g 、 0 . 1 8 m m o l) を加え、反応混合物を約 1 0 分間攪拌した。更に Na H (鋇油中 6 0 % 、 0 . 0 0 5 g 、 0 . 1 2 m m o l) を加え、反応混合物を約 1 5 分間攪拌した。更に 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (0 . 0 1 2 g 、 0 . 0 6 3 m m o l) を加え、反応混合物を約 4 0 分間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮した。残渣を Et O A c (2 5 m L) に溶解し、水 (1 5 m L) で洗浄した。有機層を分離し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、4 0 m o l % の DMF および 1 当量の Et O A c を含む N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (5 - ニトロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロペンチル) - シクロプロパンスルホンアミド (0 . 2 1 8 g) を赤オレンジ色油として得た：LC / MS (表 1 、 方法 n) R _t = 0 . 8 8 分；MS m / z 5 4 8 (M + H) ⁺。

20

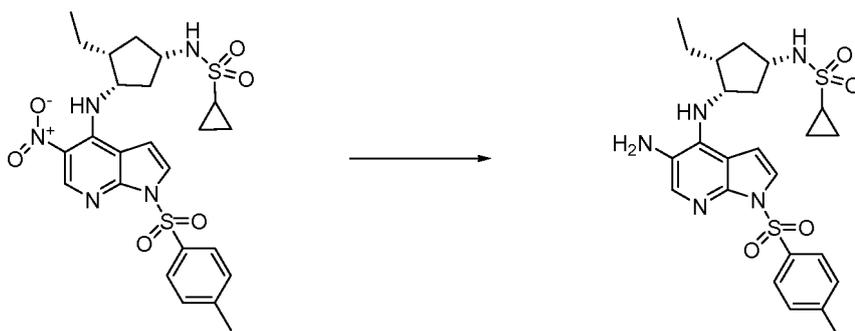
30

【1842】

ステップI：N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (5 - アミノ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルアミノ) - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

【1843】

【化574】



40

【1844】

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (5 - ニトロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルアミノ) シクロペンチル) シクロプロパンスルホ

50

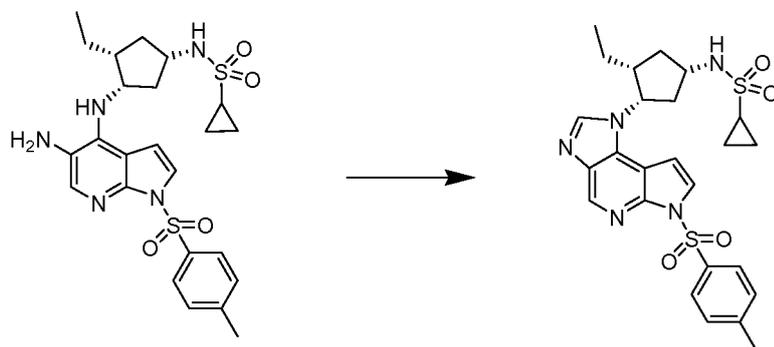
ンアミド (0.172 g、0.314 mmol) の EtOH (6 mL) 中懸濁液に、塩化錫 (II) 2水和物 (0.142 g、0.628 mmol) を加えた。反応混合物を約 75 で約 15 時間加熱した。塩化錫 (II) 2水和物 (0.128 g、0.565 mmol) を加え、反応混合物を約 70 で約 40 分間加熱し、次いで約 80 で約 3 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、1N NaOH 水溶液 (10 mL)、水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。EtOH (10 mL) を加え、混合物を減圧下に濃縮して、N - ((1S, 3S, 4R) - 3 - (5 - アミノ - 1 - トシル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イルアミノ) - 4 - エチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (0.160 g、98%) を黄色油として得た：LC/MS (表 1、方法 n) R_t = 0.75 分；MS m/z 518 (M + H)⁺。

【1845】

ステップ J：N - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシルイミダゾ [4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 (6H) - イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド

【1846】

【化 575】



【1847】

N - ((1S, 3S, 4R) - 3 - (5 - アミノ - 1 - トシル - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イルアミノ) - 4 - エチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (0.160 g、0.309 mmol)、オルトギ酸トリメチル (3.42 mL、30.9 mmol) およびトルエン - 4 - スルホン酸水和物 (0.006 g、0.031 mmol) の MeOH (3.1 mL) 中混合物を約 65 で約 1 時間加熱し、次いで約 60 で約 14 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残渣を EtOAc (10 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL)、水 (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、N - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシルイミダゾ [4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 (6H) - イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミドを黄色固体として得た (0.130 g、76%)：LC/MS (表 1、方法 n) R_t = 0.76 分；MS m/z 528 (M + H)⁺。

【1848】

ステップ K：N - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (イミダゾ [4, 5 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 (6H) - イル)シクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド

【1849】

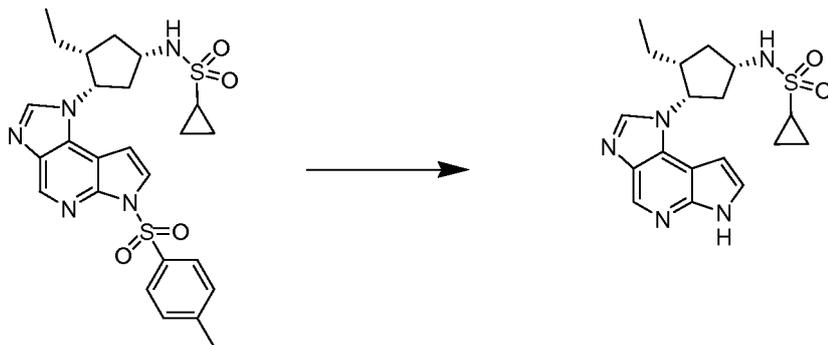
10

20

30

40

【化576】



10

【1850】

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシルイミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 (6 H) - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0 . 1 1 9 g 、 0 . 2 1 4 m m o l) および 1 N NaOH 水溶液 (0 . 4 2 8 m L 、 0 . 4 2 8 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサソ (2 m L) 中混合物を約 8 0 で約 4 0 分間加熱した。NaOH 水溶液 (1 N 、 0 . 4 2 8 m L 、 0 . 4 2 8 m m o l) を加え、反応混合物を約 8 0 で約 3 . 5 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残渣を EtOAc (1 0 m L) 、水 (1 0 m L) に溶解した。1 N HCl 水溶液を加えることにより、pH を約 5 に調節した。有機層を分離し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を Et₂O (5 m L) で摩砕し、溶媒をピペットにより除去した。残渣を減圧下に乾燥して、鮮黄色固体を得、これをキラルクロマトグラフィー [表 2 、方法 3 9 、R_t = 1 6 . 6 分、旋光度 = 負) により精製して、N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (イミダゾ [4 , 5 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 1 (6 H) - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0 . 0 3 6 g 、 4 5 %) を得た : LC / MS (表 1 、方法 a) R_t = 1 . 7 1 分 ; MS m / z 3 7 4 (M + H)⁺。

20

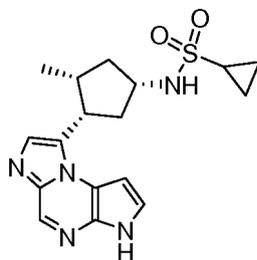
【1851】

実施例番号 2 4 : N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

30

【1852】

【化577】



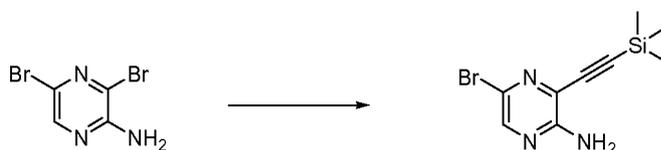
40

【1853】

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

【1854】

【化578】



50

【1855】

3,5-ジブロモピラジン-2-アミン(125g、494mmol)、TEA(207.0mL、1483mmol)およびヨウ化(I)銅(0.941g、4.94mmol)のTHF(1255mL)中溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂(3.47g、4.94mmol)を加えた。反応混合物を約-5-0に冷却し、(トリメチルシリル)アセチレン(65.0mL、470mmol)のTHF(157mL)中溶液を約15分かけて滴下添加した。反応混合物を約-5-0で約1.5時間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト(登録商標)パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまでTHFで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色-オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル(b.p.30-60、400mL)で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル(b.p.30-60; 2×60mL)で洗浄し、乾燥して、5-プロモ-3-(トリメチルシリル)エチニル)ピラジン-2-アミン(124g、93%、純度93%)を茶褐色固体として得た: LC/MS(表1、方法b) R_t = 2.51分; MS m/z: 270、272(M+H)⁺。

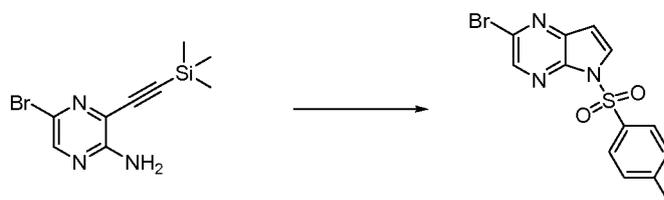
10

【1856】

ステップB: 2-プロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【1857】

【化579】



20

【1858】

5-プロモ-3-(トリメチルシリル)エチニル)ピラジン-2-アミン(3.00g、11.1mmol)のDMF(60mL)中溶液に、NaH(鉱油中60%分散液、0.577g、14.4mmol)を約0で3回に分けて加えた。約15分後、p-トルエンスルホニルクロリド(2.75g、14.4mmol)を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約16時間後、反応混合物を氷冷水(120mL)上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体をDCM(15mL)に溶解し、100%DCMで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2-プロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(2.16g、52%)を得た: LC/MS(表1、方法c) R_t = 1.58分; MS m/z: 352、354(M+H)⁺。

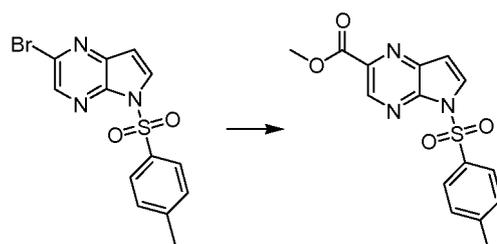
30

【1859】

ステップC: メチル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート

【1860】

【化580】



40

【1861】

COを5L丸底フラスコ内で約2分間、2-プロモ-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(50.0g、142mmol)のDMF(2.50L)中オレンジ色溶液中に吹き込んだ。ビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(II)2塩化物(

50

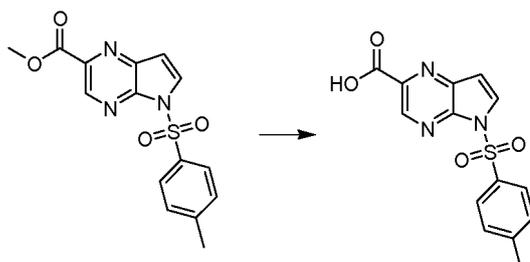
9.96 g、14.2 mmol)、TEA (59 mL、423 mmol) および MeOH (173.0 mL、4259 mmol) を加え、フラスコにCOの風船を装着した。混合物をCO (1気圧) の雰囲気下約95 °Cで加熱した。終夜攪拌後、反応混合物を周囲温度に終夜冷却し、氷水 (3.2 L) 中に注ぎ入れた。混合物を約10分間攪拌し、沈殿物を濾取し、水で洗浄し、1時間乾燥した。粗製物をDCMに溶解し、残った水から分離し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、シリカゲルを加え、減圧下に濃縮して、クロマトグラフィー用に調製した。粗製物をDCM中0-5% MeOHで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、賦形剤として5 mol% DCMを含むメチル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート (40.7 g、86%、純度93%) を得た: LC/MS (表1、方法a) R_t = 2.35分; MS m/z 332 (M+H)⁺。

【1862】

ステップD: 5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボン酸

【1863】

【化581】



20

【1864】

HCl (6N水溶液、714 mL) を、2 L 丸底フラスコ内でメチル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボキシレート (17.8 g、53.6 mmol) の1,4-ジオキサン (715 mL) 中黄色溶液に加え、混合物を約60 °Cで約16時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。有機溶媒を減圧下に除去し、沈殿物を集め、水で洗浄し、乾燥して、5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボン酸 (14.4 g、85%) を黄色固体として得た: LC/MS (表1、方法a) R_t = 1.63分; MS m/z 316 (M-H)⁻。

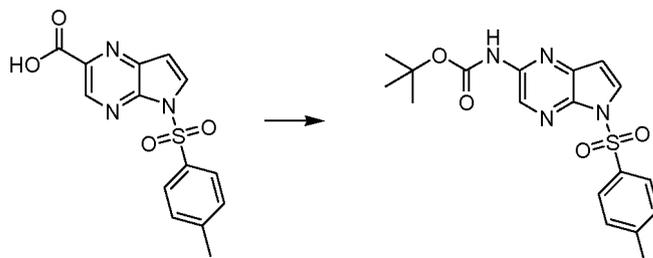
30

【1865】

ステップE: tert-ブチル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルカルバメート

【1866】

【化582】



40

【1867】

500 mL 丸底フラスコ中、t-BuOH (200 mL) 中の5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-カルボン酸 (14.4 g、45.3 mmol)、DPPA (9.78 mL、45.3 mmol) およびTEA (13.9 mL、100 mmol) を加えてオレンジ色懸濁液を得た。混合物を約70 °Cで約16時間加熱し、周囲温度に冷却し、不溶物を濾過した。溶媒を減圧下に除去し、粗製物を30分かけてヘプタン中25-60% EtOAcで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルカルバメート

50

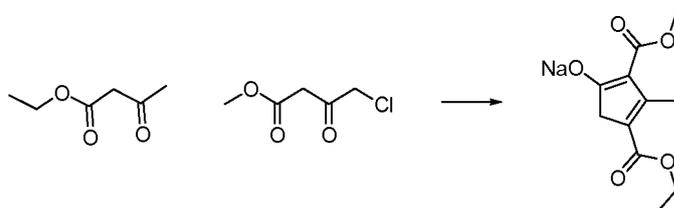
ト (9 . 7 5 g 、 5 4 %) を灰白色固体として得た : L C / M S (表 1 、 方法 a) $R_t = 2 . 7 9$ 分 ; M S m / z 3 8 9 (M + H) ^ + 。

【 1 8 6 8 】

ステップ F : ナトリウム 4 - (エトキシカルボニル) - 2 - (メトキシカルボニル) - 3 - メチルシクロペンタ - 1 , 3 - ジエノレート

【 1 8 6 9 】

【 化 5 8 3 】



10

【 1 8 7 0 】

1 2 L 丸底フラスコ中、NaH (鉱油中 6 0 % 分散液、1 5 9 g 、 3 9 8 5 m m o l) を攪拌した無水THF (4 0 0 4 m L) に少しずつ加えて、灰色懸濁液を得た。混合物を氷 / 塩浴中で約 5 分に冷却した後、無水THF (2 0 0 m L) 中のアセト酢酸エチル (5 0 6 m L 、 3 9 8 5 m m o l 、 A l f a A e s a r) を添加漏斗により約 1 時間かけて滴下添加し、その間温度は約 1 8 度に徐々に上がった。添加完了後、反応物を周囲温度で約 1 時間攪拌し、次いでメチル 4 - クロロアセトアセテート (2 3 0 m L 、 1 9 9 3 m m o l 、 O a k w o o d) の無水THF (2 0 0 m L) 中溶液を添加漏斗により約 1 時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約 2 時間攪拌し、次いで約 5 0 分で約 1 6 時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。オレンジ色固体を約 5 分に冷却し、氷 / 水混合物 (2 L) を加えた。懸濁液を回転蒸発器上で真空にせず約 3 0 分間回転させることにより混合した。固体を濾取し、氷 - 冷水 (7 5 0 m L) で洗浄した。ほとんどの溶媒 (約 9 0 %) を除去した時点で直ぐに、湿った固体を MeCN (7 5 0 m L) で摩砕し、約 3 0 分間攪拌し、次いで固体を濾取し、Et 2 O (2 x 5 0 0 m L) で洗浄した。固体を空气中で約 1 6 時間、次いで真空中約 5 5 分で乾燥して、ナトリウム 4 - (エトキシカルボニル) - 2 - (メトキシカルボニル) - 3 - メチルシクロペンタ - 1 , 3 - ジエノレート (4 8 5 g 、 9 8 %) を得た : $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) 3 . 9 5 (q , J = 7 . 1 \text{ Hz } , 2 \text{ H }) 、 3 . 4 8 (s , 3 \text{ H }) 、 2 . 6 9 (q , J = 2 . 0 \text{ Hz } , 2 \text{ H }) 、 2 . 4 7 (t , J = 2 . 1 \text{ Hz } , 3 \text{ H }) 、 1 . 1 5 (t , J = 7 . 1 \text{ Hz } , 3 \text{ H }) 。

20

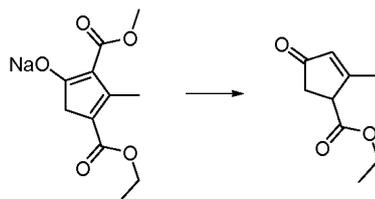
30

【 1 8 7 1 】

ステップ G : エチル 2 - メチル - 4 - オキシシクロペンタ - 2 - エンカルボキシレート

【 1 8 7 2 】

【 化 5 8 4 】



40

【 1 8 7 3 】

5 L 丸底フラスコ中、トルエン (1 2 0 0 m L) および水 (1 2 0 0 m L) 中のナトリウム 4 - (エトキシカルボニル) - 2 - (メトキシカルボニル) - 3 - メチルシクロペンタ - 1 , 3 - ジエノレート (4 8 5 g 、 1 9 5 4 m m o l) 、 KCl (2 0 4 g 、 2 7 3 6 m m o l 、 J T B a k e r) および AcOH (3 9 2 m L 、 6 8 3 9 m m o l 、 J T B a k e r) を約 6 時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度に約 1 6 時間冷却した。次いで反応混合物を 1 2 L フラスコに注ぎ入れ、水 (3 L) で希釈した。固体の NaHCO

50

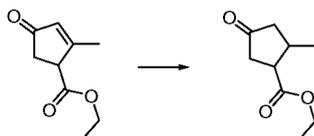
3 (450 g、5.3 mol) を攪拌しながら約1時間かけて注意深く少しずつ加えた。更に約30分間攪拌した後、塩基性の水相を分離し、更にEt₂O (4 × 400 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (4 × 500 mL) およびブライン (500 mL) で洗浄し、無水MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、黄色油を得、これを真空蒸留 (92 - 94 °C、0.4 mmHg) により精製して、エチル2 - メチル - 4 - オキシシクロペンタ - 2 - エンカルボキシレート (229 g、69%) を黄色油として得た：¹H NMR (CDCl₃) 6.04 - 6.01 (m, 1H)、4.26 - 4.17 (m, 2H)、3.67 (m, 1H)、2.72 (m, 1H)、2.62 (m, 1H)、2.16 (s, 3H)、1.32 - 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【1874】

ステップH：エチル2 - メチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレート

【1875】

【化585】



【1876】

1 L 丸底フラスコでジャケット付フラスコ中、トルエン (250 mL) 中の塩化銅 (I) (0.736 g、7.43 mmol)、(S) - (-) - 2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (4.63 g、7.43 mmol) およびナトリウム tert - ブトキシド (0.714 g、7.43 mmol) を加えて黄色溶液を得た。混合物を周囲温度で約15分間攪拌した。その後溶液は茶褐色になった。溶液を約5 °C に冷却し、ポリメチルヒドロシロキサン (14.86 mL、223 mmol) を加え、溶液を約5 °C で約40分間攪拌した。溶液を約 - 15 °C に冷却し、エチル2 - メチル - 4 - オキシシクロペンタ - 2 - エンカルボキシレート (25.00 g、149 mmol) および tert - ブチルアルコール (61.7 mL、654 mmol) のトルエン (250 mL) 中溶液を一度に加えた。反応物を - 15 °C で144時間攪拌した。1 : 1 エタノール / トルエン (350 mL) およびセライト (登録商標) 545 (25 g) を加えることにより反応混合物をクエンチした。混合物を攪拌し、周囲温度に加温した。反応混合物を真空中で濃縮し、ヘプタンでチェイスした。ヘプタン (350 mL) を残渣に加え、固体を濾別した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物を7カラム容量かけてヘプタン中10から50% EtOAc の勾配を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル2 - メチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレート (ジアステレオマーのスケールミック混合物)、大部分は (1S, 2R) - エチル2 - メチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレート (11.2 g、収率42%) を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 4.19 (qd, J = 7.1, 0.6, 2H)、3.17 (ddd, J = 8.1, 6.8, 5.6, 1H)、2.76 - 2.56 (m, 2H)、2.67 - 2.46 (m, 2H)、2.43 - 2.29 (m, 2H)、2.16 (ddd, J = 18.3, 7.8, 1.7, 1H)、1.29 (t, J = 7.2, 3H)、1.06 (d, J = 7.0, 3H)。

【1877】

ステップI：エチル4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボキシレート

【1878】

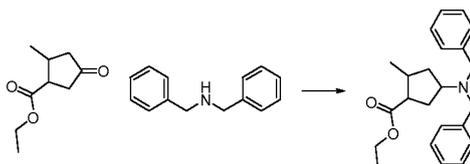
10

20

30

40

【化586】



【1879】

丸底フラスコに、エチル2-メチル-4-オキシシクロペンタンカルボキシレート(10.0g、58.8mmol)およびDCE(180mL)を仕込んだ。溶液を約0℃に冷却し、AcOH(5.7mL、100mmol)およびジベンジルアミン(11.3mL、58.8mmol)を滴下添加すると、濃厚懸濁液が形成した。反応混合物を約10℃に加温し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(21.2g、100mmol)を少しずつ加えた。反応混合物を周囲温度で約20時間攪拌し、次いで攪拌した飽和NaHCO₃水溶液(300mL)中にゆっくり注ぎ入れ、約20分間攪拌した。層を分離し、水相をDCM(3×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2×100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、減圧下に濃縮した。粗製の黄色油をヘプタン中0-30%EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンタンカルボキシレート(ジアステレオマーのスケールミック混合物)、大部分は(1S, 2R, 4S)-エチル4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンタンカルボキシレート(15.5g、75%)を無色油として得た：¹H NMR(ピリジン-d₅) 7.53(dd, J=0.9, 7.9Hz, 4H)、7.43-7.35(m, 4H)、7.33-7.25(m, 2H)、4.22-4.06(m, 2H)、3.79(d, J=14.2Hz, 2H)、3.70(d, J=14.2Hz, 2H)、3.34-3.22(m, 1H)、2.76(dd, J=7.9, 16.6Hz, 1H)、2.25-2.13(m, 1H)、2.09-1.94(m, 2H)、1.88-1.79(m, 1H)、1.52(dd, J=10.5, 22.5Hz, 1H)、1.16(t, J=7.1Hz, 3H)、0.98(d, J=7.0Hz, 3H)。

10

20

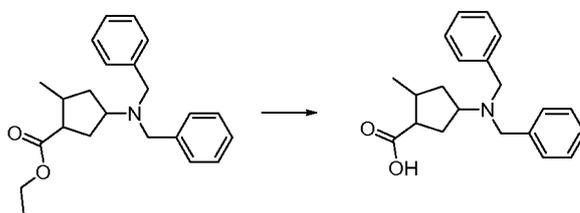
【1880】

ステップJ：4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンタンカルボン酸

30

【1881】

【化587】



【1882】

エチル4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンタンカルボキシレート(3.65g、10.38mmol)を、HCl(6N水溶液、20mL)と1,4-ジオキサソラン(50mL)との混合物に溶解し、得られた混合物を約60℃で約72時間加熱した。有機溶媒を減圧下に除去した。飽和NaHCO₃水溶液(40mL)を加えることにより水相を中和し、EtOAc(50mL)で抽出した。有機層をブライン(40mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンタンカルボン酸(3.3g、98%)を白色非晶性固体として得た：LC/MS(表1、方法a)R_t=1.66分；MSm/z324(M+H)⁺。

40

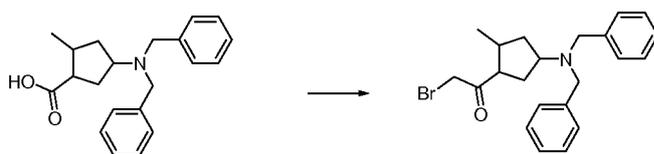
【1883】

ステップK：2-プロモ-1-(4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンチル)エタノン

50

【 1 8 8 4 】

【 化 5 8 8 】



【 1 8 8 5 】

塩化オキサリル (4 . 3 7 m L 、 4 9 . 9 m m o l) を、 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボン酸 (7 . 3 4 g 、 2 2 . 7 m m o l) の D C M (1 0 0 m L) 中溶液にゆっくり加え (注意 : 温和なガス発生) 、 続いて D M F (0 . 2 6 m L 、 3 . 4 1 m m o l) を滴下添加した。混合物を周囲温度で約 1 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去してベージュ色非晶性固体を得、これを T H F および M e C N (1 : 1 、 1 0 0 m L) に溶解した。得られた溶液を、トリメチルシリルジアゾメタン (E t ₂ O 中 2 M 、 3 9 . 7 m L 、 7 9 m m o l) の T H F および M e C N (1 : 1 、 1 0 0 m L) 中溶液に約 0 で加えた。得られた混合物を約 0 で約 3 時間攪拌し、次いで H B r (4 8 % 水溶液、 2 5 m L 、 2 2 1 m m o l) を滴下添加することによりクエンチした。飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (3 0 0 m L) を滴下添加することにより、得られた混合物を中和し、層を分離した。有機層を無水 M g S O ₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中 5 % から 4 5 % の E t O A c で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、 2 - プロモ - 1 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) エタノン (6 . 3 g 、 6 9 %) を黄色油として得た : L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 2 . 9 0 分 ; M S m / z 4 0 0 、 4 0 2 (M + H) ⁺。

10

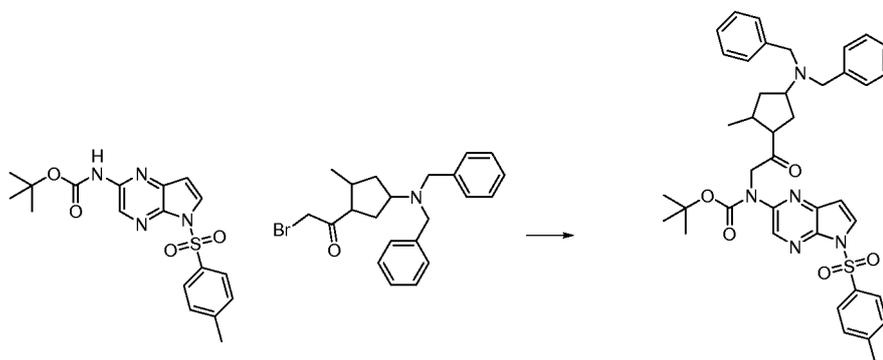
20

【 1 8 8 6 】

ステップ L : tert - ブチル 2 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - オキソエチル (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) カルバメート

【 1 8 8 7 】

【 化 5 8 9 】



30

【 1 8 8 8 】

tert - ブチル 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イルカルバメート (0 . 5 9 g 、 1 . 5 1 9 m m o l 、 実施例番号 3 ステップ E) の D M F (5 m L) 中溶液を、約 0 で N a H (鉱油中 6 0 % 分散液、 0 . 0 5 8 g 、 1 . 4 5 m m o l) の D M F (5 m L) 中懸濁液に滴下添加した。得られた混合物を約 0 で約 3 0 分間攪拌し、次いで 2 - プロモ - 1 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) エタノン (0 . 7 3 g 、 1 . 8 m m o l) の D M F (1 0 m L) 中溶液に約 0 で滴下添加した。得られた混合物を約 0 で約 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を飽和 N a H C O ₃ 水溶液と E t O A c (それぞれ 1 0 0 m L) との間で分配した。有機相を分離し、無水 M g S O ₄ で脱水し、減圧下に濃縮して、tert - ブチル 2 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - オキソエチル (5 - トシル - 5 H

40

50

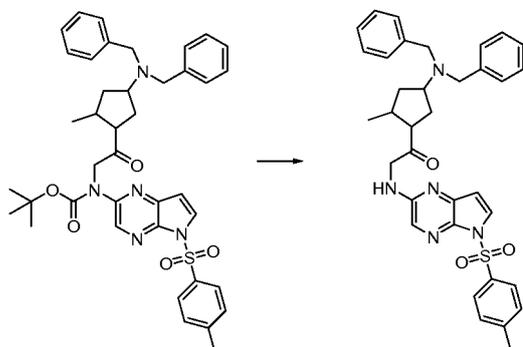
- ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)カルバメート(1.04g、97%)を黄色非晶性固体として得た：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 3.30$ 分；MSm/z 708 (M+H)⁺。

【1889】

ステップM：1-(4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンチル)-2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルアミノ)エタノン

【1890】

【化590】



10

【1891】

tert-ブチル2-(4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンチル)-2-オキソエチル(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)カルバメート(6.19g、8.75mmol)をHCl(1,4-ジオキサン中4N、25mL)に溶解した。反応混合物を周囲温度で約2時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和NaHCO₃水溶液とEtOAc(それぞれ100mL)との間で分配した。有機相をブライン(80mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、1-(4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンチル)-2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルアミノ)エタノン(5.2g、98%)を茶褐色非晶性固体として得た：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 3.00$ 分；MSm/z 608 (M+H)⁺。

20

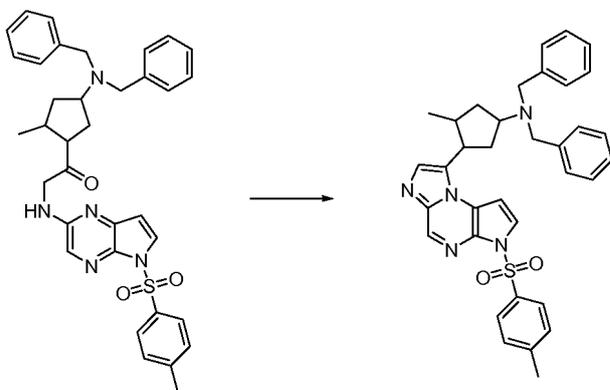
【1892】

ステップN：N,N-ジベンジル-3-メチル-4-(3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンタンアミン

30

【1893】

【化591】



40

【1894】

1-(4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンチル)-2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルアミノ)エタノン(5.32g、8.75mmol)とローソン試薬(1.88g、4.64mmol)との混合物を約60℃で約2時間加熱した。ローソン試薬(1.88g、4.64mmol)を加えた。反応混合

50

物を約60℃で約1時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をDCM中0-8% MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N,N-ジベンジル-3-メチル-4-(3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンタンアミン(4.47g、87%)を茶褐色非晶性固体として得た：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 2.99$ 分；MSm/z 590 (M+H)⁺。

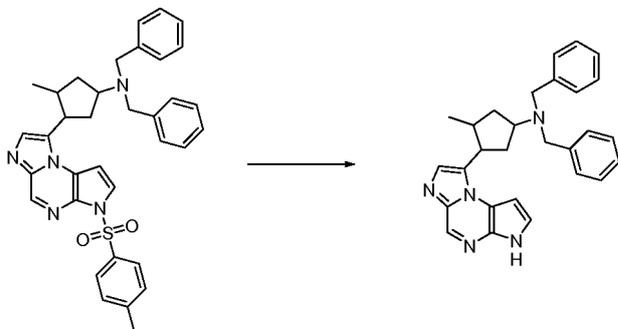
【1895】

ステップO：N,N-ジベンジル-3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンタンアミン

【1896】

10

【化592】



20

【1897】

N,N-ジベンジル-3-メチル-4-(3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンタン-アミン(4.47g、7.58mmol)を1,4-ジオキサン(40mL)に溶解した。NaOH(2N水溶液、4mL)を加え、反応混合物を約90℃で約80分間加熱した。有機溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和NH₄Cl水溶液(70mL)で処理し、DCM(2×60mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(70mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣をDCM中0-8% MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N,N-ジベンジル-3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンタン-アミン(1.84g、56%)を黄色油として得た：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 2.31$ 分；MSm/z 436 (M+H)⁺。

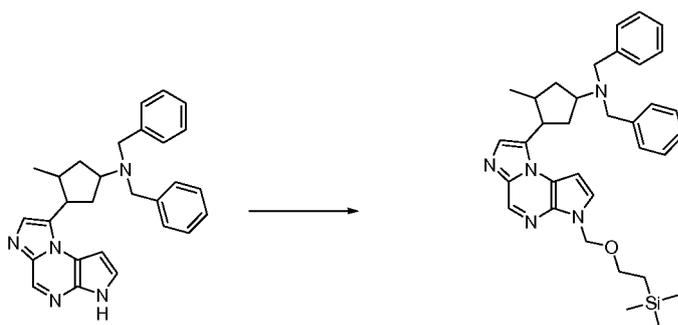
30

【1898】

ステップP：N,N-ジベンジル-3-メチル-4-(3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンタンアミン

【1899】

【化593】



40

【1900】

水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液、0.382g、9.55mmol)のDMF(50mL)中懸濁液に、N,N-ジベンジル-3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピ

50

□□ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンタンアミン (3 . 9 6 g、9 . 0 9 m m o l) の D M F (5 0 m L) 中溶液を 0 で滴下添加した。得られた溶液を周囲温度で約 1 0 分間撹拌した。S E M クロリド (1 . 7 7 4 m L、1 0 . 0 m m o l) を滴下添加し、溶液を約 1 時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を水と E t O A c (それぞれ 2 0 0 m L) との間で分配した。有機層をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を D C M 中 1 0 - 8 0 % E t O A c で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N , N - ジベンジル - 3 - メチル - 4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタンアミン (3 . 1 g、収率 6 0 %) を灰白色非晶性固体として得た。L C / M S (表 1、方法 a) R_t = 3 . 3 2 分 ; M S m / z 5 6 6 (M + H)⁺。

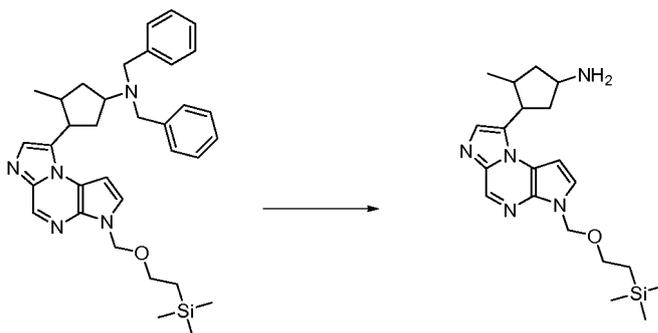
10

【 1 9 0 1 】

ステップ Q : 3 - メチル - 4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタンアミン

【 1 9 0 2 】

【 化 5 9 4 】



20

【 1 9 0 3 】

N , N - ジベンジル - 3 - メチル - 4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタンアミン (3 . 0 g、5 . 3 0 m m o l) のトリフルオロエタノール (2 0 0 m L) 中溶液に、2 0 % 加湿炭素担持水酸化パラジウム (0 . 6 g、4 . 2 7 m m o l) を加えた。混合物を水素 4 0 p s i 下約 5 0 で約 9 0 分間撹拌した。触媒をセライト (登録商標) のパッドを通して濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、3 - メチル - 4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタンアミン (2 . 0 g、収率 9 8 %) を茶褐色非晶性固体として得た。L C / M S (表 1、方法 a) R_t = 1 . 8 6 分 ; M S m / z 3 8 6 (M + H)⁺。

30

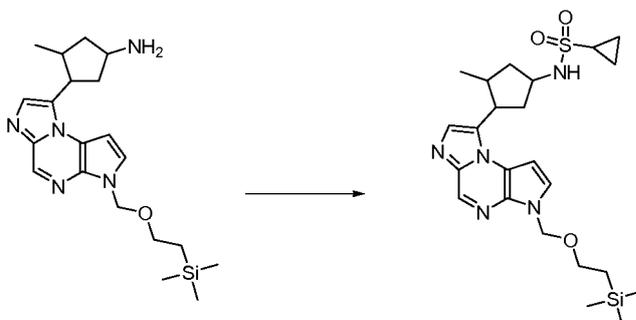
【 1 9 0 4 】

ステップ R : N - (3 - メチル - 4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

40

【 1 9 0 5 】

【化595】



10

【1906】

3 - メチル - 4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタンアミン (0 . 27 g、0 . 7 mmol) および DIEA (0 . 18 mL、1 . 05 mmol) の DCM (5 mL) 中溶液に、塩化シクロプロパンスルホニル (0 . 098 g、0 . 7 mmol) を滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約 1 時間攪拌した。更に DIEA (0 . 18 mL) および塩化シクロプロパンスルホニル (0 . 098 g) を加え、反応を約 3 時間続けた。溶媒を除去し、残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液と EtOAc (それぞれ 20 mL) との間で分配した。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5 分間 100 % DCM、次いで次に 30 分かけて DCM 中 6 % MeOH に) により精製して、N - (3 - メチル - 4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0 . 18 g、収率 52 %) を灰白色固体として得た。LC / MS (表 1、方法 a) R_t = 2 . 45 分 ; MS m / z 490 (M + H)⁺。

20

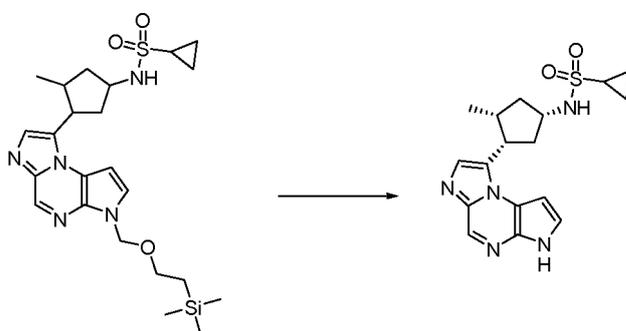
【1907】

ステップ S : N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

【1908】

30

【化596】



40

【1909】

3 - メチル - 4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0 . 18 g、0 . 368 mmol) の DCM (2 . 5 mL) 中溶液に、TFA (0 . 9 mL) を加えた。得られた混合物を周囲温度で約 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を高真空下に乾燥した。残渣を 1 , 4 - ジオキサン (3 mL) および 28 % 水酸化アンモニウム水溶液 (2 . 5 mL) に溶解した。混合物を約 60 °C で約 2 時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を一般的手順 AA (表 2、方法 32、R_t = 20 . 9 分、旋光度 = 負) を用いることにより精製して、N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イ

50

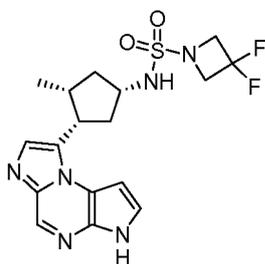
ル) - 4 - メチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド (0.088 g、収率 66%) を白色固体として得た。LC/MS (表 1、方法 a) $R_t = 1.52$ 分; MS m/z 360 (M+H)⁺。

【1910】

実施例番号 25: N - ((1S, 3S, 4R) - 3 - (3H - イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンチル) - 3,3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - スルホンアミド

【1911】

【化597】



10

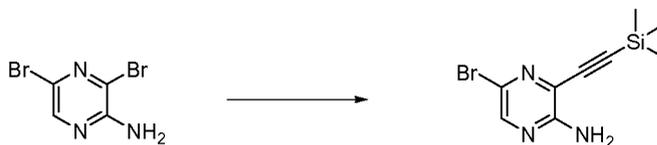
【1912】

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

20

【1913】

【化598】



【1914】

3,5 - ジブロモピラジン - 2 - アミン (125 g、494 mmol)、TEA (207.0 mL、1483 mmol) およびヨウ化銅 (I) (0.941 g、4.94 mmol) の THF (1255 mL) 中溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂ (3.47 g、4.94 mmol) を加えた。反応混合物を約 -5 - 0 に冷却し、(トリメチルシリル)アセチレン (65.0 mL、470 mmol) の THF (157 mL) 中溶液を約 15 分かけて滴下添加した。反応混合物を約 -5 - 0 で約 1.5 時間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまで THF で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色 - オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル (b.p. 30 - 60、400 mL) で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル (b.p. 30 - 60; 2 x 60 mL) で洗浄し、乾燥して、5 - ブロモ - 3 - ((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン - 2 - アミン (124 g、93%、純度 93%) を茶褐色固体として得た: LC/MS (表 1、方法 b) $R_t = 2.51$ 分; MS m/z: 270、272 (M+H)⁺。

30

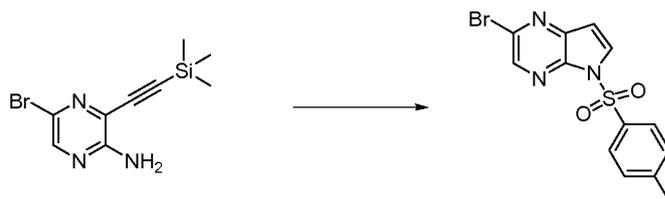
40

【1915】

ステップ B: 2 - ブロモ - 5 - トシル - 5H - ピロロ[2,3-b]ピラジン

【1916】

【化599】



【1917】

5 - プロモ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - アミン (3 . 0 0 g、11 . 1 m m o l) の DMF (6 0 m L) 中溶液に、NaH (鉱油中 6 0 % 分散液、0 . 5 7 7 g、1 4 . 4 m m o l) を約 0 で 3 回に分けて加えた。約 1 5 分後、p - トルエンスルホニルクロリド (2 . 7 5 g、1 4 . 4 m m o l) を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約 1 6 時間後、反応混合物を氷冷水 (1 2 0 m L) 上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体を DCM (1 5 m L) に溶解し、DCM で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - プロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (2 . 1 6 g、5 2 %) を得た：LC / MS (表 1、方法 c) $R_t = 1 . 5 8$ 分；MS m / z : 3 5 2、3 5 4 (M + H) ⁺。

10

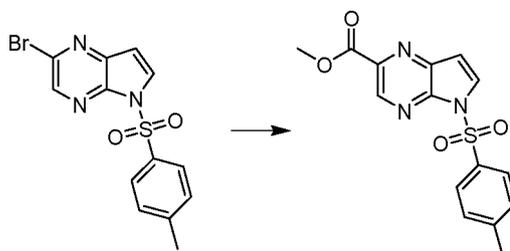
【1918】

ステップ C : メチル 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボキシレート

20

【1919】

【化600】



【1920】

CO を 5 L 丸底フラスコ内で約 2 分間、2 - プロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (5 0 . 0 g、1 4 2 m m o l) の DMF (2 . 5 0 L) 中オレンジ色溶液中に吹き込んだ。ビス (トリフェニルホスフィン) - パラジウム (II) 2 塩化物 (9 . 9 6 g、1 4 . 2 m m o l)、TEA (5 9 m L、4 2 3 m m o l) および MeOH (1 7 3 . 0 m L、4 2 5 9 m m o l) を加え、フラスコに CO の風船を装着した。混合物を CO (1 気圧) の雰囲気下約 9 5 で加熱した。終夜攪拌後、反応混合物を周囲温度に終夜冷却し、氷水 (3 . 2 L) 中に注ぎ入れた。混合物を約 1 0 分間攪拌し、沈殿物を濾取し、水で洗浄し、1 時間乾燥した。粗製物を DCM に溶解し、残った水から分離し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、シリカゲルを加え、減圧下に濃縮して、クロマトグラフィー用に調製した。粗製物を DCM 中 0 - 5 % MeOH で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、賦形剤として 5 m o l % DCM を含むメチル 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボキシレート (4 0 . 7 g、8 6 %、純度 9 3 %) を得た：LC / MS (表 1、方法 a) $R_t = 2 . 3 5$ 分；MS m / z 3 3 2 (M + H) ⁺。

30

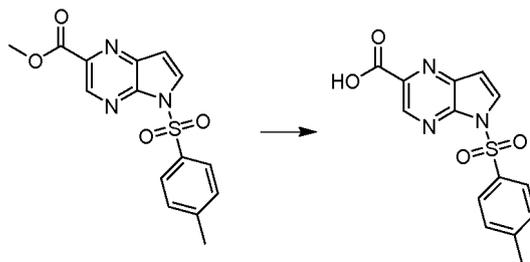
40

【1921】

ステップ D : 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボン酸

【1922】

【化601】



【1923】

10

HCl (6 N水溶液、714 mL) を、2 L 丸底フラスコ内でメチル5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボキシレート (17 . 8 g、53 . 6 mmol) の 1 , 4 - ジオキサン (715 mL) 中黄色溶液に加え、混合物を約 60 で約 16 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した。有機溶媒を減圧下に除去し、沈殿物を集め、水で洗浄し、乾燥して、5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボン酸 (14 . 4 g、85 %) を黄色固体として得た：LC / MS (表 1、方法 a) $R_t = 1.63$ 分；MS m / z 316 (M - H)⁻。

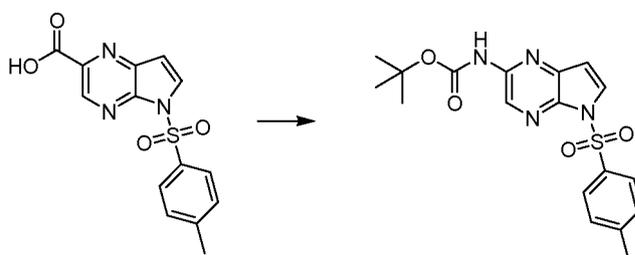
【1924】

20

ステップ E : tert - ブチル 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イルカルバメート

【1925】

【化602】



【1926】

30

500 mL 丸底フラスコ中、t - BuOH (200 mL) 中の 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - カルボン酸 (14 . 4 g、45 . 3 mmol)、DPPA (9 . 78 mL、45 . 3 mmol) および TEA (13 . 9 mL、100 mmol) を加えてオレンジ色懸濁液を得た。混合物を約 70 で約 16 時間加熱し、周囲温度に冷却し、不溶物を濾過した。溶媒を減圧下に除去し、粗製物を 30 分かけてヘプタン中 25 - 60 % EtOAc で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イルカルバメート (9 . 75 g、54 %) を灰白色固体として得た：LC / MS (表 1、方法 a) $R_t = 2.79$ 分；MS m / z 389 (M + H)⁺。

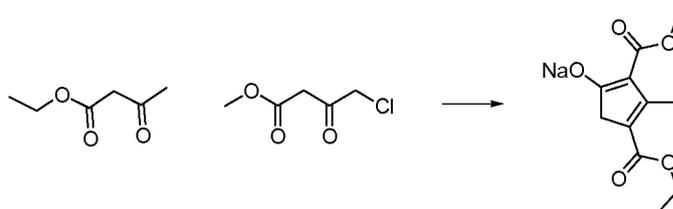
【1927】

40

ステップ F : ナトリウム 4 - (エトキシカルボニル) - 2 - (メトキシカルボニル) - 3 - メチルシクロペンタ - 1 , 3 - ジエノレート

【1928】

【化603】



50

【1929】

12 L 丸底フラスコ中、NaH（鉱油中60%分散液、159 g、3985 mmol）を撹拌した無水THF（4004 mL）に少しずつ加えて、灰色懸濁液を得た。混合物を氷/塩浴中で約5 に冷却した後、無水THF（200 mL）中のアセト酢酸エチル（506 mL、3985 mmol、Alfa Aesar）を添加漏斗により約1時間かけて滴下添加し、その間温度は約18 に徐々に上がった。添加完了後、反応物を周囲温度で約1時間撹拌し、次いでメチル4-クロロアセトアセテート（230 mL、1993 mmol、Oakwood）の無水THF（200 mL）中溶液を添加漏斗により約1時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約2時間撹拌し、次いで約50 で約16時間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。オレンジ色固体を約5 に冷却し、氷/水混合物（2 L）を加えた。懸濁液を回転蒸発器上で真空にせず約30分間回転させることにより混合した。固体を濾取し、氷-冷水（750 mL）で洗浄した。ほとんどの溶媒（約90%）を除去した時点で直ぐに、湿った固体をMeCN（750 mL）で摩砕し、約30分間撹拌し、次いで固体を濾取し、Et2O（2×500 mL）で洗浄した。固体を空气中で約16時間、次いで真空中約55 で乾燥して、ナトリウム4-（エトキシカルボニル）-2-（メトキシカルボニル）-3-メチルシクロペンタ-1,3-ジエノレート（485 g、98%）を得た：¹H NMR（DMSO-d₆） 3.95（q, J = 7.1 Hz、2H）、3.48（s, 3H）、2.69（q, J = 2.0 Hz、2H）、2.47（t, J = 2.1 Hz、3H）、1.15（t, J = 7.1 Hz、3H）。

10

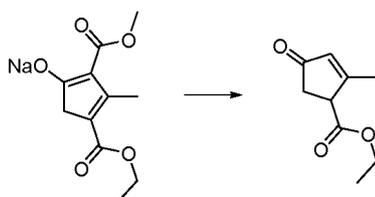
20

【1930】

ステップG：エチル2-メチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボキシレート

【1931】

【化604】



30

【1932】

5 L 丸底フラスコ中、トルエン（1200 mL）および水（1200 mL）中のナトリウム4-（エトキシカルボニル）-2-（メトキシカルボニル）-3-メチルシクロペンタ-1,3-ジエノレート（485 g、1954 mmol）、KCl（204 g、2736 mmol、JTBaker）およびAcOH（392 mL、6839 mmol、JTBaker）を約6時間加熱還流した。反応混合物を周囲温度に約16時間冷却した。次いで反応混合物を12 L フラスコに注ぎ入れ、水（3 L）で希釈した。固体のNaHCO₃（450 g、5.3 mol）を撹拌しながら約1時間かけて注意深く少しずつ加えた。更に約30分間撹拌した後、塩基性の水相を分離し、更にEt2O（4×400 mL）で抽出した。合わせた有機層を水（4×500 mL）およびブライン（500 mL）で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して黄色油を得、これを真空蒸留（92-94、約0.4 mmHg）により精製して、エチル2-メチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボキシレート（229 g、69%）を黄色油として得た：¹H NMR（CDCl₃） 6.04-6.01（m, 1H）、4.26-4.17（m, 2H）、3.67（m, 1H）、2.72（m, 1H）、2.62（m, 1H）、2.16（s, 3H）、1.32-1.27（t, J = 7.1 Hz、3H）。

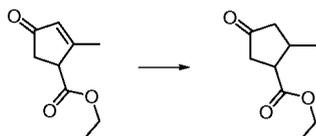
40

【1933】

ステップH：エチル2-メチル-4-オキソシクロペンタンカルボキシレート

【1934】

【化605】



【1935】

1 L 丸底フラスコでジャケット付フラスコ中、トルエン (250 mL) 中の塩化銅 (I) (0.736 g、7.43 mmol)、(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル (4.63 g、7.43 mmol) およびナトリウム tert-ブトキシド (0.714 g、7.43 mmol) を加えて黄色溶液を得た。混合物を周囲温度で約15分間撹拌した。その後溶液は茶褐色になった。溶液を約5℃に冷却し、ポリメチルヒドロシロキサン (14.86 mL、223 mmol) を加え、溶液を約5℃で約40分間撹拌した。溶液を約-15℃に冷却し、エチル2-メチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボキシレート (25.00 g、149 mmol) および tert-ブチルアルコール (61.7 mL、654 mmol) のトルエン (250 mL) 中溶液を一度に加えた。反応物を-15℃で144時間撹拌した。1:1エタノール/トルエン (350 mL) およびセライト (登録商標) 545 (25 g) を加えることにより反応混合物をクエンチした。混合物を撹拌し、周囲温度に加温した。反応混合物を真空中で濃縮し、ヘプタンでチェイスした。ヘプタン (350 mL) を残渣に加え、固体を濾別した。濾液を真空中で濃縮し、粗生成物を7カラム容量かけてヘプタン中10から50% EtOAc の勾配を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル2-メチル-4-オキソシクロペンタンカルボキシレート (ジアステレオマーのスケールミック混合物)、大部分は (1S, 2R)-エチル2-メチル-4-オキソシクロペンタンカルボキシレート (11.2 g、収率42%) を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 4.19 (qd, J = 7.1, 0.6, 2H)、3.17 (ddd, J = 8.1, 6.8, 5.6, 1H)、2.76 - 2.56 (m, 2H)、2.67 - 2.46 (m, 2H)、2.43 - 2.29 (m, 2H)、2.16 (ddd, J = 18.3, 7.8, 1.7, 1H)、1.29 (t, J = 7.2, 3H)、1.06 (d, J = 7.0, 3H)。

10

20

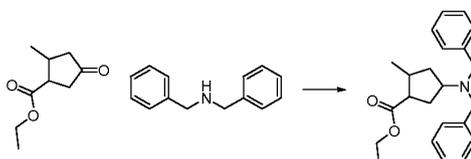
30

【1936】

ステップ I : エチル4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンタンカルボキシレート

【1937】

【化606】



40

【1938】

丸底フラスコに、エチル2-メチル-4-オキソシクロペンタンカルボキシレート (10.0 g、58.8 mmol) および DCE (180 mL) を仕込んだ。溶液を約0℃に冷却し、AcOH (5.7 mL、100 mmol) およびジベンジルアミン (11.3 mL、58.8 mmol) を滴下添加すると、濃厚懸濁液が形成した。反応混合物を約10℃に加温し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (21.2 g、100 mmol) を少しずつ加えた。反応混合物を周囲温度で約20時間撹拌し、次いで撹拌した飽和 NaHCO₃ 水溶液 (300 mL) 中にゆっくり注ぎ入れ、約20分間撹拌した。層を分離し、水相を DCM (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2 x 100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。粗製の黄色油をヘプタン中0-30% EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し

50

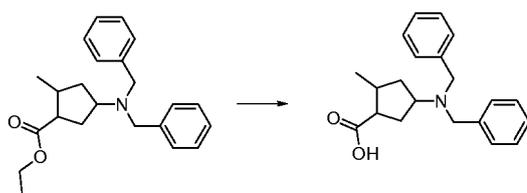
て、エチル 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボキシレート (ジアステレオマーのスケールミック混合物)、大部分は (1S, 2R, 4S) エチル 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボキシレート (15.5 g、75%) を無色油として得た: $^1\text{H NMR}$ (ピリジン- d_5) 7.53 (dd, $J = 0.9$, 7.9 Hz, 4H)、7.43 - 7.35 (m, 4H)、7.33 - 7.25 (m, 2H)、4.22 - 4.06 (m, 2H)、3.79 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H)、3.70 (d, $J = 14.2$ Hz, 2H)、3.34 - 3.22 (m, 1H)、2.76 (dd, $J = 7.9$, 16.6 Hz, 1H)、2.25 - 2.13 (m, 1H)、2.09 - 1.94 (m, 2H)、1.88 - 1.79 (m, 1H)、1.52 (dd, $J = 10.5$, 22.5 Hz, 1H)、1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)、0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

【1939】

ステップ J: 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボン酸

【1940】

【化607】



【1941】

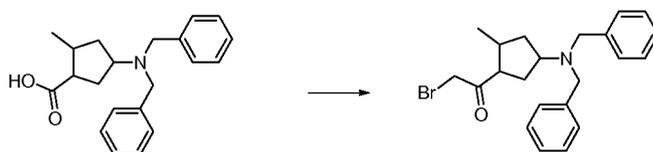
エチル 4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボキシレート (3.65 g、10.38 mmol) を、HCl (6N 水溶液、20 mL) と 1,4 - ジオキサン (50 mL) との混合物に溶解し、得られた混合物を約 60 °C で約 72 時間加熱した。有機溶媒を減圧下に除去した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (40 mL) を加えることにより水相を中和し、EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮して、4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボン酸 (3.3 g、98%) を白色非晶性固体として得た: LC/MS (表 1、方法 a) $R_t = 1.66$ 分; MS m/z 324 (M + H)⁺。

【1942】

ステップ K: 2 - ブロモ - 1 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) エタノン

【1943】

【化608】



【1944】

塩化オキサリル (4.37 mL、49.9 mmol) を、4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンタンカルボン酸 (7.34 g、22.7 mmol) の DCM (100 mL) 中溶液にゆっくり加え (注意: 温和なガス発生)、続いて DMF (0.26 mL、3.41 mmol) を滴下添加した。混合物を周囲温度で約 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去してベージュ色非晶性固体を得、これを THF および MeCN (1:1、100 mL) に溶解した。得られた溶液を、トリメチルシリルジアゾメタン (Et₂O 中 2 M、39.7 mL、79 mmol) の THF および MeCN (1:1、100 mL) 中溶液に約 0 °C で加えた。得られた混合物を約 0 °C で約 3 時間攪拌し、次いで HBr (48% 水溶液、25 mL、221 mmol) を滴下添加することによりクエンチした。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (300 mL) を滴下添加することにより、得られた混合物を中和し、層

10

20

30

40

50

を分離した。有機層を無水 $MgSO_4$ で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中 5% から 45% の EtOAc で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2-ブロモ-1-(4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンチル)エタノン(6.3g、69%)を黄色油として得た：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 2.90$ 分；MSm/z 400、402(M+H)⁺。

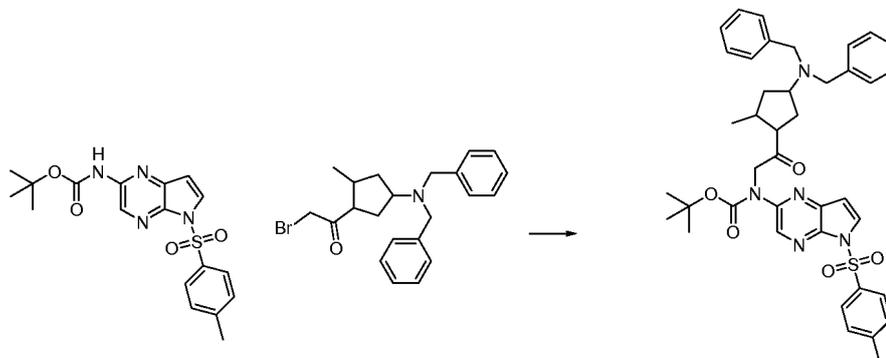
【1945】

ステップL：tert-ブチル2-(4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンチル)-2-オキソエチル(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)カルバメート

【1946】

10

【化609】



20

【1947】

tert-ブチル5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルカルバメート(0.59g、1.519mmol、実施例番号3ステップE)のDMF(5mL)中溶液を、NaH(鉱油中60%分散液、0.058g、1.45mmol)のDMF(5mL)中懸濁液に約0℃で滴下添加した。得られた混合物を約0℃で約30分間攪拌し、次いで2-ブロモ-1-(4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンチル)エタノン(0.73g、1.8mmol)のDMF(10mL)中溶液に約0℃で滴下添加した。得られた混合物を約0℃で約1時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。残渣を飽和NaHCO₃水溶液とEtOAc(それぞれ100mL)との間で分配した。有機相を分離し、無水MgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、tert-ブチル2-(4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンチル)-2-オキソエチル(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)カルバメート(1.04g、97%)を黄色非晶性固体として得た：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 3.30$ 分；MSm/z 708(M+H)⁺。

30

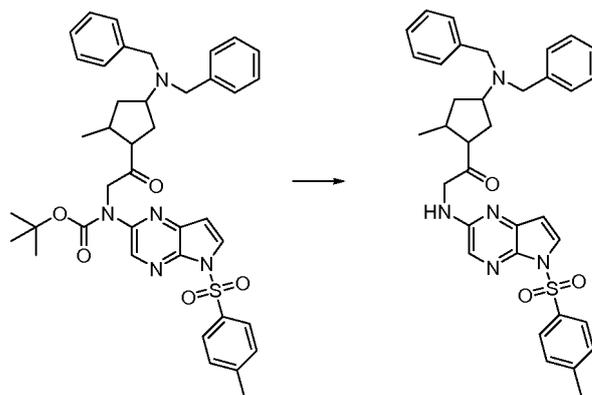
【1948】

ステップM：1-(4-(ジベンジルアミノ)-2-メチルシクロペンチル)-2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルアミノ)エタノン

【1949】

40

【化610】



10

【1950】

tert-ブチル 2 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - オキソエチル (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) カルバメート (6 . 19 g、8 . 75 mmol) を HCl (1 , 4 - ジオキサン中 4 N、25 mL) に溶解した。反応混合物を周囲温度で約 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和 NaHCO₃ 水溶液と EtOAc (それぞれ 100 mL) との間で分配した。有機相をブライン (80 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮して、1 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イルアミノ) エタノン (5 . 2 g、98%) を茶褐色非晶性固体として得た：LC / MS (表 1、方法 a) R_t = 3 . 00 分；MS m / z 608 (M + H)⁺。

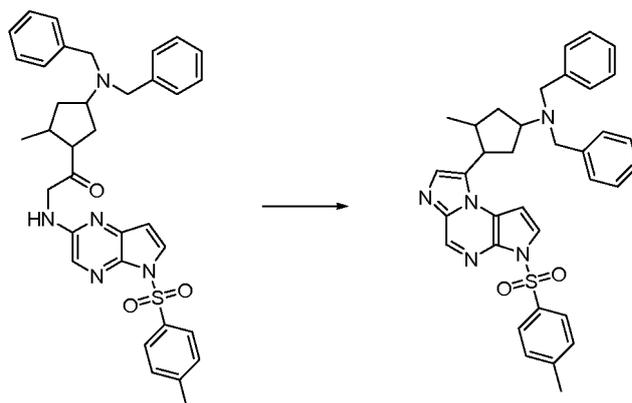
20

【1951】

ステップ N : N , N - ジベンジル - 3 - メチル - 4 - (3 - トシル - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタンアミン

【1952】

【化611】



30

【1953】

1 - (4 - (ジベンジルアミノ) - 2 - メチルシクロペンチル) - 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イルアミノ) エタノン (5 . 32 g、8 . 75 mmol) とローソン試薬 (1 . 88 g、4 . 64 mmol) との混合物を約 60 °C で約 2 時間加熱した。更にローソン試薬 (1 . 88 g、4 . 64 mmol) を加えた。反応混合物を約 60 °C で約 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を DCM 中 0 - 8% MeOH の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N , N - ジベンジル - 3 - メチル - 4 - (3 - トシル - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタンアミン (4 . 47 g、87%) を茶褐色非晶性固体として得た：LC / MS (表 1、方法 a) R_t = 2 . 99 分；MS m / z 590 (M + H)⁺。

40

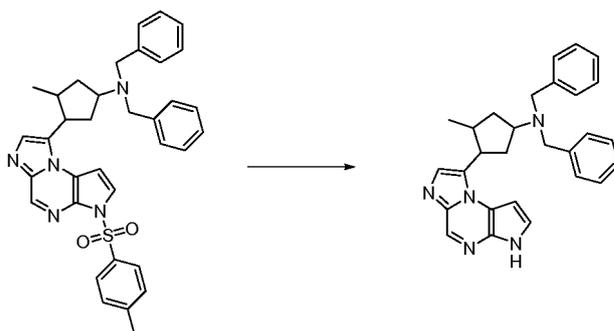
50

【1954】

ステップO: N, N - ジベンジル - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンタンアミン

【1955】

【化612】



10

【1956】

N, N - ジベンジル - 3 - メチル - 4 - (3 - トシル - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタン - アミン (4 . 4 7 g 、 7 . 5 8 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (4 0 m L) に溶解した。NaOH (2 N 水溶液、4 mL) を加え、反応混合物を約 90 ° で約 8 0 分間加熱した。有機溶媒を減圧下に除去し、残渣を飽和 NH₄Cl 水溶液 (7 0 m L) で処理し、DCM (2 × 6 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (7 0 m L) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣を DCM 中 0 - 8 % MeOH の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N, N - ジベンジル - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンタン - アミン (1 . 8 4 g 、 5 6 %) を黄色油として得た: LC / MS (表 1 、 方法 a) R_t = 2 . 3 1 分; MS m / z 4 3 6 (M + H)⁺。

20

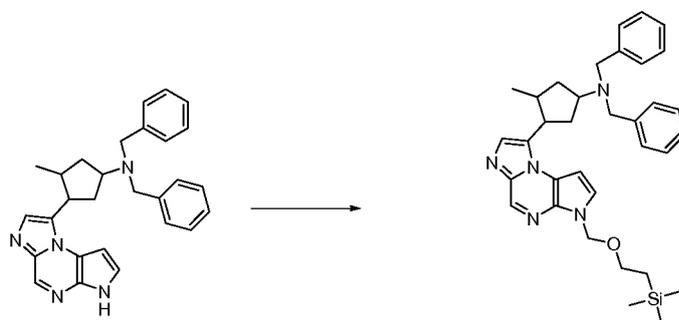
【1957】

ステップP: N, N - ジベンジル - 3 - メチル - 4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタンアミン

30

【1958】

【化613】



40

【1959】

水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 分散液、0 . 3 8 2 g 、 9 . 5 5 m m o l) の DMF (5 0 m L) 中懸濁液に、約 0 ° で N, N - ジベンジル - 3 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) - 4 - メチルシクロペンタンアミン (3 . 9 6 g 、 9 . 0 9 m m o l) の DMF (5 0 m L) 中溶液を滴下添加した。得られた溶液を周囲温度で約 1 0 分間撹拌した。SEMクロリド (1 . 7 7 4 m L 、 1 0 . 0 m m o l) を滴下添加し、溶液を約 1 時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を水と EtOAc (それぞれ 2 0 0 m L) との間で分配した。有機層をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を DCM 中 1 0 - 8 0 % EtO

50

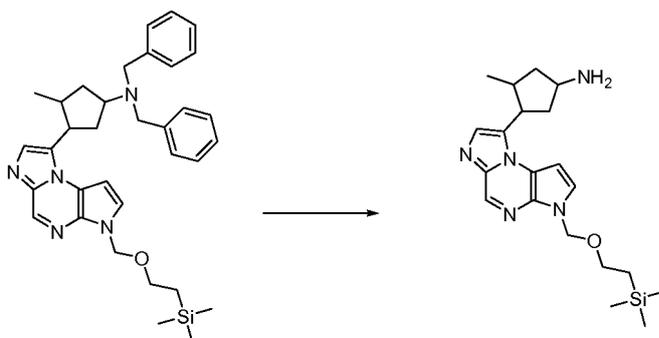
A cで溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、N, N - ジベンジル - 3 - メチル - 4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタンアミン (3 . 1 g、収率 6 0 %) を灰白色非晶性固体として得た。LC / MS (表 1、方法 a) $R_t = 3 . 3 2$ 分 ; MS m / z 5 6 6 (M + H) ⁺。

【 1 9 6 0 】

ステップ Q : 3 - メチル - 4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタンアミン

【 1 9 6 1 】

【 化 6 1 4 】



10

20

【 1 9 6 2 】

N, N - ジベンジル - 3 - メチル - 4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタンアミン (3 . 0 g、5 . 3 0 m m o l) のトリフルオロエタノール (2 0 0 m L) 中溶液に、2 0 % 加湿炭素担持水酸化パラジウム (0 . 6 g、4 . 2 7 m m o l) を加えた。混合物を水素 4 0 p s i 下約 5 0 で約 9 0 分間攪拌した。セライト (登録商標) のパッドを通して触媒を濾別し、濾液を減圧下に濃縮して、3 - メチル - 4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタンアミン (2 . 0 g、収率 9 8 %) を茶褐色非晶性固体として得た。LC / MS (表 1、方法 a) $R_t = 1 . 8 6$ 分 ; MS m / z 3 8 6 (M + H) ⁺。

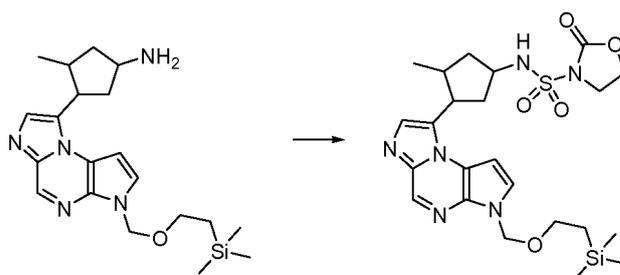
30

【 1 9 6 3 】

ステップ R : N - 3 - メチル - 4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンチル) - 2 - オキソオキサゾリジン - 3 - スルホンアミド

【 1 9 6 4 】

【 化 6 1 5 】



40

【 1 9 6 5 】

3 - メチル - 4 - (3 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロペンタンアミン (0 . 5 0 g、1 . 3 m m o l) および 2 - クロロエチルクロロスルホンニルカルバメート (0 . 2 8 8 g、1 . 2 9 7 m m o l、B i o r g . M e d . C h e m . L e t t、2 0

50

06年、16巻、3367-3370頁に詳述されている通りに調製した)のDCM(16mL)中溶液に、TEA(0.542mL、3.89mmol)を滴下添加した。混合物を周囲温度で約2時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を水とEtOAc(それぞれ30mL)との間で分配した。有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5分間0%DCM、次いで次に30分かけてDCM中6%MeOHに)により精製して、N-3-メチル-4-(3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-スルホンアミド(0.24g、収率35%)を灰白色固体として得た。LC/MS(表1、方法a)R_t=2.42分;MSm/z535(M+H)⁺。

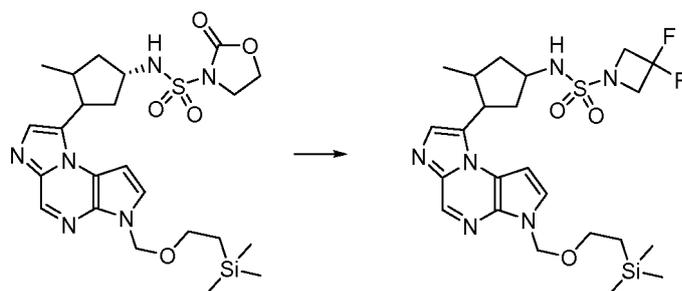
10

【1966】

ステップS: 3,3-ジフルオロ-N-3-メチル-4-(3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)アゼチジン-1-スルホンアミド

【1967】

【化616】



20

【1968】

3-メチル-4-(3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)-2-オキソオキサゾリジン-3-スルホンアミド(0.24g、0.449mmol)のMeCN(1.5mL)中溶液に、(3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩(0.07g、0.539mmol、Matirx Scientific)およびDIEA(0.196mL、1.122mmol)を加えた。混合物をマイクロ波中約120℃で約30分間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を塩化アンモニウムの飽和水溶液とEtOAc(それぞれ20mL)との間で分配した。有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、3,3-ジフルオロ-N-3-メチル-4-(3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)アゼチジン-1-スルホンアミド(0.2g、収率82%)を灰白色非晶性固体として得た。LC/MS(表1、方法a)R_t=2.61分;MSm/z541(M+H)⁺。

30

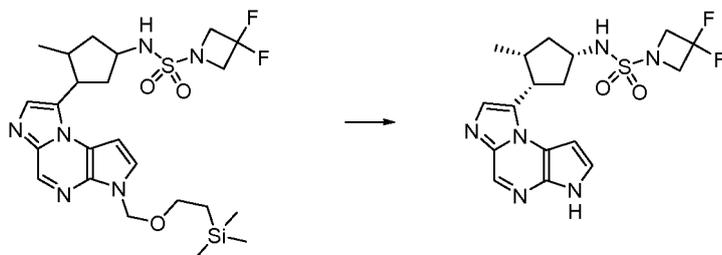
【1969】

ステップT: N-(1S,3S,4R)-3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンチル)-3,3-ジフルオロアゼチジン-1-スルホンアミド

40

【1970】

【化617】



【1971】

3,3-ジフルオロ-N-3-メチル-4-(3-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロペンチル)アゼチジン-1-スルホンアミド(0.20g、0.370mmol)のDCM(2.5mL)中溶液に、TFA(0.9mL)を加えた。得られた混合物を周囲温度で約2時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を高真空下で乾燥した。残渣を1,4-ジオキサン(3mL)および28%水酸化アンモニウム水溶液(2.5mL)に溶解し、混合物を約60℃で約2時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を一般的手順AA(表2、方法32、 $R_t = 15.3$ 分、旋光度=負)を用いることにより精製して、N-(1S,3S,4R)-3-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)-4-メチルシクロペンチル)-3,3-ジフルオロアゼチジン-1-スルホンアミド(0.077g、51%)を黄色固体として得た。LC/MS(表1、方法a) $R_t = 1.75$ 分; MS m/z 411(M+H)⁺。

10

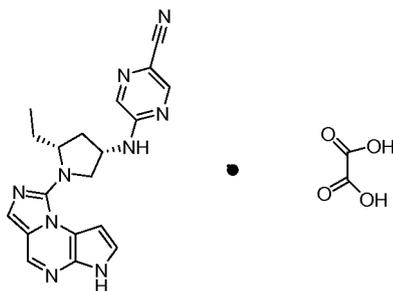
20

【1972】

実施例番号26* : 5-(3S,5R)-5-エチル-1-(6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-1-イル)ピロリジン-3-イルアミノ)ピラジン-2-カルボニトリルオキサレート

【1973】

【化618】



30

【1974】

炭素担持水酸化パラジウム(20mol%、0.082g、0.582mmol)のEtOH(5mL)中スラリー液に、1-(2R,4S)-4-アジド-2-エチルピロリジン-1-イル)-6H-イミダゾ[1,5-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン(0.115g、0.388mmol、(2R,4S)-tert-ブチル-4-アジド-2-エチルピロリジン-1-カルボキシレート(J. Med. Chem. 1988年、31巻、1598-1611頁に記載されている通りに合成した)からHClを用いてのE、実施例番号5、ステップCを用いてのJ、OO、NaOHを用いてのDを用いて調製した)のEtOH(2mL)中溶液を加えた。反応混合物を水素でパージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。約2時間後、反応混合物を濾過し、5-クロロピラジン-2-カルボニトリル(0.013g、0.019mmol、Ark Pharm)を加えた。反応混合物を約70℃で加熱した。約7時間後、反応混合物を周囲温度に冷却し、水(5mL)で希釈した。得られた沈殿物を濾取して、生成物を遊離塩基として得た。固体をEtOAc(5mL)に溶解し、シュウ酸2水和物(0.054g、0.43mmol)を加えた

40

50

。固体を穏やかに加温しながら簡潔に超音波処理した。周囲温度に冷却した後、固体を濾取し、真空中で乾燥して、5 - ((3 S , 5 R) - 5 - エチル - 1 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イルアミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリルオキシレート、(0 . 1 0 0 g、5 6 %) を黄褐色固体として得た：L C / M S (表 1、方法 a) $R_t = 1 . 8 0$ 分；M S m / z : 3 7 4 (M + H) ⁺。

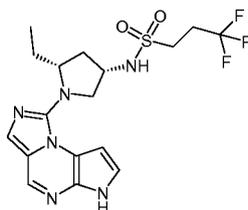
【 1 9 7 5 】

実施例番号 2 7 * : N - ((3 S , 5 R) - 5 - エチル - 1 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド

10

【 1 9 7 6 】

【 化 6 1 9 】



【 1 9 7 7 】

炭素担持水酸化パラジウム (2 0 m o l %、0 . 0 1 3 g、0 . 0 1 9 m m o l) の E t O H (5 m L) 中スラリー液に、1 - ((2 R , 4 S) - 4 - アジド - 2 - エチルピロリジン - 1 - イル) - 6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン (0 . 1 1 0 g、0 . 3 7 1 m m o l、(2 R , 4 S) - t e r t - ブチル - 4 - アジド - 2 - エチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (J . M e d . C h e m . 1 9 8 8 年、3 1 巻、1 5 9 8 - 1 6 1 1 頁に記載されている通りに合成した) から H C l を用いての E、実施例番号 5、ステップ C を用いての J、O O、N a O H を用いての D を用いて調製した) の E t O H (2 m L) 中溶液を加えた。反応混合物を水素でバージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。約 2 時間後、反応混合物を濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を D C M (5 m L) に溶解し、3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホニルクロリド (0 . 0 8 0 g、0 . 4 1 m m o l、M a t r i x) を加えた。約 1 5 時間後、更に 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホニルクロリド (8 0 m g、0 . 4 0 8 m m o l、M a t r i x) を加えた。約 2 日後、反応混合物を E t O A c (1 0 m L) とブライン (1 0 m L) との間で分配した。有機層を分離し、無水 N a ₂ S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を E t O A c で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、N - ((3 S , 5 R) - 5 - エチル - 1 - (6 H - イミダゾ [1 , 5 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド (0 . 0 2 5 g、1 6 %) を茶褐色固体として得た：L C / M S (表 1、方法 a) $R_t = 1 . 8 1$ 分；M S m / z : 4 3 1 (M + H) ⁺。

20

30

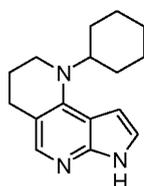
【 1 9 7 8 】

40

実施例番号 2 8 : 1 - シクロヘキシル - 2 , 3 , 4 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - h] [1 , 6] ナフチリジン

【 1 9 7 9 】

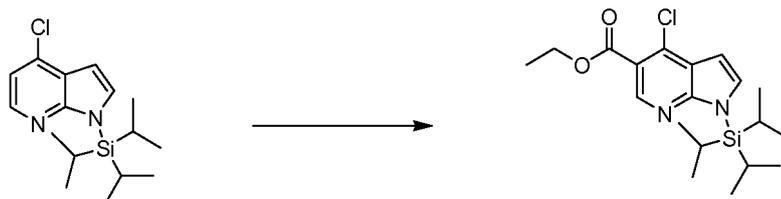
【 化 6 2 0 】



【 1 9 8 0 】

50

ステップA：エチル 4 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - カルボキシレート
 【1981】
 【化621】



10

【1982】

4 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン (3.03 g、9.81 mmol、Adesis) の THF (49 mL) 中溶液に、約 -78 で sec-Buli (シクロヘキサン中 1.4 M、15.4 mL、21.6 mmol) を滴下添加した。反応物を約 -78 で約 1 時間撹拌した後、クロロギ酸エチル (2.36 mL、24.5 mmol) を素早く加えた。反応混合物を周囲温度に加熱し、約 40 分間撹拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (25 mL) でクエンチした。EtOAc (50 mL) および水 (50 mL) を加え、層を分離した。水層を EtOAc (2 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (2 × 20 mL) で洗浄した。有機物を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固して、黄色油を得た。油をヘプタン中 0 - 10 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル 4 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - カルボキシレート (3.78 g、98%) を黄色油として得た：LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 3.98 分；MS m/z : 381 (M + H)⁺。

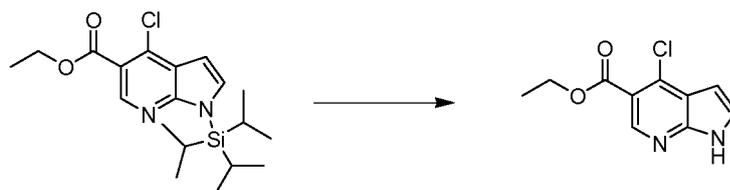
20

【1983】

ステップB：エチル 4 - クロロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - カルボキシレート

【1984】

【化622】



30

【1985】

エチル 4 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - カルボキシレート (4.30 g、11.3 mmol) の THF (57 mL) 中溶液に、約 0 で TBAF (THF 中 1.0 M、12.6 mL、12.6 mmol) を滴下添加し、反応混合物を約 0 で約 1 時間撹拌した。反応物を室温に加熱し、約 30 分間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた油を EtOAc とブライン (それぞれ 100 mL) との間で分配した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を DCM で摩砕し、濾過して、エチル 4 - クロロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - カルボキシレート (1.32 g、52%) を灰白色固体として得た：LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 2.07 分；MS m/z : 225 (M + H)⁺。

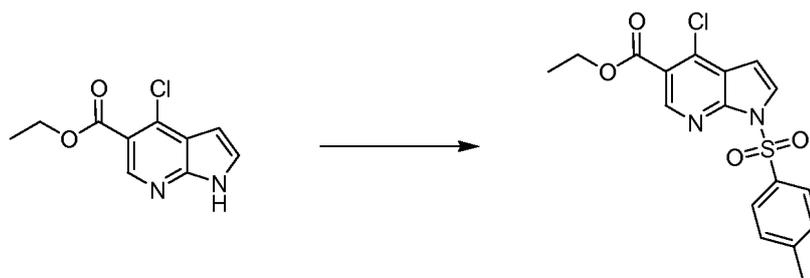
40

【1986】

ステップC：エチル 4 - クロロ - 1 - トシル - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 5 - カルボキシレート

【1987】

【化623】



【1988】

10

エチル4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(1.32g、5.88mmol)のDMF(39mL)中溶液に、約0で水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液、0.400g、10.00mmol)を加え、反応混合物をこの温度で約15分間撹拌した。4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド(2.24g、11.8mmol)のDMF(17mL)中溶液を滴下添加し、反応混合物を周囲温度に約2時間加温した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣をEtOAcと水(それぞれ25mL)との間で分配した。水層をEtOAc(2×25mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。固体をヘプタンで摩砕し、沈殿物を濾過して、エチル4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(2.28g、102%、純度90%)を白色固体として得た：LCMS(表1、方法c)R_t=1.64分；MSm/z：379(M+H)⁺。

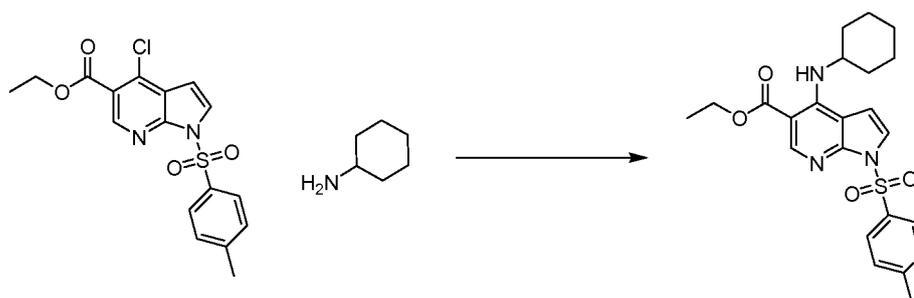
20

【1989】

ステップD：エチル4-(シクロヘキシルアミノ)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート

【1990】

【化624】



30

【1991】

エチル4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(2.28g、5.42mmol)のn-BuOH(21mL)中溶液に、シクロヘキサミン(1.24mL、10.8mmol)を加えた。得られた溶液を約110で約18時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水およびDCM(それぞれ50mL)で希釈した。層を分離し、有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮乾固した。残渣をヘプタンで摩砕し、沈殿物を濾過して、エチル4-(シクロヘキシルアミノ)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(1.74g、73%)を薄黄色固体として得た：LC/MS(表1、方法b)R_t=3.18分；MSm/z：442(M+H)⁺。

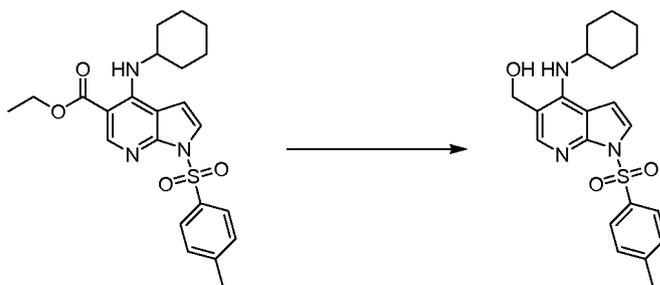
40

【1992】

ステップE：(4-(シクロヘキシルアミノ)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール

【1993】

【化625】



【1994】

10

エチル4-(シクロヘキシルアミノ)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボキシレート(1.71g、3.88mmol)のトルエン(43.1mL)中溶液に、約-78でDIBAL-H(ヘキサン中1M、6.60mL、6.60mmol)を滴下添加した。反応物を約-78で約1時間攪拌し、反応混合物を周囲温度に加熱し、約1時間攪拌した。反応物を飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液(15mL)でクエンチし、混合物を約1時間攪拌した。EtOAc(25mL)を加え、層を分離した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、シリカゲルのパッドを通して濾過し、EtOAc(20mL)で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣をDCM中0-50%EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(4-(シクロヘキシルアミノ)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール(1.24g、80%)を灰白色固体として得た：LC/MS(表1、方法b)R_t=2.51分；MSm/z：400(M+H)⁺。

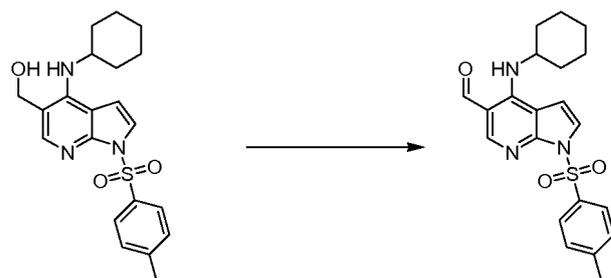
20

【1995】

ステップF：4-(シクロヘキシルアミノ)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド

【1996】

【化626】



30

【1997】

(4-(シクロヘキシルアミノ)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メタノール(1.12g、2.80mmol)および二酸化マンガン(5.48g、63.1mmol)のクロロホルム(70mL)中混合物を周囲温度で約18時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム(100mL)で希釈し、反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、クロロホルム(50mL)で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、4-(シクロヘキシルアミノ)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド(0.975g、87%)を灰白色固体として得た：LC/MS(表1、方法c)R_t=1.70分；MSm/z：398(M+H)⁺。

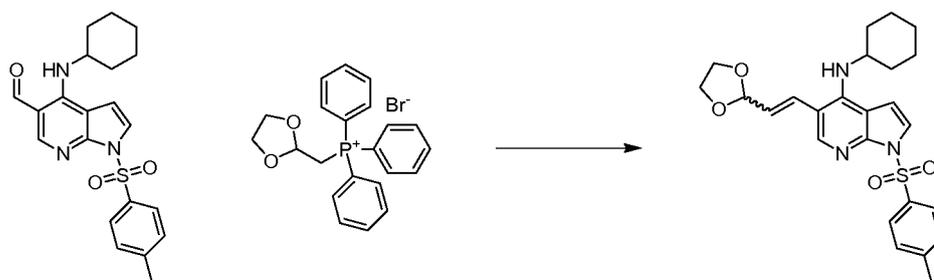
40

【1998】

ステップG：(E/Z)-5-(2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ビニル)-N-シクロヘキシル-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン

【1999】

【化627】



【2000】

10

オープン乾燥したフラスコに、窒素下（（1,3-ジオキサラン-2-イル）メチル）トリフェニルホスホニウム臭化物（2.23 g、5.19 mmol）およびTHF（14 mL）を仕込んだ。フラスコを氷浴中で約0℃に冷却し、カリウムtert-ブトキシド（0.591 g、5.00 mmol）を加えた。混合物を約0℃で約30分間攪拌し、4-（シクロヘキシルアミノ）-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド（0.750 g、1.89 mmol）のTHF（4 mL）中溶液を約10分かけて滴下添加した。反応物を周囲温度に加温し、約16時間攪拌した。水（10 mL）を加え、反応混合物をEt₂O（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製の油をDCM中0-50% EtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、5-（2-（1,3-ジオキサラン-2-イル）ビニル）-N-シクロヘキシル-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン（0.590 g、67%）をEおよびZ異性体の混合物として得た：LC/MS（表1、方法c）R_t = 1.69分、1.73分；MSm/z：468（M+H）⁺、468（M+H）⁺。

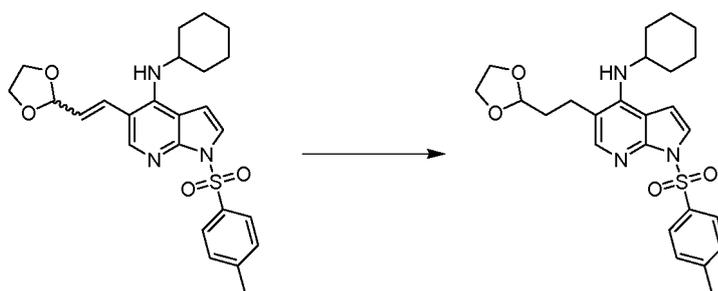
20

【2001】

ステップH：5-（2-（1,3-ジオキサラン-2-イル）エチル）-N-シクロヘキシル-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン

【2002】

【化628】



30

【2003】

（E/Z）-5-（2-（1,3-ジオキサラン-2-イル）ビニル）-N-シクロヘキシル-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン（0.512 g、1.10 mmol）のEtOAc（19 mL）中溶液に、炭素担持パラジウム（10 mol%、0.092 g、0.086 mmol）を加えた。反応混合物を水素でパージし、風船を用いて水素雰囲気下に約1.5時間置いた。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、EtOAc（10 mL）で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮して、5-（2-（1,3-ジオキサラン-2-イル）エチル）-N-シクロヘキシル-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン（0.499 g、97%）を灰白色発泡体として得た：LC/MS（表1、方法b）R_t = 2.84分；MSm/z：470（M+H）⁺。

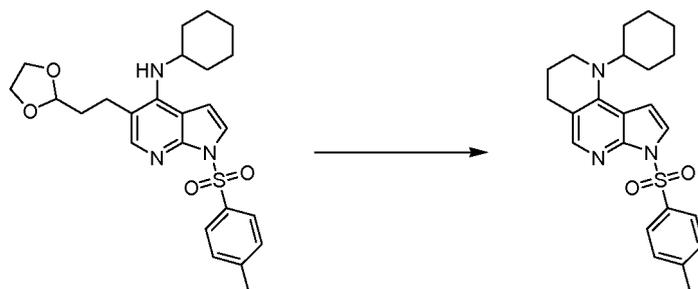
40

【2004】

ステップI：1-シクロヘキシル-7-トシル-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H

50

- ピロロ[2,3-h]-[1,6]ナフチリジン
【2005】
【化629】



10

【2006】

5-(2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)エチル)-N-シクロヘキシル-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミン(0.209g、0.445mmol)のEtOH(2mL)中溶液に、HCl水溶液(12N、0.186mL、2.23mmol)を滴下添加した。混合物を約40℃で約2時間加熱し、次いで氷浴中で約0℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(0.118g、3.12mmol)を少しずつ加え、混合物を周囲温度に加温した。約2時間後、溶媒を減圧下に除去し、残渣をEtOAcと飽和NaHCO₃水溶液(それぞれ10mL)との間で分配した。水相をEtOAc(2×5mL)で抽出し、合わせた有機物を水およびブライン(それぞれ5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中0-50%EtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1-シクロヘキシル-7-トシル-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2,3-h]-[1,6]ナフチリジン(0.138g、75%)を白色固体として得た：LC/MS(表1、方法b)R_t=3.01分；MSm/z：410(M+H)⁺。

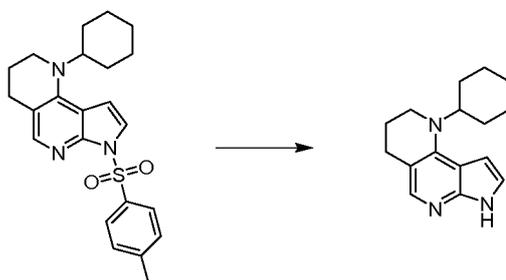
20

【2007】

ステップJ：1-シクロヘキシル-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2,3-h]-[1,6]ナフチリジン

【2008】

【化630】



30

【2009】

1-シクロヘキシル-7-トシル-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2,3-h]-[1,6]ナフチリジン(0.132g、0.323mmol)の1,4-ジオキサン(2.2mL)中溶液に、NaOH水溶液(2N、0.32mL、0.65mmol)を加えた。反応物を約80℃で約96時間加熱した。NaOH水溶液(5N、0.129mL、0.646mmol)を加え、反応を約80℃で約18時間続けた。NaOH水溶液(5N、0.065mL、0.323mmol)を加え、反応混合物を約100℃で約4時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、EtOAcおよび水(それぞれ5mL)を加え、層を分離した。水層をEtOAc(2×5mL)で抽出し、合わせた有機物を水およびブライン(それぞれ5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をDCM中0-100%(95/4.5/0.5)DCM/MeOH/DEAの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1-シク

40

50

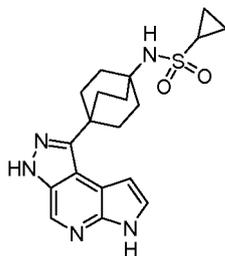
口ヘキシル - 2, 3, 4, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピロロ[2, 3 - h][1, 6]ナフチリジン (0.052 g、64%) を黄褐色固体として得た：LC/MS (表1、方法 b) $R_t = 1.88$ 分；MS $m/z : 256 (M+H)^+$ 。

【2010】

実施例番号 29：N - (4 - (3, 6 - ジヒドロピラゾロ[4, 3 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - イル) ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) シクロプロパンスルホンアミド

【2011】

【化631】



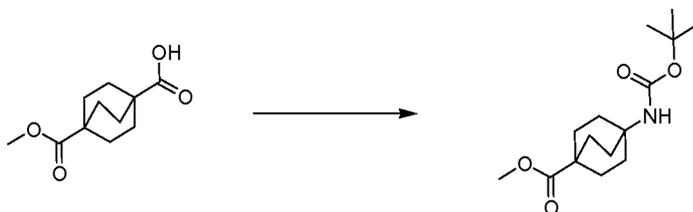
10

【2012】

ステップ A：メチル 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - カルボキシレート

【2013】

【化632】



20

【2014】

4 - (メトキシカルボニル) ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - カルボン酸 (7.25 g、34.2 mmol、Prime Organics) のトルエン (150 mL) 中溶液に、DPPA (7.37 mL、34.2 mmol) および TEA (4.76 mL、34.2 mmol) を加え、反応混合物を周囲温度で約 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を約 110 °C で約 1 時間加熱し、tert - ブタノール (16.1 mL、171 mmol) を加え、反応物を約 110 °C で約 14 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機物を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物を DCM 中 0 - 10% MeOH の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - カルボキシレート (4.18 g、43%) を白色固体として得た：¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 4.32 (s, 1H)、3.63 (s, 3H)、1.95 - 1.76 (m, 12H)、1.42 (s, 9H)。

30

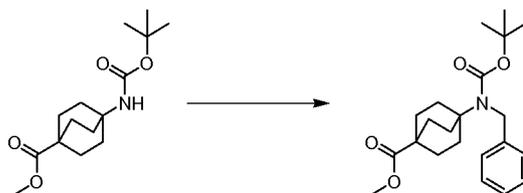
40

【2015】

ステップ B：メチル 4 - (ベンジル (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - カルボキシレート

【2016】

【化633】



【2017】

メチル4-(tert-ブチルカルボニルアミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(2.50g、8.82mmol)のDMF(42mL)中溶液に、約0℃で水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液、0.706g、17.6mmol)を加えた。反応混合物を約0℃で約30分間攪拌し、TBAI(0.652g、1.76mmol)およびベンジルブロミド(2.10mL、17.7mmol)を加えた。反応物を周囲温度に加温し、約5時間攪拌を続けた。溶媒を減圧下に除去し、残渣をDCM(50mL)および水(30mL)に溶解した。層を分離し、有機相をブライン(30mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた油をヘプタン中0-30%EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル4-(ベンジル(tert-ブチルカルボニル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(2.71g、82%)を透明無色油として得た：LC/MS(表1、方法b)R_t=3.09分；MSm/z：374(M+H)⁺。

10

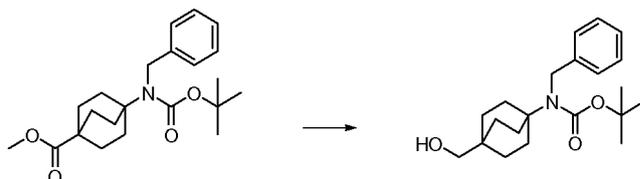
20

【2018】

ステップC：tert-ブチルベンジル(4-(ヒドロキシメチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバメート

【2019】

【化634】



30

【2020】

メチル4-(ベンジル(tert-ブチルカルボニル)アミノ)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシレート(2.70g、7.23mmol)のTHF(24mL)中溶液に、約0℃で水素化ホウ素リチウム(0.350g、14.46mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度に加温し、約16時間攪拌した。反応物を約0℃に冷却し、水(15mL)を注意深く加えた。反応混合物を周囲温度に加温し、EtOAc(20mL)で希釈した。層を分離し、有機層をブライン(2×20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、tert-ブチルベンジル(4-(ヒドロキシメチル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバメート(2.31g、92%)を灰白色粘稠性発泡体として得た：LC/MS(表1、方法b)R_t=2.67分；MSm/z：346(M+H)⁺。

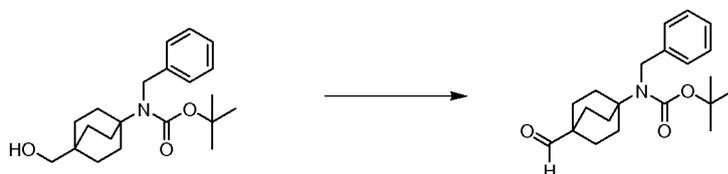
40

【2021】

ステップD：tert-ブチルベンジル(4-ホルミルビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバメート

【2022】

【化 6 3 5】



【 2 0 2 3 】

tert - ブチルベンジル (4 - (ヒドロキシメチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) カルバメート (2 . 3 0 g 、 6 . 6 6 m m o l) の D C M (1 7 m L) 中溶液に、デス - マーチンペルヨージナン (4 . 2 4 g 、 9 . 9 9 m m o l) を加えた。約 4 時間後、反応混合物を D C M (2 0 m L) で希釈し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 × 3 0 m L) 、ブライン (3 0 m L) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた油をヘプタン中 0 - 4 0 % E t O A c の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチルベンジル (4 - ホルミルビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) カルバメート (1 . 1 0 g 、 4 8 %) を透明無色油として得た：L C / M S (表 1 、 方法 b) R _t = 2 . 9 7 分；M S m / z : 3 4 4 (M + H) ⁺。

10

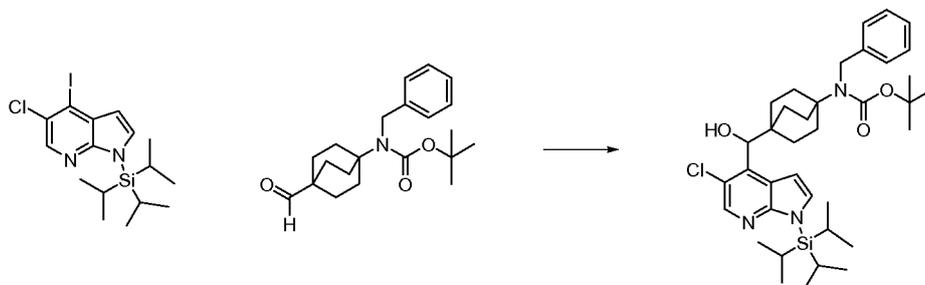
【 2 0 2 4 】

ステップ E : tert - ブチルベンジル (4 - ((5 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) (ヒドロキシ) メチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) カルバメート

20

【 2 0 2 5 】

【化 6 3 6】



30

【 2 0 2 6 】

5 - クロロ - 4 - ヨード - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (1 . 3 3 g 、 3 . 0 6 m m o l 、 A d e s i s) の T H F (2 5 m L) 中溶液に、内温が約 - 7 0 を越えない程度の速度で、約 - 7 8 で n - B u L i (ヘキサン中 1 . 6 M 溶液、2 . 0 0 m L 、 3 . 2 0 m m o l) を加えた。反応混合物を約 4 5 分間攪拌し、tert - ブチルベンジル (4 - ホルミルビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) カルバメート (1 . 0 5 g 、 3 . 0 6 m m o l) の T H F (6 m L) 中溶液を滴下添加した。反応混合物を約 - 7 8 で約 1 時間攪拌し、周囲温度にゆっくり加温し、約 1 時間攪拌した。飽和 N H ₄ C l 水溶液および E t O A c (それぞれ 1 0 m L) を加え、層を分離した。水相を E t O A c (2 × 1 0 m L) で抽出し、合わせた有機物をブライン (1 0 m L) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残った油をヘプタン中 0 - 4 0 % E t O A c の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチルベンジル (4 - ((5 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) (ヒドロキシ) メチル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - イル) カルバメート (1 . 2 7 g 、 6 4 %) を透明無色油として得た：L C / M S (表 1 、 方法 o) R _t = 3 . 7 8 分；M S m / z : 6 5 2 (M + H) ⁺。

40

【 2 0 2 7 】

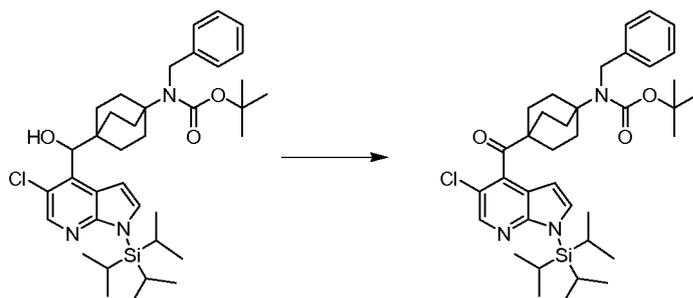
ステップ F : tert - ブチルベンジル (4 - (5 - クロロ - 1 - (トリイソプロピル

50

シリル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - カルボニル) ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) カルバメート

【2028】

【化637】



10

【2029】

tert - ブチルベンジル (4 - ((5 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル) (ヒドロキシ)メチル) ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) カルバメート (1.26 g、1.93 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、デス - マーチンペルヨージナン (1.64 g、3.86 mmol) を加えた。反応物を周囲温度で約 3 時間攪拌し、DCM (10 mL) で希釈した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 15 mL)、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた油をヘプタン中 0 - 25 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチルベンジル (4 - ((5 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - カルボニル) - ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) カルバメート (0.965 g、77%) を黄色油として得た：¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.15 (s、1H)、7.32 - 7.24 (m、3H)、7.23 - 7.08 (m、3H)、6.23 (d、J = 3.5、1H)、4.53 (s、2H)、2.13 - 2.03 (m、6H)、1.95 - 1.83 (m、6H)、1.81 - 1.74 (m、3H)、1.41 (s、9H)、1.12 - 1.06 (m、18H)。

20

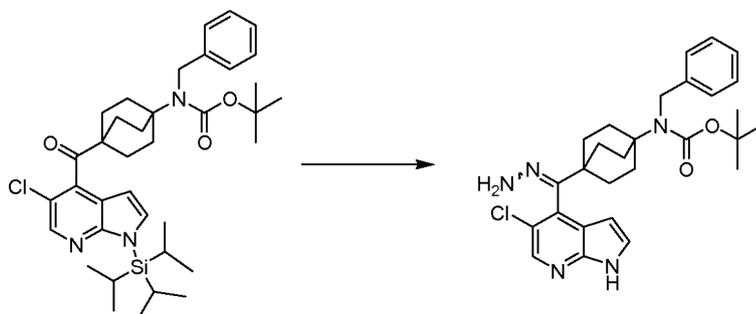
【2030】

ステップ G : tert - ブチルベンジル (4 - ((5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル) - (ヒドラゾノ) - メチル) ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) カルバメート

30

【2031】

【化638】



40

【2032】

tert - ブチルベンジル (4 - ((5 - クロロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 4 - イル) (ヒドラゾノ)メチル) ビシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) カルバメート (0.765 g、1.18 mmol) の EtOH (4 mL) 中溶液に、ヒドラジン (1.85 mL、58.8 mmol) および AcOH (0.337 mL、5.88 mmol) を加えた。混合物を約 80 °C で約 6 日間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。EtOAc および水 (それぞれ 5 mL) を加え、層を分離した

50

。有機層をブライン (5 mL) で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。油を DCM 中 0 - 10 % MeOH の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチルベンジル (4 - ((5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 -) (ヒドラゾノ) メチル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) カルバメート (0.631 g、84 %、純度 95 %) を灰白色固体として得た：LC / MS (表 1、方法 b) $R_t = 2.72$ 分、MS m / z : 508 (M + H)⁺。

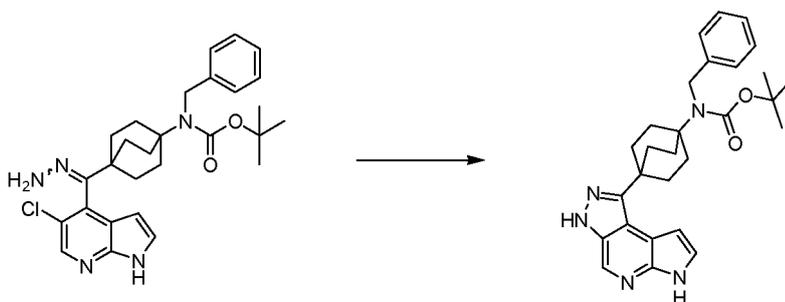
【2033】

ステップ H : tert - ブチルベンジル (4 - (3, 6 - ジヒドロピラゾロ [4, 3 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) カルバメート

10

【2034】

【化 639】



20

【2035】

マイクロ波反応バイアルに、tert - ブチルベンジル (4 - ((5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 -) (ヒドラゾノ) メチル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) カルバメート (0.700 g、1.38 mmol) および NMP (11 mL) を仕込んだ。ナトリウム tert - ブトキシド (0.331 g、3.44 mmol)、酢酸パラジウム (0.031 g、0.14 mmol) および (R) - 1 - [(S) - 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) フェロセニル] エチル - ジ - tert - ブチルホスフィン (0.076 g、0.14 mmol) をそれぞれ一度に順次溶液に加えた。反応混合物を Biotage マイクロ波中約 150 で約 2 時間 (最大圧 250 psi、1 分の傾斜、最大ワット 150) 加熱した。反応混合物をセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、EtOAc (15 mL) で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮した。残った物質をマイクロ波バイアルに移し、ナトリウム tert - ブトキシド (0.331 g、3.44 mmol)、酢酸パラジウム (0.031 g、0.138 mmol) および (R) - 1 - [(S) - 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) フェロセニル] - エチル - ジ - tert - ブチルホスフィン (0.076 g、0.138 mmol) を加えた。反応混合物を Biotage マイクロ波中約 160 で約 2 時間 (最大圧 250 psi、1 分の傾斜、最大ワット 150) 加熱した。反応混合物をセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、EtOAc (20 mL) で洗浄した。水 (15 mL) を加え、層を分離した。水層を EtOAc (2 x 10 mL) で抽出し、合わせた有機層を水 (3 x 10 mL) およびブライン (5 x 15 mL) で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。暗色残渣をヘプタン中 10 - 100 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチルベンジル (4 - (3, 6 - ジヒドロピラゾロ [4, 3 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - イル) カルバメート (0.281 g、40 %) を薄茶褐色固体として得た：LC / MS (表 1、方法 b) $R_t = 2.57$ 分；MS m / z : 472 (M + H)⁺。

30

40

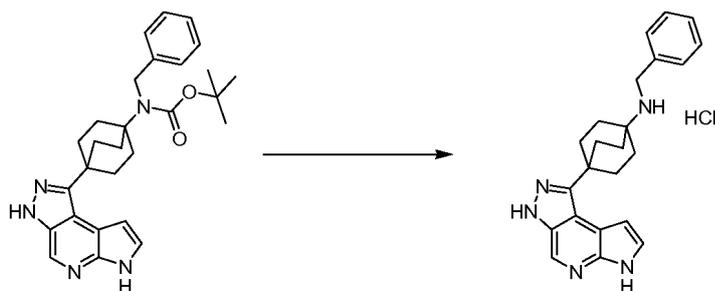
【2036】

ステップ I : N - ベンジル - 4 - (3, 6 - ジヒドロピラゾロ [4, 3 - d] ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - アミン塩酸塩

【2037】

50

【化640】



【2038】

10

tert-ブチルベンジル(4-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)カルバメート(0.280g、0.543mmol)の1,4-ジオキサン(4mL)中溶液に、HCl水溶液(1,4-ジオキサン中4M、0.58mL、2.3mmol)を加え、反応混合物を約60℃で約2時間撹拌した。反応物を周囲温度に冷却し、沈殿物を濾過し、最少量のEt₂Oで洗浄した。固体を真空下に乾燥して、N-ベンジル-4-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン塩酸塩(0.216g、98%)を黄褐色固体として得た：LC/MS(表1、方法b)R_t=1.46分；MSm/z：372(M+H)⁺。

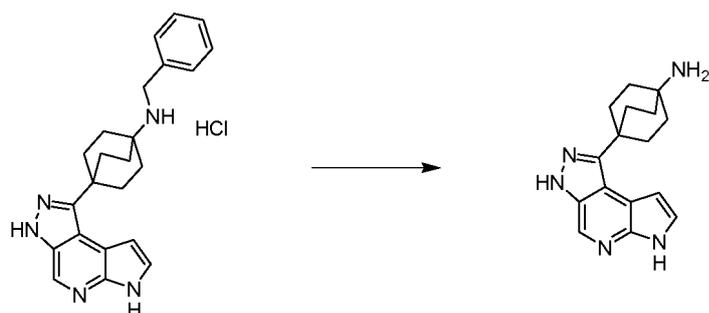
20

【2039】

ステップJ：4-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン

【2040】

【化641】



30

【2041】

N-ベンジル-4-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン塩酸塩(0.150g、0.368mmol)のMeOH(6mL)中溶液に、ギ酸アンモニウム(0.116g、1.84mmol)および炭素担持20%PdOH₂(0.039g、0.055mmol)を加えた。反応混合物を約65℃で約2時間加熱した。反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、EtOAc(約10mL)で洗浄し、溶媒を減圧下に除去した。水およびEtOAc(それぞれ10mL)を加え、層を分離した。水層をEtOAc(5×5mL)で抽出し、合わせた有機物を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、4-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-アミン(0.073g、71%)を灰白色発泡体として得た：LC/MS(表1、方法b)R_t=1.08分；MSm/z：282(M+H)⁺。

40

【2042】

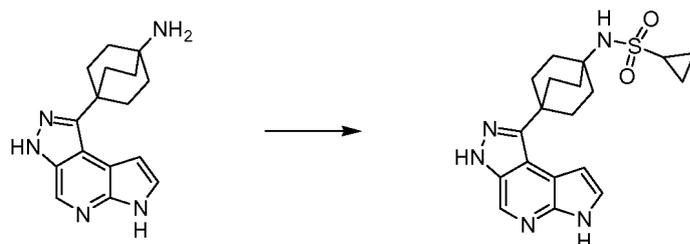
ステップK：N-(4-(3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)シクロプロパン

50

スルホンアミド

【2043】

【化642】



10

【2044】

4 - (3, 6 - ジヒドロピラゾロ[4, 3 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - イル) ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - アミン (0.075 g, 0.267 mmol) の DMF (2.5 mL) 中混合物に、TEA (0.06 mL, 0.40 mmol) および塩化シクロプロパンスルホニル (0.027 mL, 0.27 mmol, Matrix) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 16 時間撹拌した。塩化シクロプロパンスルホニル (0.014 mL, 0.133 mmol, Matrix) を反応混合物に加え、反応物を周囲温度で約 4 時間撹拌し続けた。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を DCM 中 0 - 10 % MeOH の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N - (4 - (3, 6 - ジヒドロピラゾロ[4, 3 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 1 - イル) ピシクロ[2.2.2]オクタン - 1 - イル) シクロプロパンスルホンアミド (0.015 g, 15 %) を白色固体として得た：LC / MS (表 1、方法 b) R_t = 1.72 分；MS m / z : 386 (M + H)⁺。

20

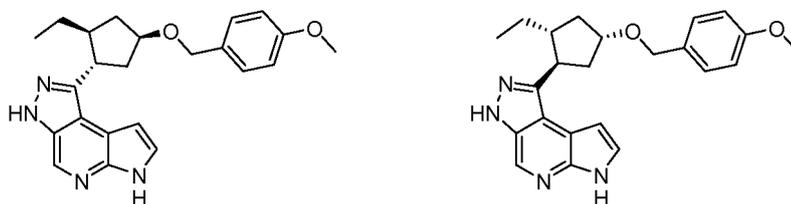
【2045】

実施例番号 30 および 31 : 1 - ((1S, 2S, 4R) - 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ)シクロペンチル) - 3, 6 - ジヒドロピラゾロ[4, 3 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン および 1 - ((1R, 2R, 4S) - 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ)シクロペンチル) - 3, 6 - ジヒドロピラゾロ[4, 3 - d]ピロロ[2, 3 - b]ピリジン

30

【2046】

【化643】



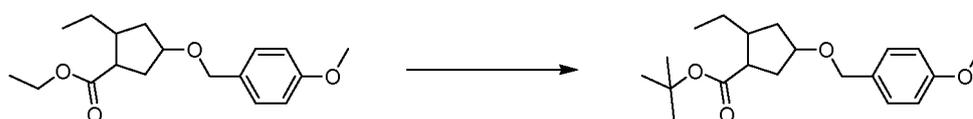
40

【2047】

ステップ A : tert - ブチル 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ)シクロペンタンカルボキシレート

【2048】

【化644】



【2049】

エチル 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ)シクロペンタンカルボキシレート

50

ート (39.8 g、130 mmol、調製番号 EE.1 大部分は 1S、2R、4S および 1R、2S、4R) の EtOH (286 mL) 中溶液に、NaOH 水溶液 (2N、572 mL、1140 mmol) を加えた。反応混合物を約 50 で約 16 時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、有機溶媒を減圧下に除去した。水層を Et₂O (2 × 300 mL) で洗浄し、氷浴中で約 0 に冷却し、HCl 水溶液 (5N) で約 pH 1 に酸性化した。水性懸濁液を EtOAc (2 × 400 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (200 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、粗製の固体 34.5 g を得た。粗製のカルボン酸 (15.0 g、53.9 mmol) の DMF (216 mL) 中溶液に、ヨードメタン (6.71 mL、108 mmol) および K₂CO₃ (14.9 g、108 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 48 時間攪拌した。水および EtOAc (それぞれ 25 mL) を加え、層を分離した。水層を EtOAc (2 × 250 mL) で抽出し、合わせた有機物を水 (250 mL)、ブライン (3 × 250 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。油をヘプタン中 0 - 50% EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチルエステル (14.1 g、48.1 mmol) を黄色油として得た。メチルエステル (14.1 g、48.1 mmol) の THF (160 mL) 中溶液に、カリウム tert - ブトキシド (16.2 g、144 mmol) を加え、反応混合物を周囲温度で約 18 時間攪拌した。飽和 NH₄Cl 水溶液 (100 mL) を加え、反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈した。層を分離し、有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残った油をヘプタン中 0 - 40% EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンタンカルボキシレート (11.7 g、73%、大部分は 1R、2R、4S および 1S、2S、4R) を透明無色油として得た：LC/MS (表 1、方法 c) R_t = 1.95 分；MS m/z : 335 (M + H)⁺。

10

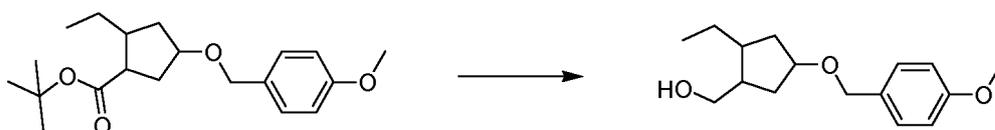
20

【2050】

ステップ B : 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) メタノール

【2051】

【化645】



30

【2052】

tert - ブチル 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンタンカルボキシレート (11.7 g、35.0 mmol) の THF (175 mL) 中溶液に、約 0 で LAH (THF 中 2M、17.5 mL、35.0 mmol) を滴下添加し、反応混合物を周囲温度にゆっくり加温し、約 1.5 時間攪拌した。反応物を氷浴中で約 0 に冷却し、水 (150 mL 滴下)、NaOH 水溶液 (1N、150 mL) および水 (100 mL) を順次加えることによりクエンチした。得られた混合物を周囲温度に加温し、約 30 分間攪拌した。混合物をセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、Et₂O (500 mL) で洗浄した。濾液層を分離した。有機層をブライン (2 × 200 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) メタノール (8.62 g、93%) を黄色油として得た：LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 2.29 分；MS m/z : 265 (M + H)⁺。

40

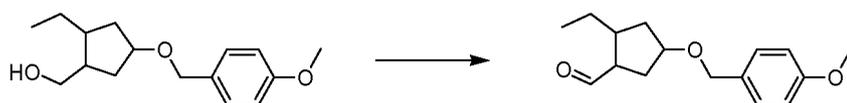
【2053】

ステップ C : 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンタンカルバルデヒド

【2054】

50

【化646】



【2055】

2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) メタノール (8 . 60 g、32 . 5 mmol) の DCM (163 mL) 中溶液に、デス - マーチンペルヨージナン (20 . 7 g、48 . 8 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 2 . 5 時間撹拌した。反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 150 mL) およびブライン (150 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた油をヘプタン中 0 - 50 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンタンカルバルデヒド (6 . 93 g、81 %) を黄色油として得た：LC / MS (表 1、方法 b) R_t = 2 . 59 分；MS m / z : 263 (M + H)⁺。

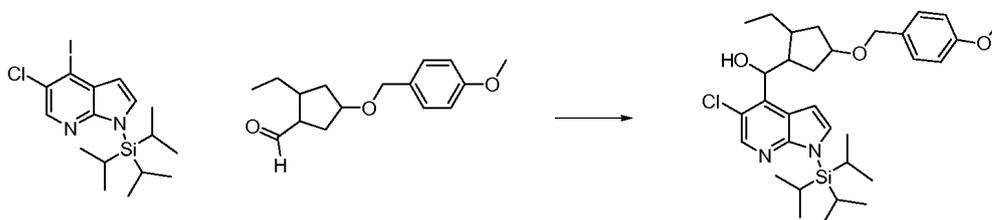
10

【2056】

ステップ D : (5 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) メタノール

【2057】

【化647】



20

【2058】

5 - クロロ - 4 - ヨード - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (4 . 99 g、11 . 5 mmol、Adesis) の THF (90 mL) 中溶液に、内温が約 - 70 を越えない程度の速度で、約 - 78 で n - BuLi (ヘキサン中 1 . 6 M 溶液、10 . 7 mL、17 . 2 mmol) を加えた。約 - 78 で約 45 分間撹拌した後、2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンタンカルバルデヒド (3 . 00 g、11 . 4 mmol) の THF (22 mL) 中溶液を滴下添加し、反応混合物を約 - 78 で約 1 時間撹拌した。反応物を周囲温度にゆっくり加温し、約 0 . 5 時間撹拌した。反応混合物を約 - 78 に冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (40 mL) を加え、混合物を室温に加温した。水 (10 mL) を加え、層を分離した。水相を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製の油をヘプタン中 0 - 40 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(5 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) メタノール (4 . 47 g、68 %、純度 92 %) を黄色油として得た：LC / MS (表 1、方法 o) R_t = 2 . 64 分；MS m / z : 571 (M + H)⁺。

30

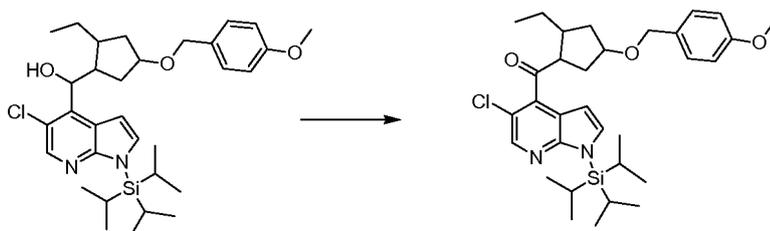
40

【2059】

ステップ E : (5 - クロロ - 1 - (トリイソプロピルシリル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) メタノン

【2060】

【化648】



【2061】

(5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-エチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)シクロペンチル)メタノン(4.47g、7.20mmol)のDCM(40mL)中溶液に、デスマーチンペルヨージナン(4.58g、10.8mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度で約90分間攪拌した。反応物をDCM(40mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(2×60mL)、ブライン(40mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製物をヘプタン中0-40%EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-エチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-シクロペンチル)メタノン(3.32g、81%)を黄色油として得た：LC/MS(表1、方法o)R_t=3.04分；MSm/z：569(M+H)⁺。

10

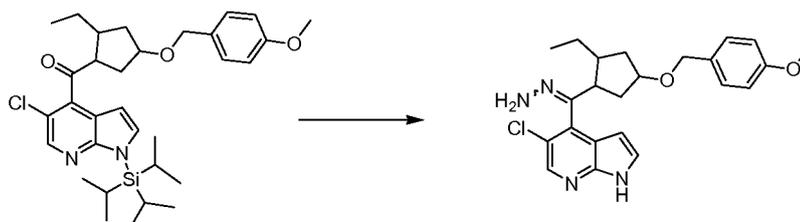
20

【2062】

ステップF：5-クロロ-4-2-エチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)シクロペンチル)-(ヒドラゾノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

【2063】

【化649】



30

40

【2064】

(5-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-エチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)シクロペンチル)メタノン(1.01g、1.77mmol)のEtOH(5.5mL)中溶液に、ヒドラジン(2.78mL、89.0mmol)およびAcOH(0.508mL、8.87mmol)を加えた。反応混合物を約80℃で約18時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。水(20mL)およびEtOAc(25mL)を加え、層を分離した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液およびブライン(それぞれ15mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗製の油をDCM中0-10%MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、5-クロロ-4-(2-エチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)シクロペンチル)-(ヒドラゾノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.354g、47%)を黄色発泡体として得た：LC/MS(表1、方法b)R_t=2.40分、MSm/z：427(M+H)⁺。

【2065】

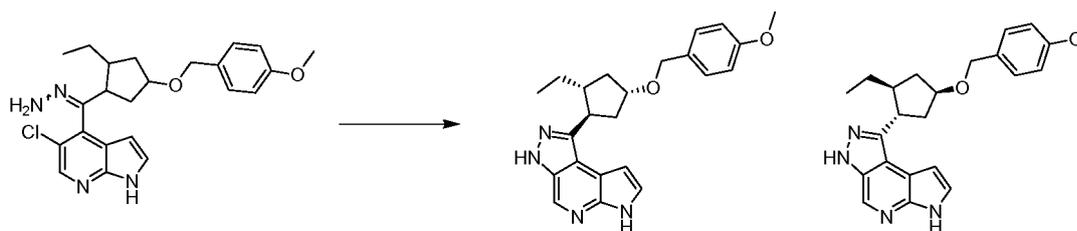
ステップG：1-(1S,2S,4R)-2-エチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)シクロペンチル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,3-b]ピリジンおよび1-(1R,2R,4S)-2-エチル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)シクロペンチル)-3,6-ジヒドロピラゾロ[4,3-d]ピロロ[2,

50

3 - b] ピリジン

【 2 0 6 6 】

【 化 6 5 0 】



10

【 2 0 6 7 】

マイクロ波反応バイアルに、5 - クロロ - 4 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) (ヒドラゾノ) メチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (0 . 9 0 0 g 、 2 . 1 1 m m o l) および NMP (1 4 . 1 m L) を仕込んだ。ナトリウム *tert* - ブトキシド (0 . 5 0 6 g 、 5 . 2 7 m m o l) 、 酢酸パラジウム (I I) (0 . 0 4 7 g 、 0 . 2 1 1 m m o l) および ((R) - 1 - [(S) - 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) フェロセニル] エチル - ジ - *tert* - ブチルホスフィン (0 . 1 1 7 g 、 0 . 2 1 1 m m o l) を順次加え、混合物をマイクロ波中約 1 5 0 で約 1 時間 (最大圧 2 5 0 p s i 、 1 分 の 傾 斜 、 最大ワット 1 5 0) 加熱した。EtOAc (2 0 m L) を加え、混合物をセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、EtOAc (2 0 m L) で洗浄した。水 (1 5 m L) を加え、層を分離した。水層を EtOAc (2 × 1 0 m L) で抽出し、合わせた有機物を水 (3 × 1 0 m L) 、ブライン (5 × 1 0 m L) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中 4 0 - 1 0 0 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、続いて一般的手順 AA を用いて精製して、1 - ((1 S , 2 S , 4 R) - 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) - 3 , 6 - ジヒドロピラゾロ [4 , 3 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンまたは 1 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) - 3 , 6 - ジヒドロピラゾロ [4 , 3 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (0 . 0 6 5 g 、 8 % 、 表 2 、 方法 3 5 、 R_t = 2 0 . 0 分 、 旋光度 = 正) および 1 - ((1 S , 2 S , 4 R) - 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) - 3 , 6 - ジヒドロピラゾロ [4 , 3 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンまたは 1 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 2 - エチル - 4 - (4 - メトキシベンジルオキシ) シクロペンチル) - 3 , 6 - ジヒドロピラゾロ [4 , 3 - d] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (0 . 0 5 8 g 、 7 % 、 表 2 、 方法 3 5 、 R_t = 2 3 . 4 分 、 旋光度 = 負) を得た : LC / MS (表 1 、 方法 b) R_t = 2 . 2 6 分 ; MS m / z : 3 9 1 (M + H) ⁺。

20

30

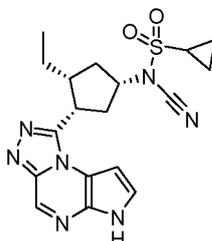
【 2 0 6 8 】

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

40

【 2 0 6 9 】

【 化 6 5 1 】



【 2 0 7 0 】

50

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0 . 0 5 g 、 0 . 1 3 4 m m o l 、 W O 2 0 0 9 1 5 2 1 3 3) の D M F (4 m L) 中溶液に、K O H (0 . 0 2 2 g 、 0 . 4 0 1 m m o l) を加え、混合物を室温で約 5 分間撹拌した。シアン化トシル (0 . 0 2 4 g 、 0 . 1 3 4 m m o l) を加え、約 2 時間撹拌を続けた。溶媒を減圧下に除去し、残渣を分取 H P L C (表 1 、 方法 q) により精製して、N - シアノ - N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0 . 0 0 2 5 g 、 5 %) を灰白色固体として得た：L C / M S (表 1 、 方法 a) $R_t = 1.84$ 分；M S m / z : 400 (M + H) ⁺。

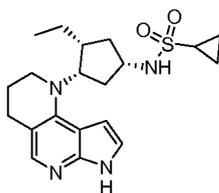
10

【 2 0 7 1 】

実施例番号 3 3 * : N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (2 , 3 , 4 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - h] [1 , 6] ナフチリジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

【 2 0 7 2 】

【 化 6 5 2 】



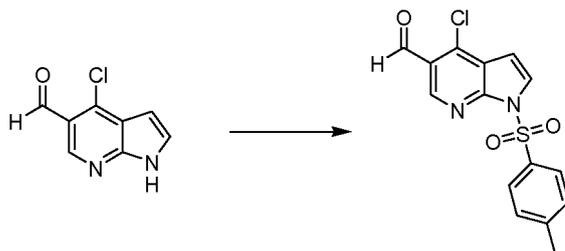
20

【 2 0 7 3 】

ステップ A : 4 - クロロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルバルデヒド

【 2 0 7 4 】

【 化 6 5 3 】



30

【 2 0 7 5 】

4 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルバルデヒド (2 . 0 0 g 、 1 1 . 1 m m o l 、 A d e s i s) の D M F (3 0 m L) 中懸濁液に、N a H (鉱油中 6 0 % 分散液、0 . 5 0 0 g 、 1 2 . 5 m m o l) を加えて黄色溶液を得た。反応混合物を周囲温度で約 3 0 分間撹拌し、次いで 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (2 . 4 0 g 、 1 2 . 6 m m o l) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 3 0 分間撹拌し、氷水 (約 5 0 m L) 中に注ぎ入れた。固体を真空濾過により集め、水 (約 1 5 m L) で洗浄し、真空乾燥器中で乾燥して、4 - クロロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルバルデヒド (3 . 2 2 g 、 8 7 %) を灰白色固体として得た：L C / M S (表 1 、 方法 b) $R_t = 2.56$ 分；M S m / z : 335 (M + H) ⁺。

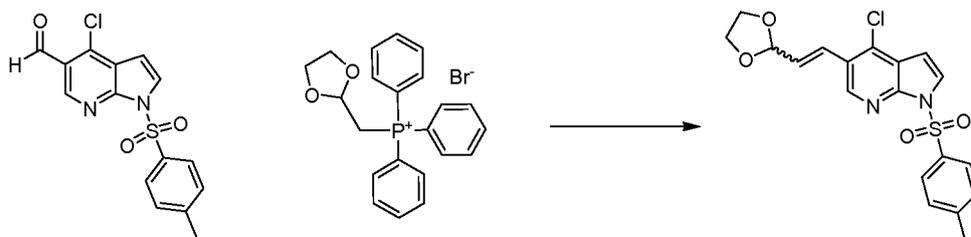
40

【 2 0 7 6 】

ステップ B : (E / Z) - 5 - (2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) ビニル) - 4 - クロロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン

【 2 0 7 7 】

【化654】



【2078】

丸底フラスコに、((1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) メチル) トリフェニルホス
 ニウム臭化物 (5 . 2 9 g 、 1 2 . 3 m m o l) および T H F (2 9 . 0 m L) を仕込ん
 だ。フラスコを氷浴中で約 0 に冷却し、カリウム tert - ブトキシド (1 . 3 8 g 、
 1 2 . 3 m m o l) を加えた。混合物を約 0 で約 3 0 分間攪拌し、4 - クロロ - 1 - ト
 シル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルバルデヒド (1 . 5 0 g 、 4 . 4
 8 m m o l) の T H F (8 . 3 0 m L) 中懸濁液を滴下添加した。反応物を周囲温度に加
 温し、約 1 6 時間攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液 (2 M 、 4 . 5 0 m L 、 9 . 0 0 m
 m o l) を加え、反応混合物を約 5 5 に約 1 時間加熱した。水およびエーテル (それぞ
 れ 1 0 m L) を加え、層を分離した。水相をエーテル (3 × 1 0 m L) で抽出し、合わせ
 た有機物を無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過した。約 5 0 % の溶媒を減圧下に除去し、残
 った有機物をシリカゲルを通して濾過し、エーテル (約 1 5 m L) で洗浄した。濾液を減
 圧下に濃縮した。残渣を D C M 中 0 - 5 0 % E t O A c の勾配で溶離するシリカゲルクロ
 マトグラフィーにより精製して、白色固体を得た。固体を D M F (1 2 m L) に溶解し、
 NaH (鉱油中 6 0 % 分散液、0 . 1 7 9 g 、 4 . 4 9 m m o l) を加えた。反応混合物
 を周囲温度で約 3 0 分間攪拌し、次いで 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (
 0 . 6 8 4 g 、 3 . 5 9 m m o l) を加えた。反応物を周囲温度で約 3 0 分間攪拌し、氷
 水 (約 3 0 m L) 中に注ぎ入れた。E t O A c (3 0 m L) を加え、層を分離した。水相
 を E t O A c (2 × 3 0 m L) で更に抽出し、合わせた有機物をブライン (2 × 2 0 m L)
) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた油をヘプタ
 ン中 0 - 5 0 % E t O A c の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し
 て、(E / Z) - 5 - (2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) ビニル) - 4 - クロロ
 - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (0 . 9 0 g 、 5 0 %) を灰白色発
 泡体として得た：LC / MS (表 1 、 方法 b) R_t = 2 . 6 5 分；MS m / z : 4 0 5 (
 M + H)⁺ および R_t = 2 . 7 0 分；MS m / z : 4 0 5 (M + H)⁺。

10

20

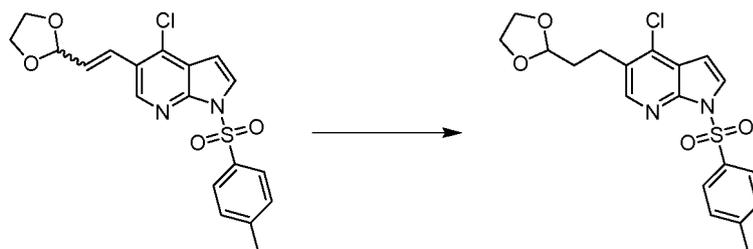
30

【2079】

ステップ C : 5 - (2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) エチル) - 4 - クロロ -
 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン

【2080】

【化655】



40

【2081】

(E / Z) - 5 - (2 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) ビニル) - 4 - クロロ -
 1 - トシル - 1 - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (0 . 9 0 0 g 、 2 . 2 2 m m o l) と
 1 0 重量 % P d / C (0 . 1 1 8 g 、 0 . 1 1 1 m m o l) との混合物を N₂ でパージし
 、真空下に排気した (3 回) 。 3 回排気した後、E t O A c (2 3 m L) を加えた。フラ

50

スコを N_2 でパージし、真空下に排気した (3 回)。3 回排気した後、フラスコを水素雰囲気下約 1 時間置いた。水素雰囲気を N_2 で置き換え、反応混合物をセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、EtOAc (約 10 mL) で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮して、5 - (2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) エチル) - 4 - クロロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (0.530 g、59%) を濃厚油として得、これを静置すると固化した: LC/MS (表 1、方法 b) $R_t = 2.71$ 分; MS m/z: 407 (M+H)⁺。

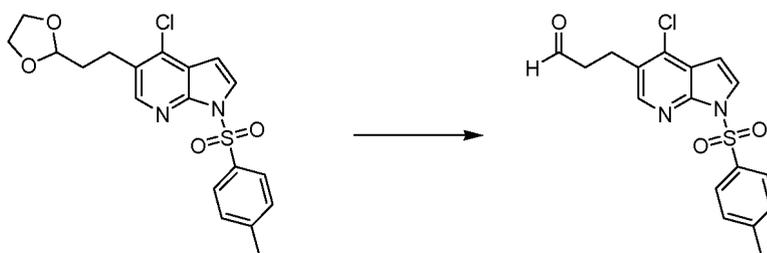
【2082】

ステップ D: 3 - (4 - クロロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) プロパナル

10

【2083】

【化 656】



20

【2084】

5 - (2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) エチル) - 4 - クロロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (0.520 g、1.28 mmol) の THF (4.2 mL) 中溶液に、HCl 水溶液 (6 M、0.639 mL、3.83 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 2 時間攪拌し、約 50 °C に約 1 時間加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、水 (0.64 mL) を加え、反応物を約 16 時間攪拌した。pH を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で約 7 に調節し、EtOAc (約 10 mL) を加えた。層を分離し、水相を EtOAc (10 mL) で抽出した。合わせた有機物を無水 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。アセトン (12 mL) およびピリジニウム p - トルエンシルホネート (0.096 g、0.383 mmol) を加えた。反応物を約 2 時間加熱還流した。反応物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。残渣を DCM 中 0 - 50% EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3 - (4 - クロロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) プロパナル (0.44 g、84%、純度 90%) を灰白色発泡体として得た: LC/MS (表 1、方法 b) $R_t = 2.50$ 分; MS m/z: 363 (M+H)⁺。

30

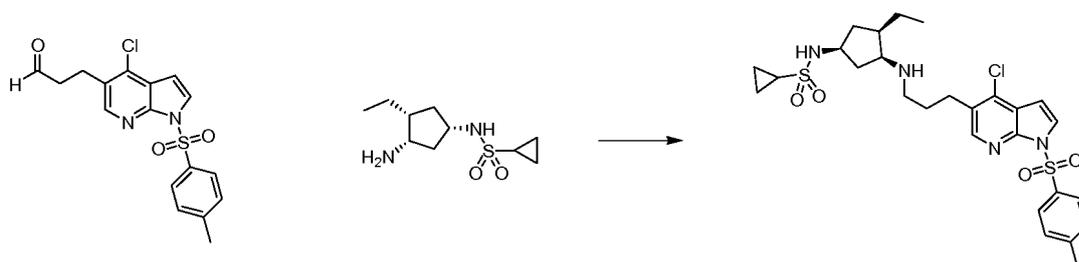
【2085】

ステップ E: N - ((1S, 3S, 4R) - 3 - (3 - (4 - クロロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) プロピルアミノ) - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

40

【2086】

【化 657】



【2087】

3 - (4 - クロロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - イル) プ

50

ロパナール (0.420 g、1.04 mmol) および N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - アミノ - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0.290 g、1.25 mmol、実施例番号 23 ステップ E から NaOH を用いての OOO を用いて調製した) の DCE (4.00 mL) 中混合物に、氷酢酸 (0.089 mL、1.6 mmol) を加えた。反応混合物を約 15 分間周囲温度で撹拌し、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム (0.331 g、1.56 mmol) を加えた。反応物を周囲温度で約 72 時間撹拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液 (約 5 mL) を、続いて DCM (5 mL) をゆっくり加えた。層を分離し、水相を DCM (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機物を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残った黄色油をヘプタン中 0 - 50 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (3 - (4 - クロロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) プロピルアミノ) - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0.330 g、55 %) を白色発泡体として得た：LC / MS (表 1、方法 b) R_t = 2.10 分；MS m/z : 579 (M + H)⁺。

10

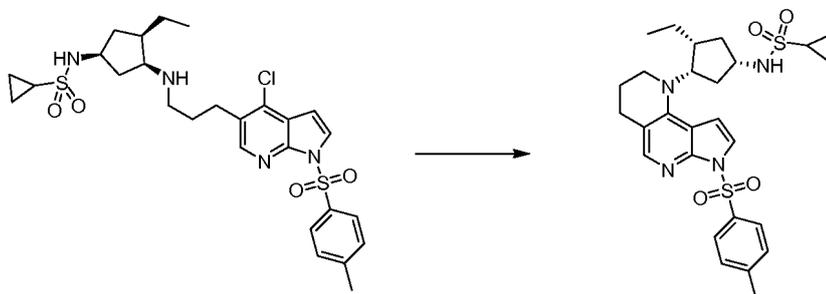
【2088】

ステップ F : N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (7 - トシル - 2 , 3 , 4 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - h] [1 , 6] ナフチリジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

【2089】

【化 658】

20



【2090】

マイクロ波バイアルに、N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (3 - (4 - クロロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イル) プロピルアミノ) - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0.200 g、0.345 mmol) の 1 - プロパノール (1.70 mL) 中溶液を仕込んだ。DIEA (0.180 mL、1.04 mmol) およびヨウ化カリウム (0.057 g、0.345 mmol) を加え、反応混合物を Biotage (登録商標) マイクロ波中約 150 °C で約 30 分間加熱した。反応物をマイクロ波加熱に約 180 °C で約 1 時間再度供した。反応物をマイクロ波加熱に約 180 °C で約 10 時間再度供した。反応混合物を丸底フラスコに移し、シリカゲル (約 1 g) を加えた。溶媒を減圧下に除去し、得られたシリカゲル混合物を DCM 中 0 - 10 % MeOH の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (7 - トシル - 2 , 3 , 4 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - h] [1 , 6] ナフチリジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0.050 g、27 %) を黄色発泡体として得た：LC / MS (表 1、方法 b) R_t = 2.52 分；MS m/z : 543 (M + H)⁺。

30

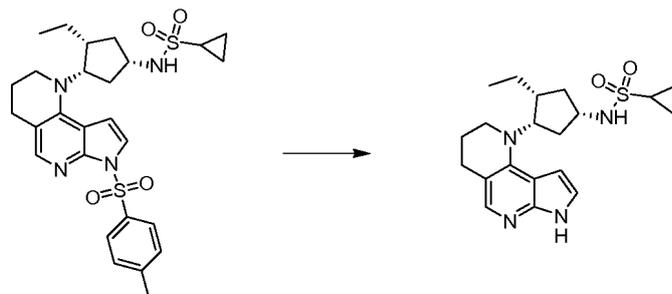
40

【2091】

ステップ G : N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (2 , 3 , 4 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - h] [1 , 6] ナフチリジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

【2092】

【化659】



【2093】

10

N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (7 - トシル - 2 , 3 , 4 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - h] [1 , 6] ナフチリジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド (0 . 0 4 1 g 、 0 . 0 7 6 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン中溶液に、NaOH水溶液 (5 N 、 0 . 1 0 6 m L 、 0 . 5 2 9 m m o l) を加えた。反応物を約 8 0 に約 1 6 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水 (5 m L) および EtOAc (1 0 m L) を加えた。層を分離し、水相を EtOAc (2 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機物を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を DCM 中 0 - 1 0 % MeOH の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (2 , 3 , 4 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - h] [1 , 6] ナフチリジン - 1 - イル) シクロペンチル) シクロプロパン - スルホンアミド (0 . 0 2 g 、 7 2 %) を白色固体として得た：LC / MS (表 1 、 方法 a) R_t = 1 . 4 8 分；MS m / z : 3 8 9 (M + H)⁺。

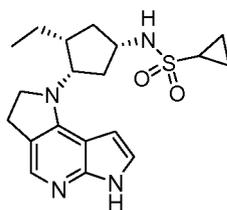
20

【2094】

実施例番号 3 4 * : N - ((1 S , 3 S , 4 R) - 3 - (2 , 3 - ジヒドロジピロロ [2 , 3 - b : 2 ' , 3 ' - d] ピリジン - 1 (6 H) - イル) - 4 - エチルシクロペンチル) シクロプロパンスルホンアミド

【2095】

【化660】



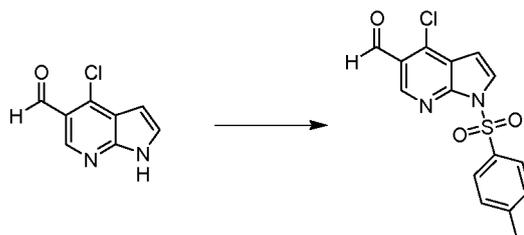
30

【2096】

ステップ A : 4 - クロロ - 1 - トシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルバルデヒド

【2097】

【化661】



40

【2098】

4 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルバルデヒド (2 . 0 0 g 、 1 1 . 1 m m o l 、 A d e s i s) の DMF (3 0 m L) 中懸濁液に、NaH (鉱油中

50

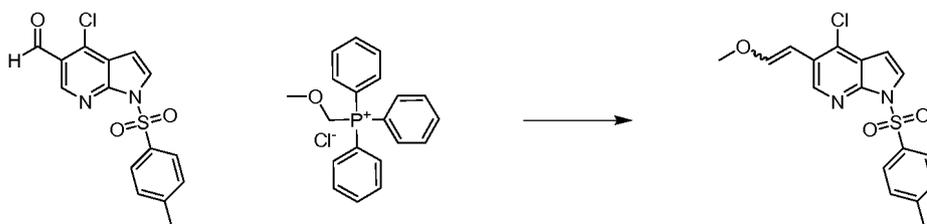
60%分散液、0.500 g、12.5 mmol)を加えて黄色溶液を得た。反応混合物を周囲温度で約30分間攪拌し、次いで4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド(2.40 g、12.6 mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度で約30分間攪拌し、氷水(約50 mL)中に注ぎ入れた。固体を真空濾過により集め、水(約15 mL)で洗浄し、真空乾燥器中で乾燥して、4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド(3.22 g、87%)を灰白色固体として得た：LC/MS(表1、方法b) $R_t = 2.56$ 分；MS m/z ：335 (M+H)⁺。

【2099】

ステップB：(E/Z)-4-クロロ-5-(2-メトキシビニル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

【2100】

【化662】



10

【2101】

(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム塩化物(1.28 g、3.73 mmol)のTHF(14.8 mL)中懸濁液に、約0°Cでカリウムtert-ブトキシド(THF中1 M溶液、3.70 mL、3.70 mmol)を滴下添加した。反応混合物を約0°Cで約30分間攪拌し、4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルバルデヒド(1.00 g、2.99 mmol)のTHF(1.80 mL)中懸濁液を加えた。反応混合物を周囲温度に加温し、約4時間攪拌した。反応物を1 M HCl水溶液で中和し、次いでEtOAcおよび水(それぞれ10 mL)を加えた。層を分離し、水相をEtOAc(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機物を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残った固体をヘプタン中0-50% EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(E/Z)-4-クロロ-5-(2-メトキシビニル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.96 g、89%)を灰白色固体として得た：LC/MS(表1、方法b) $R_t = 2.83$ 分；MS m/z ：363 (M+H)⁺および $R_t = 2.86$ 分；MS m/z ：363 (M+H)⁺

20

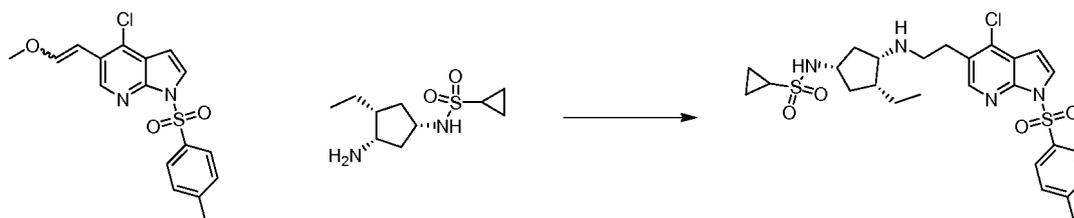
30

【2102】

ステップC：N-((1S,3S,4R)-3-(2-(4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エチルアミノ)-4-エチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド

【2103】

【化663】



40

【2104】

(E/Z)-4-クロロ-5-(2-メトキシビニル)-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(0.95 g、2.62 mmol)のTHF(26 mL)中混合物に、HCl水溶液(1 M、6.55 mL、6.55 mmol)を加えた。反応混合物を約

50

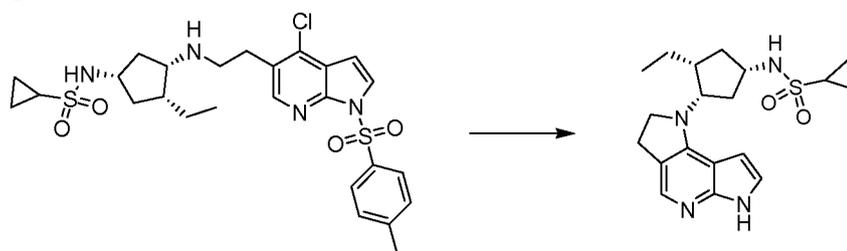
16時間加熱還流した。反応物を周囲温度に冷却し、pHを飽和NaHCO₃水溶液で約7に調節した。DCM(約30mL)を加え、層を分離した。水相をDCM(2×20mL)で抽出した。合わせた有機物を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をDCE(13mL)に溶解し、N-((1S, 3S, 4R)-3-アミノ-4-エチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(0.608g、2.62mmol, 実施例番号23ステップEからNaOHを用いてのOOOを用いて調製した)および氷酢酸(0.150mL、2.62mmol)を加えた。トリアセトキシホウ水素化ナトリウム(0.832g、3.93mmol)を加え、反応物を周囲温度で約16時間撹拌した。反応物をDCM(20mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(20mL)を加えた。層を分離し、水相をDCM(2×10mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(10mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中25-100%EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、N-((1S, 3S, 4R)-3-(2-(4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エチルアミノ)-4-エチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(0.45g、30%)を灰白色固体として得た：LC/MS(表1、方法a)R_t=1.87分；MSm/z：565(M+H)⁺。

【2105】

ステップD：N-((1S, 3S, 4R)-3-(2,3-ジヒドロジピロロ[2,3-b:2',3'-d]ピリジン-1(6H)-イル)-4-エチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド

【2106】

【化664】



【2107】

マイクロ波バイアルに、N-((1S, 3S, 4R)-3-(2-(4-クロロ-1-トシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エチルアミノ)-4-エチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(0.350g、0.619mmol)の1-プロパノール(3.2mL)中溶液を仕込んだ。DIPEA(0.324mL、1.86mmol)およびヨウ化カリウム(0.154g、0.929mmol)を加え、反応物をBiotage(登録商標)マイクロ波中約180で約10時間加熱した。EtOAcおよび水(それぞれ10mL)を反応混合物に加え、層を分離した。水相をEtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた有機物を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をDCM中0-100%DCM/MeOH/Et₂NH(95/45/5)の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、溶媒を減圧下に除去した。固体を分取HPLC(表1、方法w)により更に精製して、賦形剤として30mol%酢酸アンモニウムを含むN-((1S, 3S, 4R)-3-(2,3-ジヒドロジピロロ[2,3-b:2',3'-d]ピリジン-1(6H)-イル)-4-エチルシクロペンチル)シクロプロパンスルホンアミド(0.099g、38%)を白色固体として得た：LC/MS(表1、方法a)R_t=1.70分；MSm/z：375(M+H)⁺。

【2108】

実施例番号35および番号35.1：1-((1S, 2R, 4S)-4-(3-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-エチルシクロペンチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンおよび

10

20

30

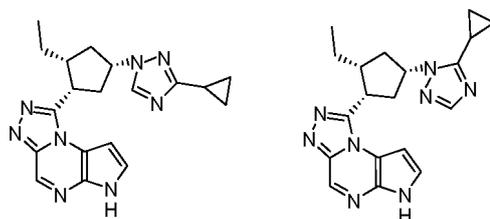
40

50

1 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - (5 - シクロプロピル - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン

【 2 1 0 9 】

【 化 6 6 5 】



10

【 2 1 1 0 】

ステップ A : エチル 8 - エチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボキシレート

【 2 1 1 1 】

【 化 6 6 6 】



20

【 2 1 1 2 】

丸底フラスコに、DCM (2 2 m L) 中のエチル 2 - エチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレート (1 . 5 g 、 8 . 1 m m o l 、 実施例番号 2 2 、 ステップ B) を仕込んだ。フラスコに、エチレングリコール (0 . 9 1 m L 、 1 6 m m o l) 、 トリエチルオルトホルメート (2 . 0 m L 、 1 2 m m o l) および p - トルエンスルホン酸 1 水和物 (0 . 3 1 g 、 1 . 6 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で約 2 4 時間撹拌した。溶液を減圧下に濃縮して茶褐色油を得、これを Et O A c に溶解し、ヘプタン中 0 - 5 0 % Et O A c の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮乾固して、エチル 8 - エチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボキシレートを薄黄色油として得た (1 . 6 g 、 8 3 %) : LC / MS (表 1 、 方法 c) MS m / z 2 2 9 (M + H) + ; ¹H NMR (CDC l) 4 . 1 4 (q , 2 H) 、 3 . 9 0 (m , 4 H) 、 2 . 9 9 (q , 1 H) 、 2 . 3 2 - 2 . 2 7 (m , 1 H) 、 2 . 2 6 - 2 . 1 1 (m , 1 H) 、 2 . 0 5 - 1 . 9 9 (m , 1 H) 、 1 . 9 6 - 1 . 9 1 (m , 1 H) 、 1 . 8 3 - 1 . 7 8 (m , 1 H) 、 1 . 4 6 - 1 . 3 9 (m , 1 H) 、 1 . 3 1 - 1 . 2 4 (m , 1 H) 、 1 . 2 6 (t , 3 H) 、 0 . 9 0 (t , 3 H) 。

30

【 2 1 1 3 】

ステップ B : 8 - エチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボン酸

【 2 1 1 4 】

【 化 6 6 7 】



40

【 2 1 1 5 】

丸底フラスコに、エチル 8 - エチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボキシレート (0 . 3 2 g 、 1 . 4 m m o l) および水酸化ナトリウム (1 N 水溶液 、 1 4 . 0 m L 、 1 4 . 0 m m o l) を仕込んだ。溶液を室温で終夜撹拌した。溶液に DCM (3 0 m L) を加え、続いて 2 0 % クエン酸水溶液 (約 2 0 m L) を加えて pH を約 2 にした。層を分離し、水溶液を DCM (2 x 3 0 m L) および DCM / Et O A c (1

50

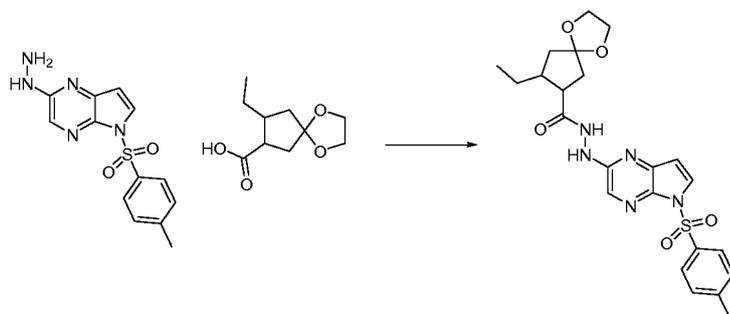
: 1、30 mL) で抽出した。合わせた抽出物を無水 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、8 - エチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボン酸を透明無色油として得た (0 . 27 g、96%) : LC / MS (表 1、方法 c) $R_t = 1.20$ 分 ; MS m / z : 201 (M + H) ⁺。

【 2 1 1 6 】

ステップ C : 8 - エチル - N ' - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボヒドラジド

【 2 1 1 7 】

【 化 6 6 8 】



10

【 2 1 1 8 】

50 mL 丸底フラスコに、2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (0 . 350 g、1 . 16 mmol、実施例番号 1、ステップ D)、8 - エチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボン酸 (0 . 250 g、1 . 25 mmol) および DCM (6 . 0 mL) を仕込んだ。反応混合物に HATU (0 . 483 g、1 . 27 mmol) および TEA (0 . 64 mL、4 . 6 mmol) を加え、得られた黄色懸濁液を室温で約 3 時間攪拌した。反応溶液に DCM (25 mL) を加え、溶液を水およびブライン (それぞれ 20 mL) で洗浄した。有機層を無水 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、茶褐色油を得た。粗生成物を DCM 中 0 - 10% MeOH の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを減圧下に濃縮して、8 - エチル - N ' - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボヒドラジドを発泡体として得た (0 . 50 g、89%) : LC / MS (表 1、方法 c) $R_t = 1.49$ 分 ; MS m / z : 486 (M + H) ⁺。

20

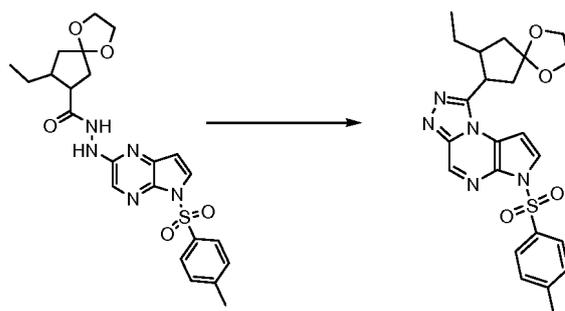
30

【 2 1 1 9 】

ステップ D : 1 - (8 - エチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - イル) - 6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン

【 2 1 2 0 】

【 化 6 6 9 】



40

【 2 1 2 1 】

丸底フラスコに、8 - エチル - N ' - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボヒドラジド (

50

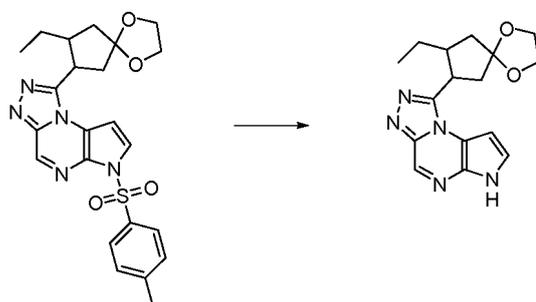
4.90 g、10.1 mmol) および 1, 4 - ジオキサソ (50 mL) を仕込んだ。フラスコに DIEA (8.81 mL、50.5 mmol) を加え、続いて塩化チオニル (0.770 mL、10.6 mmol) を加えた。混合物を約 75 に約 90 分間加熱した。更に塩化チオニル (0.074 mL、1.0 mmol) を加え、約 1 時間加熱を続けた。反応物を室温に冷却し、終夜撹拌した。溶液を DCM (75 mL) で希釈し、水 (50 mL) で洗浄した。層を分離し、有機層を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油を得た。粗生成物をヘプタン中 0 - 60 % アセトンの勾配で溶離するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して物質を得、これをヘプタン中 0 - 60 % アセトンの勾配で溶離する第二カラム上にロードした。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、1 - (8 - エチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジンを黄褐色粉体として得た (3.0 g、64%) : LC / MS (表 1、方法 c) R_t = 1.44 分; MS m/z : 468 (M + H)⁺。

【2122】

ステップ E : 1 - (8 - エチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン

【2123】

【化 670】



【2124】

1 - (8 - エチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン (3.76 g、8.04 mmol) の 1, 4 - ジオキサソ (55 mL) 中溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (2 N、12 mL) を加え、反応混合物を約 60 で約 90 分間加熱した。溶媒を除去し、残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液と EtOAc (それぞれ 75 mL) との間で分配した。水相を更に EtOAc (60 mL) で洗浄し; 合わせた有機抽出物をブライン (65 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して茶褐色固体を得た。固体をエーテル (20 mL) 中で摩砕し、沈殿物を濾取し、乾燥して、1 - (8 - エチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン (2.22 g、88%) をベージュ色固体として得た。LC / MS (表 1、方法 a) R_t = 1.71 分; MS m/z : 314 (M + H)⁺。

【2125】

ステップ F : 1 - (8 - エチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン

【2126】

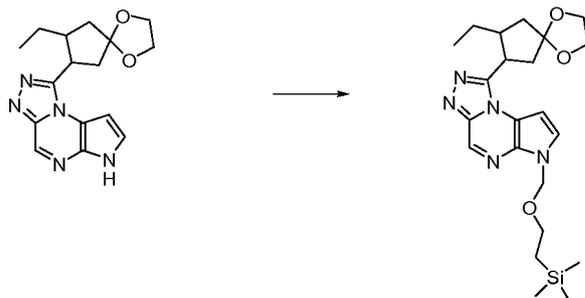
10

20

30

40

【化671】



【2127】

10

水素化ナトリウム（鉱油中60%分散液、0.355g、8.87mmol）のDMF（45mL）中懸濁液に、1-（8-エチル-1,4-ジオキサスピロ〔4.4〕ノナン-7-イル）-6H-ピロロ〔2,3-e〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕ピラジン（2.78g、8.87mmol）のDMF（45mL）中溶液を約0℃で滴下添加し、得られた溶液をこの温度で約20分間撹拌した。SEMCL（1.75mL、8.87mmol）を滴下添加し、得られた混合物を終夜撹拌し、その間徐々に加温した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をEtOAcと水（それぞれ120mL）との間で分配した。水相を更にEtOAc（50mL）で洗浄し；合わせた有機抽出物をブライン（100mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮して、1-（8-エチル-1,4-ジオキサスピロ〔4.4〕ノナン-7-イル）-6-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）-メチル）-6H-ピロロ〔2,3-e〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕ピラジン（3.87g、98%）を茶褐色非晶性固体として得た。LC/MS（表1、方法a） $R_t = 2.49$ 分；MSm/z：444（M+H）⁺。

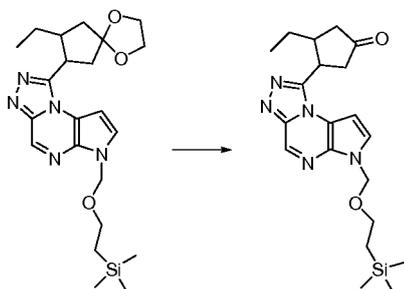
20

【2128】

ステップG：3-エチル-4-（6-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-6H-ピロロ〔2,3-e〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕ピラジン-1-イル）シクロペントノン

【2129】

【化672】



30

【2130】

1-（8-エチル-1,4-ジオキサスピロ〔4.4〕ノナン-7-イル）-6-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-6H-ピロロ〔2,3-e〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕ピラジン（3.87g、8.72mmol）のTHF（30mL）中溶液に、約0℃でHCl水溶液（1N、26.2mL）を加えた。氷浴を除去し、反応物を周囲温度で約6時間撹拌した。THFを減圧下に除去した。飽和NaHCO₃水溶液を加えることにより水相を中和し、EtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（60mL）で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をDCM中20から80%EtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-エチル-4-（6-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-6H-ピロロ〔2,3-e〕〔1,2,4〕トリアゾロ〔4,3-a〕ピラジン-1-イル）シクロペントノン（2.84g、81%）を黄色非晶性固体として得た。LC/MS（表1、方法a） $R_t = 2.44$ 分；MSm/z：400（M+H）⁺

40

50

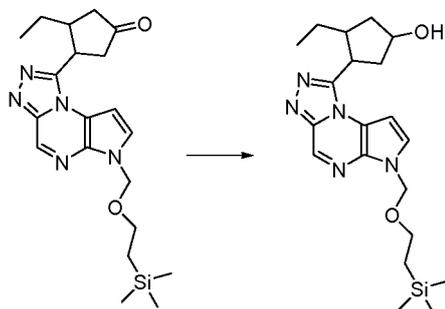
。

【2131】

ステップH：3-エチル-4-(6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタノン

【2132】

【化673】



10

【2133】

3-エチル-4-(6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタノン(0.296g、0.741mmol)のTHF(2.96mL)中溶液を約0℃に冷却し、これにDIBAL-H(シクロヘキサン中1M、1.482mL、1.482mmol)を加えた。反応物を約45分間撹拌した。反応物をMeOH(3mL)でクエンチした。反応混合物に飽和NH₄Cl水溶液(10mL)およびEtOAc(10mL)を加えた。有機層を集め、ブライン(10mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗製物を得た。粗製物を0-5%MeOH/CH₂Cl₂を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタノールを高めたスケールミック混合物(148mg、0.369mmol、50%)および(1R,3R,4S)-3-エチル-4-(6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンタノールを高めたスケールミック混合物(60mg、0.149mmol、20%)を共に非晶性固体として得た。LC/MS(表1、方法a)R_t=2.37分;MSm/z:402(M+H)⁺およびR_t=2.16分;MSm/z:402(M+H)⁺それぞれ。

20

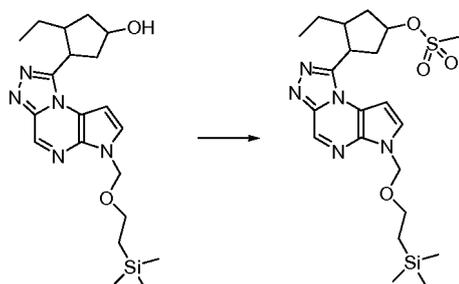
30

【2134】

ステップI：3-エチル-4-(6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルメタンスルホネート

【2135】

【化674】



40

【2136】

50

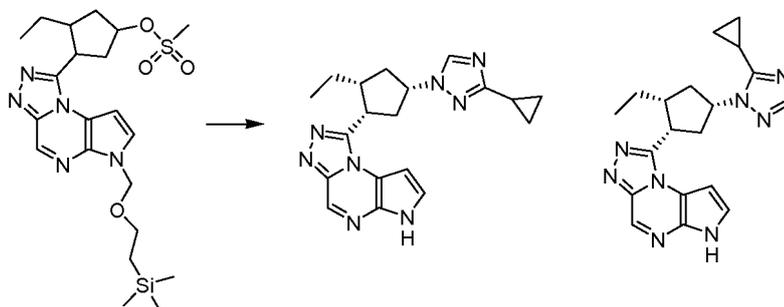
(1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタノール(0.5g、1.245mmol)を高めたスケールミック混合物およびTEA(0.347mL、2.49mmol)のDCM(13mL)中溶液に、MsCl(0.107mL、1.37mmol)を滴下添加し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をDCM中10から70%EtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチルメタンスルホネート(0.48g、80%)を白色非晶性固体として得た。LC/MS(表1、方法a) $R_t = 2.54$ 分; MS m/z: 480 (M+H)⁺

【2137】

ステップJ: 1 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - (3 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンおよび1 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - (5 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]

【2138】

【化675】



【2139】

3 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール(0.054g、0.494mmol)のDMF(3mL)中溶液に、約0 で水素化ナトリウム(0.019g、0.486mmol、鉱油中60%分散液)を加え、反応混合物を約10分間撹拌した。温度を約50 に上げ、3 - エチル - 4 - (6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチルメタンスルホネート(0.079g、0.165mmol)を加えた。反応混合物を約75 で終夜撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を水とEtOAc(それぞれ10mL)との間で分配した。水相を更にEtOAc(7mL)で洗浄し; 合わせた抽出物をブライン(10mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、1 - (4 - (3 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンと1 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 - ((2 - (トリメチルシリル)エトキシ)メチル) - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンとの混合物を得た。この混合物をDCM(3mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸2mLを加えた。得られた混合物を周囲温度で約2時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。残渣を1, 4 - ジオキサン(3mL)に溶解し、濃NH₄OH(4mL)水溶液2mLを加えた。混合物を約60 で約2時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をHPLC(表2、方法32)により精製して、1 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - (3 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6H

10

20

30

40

50

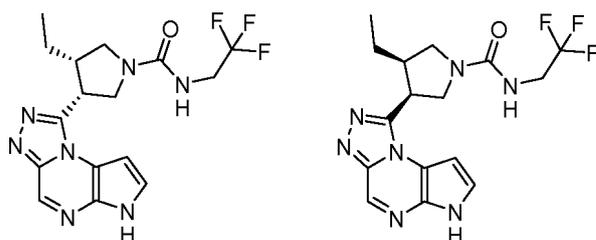
- ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(0.028 g、収率25%) [実施例番号35] および 1-((1S, 2R, 4S) - 4-(5-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) - 2-エチルシクロペンチル) - 6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(0.013 g、収率12%) [実施例番号35.1] を共に白色固体として得た。LC/MS (表1、方法a) $R_t = 1.74$ 分; MS m/z: 363 (M+H)⁺ および LC/MS (表1、方法a) $R_t = 1.73$ 分; MS m/z: 363 (M+H)⁺

【2140】

実施例番号36および番号37: (3S, 4R) - 3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル) - N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドおよび (3R, 4S) - 3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル) - N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド

【2141】

【化676】

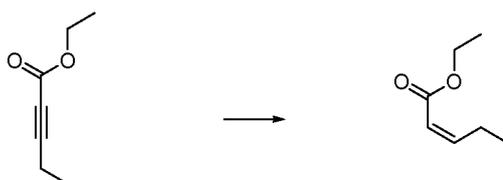


【2142】

ステップA: (Z) - エチルペンタ-2-エノエート

【2143】

【化677】



【2144】

リンドラー触媒(0.844 g、0.396 mmol)のTHF(100 mL)およびピリジン(10.00 mL)中スラリー液に、エチルペンタ-2-エノエート(5.22 mL、39.6 mmol)を加えた。反応混合物を水素で約10分間バージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。約15時間後、反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、Et₂O(30 mL)で希釈し、飽和CuSO₄水溶液(40 mL)で、続いて水(40 mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、粗製の(Z) - エチルペンタ-2-エノエート(5 g、98%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 1.05(t, 3H)、1.28(t, 3H)、2.65(m, 2H)、4.18(q, 2H)、5.72(m, 1H)、6.21(m, 1H)。

【2145】

ステップB: (cis) - エチル1-ベンジル-4-エチルピロリジン-3-カルボキシレート

【2146】

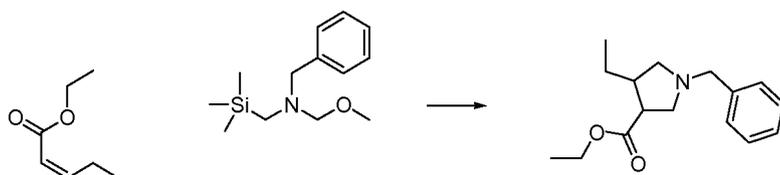
10

20

30

40

【化678】



【2147】

N-ベンジル-1-メトキシ-N-((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン(9.98 mL、39.0 mmol)および(Z)-エチルペンタ-2-エノエート(5 g、39.0 mmol)のDCM(50 mL)中溶液に、室温でTFA(0.030 mL、0.390 mmol)を加えた。約2日後、反応混合物を真空中で濃縮して、粗製の(cis)-エチル1-ベンジル-4-エチルピロリジン-3-カルボキシレート(9.8 g、96%)を油として得た。LC/MS(表1、方法a) $R_t = 1.62$ 分; MS m/z: 262 (M+H)⁺。

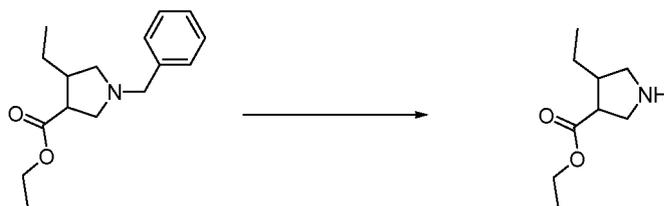
10

【2148】

ステップC: (cis)-エチル4-エチルピロリジン-3-カルボキシレート

【2149】

【化679】



20

【2150】

Parr振盪器に、炭素担持PdOH₂(2.243 g、3.19 mmol)および(cis)-エチル1-ベンジル-4-エチルピロリジン-3-カルボキシレート(16.7 g、63.9 mmol)を、続いてEtOH(100 mL)を仕込んだ。反応混合物を脱気し、水素ガスでパージし、Parr振盪器上60 psiで約4日間周囲温度にて振盪した。反応混合物を脱気し、窒素でパージした。懸濁液をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、EtOH(900 mLまで)で洗浄した。溶媒を減圧下に除去して、(cis)-エチル4-エチルピロリジン-3-カルボキシレート(8.69 g、79%)を油として得た: LC/MS(表1、方法a) $R_t = 1.11$ 分; MS m/z: 172 (M+H)⁺。

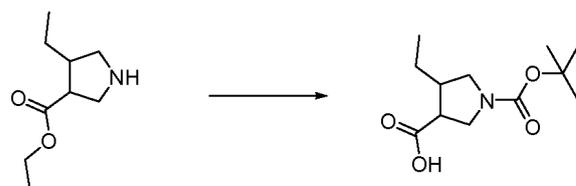
30

【2151】

ステップD: (cis)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-エチルピロリジン-3-カルボン酸

【2152】

【化680】



40

【2153】

(cis)-エチル4-エチルピロリジン-3-カルボキシレート(8.69 g、50.7 mmol)を仕込んだフラスコに、HCl水溶液(6 N、130 mL、782 mmol)を加えた。溶液を約75 °Cで約12時間加熱した。HCl水溶液(6 N、100 mL、599 mmol)を加え、約80 °Cで約20時間攪拌した。HCl水溶液(6 N、100 mL、599 mmol)を加え、約80 °Cで約20時間攪拌を続けた。反応混合物を周

50

囲温度に冷却し、溶媒を減圧下に除去した。1, 4 - ジオキサン (275 mL) および水 (50 mL) を加え、続いて Na_2CO_3 (13.5 g、127 mmol) を少しずつ加えた。ジ - tert - ブチルジカルボネート (13.3 g、60.9 mmol) を加え、反応混合物を周囲温度で約 16 時間撹拌した。固体を濾過し、EtOAc (250 mL) で洗浄した。水層を HCl 水溶液 (1 N) で約 pH 3 - 4 に酸性化した。層を分配し、水層を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に除去した。有機層をほぼ完全に濃縮 (約 10 mL が残る) すると、固体が沈殿した。ヘプタン (30 mL) を加え、固体を濾過し、ヘプタンで洗浄して、(cis) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - エチルピロリジン - 3 - カルボン酸 (3.9 g、32%) を灰白色固体として生成物として得た：LC/MS (表 1、方法 c) $R_t = 0.57$ 分；MSm/z：242 (M - H)⁻。

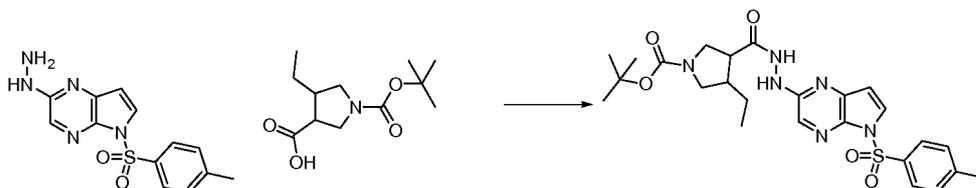
10

【2154】

ステップ E：(cis) - tert - ブチル 3 - エチル - 4 - (2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボニル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

【2155】

【化681】



20

【2156】

2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン (5.00 g、16.48 mmol、実施例 1、ステップ D) および (cis) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - エチルピロリジン - 3 - カルボン酸 (4.01 g、16.48 mmol) の DCM (70 mL) 中懸濁液に、TEA (5.75 mL、41.2 mmol) および HATU (6.90 g、18.15 mmol、Novabiochem) を加えた。得られた懸濁液を約 25 分で約 2 時間撹拌した。反応混合物を分液漏斗に移し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (4 × 30 mL) で洗浄した。有機層を無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、茶褐色発泡体を得た。粗製物をカラム上に化合物をドライロードし、DCM 中 50 - 100% EtOAc / 石油エーテル (1 : 1) で溶離することにより、シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーで精製して、賦形剤として EtOAc を含む (cis) - tert - ブチル 3 - エチル - 4 - (2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボニル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (9.41 g、100%) を黄褐色発泡体として得た：LC/MS (表 1、方法 a) $R_t = 2.45$ 分；MSm/z：529 (M + H)⁺。

30

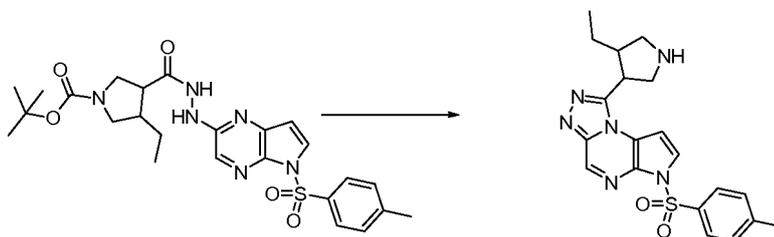
【2157】

ステップ F：1 - ((cis) - 4 - エチルピロリジン - 3 - イル) - 6 - トシル - 6 H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン

40

【2158】

【化682】



50

【2159】

(cis)-tert-ブチル3-エチル-4-(2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(9.4g、16.41mmol)の1,4-ジオキサン(150mL)中溶液に、TEA(7.00mL、50.2mmol)および塩化チオニル(1.80mL、24.6mmol)をそれぞれ順次一度に溶液に加えた。反応物を約70℃で約18時間加熱した。溶媒を減圧下に除去した。HClの溶液(1,4-ジオキサン中4M、41.0mL、164mmol)を一度に加え、反応物を約3時間撹拌した。Et₂O(100mL)を加え、固体を濾過した。固体を母液と合わせ、溶媒を減圧下に除去した。固体をEtOAc(650mL)に部分的に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液(150mL)で洗浄した。エマルジョンが生成し、セライト(登録商標)を通して濾過し、EtOAcで洗浄した。セライト(登録商標)層の上面の固体は生成物であった。固体をセライト(登録商標)から擦り取り、DCM中10%MeOH溶液(150mL)に溶解した。有機層を水(2×30mL)で洗浄した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(4×150mL)で洗浄し、MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、1-(cis)-4-エチルピロリジン-3-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(5.88g、80%)を茶褐色発泡体として得た：LC/MS(表1、方法a)R_t=1.55分；MSm/z：411(M+H)⁺。

10

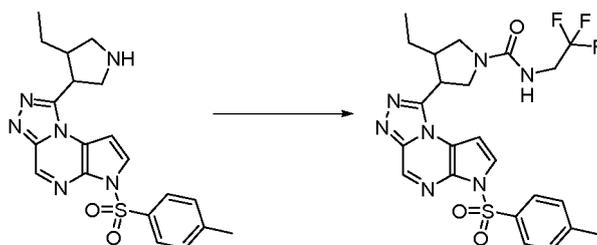
【2160】

20

ステップG：(cis)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド

【2161】

【化683】



30

【2162】

2,2,2-トリフルオロエタンアミン(0.080g、0.804mmol)のDMF(3mL)中溶液に、CDI(0.150g、0.926mmol)を加えた。得られた溶液を約65℃で約2時間撹拌した。1-(cis)-4-エチルピロリジン-3-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(0.250g、0.609mmol)を加え、反応物を約65℃で約2時間撹拌し続けた。反応物を約周囲温度に冷却した。溶媒を減圧下に除去した。粗製物を0-10%MeOHの勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(cis)-3-エチル-4-(6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド(0.306g、94%)を茶褐色残渣として得た：LC/MS(表1、方法a)R_t=2.19分；MSm/z：536(M+H)⁺。

40

【2163】

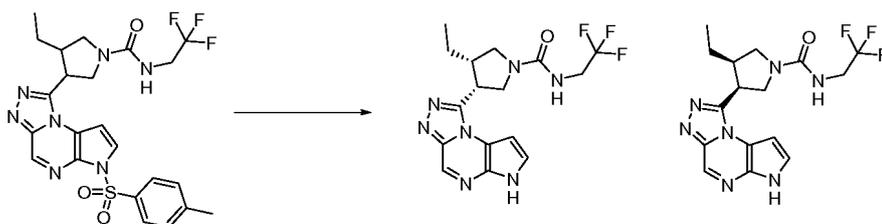
ステップH：(3S,4R)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミドおよび(3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-

50

イル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド

【 2 1 6 4 】

【 化 6 8 4 】



10

【 2 1 6 5 】

(cis) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (0 . 3 0 6 g 、 0 . 5 7 1 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 中溶液に、 Na OH 水溶液 (1 N 、 1 . 5 0 m L 、 1 . 5 0 m m o l) を加えた。反応物を約 5 0 で約 1 時間加熱した。層を D C M (2 5 m L) と水 (1 0 m L) との間で分配した。水層を 2 0 % クエン酸水溶液で約 pH 4 に酸性化し、 D C M (4 × 2 5 m L) で抽出した。合わせた有機層を無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、茶褐色残渣を得た。粗製物を D C M 中 0 - 1 0 % M e O H の勾配で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物のラセ

ミ混合物を茶褐色残渣として得た。化合物をキラル分取 H P L C (表 2 、 方法 5 5) を用いて更に精製して、 (3 S , 4 R) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (R_t = 1 4 . 5 分、旋光度 = 負) (0 . 0 3 1 g 、 1 4 %) [実施例番号 3 6] : L C / M S (表 1 、 方法 a) R_t = 1 . 6 2 分 ; M S m / z : 3 8 2 (M + H) ⁺ および (3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) - N - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド (R_t = 1 7 . 3 分、旋光度 = 正) (0 . 0 3 3 g 、 1 5 %) [実施例番号 3 7] を得た : L C / M S (表 1 、 方法 a) R_t = 1 . 6 2 分 ; M S m / z : 3 8 2 (M + H) ⁺。

20

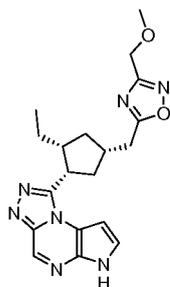
30

【 2 1 6 6 】

実施例番号 3 8 : 5 - (((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) メチル) - 3 - (メトキシメチル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール

【 2 1 6 7 】

【 化 6 8 5 】



40

【 2 1 6 8 】

ステップ A : エチル 8 - エチル - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - カルボキシレート

【 2 1 6 9 】

【化686】



【2170】

丸底フラスコに、DCM (22 mL) 中のエチル 2 - エチル - 4 - オキシシクロペンタンカルボキシレート (1.5 g、8.1 mmol、実施例番号 22、ステップ B) を仕込んだ。フラスコに、エチレングリコール (0.91 mL、16 mmol)、トリエチルオルトホルメート (2.0 mL、12 mmol) および p - トルエンスルホン酸 1 水和物 (0.31 g、1.6 mmol) を加えた。反応混合物を室温で約 24 時間攪拌した。溶液を減圧下に濃縮して茶褐色油を得、これを EtOAc に溶解し、ヘプタン中 0 - 50 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮乾固して、エチル 8 - エチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.4] ノナン - 7 - カルボキシレートを薄黄色油として得た (1.6 g、83 %) : LC / MS (表 1、方法 c) MS m / z 229 (M + H)⁺; ¹H NMR (CDCl₃) 4.14 (q, 2H)、3.90 (m, 4H)、2.99 (q, 1H)、2.32 - 2.27 (m, 1H)、2.26 - 2.11 (m, 1H)、2.05 - 1.99 (m, 1H)、1.96 - 1.91 (m, 1H)、1.83 - 1.78 (m, 1H)、1.46 - 1.39 (m, 1H)、1.31 - 1.24 (m, 1H)、1.26 (t, 3H)、0.90 (t, 3H)。

10

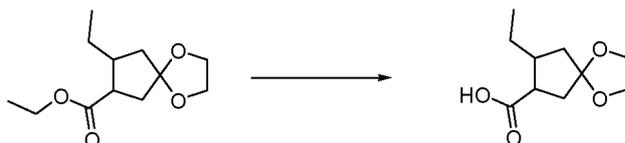
20

【2171】

ステップ B : 8 - エチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.4] ノナン - 7 - カルボン酸

【2172】

【化687】



30

【2173】

丸底フラスコに、エチル 8 - エチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.4] ノナン - 7 - カルボキシレート (0.32 g、1.4 mmol) および水酸化ナトリウム水溶液 (1 N、14.0 mL、14.0 mmol) を仕込んだ。溶液を室温で終夜攪拌した。溶液に DCM (30 mL) を加え、続いて 20 % クエン酸水溶液 (約 20 mL) を加えて pH を約 2 にした。層を分離し、水溶液を DCM (2 × 30 mL) および DCM / EtOAc (1 : 1、30 mL) で抽出した。合わせた抽出物を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、8 - エチル - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.4] ノナン - 7 - カルボン酸を透明無色油として得た (0.27 g、96 %) : LC / MS (表 1、方法 c) R_t = 1.20 分; MS m / z : 201 (M + H)⁺。

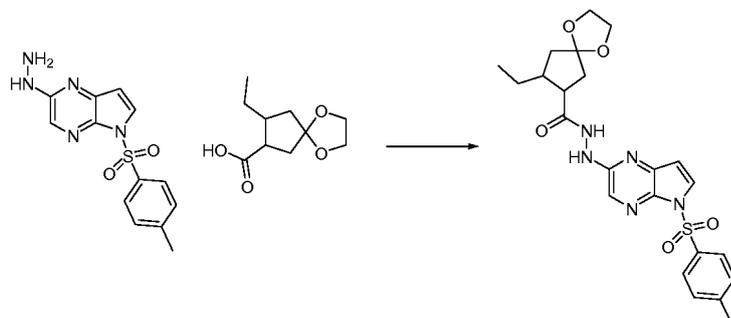
40

【2174】

ステップ C : 8 - エチル - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.4] ノナン - 7 - カルボヒドラジド

【2175】

【化688】



10

【2176】

50 mL 丸底フラスコに、2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン(0.350 g、1.16 mmol、実施例番号1、ステップD)、8-エチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン-7-カルボン酸(0.250 g、1.25 mmol)およびDCM(6.0 mL)を仕込んだ。反応混合物に、HATU(0.483 g、1.27 mmol)およびTEA(0.64 mL、4.6 mmol)を加え、得られた黄色懸濁液を室温で約3時間攪拌した。反応溶液にDCM(25 mL)を加え、溶液を水およびブライン(それぞれ20 mL)で洗浄した。有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、茶褐色油を得た。粗生成物を25分かけてDCM中0-10% MeOHの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、8-エチル-N'-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン-7-カルボヒドラジドを発泡体として得た(0.50 g、89%)：LC/MS(表1、方法c) R_t = 1.49分；MSm/z：486(M+H)⁺。

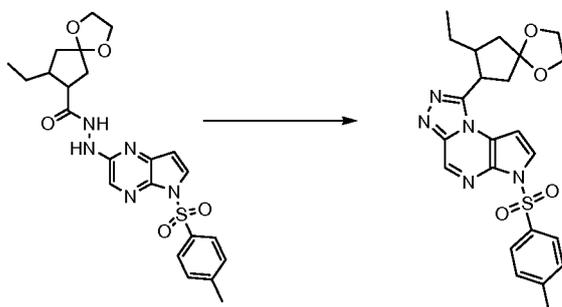
20

【2177】

ステップD：1-(8-エチル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-6-トシル-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン

【2178】

【化689】



30

【2179】

丸底フラスコに、8-エチル-N'-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン-7-カルボヒドラジド(4.90 g、10.1 mmol)および1,4-ジオキサン(50 mL)を仕込んだ。フラスコにDIEA(8.81 mL、50.5 mmol)を加え、続いて塩化チオニル(0.770 mL、10.6 mmol)を加えた。混合物を約75℃に約90分間加熱した。更に塩化チオニル(0.074 mL、1.0 mmol)を加え、約1時間加熱を続けた。反応物を室温に冷却し、終夜攪拌した。溶液をDCM(75 mL)で希釈し、水(50 mL)で洗浄した。層を分離し、有機層を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油を得た。粗生成物をヘプタン中0-60%アセトンの勾配で溶離するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含むフラクションを合

40

50

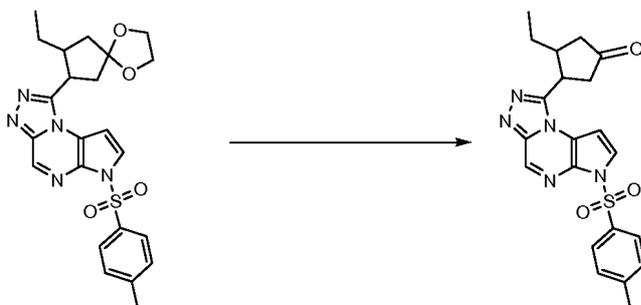
わせ、濃縮して物質を得、これをヘプタン中0 - 60%アセトンの勾配で溶離する第二のカラム上に仕込んだ。生成物を含むフラクションを合わせ、減圧下に濃縮して、1 - (8 - エチル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4.4]ノナン - 7 - イル) - 6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンを黄褐色粉体として得た(3.0g、64%) : LC/MS(表1、方法c) $R_t = 1.44$ 分; MS m/z : 468 (M+H)⁺。

【2180】

ステップE : 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタノン

【2181】

【化690】



10

20

【2182】

丸底フラスコに、1 - ((7S, 8R) - 8 - エチル - 1, 4 - ジオキサスピロ[4.4]ノナン - 7 - イル) - 6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(3.56g、7.61mmol)およびTHF(20mL)を仕込んだ。溶液にHCl水溶液(6N、3.81mL、22.8mmol)を加え、混合物を室温で約2時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、DCM(75mL)および水(50mL)を加えた。層を分離し、有機溶液を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタノンを茶褐色発泡体として得た(2.99g、93%) : LC/MS(表1、方法c) $R_t = 1.40$ 分; MS m/z : 424 (M+H)⁺。

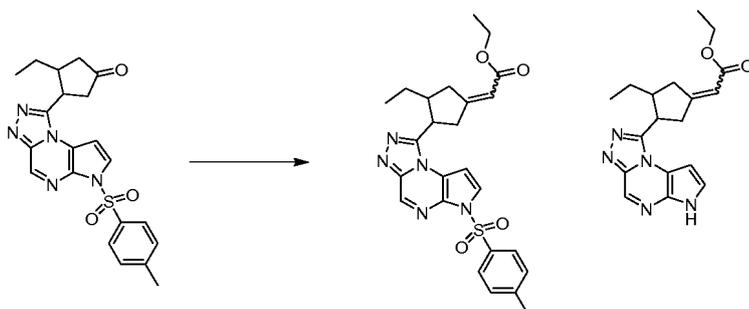
30

【2183】

ステップF : エチル 2 - ((cis) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチリデン)アセテート

【2184】

【化691】



40

【2185】

水素化ナトリウム(0.227g、5.67mmol、油中60%分散液)のTHF(30mL)中スラリー液に、エチル 2 - ((ジエトキシホスホリル)アセテート(1.18mL、5.90mmol)を加えた。約30分後、(cis) - 3 - エチル - 4 - (6 -

50

トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノン (2 . 0 0 g 、 4 . 7 2 m m o l) の T H F (1 . 0 m L) 中溶液を加えた。約 4 時間後、 E t O A c および飽和 N a H C O ₃ を加えた。有機層を分離し、真空中で濃縮し、 D C M 中 2 0 - 1 0 0 % E t O A c 溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、エチル 2 - ((c i s) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチリデン) アセテート (2 . 0 8 g 、 8 9 %) : L C / M S (表 1 、 方法 c) R _t = 2 . 5 2 - 2 . 5 6 分 ; M S m / z : 4 9 4 (M + H) ⁺ をジアステレオマーの混合物として、およびエチル 2 - ((c i s) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチリデン) アセテート (0 . 1 5 0 g 、 9 %) 、をジアステレオマーの混合物として得た : L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 1 . 8 5 - 1 . 8 9 ; M S m / z : 3 4 0 (M + H) ⁺ 。

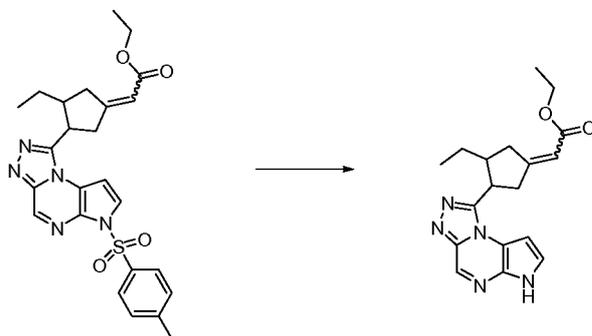
10

【 2 1 8 6 】

ステップ G : エチル 2 - ((c i s) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチリデン) アセテート

【 2 1 8 7 】

【 化 6 9 2 】



20

【 2 1 8 8 】

エチル 2 - ((c i s) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチリデン) アセテート (1 . 9 g 、 3 . 8 5 m m o l) の T H F (3 0 m L) 中溶液に、 0 で T B A F の溶液 (1 1 . 5 5 m L 、 1 1 . 5 5 m m o l 、 T H F 中 1 M) を加えた。約 1 0 分後、 T B A F (7 . 7 0 m L 、 7 . 7 0 m m o l 、 T H F 中 1 M) を加えた。約 1 時間後、 E t O A c およびブラインを反応混合物に加えた。約 1 時間後、有機層を分離し、真空中で濃縮し、 E t O A c で溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、エチル 2 - ((c i s) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチリデン) アセテート (1 . 3 g 、 1 0 0 %) をジアステレオマーの混合物として得た : L C / M S (表 1 、 方法 a) R _t = 1 . 8 6 - 1 . 9 0 分 ; M S m / z : 3 4 0 (M + H) ⁺ 。

30

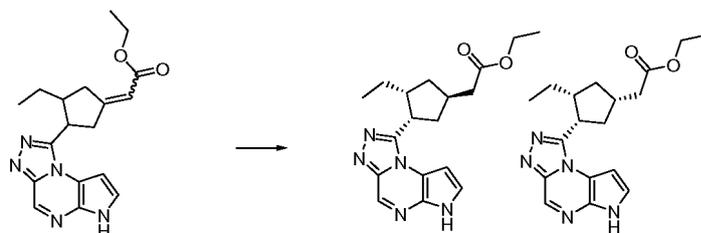
40

【 2 1 8 9 】

ステップ H : エチル 2 - ((1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) アセテートおよび 2 - ((1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル) アセテート

【 2 1 9 0 】

【化693】



【2191】

炭素担持 PdOH₂ (0.134 g、0.192 mmol) の THF (20 mL) 中スラリー液に、エチル 2 - ((cis) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチリデン)アセテート (1.3 g、3.83 mmol) の THF (5 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を水素でパージし、風船を用いて水素雰囲気を維持した。約3日後、反応混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、真空中で濃縮し、EtOAcで溶離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、エチル 2 - ((cis) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)アセテート (1.3 g、収率99%) を暗茶褐色/黒色固体として得た。化合物をキラル分取 HPLC (表2、方法47) により更に精製して、エチル 2 - ((1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)アセテート (R_t = 12.0分、旋光度 = 負) (0.400 g、31%) : LC/MS (表1、方法a) R_t = 1.85分; MS m/z : 342 (M+H)⁺ およびエチル 2 - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)アセテート (R_t = 13.7分、旋光度 = 負) (0.420 g、32%) を白色固体として得た : LC/MS (表1、方法a) R_t = 1.84分; MS m/z : 342 (M+H)⁺。

10

20

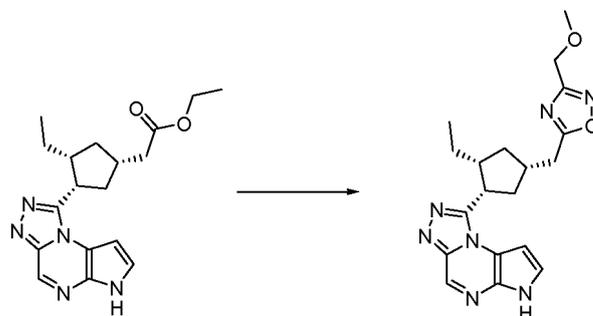
【2192】

ステップ I : 5 - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)メチル) - 3 - (メトキシメチル) - 1,2,4 - オキサジアゾール

30

【2193】

【化694】



40

【2194】

エチル 2 - ((1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル)アセテート (0.100 g、0.293 mmol) のトルエン (0.20 mL) および MeOH (0.20 mL) 中溶液に、(Z) - N' - ヒドロキシ - 2 - メトキシアセトイミドアミド (0.300 g、2.89 mmol、Tyger) および K₂CO₃ (0.100 g、0.726 mmol) を加えた。溶液を CEM マイクロ波中約 130 °C で約 1 時間 (最大圧 250 psi、1 分の傾斜、最大ワット 300) 加熱した。溶媒を減圧下に除去した。

50

残渣をDCM(3 mL)および少量のMeOHで希釈した。粗製物をDCM中0-10% MeOHの勾配で分離するシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。残渣をEtOAcに溶解し、ヘプタンを加えた。溶媒を濃縮した。固体を加熱した真空乾燥器(約70)中で約20時間乾燥して、5-(1S,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチル)メチル)-3-(メトキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール(0.062 g、56%)を白色固体として得た：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 1.79$ 分；MS $m/z : 382 (M+H)^+$ 。

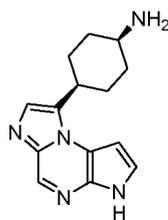
【2195】

実施例番号39：cis-4-(3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロヘキサンアミン

10

【2196】

【化695】



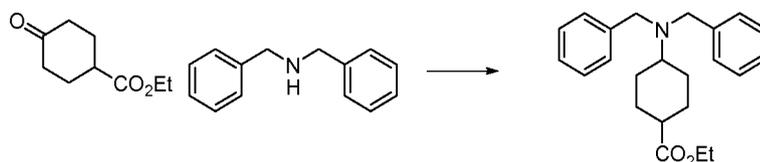
【2197】

20

ステップA：エチル4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート

【2198】

【化696】



【2199】

30

250 mLフラスコに、エチル4-オキソシクロヘキサンカルボキシレート(5 g、28.5 mmol、Alfa Aesar)およびTHF(75 mL)を仕込んだ。溶液を約0 に冷却し、AcOH(2.28 mL、39.9 mmol)およびジベンジルアミン(6.18 g、31.3 mmol)(TCI)を滴下添加すると、濃厚懸濁液が形成した。Na(OAc)₃BH(14.3 g、64.1 mmol)を少しずつ加え、反応混合物を周囲温度で約72時間攪拌した。反応混合物を約10 に冷却した。水(25 mL)を加え、反応混合物を約15分間攪拌した。ヘプタン(50 mL)を加えた。層を分離し、有機層を10% AcOH水溶液(25 mL)、次いで水(10 mL)で洗浄した。有機層を4% HCl溶液で2回(40 mLおよび20 mL)抽出した。合わせた水層をヘプタン(20 mL)で洗浄した。水層に30% K₂CO₃水溶液(30 g)をゆっくり加えて、pHを10に調節した。水溶液をヘプタンで2回(75 mLおよび15 mL)抽出した。合わせた有機層を水(30 mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮して、エチル4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート(7.2 g、72%)を油として得、これを静置すると固化した：LC/MS(表1、方法a) $R_t = 3.18$ および3.23分；MS $m/z : 352 (M+H)^+$ 。

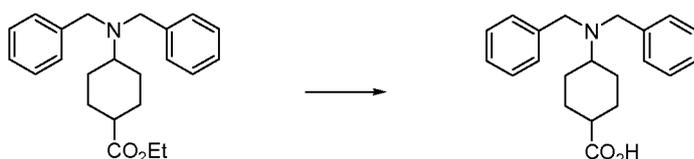
40

【2200】

ステップB：4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸

【2201】

【化697】



【2202】

250 mL フラスコに、エチル 4 - (ジベンジルアミノ)シクロヘキサンカルボキシレート (7.2 g、20.5 mmol) および濃 H_2SO_4 (7.64 mL、143 mmol) の水 (80 mL) 中溶液を加えた。反応混合物を約 90 で約 18 時間攪拌し、約 5 に冷却し、50% NaOH 水溶液を加えて pH を約 7 に調節した。水溶液をエーテル (300 mL) で抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、エーテルで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、4 - (ジベンジルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 (5.6 g、85%) を固体として得た：LC/MS (表 1、方法 b) $R_t = 1.65$ 分；MS m/z : 324 (M+H)⁺。

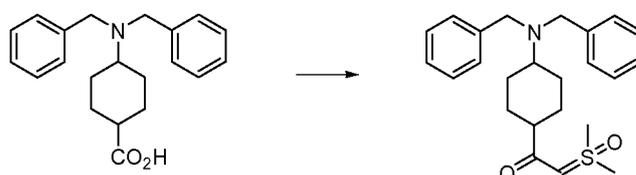
10

【2203】

ステップ C : スルホキソニウム、ジメチル -、2 - (4 - (ジベンジルアミノ)シクロヘキシル) - 2 - オキソエチリド

【2204】

【化698】



20

【2205】

250 mL フラスコに、THF (60 mL) 中の 4 - (ジベンジルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 (5.6 g、17.3 mmol)、HATU (6.75 g、17.4 mmol) および TEA (8.45 mL、60.6 mmol) を加えて、白色懸濁液を得た。反応混合物を周囲温度で約 1 時間攪拌した。500 mL フラスコに、THF (60 mL) 中のトリメチルスルホキソニウムクロリド (6.82 g、51.9 mmol) およびカリウム tert - ブトキシド (6.44 g、54.5 mmol) を加えて、白色懸濁液を得た。反応混合物を約 65 で約 3 時間攪拌した。反応混合物を約 5 に冷却した。上記活性化エステル溶液を約 50 分かけて滴下添加した。反応混合物を約 0 - 5 で約 90 分間攪拌した。水 (120 mL) を約 0 - 5 で約 25 分かけて滴下添加することにより反応混合物をクエンチした。クエンチした反応混合物を約 0 - 5 で約 30 分間、次いで周囲温度で約 18 時間攪拌した。THF を減圧下に除去して白色懸濁液を得た。懸濁液を EtOAc (300 mL) と水 (200 mL) との間で分配した。水層を EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL) およびブライン (3 x 40 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣を熱 MeOH (100 mL) に溶解し、減圧下に濃縮した。油を熱 MeOH (60 mL) に溶解し、減圧下に濃縮して、白色固体を得た。固体を約 55 で MeOH (36 g) および水 (12 g) に溶解した。溶液を周囲温度に、次いで約 5 に冷却した。更に 3 : 1 MeOH / 水 (40 mL) を懸濁液に加えた。懸濁液を濾過し、1 : 1 MeOH / 水 (20 mL) およびヘプタン (20 mL) で洗浄した。集めた湿潤ケーキを約 60 で真空乾燥器中約 72 時間乾燥して、スルホキソニウム、ジメチル -、2 - (4 - (ジベンジルアミノ)シクロヘキシル) - 2 - オキソエチリド (5.44 g、79%) を白色固体として得た：LC/MS (表 1、方法 a) $R_t = 1.42$ 、1.45 分；MS m/z 398 (M+H)⁺。

30

40

【2206】

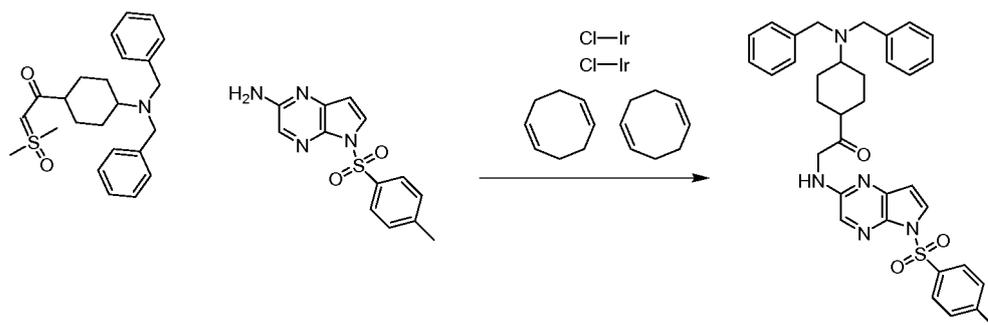
ステップ D : 1 - (4 - (ジベンジルアミノ)シクロヘキシル) - 2 - (5 - トシル -

50

5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルアミノ)エタノン

【2207】

【化699】



10

【2208】

100 mLの2ツ口丸底フラスコに、スルホキソニウム、ジメチル-、2-(4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)-2-オキソエチリド(5.4 g、13.6 mmol)、5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-アミン(4.7 g、16.3 mmol、調製番号E.1.1)および[Ir(COD)Cl]₂(0.365 g、0.543 mmol、Alfa Aesar)を加えた。反応容器をN₂で約10分間パージした。反応容器に、予め脱気したDCE(25 mL)を注射器により加えた。反応混合物をN₂で約10分間パージし、N₂下約70℃で約3時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮した。5-70% EtOAc:ヘプタンの勾配で溶離するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製して、1-(4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)-2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルアミノ)エタノン(5.8 g、65%)をガラス状固体として得た：LC/MS(表1、方法a) R_t = 3.24および3.26分；MS m/z 608 (M+H)⁺。

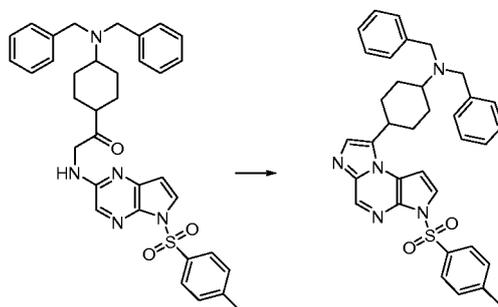
20

【2209】

ステップE：N,N-ジベンジル-4-(3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロヘキサミン

【2210】

【化700】



30

【2211】

1-(4-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)-2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イルアミノ)エタノン(5.8 g、9.54 mmol)およびPFPA(23.7 g、76 mmol)のMeCN(70 mL)中混合物を約50℃で約17時間加熱した。PFPA(4.73 g、15.2 mmol)を加え、反応混合物を約60℃で約7時間、および周囲温度で約72時間加熱した。溶媒を減圧下に除去して、N,N-ジベンジル-4-(3-トシル-3H-イミダゾ[1,2-a]ピロロ[2,3-e]ピラジン-8-イル)シクロヘキサミン(11.3 gの粗製物だが、5.6 gと推定される、100%)を発泡体として得た：LC/MS(表1、方法b) R_t = 3.03および3.09分；MS m/z 590 (M+H)⁺。

40

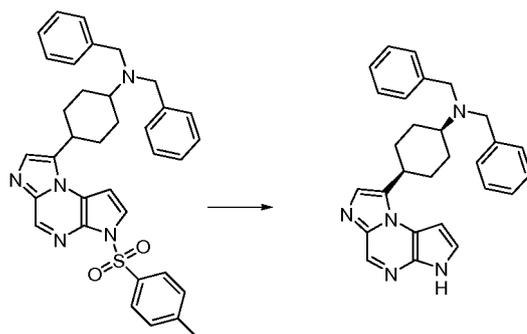
【2212】

50

ステップ F : (c i s) - N , N - ジベンジル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a]
ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロヘキサミン

【 2 2 1 3 】

【 化 7 0 1 】



10

【 2 2 1 4 】

N , N - ジベンジル - 4 - (3 - トシル - 3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 ,
3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロヘキサミン (5 . 6 g 、 9 . 5 m m o l) を 1
、 4 - ジオキサン (8 0 m L) に溶解した。NaOH水溶液 (2 N 、 4 7 . 5 m L 、 9 5
m m o l) を加え、反応混合物を約 6 0 ° で約 1 2 0 分間加熱した。有機溶媒を減圧下に
除去し、残渣を 2 - メチルトetraヒドロフラン (3 0 0 m L) で抽出した。水層を 2 - メ
チルトetraヒドロフラン (3 x 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (2 0
3 0 m L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、減圧下に濃縮した。残渣に EtOAc
(5 0 0 m L) を加えた。固体を濾過により除去し、濾液を無水 Na₂SO₄ で脱水し、
減圧下に濃縮した。EtOAc 中 1 - 8 % MeOH の勾配で溶離するシリカゲルフラッシュ
クロマトグラフィーにより精製して、(c i s) - N , N - ジベンジル - 4 - (3 H -
イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロヘキサミン
(1 . 0 g 、 2 4 %) を得た : L C / M S (表 1 、 方法 a) R_t = 2 . 4 8 分 ; M S m / z 4 3 6 (M + H)⁺。

20

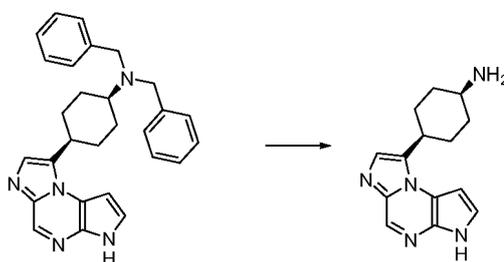
【 2 2 1 5 】

ステップ G : (c i s) - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 , 3 - e]
ピラジン - 8 - イル) シクロヘキサミン

30

【 2 2 1 6 】

【 化 7 0 2 】



40

【 2 2 1 7 】

(c i s) - N , N - ジベンジル - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピロロ [2 ,
3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロヘキサミン (1 . 0 g 、 2 . 3 m m o l) の E
tOH (3 0 m L) 中混合物に、炭素担持 Pd (OH)₂ (0 . 6 4 g 、 0 . 4 6 m m o
l) を加え、得られた混合物を約 3 0 p s i の水素圧下 Parr 振盪器上約 5 0 ° で約 7
時間振盪した。セライト (登録商標) のパッドを用いて触媒を濾別し、濾液を減圧下に濃
縮した。物質をキラルクロマトグラフィー (表 2 、 方法 3 4) により精製した。集めたフ
ラクシオンを合わせ、減圧下に濃縮し、EtOH (2 0 m L) でチエイスした。得られた
固体を加熱した真空乾燥器中約 6 0 ° で乾燥して、(c i s) - 4 - (3 H - イミダゾ [1 , 2 - a]
ピロロ [2 , 3 - e] ピラジン - 8 - イル) シクロヘキサミン (0 . 3
5 3 g 、 6 0 %) を白色固体として得た : L C / M S (表 1 、 方法 a) R_t = 0 . 8 5 分

50

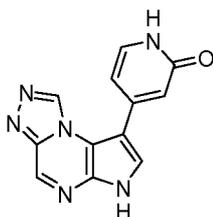
; MS m / z 256 (M + H)⁺。

【2218】

実施例番号40: 4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-8-イル)ピリジン-2(1H)-オン

【2219】

【化703】



10

【2220】

塩酸(1,4-ジオキサン中4M、0.300mL、1.20mmol)を、8-(2-メトキシピリジン-4-イル)-6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン(0.016g、0.060mmol、(調製番号BBBBB.1およびNaOHからD、NBSを用いてのGGG.1、TsClおよびNaHを用いてのK.1、2-メトキシ-4-(トリブチルスタンニル)ピリジン[Synthonix]、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、LiCl、CsFおよびCuIを用いてのCCCCC、NaOHを用いてのDを用いて調製した)のEtOH(0.500mL)および水(0.050mL)中スラリー液に加えた。反応容器を密封し、混合物を約80℃に加熱した。約15時間後、混合物を約90℃に加熱した。約65時間後、溶液を周囲温度に冷却した。揮発物を減圧下に除去して、4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-8-イル)ピリジン-2(1H)-オン(0.0153g、94%)を得た: LC/MS(表1、方法a)R_t=0.73分; MS m / z 253 (M + H)⁺。

20

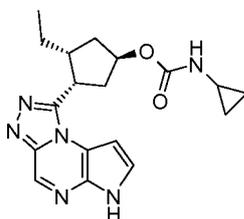
【2221】

実施例番号41: (1R,3R,4S)-3-エチル-4-(6H-ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-1-イル)シクロペンチルシクロプロピルカルバメート

30

【2222】

【化704】



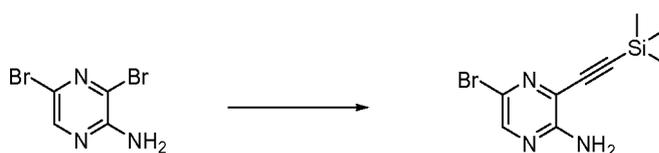
【2223】

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

40

【2224】

【化705】



【2225】

3,5-ジブロモピラジン-2-アミン(125g、494mmol)、TEA(207.0mL、1483mmol)およびヨウ化(I)銅(0.941g、4.94mmo

50

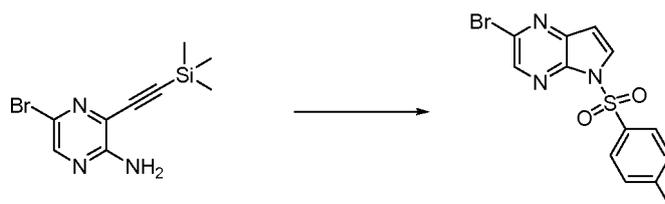
1) の THF (1255 mL) 中溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂ (3.47 g、4.94 mmol) を加えた。反応混合物を約 -50 に冷却し、(トリメチルシリル)アセチレン (65.0 mL、470 mmol) の THF (157 mL) 中溶液を約 15 分かけて滴下添加した。反応混合物を約 -50 で約 1.5 時間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまで THF で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色 - オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル (b.p. 30 - 60、400 mL) で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル (b.p. 30 - 60 ; 2 × 60 mL) で洗浄し、乾燥して、5 - プロモ - 3 - ((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン - 2 - アミン (124 g、93%、純度 93%) を茶褐色固体として得た：LC/MS (表 1、方法 b) R_t = 2.51 分；MS m/z : 270、272 (M+H)⁺。

【2226】

ステップ B : 2 - プロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン

【2227】

【化706】



【2228】

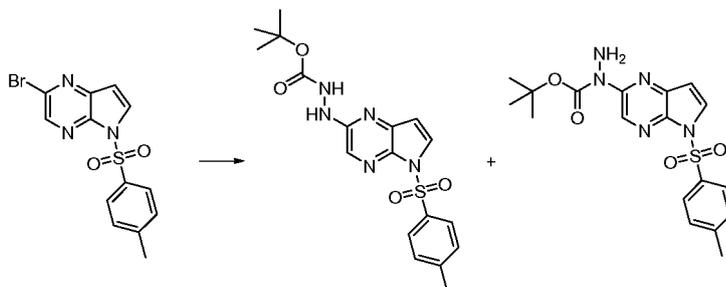
5 - プロモ - 3 - ((トリメチルシリル)エチニル)ピラジン - 2 - アミン (3.00 g、11.1 mmol) の DMF (60 mL) 中溶液に、NaH (鉱油中 60% 分散液、0.577 g、14.4 mmol) を約 0 で 3 回に分けて加えた。約 15 分後、p - トルエンスルホニルクロリド (2.75 g、14.4 mmol) を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約 16 時間後、反応混合物を氷冷水 (120 mL) 上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体を DCM (15 mL) に溶解し、DCM で溶解するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - プロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (2.16 g、52%) を得た：LC/MS (表 1、方法 c) R_t = 1.58 分；MS m/z : 352、354 (M+H)⁺。

【2229】

ステップ C : tert - ブチル 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレートおよび tert - ブチル 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレート

【2230】

【化707】



【2231】

フラスコに、Pd₂(dba)₃ (3.90 g、4.26 mmol)、ジ - tert - ブチル - (2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホスファン (3.62 g、8.52 mmol) および 1, 4 - ジオキサン (453 mL) を加えた。触媒 - リガンド混合物を真空 / 窒素パージ (3 回) により脱気し、約 80 で約 10 分間加熱

10

20

30

40

50

した。次いで2 - ブロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (3 0 . 0 g、8 5 m m o l)、*tert* - ブチルヒドラジンカルボキシレート (1 6 . 9 g、1 2 8 m m o l) および *NaOt* - *Bu* (1 2 . 2 8 g、1 2 8 m m o l) を加えた。更に真空 / 窒素パージを行った後、反応物を約 8 0 ° で加熱した。約 5 0 分後、反応混合物を周囲温度に冷却し、シリカゲルのパッド (高さ 6 c m × 直径 6 c m) を通して濾過し、セライト (登録商標) (高さ 1 c m × 直径 6 c m) を上に乗せ、*EtOAc* (3 × 1 5 0 m L) で洗浄した。水 (3 0 0 m L) を濾液に加え、有機層を分離した。水層を更に *EtOAc* (3 × 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和 NH_4Cl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブライン (それぞれ 4 0 0 m L) で洗浄し、無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油 (4 5 g) を得た。茶褐色油を DCM (2 5 0 m L) に溶解し、シリカゲル (2 0 0 g) を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、ヘプタン中 2 5 - 6 5 % *EtOAc* の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。*tert* - ブチル 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレート [主要な位置異性体] と *tert* - ブチル 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレート [少量の位置異性体] との混合物 (1 8 . 8 g、5 0 %) を得た : LC / MS (表 1、方法 c) $R_t = 1 . 4 7$ 分 ; $\text{MSm} / z : 4 0 4 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

10

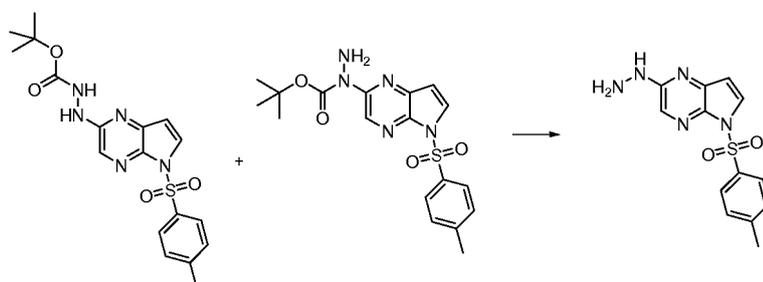
【 2 2 3 2 】

ステップ D : 2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン

20

【 2 2 3 3 】

【 化 7 0 8 】



30

【 2 2 3 4 】

tert - ブチル 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレートおよび *tert* - ブチル 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレート (4 9 . 2 g、1 2 2 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (2 9 0 m L) 中混合物に、 HCl (1 , 4 - ジオキサンの 4 M、2 2 6 m L、9 0 2 m m o l) を加えた。反応物を約 6 0 ° で約 2 . 5 時間加熱し、次いで約 1 5 - 2 0 ° に冷却した。固体を真空濾過により集め、*EtOAc* (3 × 5 0 m L) で洗浄し、次いで Et_2O (6 0 m L) で摩砕し、真空濾過により集め、真空下に一定重量になるまで乾燥して、固体 3 5 . 6 g を得た。固体を、飽和 NaHCO_3 水溶液と *EtOAc* との混合物 (1 : 1、4 0 0 m L) と共に攪拌した。約 1 時間後、固体を真空濾過により集め、氷冷水 (3 × 3 0 m L) および *EtOAc* (3 × 3 0 m L) で洗浄し、真空乾燥器中で一定重量になるまで乾燥して、2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジンを黄褐色固体として得た (2 1 . 2 g、5 7 %) : LC / MS (表 1、方法 a) $R_t = 1 . 8 8$ 分 ; $\text{MSm} / z : 3 0 4 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

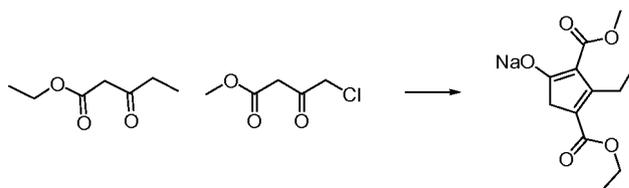
40

【 2 2 3 5 】

ステップ E : ナトリウム 4 - (エトキシカルボニル) - 3 - エチル - 2 - (メトキシカルボニル) シクロペンタ - 1 , 3 - ジエノレート

【 2 2 3 6 】

【化709】



【2237】

丸底フラスコにTHF (1.5 L)を仕込み、続いてNaH (鉱油中60%分散液、70.0 g、1.75 mol)を少しずつ加えた。更にTHF (500 mL)を加え、得られた混合物を約-10 に冷却し、内温を約10 未満に維持するために、エチルプロピオニルアセテート (250 mL、1.80 mol)を約1時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約0.5時間攪拌して、透明黄色溶液を得、メチル4-クロロアセトアセテート (100 mL、0.88 mol)を約5分かけて滴下添加した。得られた混合物を約50 で約19時間加熱して、赤味がかかったオレンジ色懸濁液を得た。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮し、得られた液をビーカーに移し、水 (350 mL)で希釈した。混合物を氷浴中約2時間攪拌した。固体を真空濾過により集め、濾過ケーキを水 (150 mL)で濯ぎ、真空下に約1時間乾燥した。固体をEt₂O (1.5 L)に懸濁し、濾過し、Et₂O (1.5 L)で洗浄し、真空下に乾燥した。得られた固体をトルエン (1 L)で共沸して固体を得、これをEt₂O (1 L)に再度懸濁し、真空濾過により集めた。濾過ケーキをEt₂O (500 mL)で洗浄し、真空下に乾燥して、ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1,3-ジエノレート (204.2 g、89%)をベージュ色固体として得た。
¹H NMR (DMSO-d₆) 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、3.46 (s, 3H)、3.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.66 (s, 2H)、1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H)、0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

10

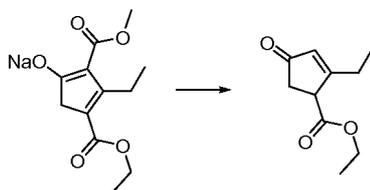
20

【2238】

ステップF: エチル2-エチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボキシレート

【2239】

【化710】



30

【2240】

5 L丸底フラスコに、ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1,3-ジエノレート (316 g、1205 mmol)、KCl (126 g、1687 mmol、JT-Baker)、AcOH (241 mL、4218 mmol、JT-Baker)、トルエン (1850 mL)および水 (130 mL)を仕込んだ。反応物を約6時間加熱還流し、次いで周囲温度に冷却し、NaHCO₃ (8%水溶液、3.5 L)を滴下添加した。得られた2相混合物をMTBE (2 x 1.5 L)で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 L)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、粗製物191 gを得、これを真空蒸留 (97-99、0.60 mmHg)により精製して、エチル2-エチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボキシレート (160 g、69%)を得た。
¹H NMR (CDCl₃) 6.04 (m, 1H)、4.26-4.15 (m, 2H)、3.76-3.69 (m, 1H)、2.75-2.57 (m, 2H)、2.56-2.44 (m, 2H)、1.32-1.26 (m, 3H)、1.23-1.18 (m, 3H)。

40

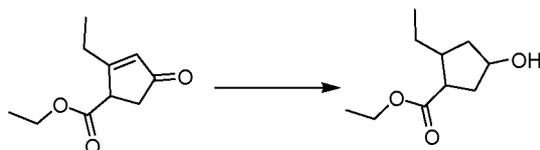
50

【2241】

ステップG：エチル2-エチル-4-ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート

【2242】

【化711】



【2243】

10

塩化銅(I) (0.136 g、1.37 mmol)、(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフル(0.854 g、1.37 mmol) およびNaOt-Bu (0.132 g、1.37 mmol) のトルエン(50 mL)中混合物を周囲温度で約15分間攪拌し、次いで約5 に冷却し、ポリメチルヒドロシロキサン(12 mL、55 mmol)を加えた。反応混合物を約5 で約40分間攪拌し、次いで約-12 に冷却した。エチル2-エチル-4-オキシシクロペンタ-2-エンカルボキシレート(5.00 g、27.4 mmol) およびt-BuOH (14 mL、148 mmol) のトルエン(50 mL)中溶液を一度に加え、反応混合物を約-12 で約16時間攪拌した。MeOH (50 mL)を加えることにより反応混合物をクエンチした。溶媒を減圧下に除去した。残渣をMeOH (35 mL)に溶解し、セライト(登録商標)のパッドを通して濾過する。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をEtOAc (100 mL)で摩砕し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をヘプタン中0-10% EtOAcの勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィー(280 g)を用いて精製して、(1S, 2R, 4S)-エチル2-エチル-4-ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートを高めたスケールミック混合物(1.11 g、22%)を得た：¹H NMR (CDCl₃) 4.30 (m, 1H)、4.24-4.08 (m, 2H)、2.88 (td, J = 2.1, 7.1 Hz, 1H)、2.40 (dt, J = 7.8, 14.0 Hz, 1H)、2.08-1.91 (m, 3H)、1.52-1.31 (m, 3H)、1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H)、0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

20

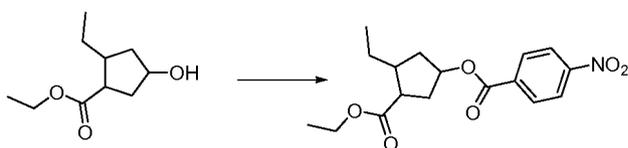
【2244】

30

ステップH：3-(エトキシカルボニル)-4-エチルシクロペンチル4-ニトロベンゾエート

【2245】

【化712】



【2246】

40

THF (150 mL)中のトリフェニルホスフィン(34.9 g、133 mmol)に、約0 でDIAD (26.2 mL、133 mmol)のTHF (20 mL)中溶液を下漏斗を通して加えた。約30分後、4-ニトロ安息香酸(22.26 g、133 mmol)のTHF (150 mL)中溶液を、続いて(1S, 2R, 4S)-エチル2-エチル-4-ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートを高めたスケールミック混合物(16.54 g、89 mmol)のTHF (20 mL)およびトリエチルアミン(55.7 mL、400 mmol)中溶液を加えた。約1時間後、氷水浴を除去し、反応混合物を周囲温度で約16時間攪拌した。反応混合物をヘプタン(800 mL)で希釈し、水(200 mL)、飽和NaHCO₃水溶液(150 mL)およびブライン(150 mL)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。溶媒約300 mLを除去した後、

50

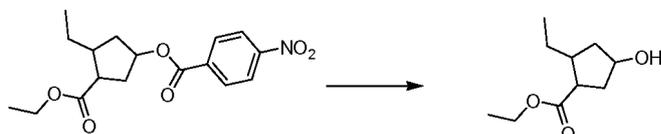
固体を濾別し、ヘプタン（25 mL）で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をヘプタン中10 - 40% EtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、(1R, 3S, 4R) - 3 - (エトキシカルボニル) - 4 - エチルシクロペンチル 4 - ニトロベンゾエートを高めたスケールミック混合物（26.77 g、90%）を得た：LC/MS（表1、方法b） $R_t = 2.84$ 分；MSm/z：394（M-H）⁻。

【2247】

ステップI：エチル 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート e

【2248】

【化713】



10

【2249】

2 L フラスコに、粉碎したての水酸化ナトリウム（9.55 g、239 mmol）を仕込んだ。エタノール（500 mL）を加え、全ての固体が溶液中になるまで、混合物を撹拌した。(1R, 3S, 4R) - 3 - (エトキシカルボニル) - 4 - エチルシクロペンチル 4 - ニトロベンゾエートを高めたスケールミック混合物（16.02 g、47.8 mmol）のエタノール（120 mL）中溶液を、滴下漏斗を通して加えた。反応混合物を周囲温度で終夜撹拌した。固体を濾別し、DCM（100 mL）で洗浄した。飽和 NaHCO₃ 水溶液（800 mL）を濾液に加え、混合物を約30分間撹拌した。生成した固体を濾別し、DCM（500 mL）で洗浄した。濾液を飽和 NaHCO₃ 水溶液（2 × 200 mL）およびブライン（300 mL）で洗浄した。有機層を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を DCM 中 0 - 60% EtOAc で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、(1S, 2R, 4R) - エチル 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートを高めたスケールミック混合物（5.49 g、62%）を無色油として得た：¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）4.53（m, 1H）、4.11（m, 2H）、3.09（m, 1H）、2.40（m, 1H）、2.28（m, 1H）、1.80（m, 1H）、1.68（m, 1H）、1.44（m, 2H）、1.26（t, 3H）、1.18（m, 1H）、0.92（t, 3H）。

20

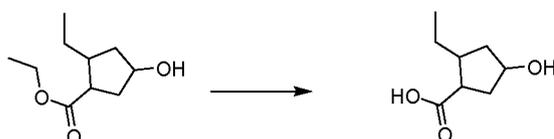
30

【2250】

ステップJ：2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸

【2251】

【化714】



【2252】

水酸化ナトリウム水溶液（1N、32.4 mL、32.4 mmol）を、(1S, 2R, 4R) - エチル 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートを高めたスケールミック混合物（3.02 g、16.21 mmol）に加え、反応混合物を周囲温度で終夜撹拌した。エーテル（15 mL）を加え、層を分離した。水層を約0℃に冷却した。HCl 水溶液（5N）をゆっくり加えて pH を約1にした。水性懸濁液を EtOAc（4 × 40 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50 mL）で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、(1S, 2R, 4R) - 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸を高めたスケールミック混合物（2.56 g、100%）を得た：LC/MS（表1、方法b） $R_t = 1.36$ 分；MSm/z：157（M-H）⁻。

40

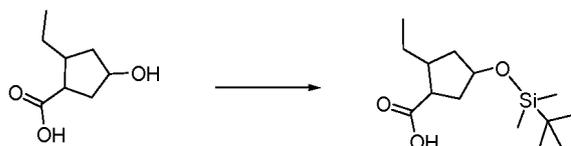
【2253】

50

ステップK：4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチルシクロペンタンカルボン酸

【2254】

【化715】



【2255】

DMF (10.81 mL) 中の (1S, 2R, 4R) - 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸を高めたスケールミック混合物 (2.56 g、16.21 mmol) に、TBDMSCl (2.93 g、19.45 mmol) およびイミダゾール (2.76 g、40.5 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約2日間攪拌し、次いでペンタン (3 × 25 mL) で抽出した。合わせたペンタン層を水 (25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中20 - 100% EtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、(1S, 2R, 4R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチルシクロペンタンカルボン酸を高めたスケールミック混合物 (1.13 g、26%) を得た：LC/MS (表1、方法b) R_t = 3.03分；MSm/z：273 (M + H)⁺。

10

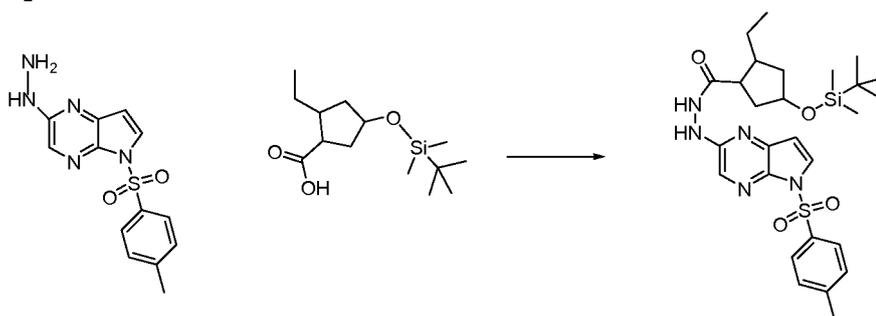
20

【2256】

ステップL：4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチル - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ[2,3-b]ピラジン - 2 - イル)シクロペンタンカルボヒドラジド

【2257】

【化716】



30

【2258】

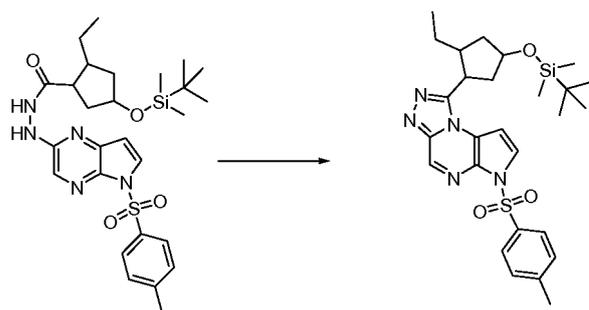
DCM (60 mL) 中の (1S, 2R, 4R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチルシクロペンタンカルボン酸を高めたスケールミック混合物 (1.62 g、5.96 mmol) に、2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5H - ピロロ[2,3-b]ピラジン (実施例番号1、ステップD、1.86 g、6.13 mmol)、HATU (2.38 g、6.26 mmol) およびTEA (3.32 mL、23.8 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約1時間攪拌した。反応混合物をDCM (200 mL) で希釈し、水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をDCM中0 - 30% EtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、(1S, 2R, 4R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチル - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ[2,3-b]ピラジン - 2 - イル)シクロペンタンカルボヒドラジドを高めたスケールミック混合物 (2.64 g、79%) を茶褐色固体として得た：LC/MS (表1、方法b) R_t = 3.20分；MSm/z：558 (M + H)⁺。

40

【2259】

50

ステップM：4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン
 【2260】
 【化717】



10

【2261】

1,4 - ジオキサン (46.6 mL) 中の (1S, 2R, 4R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチル - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ[2,3-b]ピラジン - 2 - イル)シクロペンタンカルボヒドラジドを高めたスケールミック混合物 (2.6 g、4.66 mmol) に、ジイソプロピルエチルアミン (3.26 mL、18.65 mmol) を加え、続いて塩化チオニル (0.680 mL、9.32 mmol) を滴下添加した。反応混合物を周囲温度で約1時間攪拌し、次いで約70 で約1時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、EtOAc (300 mL) を加えた。混合物を水 (80 mL) およびブライン (80 mL) で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をDCM中0 - 50% EtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1 - ((1S, 2R, 4R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンを高めたスケールミック混合物 (1.56 g、62%) を得た：LC/MS (表1、方法b) R_t = 3.36分；MS m/z : 540 (M+H)⁺。

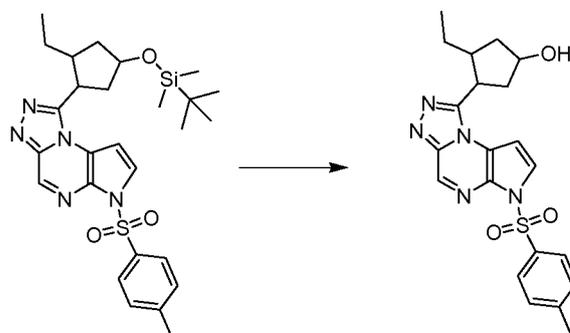
20

【2262】

ステップN：3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタノール

【2263】

【化718】



40

【2264】

1 - ((1S, 2R, 4R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジンを高めたスケールミック混合物 (1.55 g、2.87 mmol) をエタノール (30 mL) に懸濁した。濃HCl (0.3 mL、3.65 mmol) を滴下添加した。約1時間後、全ての固体が溶液中になるまで、懸濁液を超音波処理した。EtOAc (250 mL) を加え、有機物を飽和NaHCO₃水溶液 (2 x 30 mL)

50

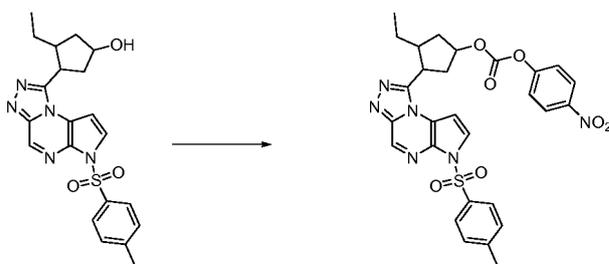
L) およびブライン (30 mL) で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を DCM 中 30 - 80% EtOAc で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、(1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタノールを高めたスケールミック混合物 (1.09 g、90%) を得た：LC/MS (表1、方法b) $R_t = 1.99$ 分；MS m/z : 426 (M+H)⁺。

【2265】

ステップO : 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル 4 - ニトロフェニルカルボネート

【2266】

【化719】



10

20

【2267】

ピリジン (10 mL) 中の (1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンタノールを高めたスケールミック混合物 (1.20 g、2.82 mmol) に、DMA P (0.103 g、0.846 mmol) および 4 - ニトロフェニルカルボノクロリデート (0.853 g、4.23 mmol) を加えた。得られた混合物を周囲温度で約1時間撹拌した。反応混合物を DCM 中 0 - 30% EtOAc で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、(1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル 4 - ニトロフェニルカルボネートを高めたスケールミック混合物 (0.72 g、43%) を得た：LC/MS (表1、方法b) $R_t = 2.64$ 分；MS m/z : 591 (M+H)⁺。

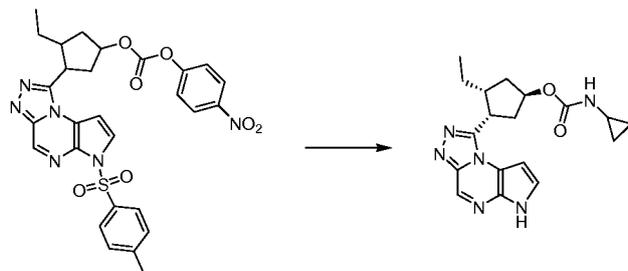
30

【2268】

ステップP : (1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチルシクロプロピルカルバメート

【2269】

【化720】



40

【2270】

1,4 - ジオキサン (1.5 mL) 中の (1R, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル 4 - ニトロフェニルカルボネートを高めたスケールミック

50

混合物 (0 . 2 1 1 g、0 . 3 5 7 m m o l) に、シクロプロパンアミン (0 . 1 0 2 g、1 . 7 8 6 m m o l) を加えた。約 1 時間後、NaOH 水溶液 (1 N、1 . 5 m L、1 . 5 m m o l) を加え、反応混合物を約 6 0 ° で約 3 0 分間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。反応混合物を D C M (3 × 5 m L) で抽出した。合わせた有機溶媒を減圧下に濃縮した。残渣を E t O A c 中 0 - 1 0 0 % E t O A c : M e O H (9 : 1) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、(1 R , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルシクロプロピルカルバメート (0 . 0 8 4 7 g、6 7 %) を得た：L C / M S (表 1、方法 b) R_t = 1 . 7 3 分；M S m / z : 3 5 5 (M + H)⁺。

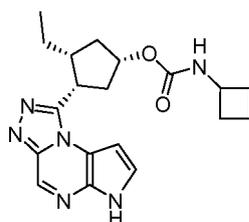
【 2 2 7 1 】

10

実施例番号 4 2 : (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチルシクロプロピルカルバメート

【 2 2 7 2 】

【 化 7 2 1 】



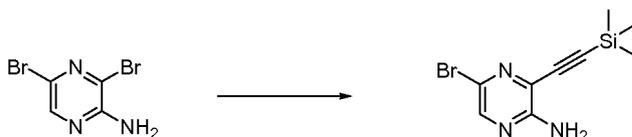
20

【 2 2 7 3 】

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

【 2 2 7 4 】

【 化 7 2 2 】



30

【 2 2 7 5 】

3 , 5 - ジブロモピラジン - 2 - アミン (1 2 5 g、4 9 4 m m o l)、T E A (2 0 7 . 0 m L、1 4 8 3 m m o l) およびヨウ化 (I) 銅 (0 . 9 4 1 g、4 . 9 4 m m o l) の T H F (1 2 5 5 m L) 中溶液に、P d C l₂ (P P h₃)₂ (3 . 4 7 g、4 . 9 4 m m o l) を加えた。反応混合物を約 - 5 - 0 ° に冷却し、(トリメチルシリル) アセチレン (6 5 . 0 m L、4 7 0 m m o l) の T H F (1 5 7 m L) 中溶液を約 1 5 分かけて滴下添加した。反応混合物を約 - 5 - 0 ° で約 1 . 5 時間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。次いで反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、更には生成物が溶出しなくなるまで T H F で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、茶褐色 - オレンジ色固体を得た。固体を摩砕し、加温した石油エーテル (b . p . 3 0 - 6 0 °、4 0 0 m L) で超音波処理し、室温に冷却し、集め、石油エーテル (b . p . 3 0 - 6 0 ° ; 2 × 6 0 m L) で洗浄し、乾燥して、5 - ブロモ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - アミン (1 2 4 g、9 3 %、純度 9 3 %) を茶褐色固体として得た：L C / M S (表 1、方法 b) R_t = 2 . 5 1 分；M S m / z : 2 7 0、2 7 2 (M + H)⁺。

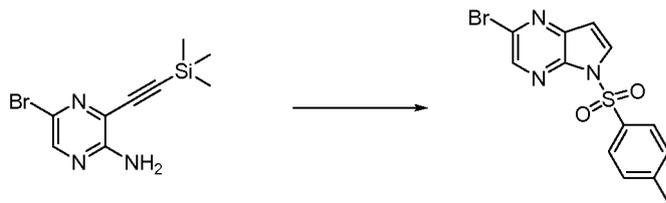
40

【 2 2 7 6 】

ステップ B : 2 - ブロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン

【 2 2 7 7 】

【化723】



【2278】

5 - プロモ - 3 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピラジン - 2 - アミン (3 . 0 0 g、11 . 1 mmol) の DMF (60 mL) 中溶液に、NaH (鉱油中 60 % 分散液、0 . 577 g、14 . 4 mmol) を約 0 で 3 回に分けて加えた。約 15 分後、p - トルエンスルホニルクロリド (2 . 75 g、14 . 4 mmol) を加え、反応物を周囲温度にゆっくり加温した。約 16 時間後、反応混合物を氷冷水 (120 mL) 上に注ぎ入れ、沈殿物を真空濾過により集めた。粗製固体を DCM (15 mL) に溶解し、DCM で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、2 - プロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (2 . 16 g、52 %) を得た：LC / MS (表 1、方法 c) $R_t = 1 . 58$ 分；MS m/z : 352、354 (M + H) ⁺。

10

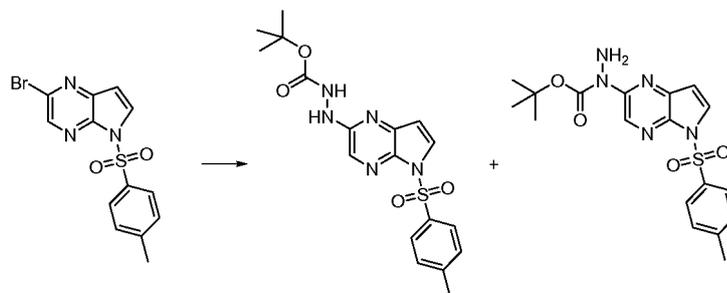
【2279】

ステップ C : tert - ブチル 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレートおよび tert - ブチル 1 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレート

20

【2280】

【化724】



30

【2281】

フラスコに、Pd₂(dba)₃ (3 . 90 g、4 . 26 mmol)、ジ - tert - ブチル - (2' , 4' , 6' - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル) ホスファン (3 . 62 g、8 . 52 mmol) および 1 , 4 - ジオキサン (453 mL) を加えた。触媒 - リガンド混合物を真空 / 窒素パージ (3 回) により脱気し、約 80 で約 10 分間加熱した。次いで 2 - プロモ - 5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン (30 . 0 g、85 mmol)、tert - ブチルヒドラジンカルボキシレート (16 . 9 g、128 mmol) および NaOt - Bu (12 . 28 g、128 mmol) を加えた。更に真空 / 窒素パージを行った後、反応物を約 80 で加熱した。約 50 分後、反応混合物を周囲温度に冷却し、シリカゲルのパッド (高さ 6 cm × 直径 6 cm) を通して濾過し、セライト (登録商標) (高さ 1 cm × 直径 6 cm) を上に乗せ、EtOAc (3 × 150 mL) で洗浄した。水 (300 mL) を濾液に加え、有機層を分離した。水層を更に EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和 NH₄Cl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブライン (それぞれ 400 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、暗茶褐色油 (45 g) を得た。茶褐色油を DCM (250 mL) に溶解し、シリカゲル (200 g) を加え、混合物を減圧下に濃縮した。得られたシリカ混合物を、ヘプタン中 25 - 65 % EtOAc の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製した。tert - ブチル 2 - (5 - トシル - 5 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピラジン - 2 - イル) ヒドラジンカルボキシレート [主要な位置異性体]

40

50

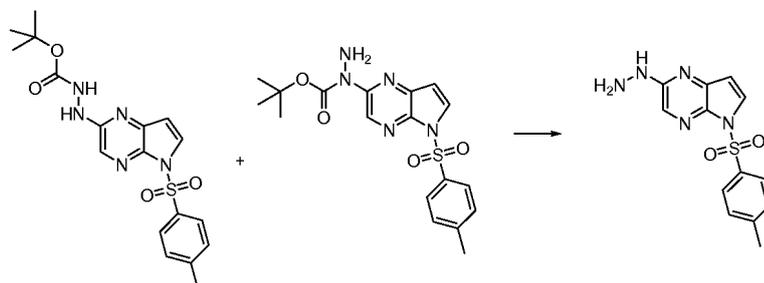
と *tert*-ブチル 1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレート [少量の位置異性体] との混合物 (18.8 g、50%) を得た: LC/MS (表1、方法c) $R_t = 1.47$ 分; MS m/z : 404 (M+H)⁺。

【2282】

ステップD: 2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン

【2283】

【化725】



10

【2284】

tert-ブチル 2-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレートおよび *tert*-ブチル 1-(5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)ヒドラジンカルボキシレート (49.2 g、122 mmol) の 1,4-ジオキサン (290 mL) 中混合物に、HCl (1,4-ジオキサン中 4 M、226 mL、902 mmol) を加えた。反応物を約 60 で約 2.5 時間加熱し、次いで約 15-20 に冷却した。固体を真空濾過により集め、EtOAc (3 × 50 mL) で洗浄し、次いで Et₂O (60 mL) で摩砕し、真空濾過により集め、真空下に一定重量になるまで乾燥して、固体 35.6 g を得た。固体を、飽和 NaHCO₃ 水溶液と EtOAc との混合物 (1:1、400 mL) と共に攪拌した。約 1 時間後、固体を真空濾過により集め、氷冷水 (3 × 30 mL) および EtOAc (3 × 30 mL) で洗浄し、真空乾燥器中で一定重量になるまで乾燥して、2-ヒドラジニル-5-トシル-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジンを黄褐色固体として得た (21.2 g、57%): LC/MS (表1、方法a) $R_t = 1.88$ 分; MS m/z : 304 (M+H)⁺。

20

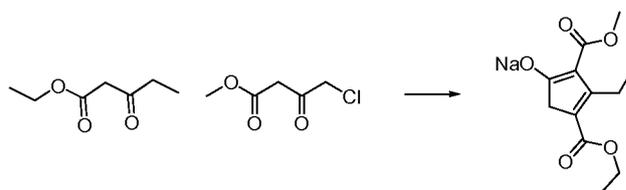
30

【2285】

ステップE: ナトリウム 4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1,3-ジエノレート

【2286】

【化726】



40

【2287】

丸底フラスコに THF (1.5 L) を仕込み、続いて NaH (鉱油中 60% 分散液、70.0 g、1.75 mol) を少しずつ加えた。更に THF (500 mL) を加え、得られた混合物を約 -10 に冷却し、内温を約 10 未満に維持するために、エチルプロピオニルアセテート (250 mL、1.80 mol) を約 1 時間かけて滴下添加した。得られた混合物を周囲温度で約 0.5 時間攪拌して、透明黄色溶液を得、メチル 4-クロロアセトアセテート (100 mL、0.88 mol) を約 5 分かけて滴下添加した。得られた混合物を約 50 で約 19 時間加熱して、赤味がかかったオレンジ色懸濁液を得た。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下に濃縮し、得られた液をビーカーに移し、水 (350 mL)

50

L)で希釈した。混合物を氷浴中約2時間撹拌した。固体を真空濾過により集め、濾過ケーキを水(150 mL)で濯ぎ、真空下に約1時間乾燥した。固体をEt₂O(1.5 L)に懸濁し、濾過し、Et₂O(1.5 L)で洗浄し、真空下に乾燥した。得られた固体をトルエン(1 L)で共沸して固体を得、これをEt₂O(1 L)に再度懸濁し、真空濾過により集めた。濾過ケーキをEt₂O(500 mL)で洗浄し、真空下に乾燥して、ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1,3-ジエノレート(204.2 g、89%)をベージュ色固体として得た：
¹H NMR(DMSO-d₆) 3.94(q, J=7.1 Hz、2H)、3.46(s, 3H)、3.04(q, J=7.2 Hz、2H)、2.66(s, 2H)、1.13(t, J=7.1 Hz、3H)、0.99(t, J=7.3 Hz、3H)。

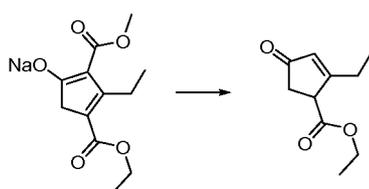
10

【2288】

ステップF：エチル2-エチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボキシレート

【2289】

【化727】



【2290】

20

5 L丸底フラスコに、ナトリウム4-(エトキシカルボニル)-3-エチル-2-(メトキシカルボニル)シクロペンタ-1,3-ジエノレート(316 g、1205 mmol)、KCl(126 g、1687 mmol、JT-Baker)、AcOH(241 mL、4218 mmol、JT-Baker)、トルエン(1850 mL)および水(130 mL)を仕込んだ。反応物を約6時間加熱還流し、次いで周囲温度に冷却し、NaHCO₃(8%水溶液、3.5 L)を滴下添加した。得られた2相混合物をMTBE(2×1.5 L)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1 L)で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、減圧下に濃縮して、粗製物191 gを得、これを真空蒸留(97-99、0.600 mmHg)により精製して、エチル2-エチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボキシレート(160 g、69%)を得た：
¹H NMR(CDCl₃) 6.04(m, 1H)、4.26-4.15(m, 2H)、3.76-3.69(m, 1H)、2.75-2.57(m, 2H)、2.56-2.44(m, 2H)、1.32-1.26(m, 3H)、1.23-1.18(m, 3H)。

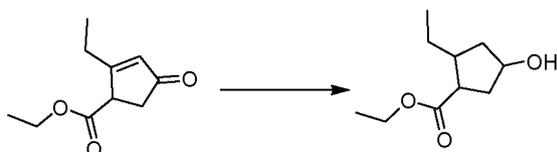
30

【2291】

ステップG：エチル2-エチル-4-ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレート

【2292】

【化728】



40

【2293】

塩化銅(I)(0.136 g、1.37 mmol)、(S)-(-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフル(0.854 g、1.37 mmol)およびNaOt-Bu(0.132 g、1.37 mmol)のトルエン(50 mL)中混合物を周囲温度で約15分間撹拌し、次いで約5 に冷却し、ポリメチルヒドロシロキサン(12 mL、55 mmol)を加えた。反応混合物を約5 で約40分間撹拌し、次いで約-12 に冷却した。エチル2-エチル-4-オキソシクロペンタ-2-エンカルボキシレート(5.00 g、27.4 mmol)およびt-BuOH(14 mL、148 m

50

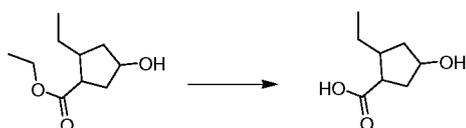
m o l) のトルエン (5 0 m L) 中溶液を一度に加え、反応混合物を約 - 1 2 で約 1 6 時間攪拌した。Me O H (5 0 m L) を加えることにより反応混合物をクエンチした。溶媒を減圧下に除去した。残渣を Me O H (3 5 m L) に溶解し、セライト (登録商標) のパッドを通して濾過する。濾液を減圧下に濃縮し、残渣を Et O A c (1 0 0 m L) で摩砕し、濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をヘプタン中 0 - 1 0 % Et O A c の勾配で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、(1 S , 2 R , 4 S) - エチル 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートを高めたスケールミック混合物 (1 . 1 1 g 、 2 2 %) を得た：¹H NMR (C D C l ₃) 4 . 3 0 (m , 1 H) 、 4 . 2 4 - 4 . 0 8 (m , 2 H) 、 2 . 8 8 (t d , J = 2 . 1 , 7 . 1 H z 、 1 H) 、 2 . 4 0 (d t , J = 7 . 8 , 1 4 . 0 H z 、 1 H) 、 2 . 0 8 - 1 . 9 1 (m , 3 H) 、 1 . 5 2 - 1 . 3 1 (m , 3 H) 、 1 . 2 9 (t , J = 7 . 1 H z 、 3 H) 、 0 . 9 4 (t , J = 7 . 4 H z 、 3 H) 。

【 2 2 9 4 】

ステップ H : 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸

【 2 2 9 5 】

【 化 7 2 9 】



【 2 2 9 6 】

Na O H 水溶液 (1 N 、 1 2 m L 、 1 2 m m o l) を、(1 S , 2 R , 4 S) - エチル 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボキシレートを高めたスケールミック混合物 (1 . 1 1 g 、 5 . 9 6 m m o l) に加えた。反応混合物を周囲温度で約 3 日間攪拌し、次いで Et ₂ O (3 × 2 5 m L) で抽出した。Et ₂ O 抽出物を廃棄し、水溶液部分を約 0 に冷却した。H C l 水溶液 (5 N) をゆっくり加えて pH を約 2 にした。得られた水性懸濁液を Et O A c (3 × 4 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 8 0 m L) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、(1 S , 2 R , 4 S) - 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸を高めたスケールミック混合物 (0 . 9 4 3 g 、 1 0 0 %) を透明油として得た：¹H NMR (C D C l ₃) 4 . 3 6 (t d d , J = 2 . 6 , 4 . 9 , 7 . 4 , 1 H) 、 2 . 9 5 (t d , J = 2 . 4 , 7 . 3 , 1 H) 、 2 . 4 1 (d t , J = 7 . 7 , 1 4 . 1 , 1 H) 、 2 . 1 6 - 1 . 9 4 (m , 3 H) 、 1 . 6 5 - 1 . 4 9 (m , 1 H) 、 1 . 4 9 - 1 . 3 2 (m , 2 H) 、 0 . 9 6 (q , J = 7 . 4 , 3 H) 。

【 2 2 9 7 】

ステップ I : 5 - エチル - 2 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - オン

【 2 2 9 8 】

【 化 7 3 0 】



【 2 2 9 9 】

D C M (6 0 m L) 中の (1 S , 2 R , 4 S) - 2 - エチル - 4 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸を高めたスケールミック混合物 (0 . 9 4 3 g 、 5 . 9 6 m m o l) に、T E A (2 . 5 m L 、 1 8 m m o l) および B O P - C l (1 . 8 2 1 g 、 7 . 1 5 m m o l) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 2 時間攪拌し、次いで Et ₂ O (3 5 0 m L) 中に注ぎ入れた。固体を濾別し、Et ₂ O (5 0 m L) で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して黄色油を得、これを D C M (5 m L) に溶解し、Et ₂ O を加えて固体を得た。上澄み液をデカント処理し、固体を更に Et ₂ O で洗浄した。合わせた有機抽出物を減圧

10

20

30

40

50

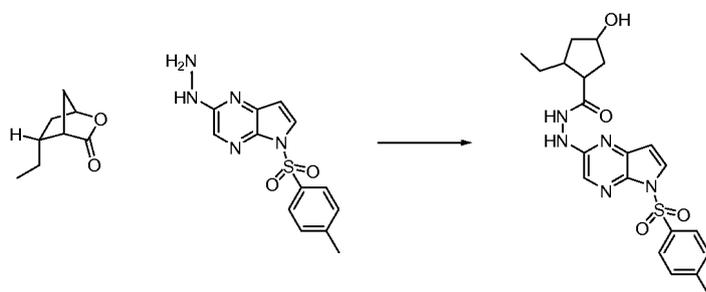
下に濃縮して、約 15 mol % TEA を含む粗製の (1S, 4S, 5R) - 5 - エチル - 2 - オキサピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 3 - オンを高めたスケールミック混合物 (0.912 g, 99%) を得た: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 4.85 (s, 1H)、2.88 (s, 1H)、2.19 (m, 2H)、2.08 (m, 1H)、1.69 (m, 1H)、1.41 (m, 3H)、0.97 (t, $J = 5.4$, 3H)。

【2300】

ステップ J: 2 - エチル - 4 - ヒドロキシ - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) シクロペンタンカルボヒドラジド

【2301】

【化731】



10

【2302】

1, 4 - ジオキサン (12 mL) 中の (1S, 4S, 5R) - 5 - エチル - 2 - オキサピシクロ [2.2.1] ヘプタン - 3 - オンを高めたスケールミック混合物 (0.835 g, 5.96 mmol) に、2 - ヒドラジニル - 5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン (ステップ D、1.810 g, 5.96 mmol) を加えた。反応混合物を約 80 で約 16 時間加熱し、次いで周囲温度に冷却した。1, 4 - ジオキサン (25 mL) およびトリメチルアルミニウム (トルエン中 2N、9 mL、18 mmol) を順次加えた。反応混合物を周囲温度で約 30 分間攪拌し、次いで HCl 水溶液 (1N、50 mL) を滴下添加し、反応混合物を約 30 分間攪拌した。層を分離し、水層を EtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (10 mL) で洗浄し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL)、ブライン (15 mL) および無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を 100% EtOAc で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、(1S, 2R, 4S) - 2 - エチル - 4 - ヒドロキシ - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) シクロペンタンカルボヒドラジドを高めたスケールミック混合物 (1.887 g, 71%) を得た: LC/MS (表 1、方法 b) $R_t = 2.05$ 分; MS m/z: 444 (M+H)⁺。

20

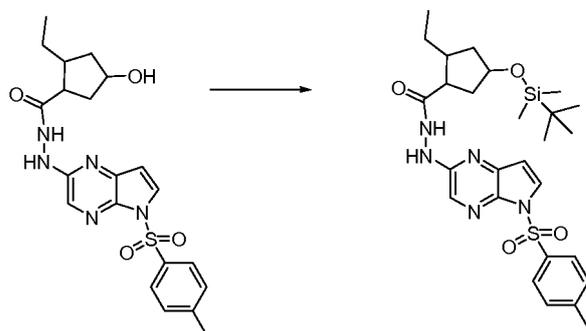
30

【2303】

ステップ K: 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチル - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) シクロペンタンカルボヒドラジド

【2304】

【化732】



40

【2305】

50

DMF (40.9 mL) 中の (1S, 2R, 4S) - 2 - エチル - 4 - ヒドロキシ - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) シクロペンタンカルボ - ヒドラジドを高めたスケールミック混合物 (9.06 g、20.43 mmol) に、TBDMSCl (3.69 g、24.51 mmol) およびイミダゾール (3.48 g、51.1 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残渣を EtOAc (200 mL) で希釈し、濾過し、EtOAc (20 mL) で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣を DCM 中 0 - 50% EtOAc で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、(1S, 2R, 4S) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチル - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) シクロペンタンカルボヒドラジドを高めたスケールミック混合物 (11.37 g、100%) をオレンジ色固体として得た：LC/MS (表 1、方法 b) $R_t = 3.14$ 分；MSm/z : 558 (M+H)⁺。

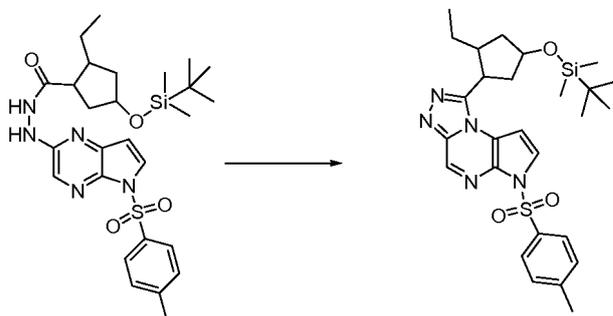
10

【2306】

ステップ L : 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン

【2307】

【化733】



20

【2308】

1, 4 - ジオキサン (204 mL) 中の (1S, 2R, 4S) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチル - N' - (5 - トシル - 5H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル) シクロペンタンカルボヒドラジドを高めたスケールミック混合物 (11.37 g、20.38 mmol) に、DIEA (14.24 mL、82 mmol) を加え、続いて塩化チオニル (2.98 mL、40.8 mmol) を約 25 分かけて滴下添加した。反応混合物を周囲温度で約 1 時間攪拌し、約 70 °C で約 1 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、EtOAc (600 mL) を加えた。有機混合物を水 (80 mL) およびブライン (80 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を DCM 中 0 - 50% EtOAc で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、1 - ((1S, 2R, 4S) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジンを高めたスケールミック混合物 (9.58 g、87%) を得た。LC/MS (表 1、方法 b) $R_t = 3.24$ 分；MSm/z : 540 (M+H)⁺。

30

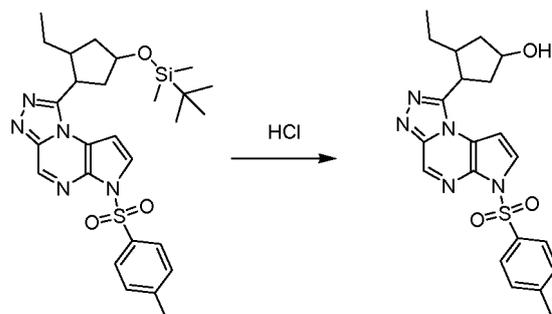
40

【2309】

ステップ M : 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ [2, 3 - e] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノール

【2310】

【化734】



10

【2311】

1 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 2 - エチルシクロペンチル) - 6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジンを高めたスケールミック混合物 (9 . 5 8 g 、 1 7 . 8 m m o l) をエタノール (1 7 7 m L) に溶解した。濃 H C l (1 . 7 5 m L 、 2 1 . 3 m m o l) を滴下添加した。約 1 時間後、E t O A c (7 0 0 m L) を加えた。有機混合物を飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 × 1 2 0 m L) 、ブライン (1 2 0 m L) で洗浄し、無水 M g S O ₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を D C M 中 3 0 - 1 0 0 % E t O A c で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノールを高めたスケールミック混合物 (6 . 7 3 g 、 8 9 %) を得た：L C / M S (表 1 、 方法 b) R _t = 2 . 1 1 分；M S m / z : 4 2 6 (M + H) ⁺。

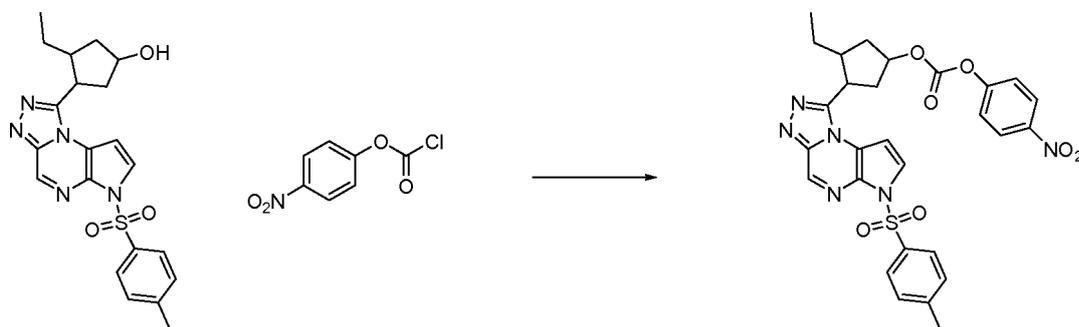
20

【2312】

ステップ N : 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル 4 - ニトロフェニルカルボネート

【2313】

【化735】



30

【2314】

ピリジン (1 0 0 m L) 中の (1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンタノールを高めたスケールミック混合物 (6 . 1 1 g 、 1 4 . 4 m m o l) に、D M A P (1 . 9 3 g 、 1 5 . 8 m m o l) および 4 - ニトロフェニルカルボノクロリド (4 . 3 4 g 、 2 1 . 5 m m o l) を加えた。反応混合物を周囲温度で約 3 . 5 時間攪拌し、約 3 3 °C で約 1 時間加熱した。固体を濾別し、E t O A c (3 0 m L) で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣をヘプタン中 0 - 3 0 % E t O A c で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製して、(1 S , 3 R , 4 S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6 H - ピロロ [2 , 3 - e] [1 , 2 , 4] トリアゾロ [4 , 3 - a] ピラジン - 1 - イル) シクロペンチル 4 - ニトロフェニルカルボネートを高めたスケールミック混合物 (6 . 6 3 g 、 7 8 %) を得た。L C / M S (表 1 、 方法 b) R _t = 2 . 6

40

50

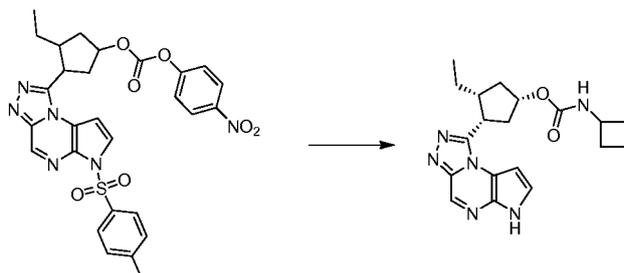
5分；MS m/z：591 (M+H)⁺。

【2315】

ステップ0：(1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチルシクロブチルカルバメート

【2316】

【化736】



10

【2317】

(1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6 - トシル - 6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチル4 - ニトロフェニルカルボネートを高めたスケールミック混合物(0.150 g、0.254 mmol)の1,4 - ジオキサン(1 mL)中溶液を、シクロブタンアミン(0.090 g、1.27 mmol)の1,4 - ジオキサン(0.2 mL)中溶液に加えた。約1時間後、NaOH水溶液(1 N、1.5 mL、1.50 mmol)を加え、反応混合物を約60で約2時間加熱した後、室温に冷却した。有機溶媒を減圧下に除去した。得られた水層混合物をAcOHでpH約5に酸性化し、DCM(3 × 5 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下に濃縮した。残渣を分取HPLC(表1方法d)により精製して、(1S, 3R, 4S) - 3 - エチル - 4 - (6H - ピロロ[2,3-e][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン - 1 - イル)シクロペンチルシクロブチルカルバメート(0.0468 g、50%)を得た：LC/MS(表1、方法c)R_t = 1.17分；MS m/z：369 (M+H)⁺。

20

【2318】

30

【表 5 5】

表4. 選択された化合物に関するJ a k 3酵素データ

実施例番号	JAK3 酵素 IC ₅₀	実施例番号	JAK3 酵素 IC ₅₀	
		AA.1.91	B	
		AA.1.92	A	
		AA.1.93	C	
A.1.105	B	AA.1.94	B	
A.1.65	B	AA.1.95	C	
A.1.78	A	AA.1.96	C	
AA.1.10	B	AA.1.97	C	10
AA.1.100	C	AA.1.98	A	
AA.1.101	A	AA.1.99	B	
AA.1.102	C	D.1.10	B	
AA.1.103	A	D.1.11	B	
AA.1.104	A	D.1.12	B	
AA.1.106	C	D.1.13	B	
AA.1.107	A	D.1.21	B	
AA.1.11	A	D.1.22	B	
AA.1.12	A	D.1.24	B	
AA.1.16	B	D.1.25	A	
AA.1.18	A	D.1.29	B	20
AA.1.22	A	D.1.30	B	
AA.1.25	A	D.1.31	A	
AA.1.29	C	D.1.33	C	
AA.1.3	B	D.1.35	A	
AA.1.32	B	D.1.38	B	
AA.1.33	B	D.1.39	B	
AA.1.37	B	D.1.45	A	
AA.1.42	C	D.1.46	A	
AA.1.43	A	D.1.47	B	
AA.1.44	B	D.1.49	B	
AA.1.49	A	D.1.50	C	30
AA.1.5	B	D.1.51	C	
AA.1.54	B	D.1.52	B	
AA.1.6	A	D.1.54	C	
AA.1.60	B	D.1.56	B	
AA.1.61	B	D.1.58	B	
AA.1.62	B	D.1.59	B	
AA.1.63	C	D.1.60	C	
AA.1.64	C	D.1.61	C	
AA.1.66	C	D.1.62	C	
AA.1.67	C	D.1.63	C	
AA.1.76	C	D.1.64	C	40
AA.1.77	A	D.1.65	C	
AA.1.79	A	D.1.66	C	
AA.1.8	A	D.1.67	B	
AA.1.80	C	D.1.69	C	
AA.1.81	A	D.1.70	B	
AA.1.9	B	D.1.71	C	
AA.1.90	B	D.1.72	B	

実施例番号	JAK3 酵素 IC ₅₀	実施例番号	JAK3 酵素 IC ₅₀	
D.1.73	C	実施例番号	C	
D.1.76	B	27	C	
D.1.77	B	実施例番号	C	
D.1.78	A	28	C	
D.1.79	A	実施例番号	A	
D.1.80	A	3	A	
D.1.81	A	実施例番号	B	10
D.1.82	B	32	B	
D.1.83	A	実施例番号	A	
D.1.84	B	4	A	
D.2.10	C	実施例番号	B	
D.2.11	B	5	B	
D.2.13	A	実施例番号	B	
D.2.15	B	6	B	
D.2.19	B	実施例番号	B	
D.2.21	B	8	B	
D.2.22	B	実施例番号	B	
D.2.23	C	9	B	
D.2.24	A	H.1.1	A	20
D.2.5	B	H.1.10	A	
D.2.6	C	H.1.2	A	
DD.1.1	A	H.1.21	A	
実施例番号	A	H.1.25	A	
29	A	H.1.29	A	
実施例番号	B	H.1.6	A	
30	B	H.3.14	B	
実施例番号	B	H.4.1	B	
31	B	I.1.1	A	
実施例番号	A	I.1.2	A	
14	A	I.2.1	A	30
実施例番号	A	I.2.2	A	
17	A	I.3.1	B	
実施例番号	B	J.1.1	A	
18	B	J.2.1	A	
実施例番号	B	J.2.10	A	
21	B	J.2.11	A	
実施例番号	C	J.2.12	A	
22	C	J.2.13	A	
実施例番号	A	J.2.14	A	
23	A	J.2.15	A	
実施例番号	A	J.2.2	A	40
24	A	J.2.3	A	
実施例番号	A	J.2.5	A	
25	A	J.2.6	A	
実施例番号	B	J.2.7	A	
26	B	J.2.8	A	
		J.2.9	A	

実施例番号	JAK3 酵素 IC ₅₀	
J.3.1	A	
J.3.10	A	
J.3.11	A	
J.3.2	A	
J.3.4	A	
J.3.6	B	
J.3.7	B	
J.3.8	B	10
K.3.1	B	
K.4.1	A	
K.5.1	A	
L.1.2	A	
L.1.4	A	
LL.1.1	B	
LL.1.2	C	
LL.1.3	C	
LL.1.4	C	
調製番号		
GGG.1	B	20
QQ.1.4	A	
UUU.1.1	A	
UUU.1.1	A	
YY.1.1	C	
YY.1.2	C	

キー：

A <0.1 μM

B 0.1-1 μM

C >1 μM

【配列表】

2013512280000001.app

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 10/58572
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/58 (2010.01) USPC - 514/250 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) USPC - 514/250 (see search terms below)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 544/346 (see search terms below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) USPTO-WEST - PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB keywords: triazolopyridazines, kinase inhibitors, p38 MAP kinase, cytokines, treating, atherosclerosis, diabetes, cancers, combination, additional agent, methotrexate, rapamycin, NSAIDs, imidazo, cytokine suppressive, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine, triazolopyridine,		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/005675 A1 (CALDERWOOD et al.) 08 January 2009 (08.01.2009), pg 1, ln 33-36; pg 2, ln 4-20; pg 3, ln 1-4, 7-16, 24-27; pg 10, ln 17; pg 12, ln 22-23; pg 16, ln 22 - pg 17, ln 4; pg 20, ln 25 - pg 21, ln 13; pg 22, ln 17-20, 24-27; pg 22, ln 35 - pg 23, ln 12; pg 24, ln 3-27.	1-25
Y	WO 2008/063287 A2 (BORHANI et al.) 29 May 2008 (29.05.2008), pg 1, ln 30-32; pg 2, ln 3-19; pg 3, ln 1 - pg 4, ln 11; pg 10, ln 17; pg 12, ln 22-23; pg 14, ln 20-36; pg 15, ln 1-4; pg 16, ln 6-9; pg 22, ln 24-27.	1-25
Y	WO 2005/110410 A2 (CUSACK et al.) 24 November 2005 (24.11.2005), pg 1 - pg 3; pg 6 - pg 8; pg 29 - pg 32. This document can be viewed by entering the doc number at the following url:	1-25
Y	SHASHI NAYANA et al., CoMFA and docking studies on triazolopyridine oxazole derivatives as p38 MAP kinase inhibitors, European Journal of Medicinal Chemistry 43, pp 1261-1269, 2008, Abstract; pg 1263 - pg 1268.	1-25
PA	WO 2009/152133 A1 (WISHART et al.) 17 December 2009 (17.12.2009), pg 2, ln 1 - pg 27, ln 17; pg 43, ln 18 - pg 58, ln 24. This document can be viewed by entering the doc number at the following url: http://ep.espacenet.com/numberSearch?locale=en_EP	1-25
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* 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 14 January 2011 (14.01.2011)		Date of mailing of the international search report 02 FEB 2011
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	C 0 7 D 519/00 3 1 1	
C 0 7 K 2/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	
	A 6 1 K 45/00	
	C 0 7 K 2/00 Z N A	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, 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, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, I D, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 アーヰリアデイ, マリア・エイ
アメリカ合衆国、マサチューセツツ・0 1 7 7 8、ウエイランド、メイン・ストリート・2 7 3
- (72) 発明者 カルダーウッド, デイビッド・ジエイ
アメリカ合衆国、マサチューセツツ・0 1 7 0 2、フラミンガム、マツカーシー・サークル・4
- (72) 発明者 エリクソン, アンナ・エム
アメリカ合衆国、マサチューセツツ・0 1 5 4 5、シユルーズベリー、ピーナス・ドライブ・1 6
- (72) 発明者 ファイアメンゴ, ブライアン・エイ
アメリカ合衆国、マサチューセツツ・0 1 6 0 2、ウースター、プレザント・ストリート・1 0 2
9、アパートメント
- (72) 発明者 フランク, クリステイン・イー
アメリカ合衆国、マサチューセツツ・0 1 6 0 9、ウースター、パインウッド・レイン・8
- (72) 発明者 フリードマン, マイケル
アメリカ合衆国、マサチューセツツ・0 2 4 6 4、ニュートン、メカニツク・ストリート・2 7
- (72) 発明者 ジョージ, ドーン・エム
アメリカ合衆国、マサチューセツツ・0 1 5 0 7、チャールトン、ボンド・レイン・9
- (72) 発明者 ゴウドケン, エリツク・アール
アメリカ合衆国、マサチューセツツ・0 1 6 0 6、ウースター、ヒルクロフト・アベニュー・1 0
5
- (72) 発明者 ジョセフソン, ネイサン・エス
アメリカ合衆国、マサチューセツツ・0 2 1 1 8、ボストン、ウエスト・スプリングフィールド・
2 1 7、ナンバー・4
- (72) 発明者 リー, ピーチン・シー
アメリカ合衆国、マサチューセツツ・0 1 7 2 2、サウスボロー、ジョスリン・レイン・1 4
- (72) 発明者 モアイトコ, マイケル・ジエイ
アメリカ合衆国、マサチューセツツ・0 1 7 0 1、フラミンガム、ウースター・ロード・1 2 9 6
、ナンバー・2 5 1 0
- (72) 発明者 スチュワート, ケント・デー

- アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、キングス・ウェイ・ノース・4715
 (72)発明者 ボース, ジェフリー・ダブリュ
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01520、ホールデン、シユルーズベリー・ストリート・
 257
- (72)発明者 ウォーレス, グリアー・エイ
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01564、スターリング、チエース・ヒル・ロード・20
 4
- (72)発明者 ワン, ルー
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01532、ノースボロー、ストラットン・ウェイ・14
- (72)発明者 ウォーラー, ケビン・アール
 アメリカ合衆国、イリノイ・60002、アニトツク、ジヨイ・コート・1072

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 BB06 CC04 DD02 EE04 FF02 FF04 GG01 GG04
 HH04
 4C072 MM01 UU01
 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA36 ZA45 ZB08 ZB21
 ZB26 ZC20
 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA16
 ZA36 ZA45 ZB08 ZB21 ZB26 ZC20
 4H045 BA09 BA50 EA50