

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-77137

(P2010-77137A)

(43) 公開日 平成22年4月8日(2010.4.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 233/76 (2006.01)	C07D 233/76 CSP	4C063
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 401/12	4C086
C07D 403/12 (2006.01)	C07D 403/12	
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14	
C07D 405/14 (2006.01)	C07D 405/14	

審査請求 有 請求項の数 12 O L (全 100 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-256358 (P2009-256358)	(71) 出願人	391008951
(22) 出願日	平成21年11月9日 (2009.11.9)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(62) 分割の表示	特願2002-573776 (P2002-573776) の分割		ASTRAZENECA AKTIEBO LAG
原出願日	平成14年3月13日 (2002.3.13)		スウェーデン国エスエー-151 85セ ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	0100902-6	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成13年3月15日 (2001.3.15)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(74) 代理人	100101454
			弁理士 山田 卓二
		(74) 代理人	100067035
			弁理士 岩崎 光隆
		(74) 代理人	100144923
			弁理士 中川 将之

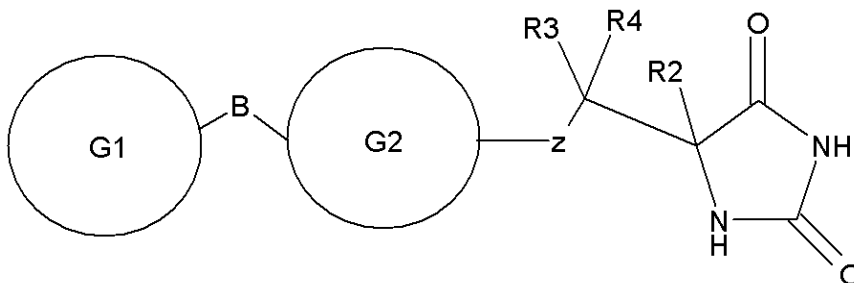
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メタロプロテイナーゼ阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】胎児の発育、骨形成のような組織の再構成を含む、多血性の生理学的疾病過程に重要、メタロプロテイナーゼ阻害剤を提供。

【解決手段】メタロプロテイナーゼ阻害剤として有用な下記基本骨格を有する化合物。



[式中、G1は7個以下の環原子を含む炭素環、複素環、G2は窒素を含む6員環、Bは、直接結合、O、(C1-6)アルキレン、(C1-6)ヘテロアルキレン、CO、NHCO、CONH、NH、Sおよび(C2-6)アルキニレン、ZはSO₂またはSOである]

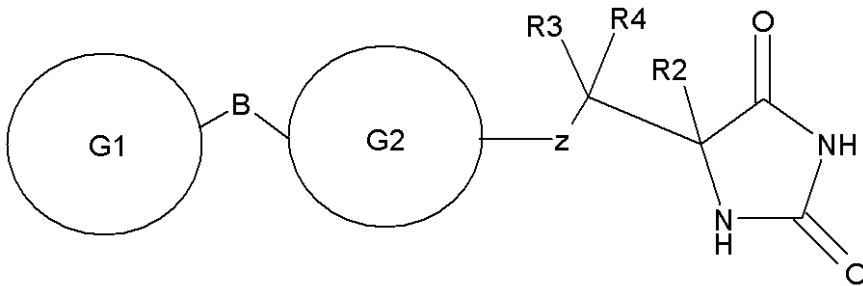
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 IIa:

【化 1】



IIa

10

[式中、

G 1 は、(C 3 - 7)シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールから独立に選択される、7 個以下の環原子を含む単環式の環構造であり、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロ(C 1 - 6)アルコキシ、アセトアミド、シアノ、(C 1 - 6)アルキル、(C 1 - 6)アルコキシおよびアルキルスルホニル{何れの置換基中のアルキル基も、それ自身、ハロゲン、ヒドロキシおよび(C 1 - 6)アルコキシから選択される、1 個もしくはそれ以上の基で、任意に置換されている}から選択される、1 個もしくは 2 個の置換基によって、任意に置換されており；

20

G 2 は窒素を含む 6 員環であり、ここで、その窒素が Z に結合し、そして、当該環はハロゲン、ヒドロキシ、ハロ(C 1 - 6)アルコキシ、アセトアミド、シアノ、(C 1 - 6)アルキル、(C 1 - 6)アルコキシおよびアルキルスルホニル{何れの置換基中のアルキル基も、それ自身、ハロゲン、ヒドロキシおよび(C 1 - 6)アルコキシから選択される、1 個もしくはそれ以上の基で、任意に置換されている}から選択される、1 個もしくは 2 個の置換基によって、任意に置換されており；

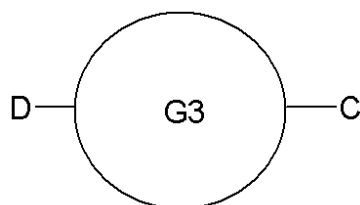
Z は SO_2 であり；

B は、直接結合、O、(C 1 - 6)アルキレン、(C 1 - 6)ヘテロアルキレン、CO、NHCO、CONH、NH、S および(C 2 - 6)アルキニレンから選択され；

R 2 は、H、(C 1 - 6)アルキル、アルコシアルキル、アミノアルキル、(N - アルキルアミノ)アルキル、(N, N - ジアルキルアミノ)アルキルおよびアミドアルキルから選択されるか、または R 2 は、式 III:

30

【化 2】



III

{式中、

C は、直接結合、(C 1 - C 6)アルキレンおよび(C 1 - C 6)ヘテロアルキレンから選択され；

40

D は H または直接結合から選択され；

G 3 は、ハロゲンおよび(C 1 - 6)アルキルから選択される 1 個もしくはそれ以上の基で置換されたアルキルから独立に選択される、1 個もしくは 2 個の置換基によって、任意に置換されているフェニル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールから独立に選択される、7 個以下の環原子を含む単環式の環構造である}の基であり；

R 3 は、H または(C 1 - 3)アルキルから選択され、そして R 4 は H であり；

任意に、R 2 と R 3 が、結合して 7 個以下の環原子を含む環を形成するか、または R 3 と R 4 が、結合して 7 個以下の環原子を含む環を形成する]

50

の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R 2 がメチルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

環 G 2 の 4 位の原子が炭素である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

B が O である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

B が C₂ アルキニレンである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

環 G 1 がピリジルである、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

環 G 1 が 1, 3 - ピリミジルである、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

環 G 1 がシクロプロピルで 1 置換されている、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

環 G 1 が塩素で 1 置換されている、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

(5R,S)-5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン。

【請求項 11】

(5S)-5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン。

【請求項 12】

(5R)-5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、メタロプロテイナーゼの阻害に有用な化合物、特にこれらの化合物を含む医薬組成物と、その使用に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明の化合物は、1 もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼの阻害剤である。メタロプロテイナーゼは、近年急激にその数が増加しているプロテイナーゼ(酵素)のスーパーファミリーである。構造的および機能的な考察に基づいて、これらの酵素は、N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354:1-6で記載されたように、ファミリーとサブファミリーに分類される。メタロプロテイナーゼの例は、コラゲナーゼ(MMP 1、MMP 8、MMP 13)、ゼラチナーゼ(MMP 2、MMP 9)、ストロメライシン(MMP 3、MMP 10、MMP 11)、マトリライシン(MMP 7)、メタロエラスターゼ(MMP 12)、エナメライシン(MMP 19)、MT-MMP(MMP 14、MMP 15、MMP 16、MMP 17)のような、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP); TNF変換酵素(ADAM 10、TACE)のような、セクレターゼおよびシェダーゼを含むレプロリシン、アダマライシ

10

20

30

40

50

ン、またはMDCファミリー；コラーゲン前駆体加工・処理プロテイナーゼ(PCP)のような酵素を含むアスタシン・ファミリー；およびアグリカナーゼのような他のメタロプロテイナーゼ、エンドセリンコンバーターゼファミリー、およびアンジオテンシンコンバーターゼファミリーを含む。

【0003】

メタロプロテイナーゼは、胎児の発育、骨形成、月経周期間の子宮の再構成のような、組織の再構成を含む、多血性の生理学的疾病過程に重要であると信じられている。これは、メタロプロテイナーゼが、コラーゲン、プロテオグリカン、フィブロネクチンのような広範囲のマトリックス基質の開裂を行い得ることに基づく。メタロプロテイナーゼはまた、腫瘍壊死因子(TNF)のような生物学的に重要な細胞の媒介物の加工・処理または分泌；および親和性の低いIgE受容体CD23のような、生物学的に重要な膜タンパク質(より完全なリストはN. M. Hooper et al., (1997) *Biochem J.* 321:265-279 参照のこと)の翻訳後のタンパク質分解過程または切断において、重要であると信じられている。

10

【0004】

メタロプロテイナーゼは、多くの疾患もしくは状態と関連している。1もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼの活性の阻害は、これらの疾患もしくは状態、例えば：関節の炎症(特にリウマチ性関節炎、骨関節炎、痛風)、胃腸管の炎症(特に炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、胃炎)、皮膚の炎症(特に乾癬、湿疹、皮膚炎)のような様々な炎症性およびアレルギー性疾患；腫瘍の転移または浸潤；骨関節炎のような細胞外マトリックスの無制御の分解；骨の再吸収性疾患(骨粗鬆症、ページェット病)；侵入性血管新生と関連した疾患；糖尿病、歯周病(歯肉炎など)と関連した、コラーゲンの再構築の亢進；角膜の潰瘍、皮膚の潰瘍、手術後の状態(結腸の吻合口など)、皮膚の創傷治癒；中枢および末梢神経系の髄鞘を破壊する疾患(多発性硬化症など)；アルツハイマー病；再狭窄、アテローム性動脈硬化症などの心血管疾患において観察される、細胞外マトリックスの再構成；喘息；鼻炎；および慢性閉塞性肺疾患(COPD)において、十分有益であり得る。

20

【0005】

MMP12はまた、マクロファージ・エラスターゼまたはメタロエラスターゼとして知られており、これは初めに、マウスにおいて、Shapiroらによってクローニングされ[1992, *Journal of Biological Chemistry* 267: 4664]、そしてヒトにおいて、同じグループによって1995年にクローニングされた。MMP-12は、活性化されたマクロファージにおいて優先的に発現され、喫煙者由来の肺胞マクロファージから[Shapiro et al, 1993, *Journal of Biological Chemistry*, 268: 23824]、そしてアテローム性硬化症の病変部における泡沫細胞中で[Matsumoto et al, 1998, *Am J Pathol* 153: 109]、分泌されることが示されている。COPDのマウスのモデルは、6月間、1日当たり2本、週6日タバコの煙で負荷をかけたマウスをベースとしている。野生型のマウスは、該処置の後肺気腫にかかった。MMP12ノックアウトマウスが該モデルで試験した場合、肺気腫にほとんどかからなかった。このことは、MMP-12がCOPDの病理変化におけるキーエンザイムであることを強く示している。COPD(肺気腫および気管支炎)におけるMMP12のようなMMPの役割は、Anderson and Shinagawa, 1999, *Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs* 1(1): 29-38において論じられている。近年では、ヒトの頸動脈プラークKangavarriにおいて、喫煙がマクロファージの浸潤およびマクロファージに誘導されるMMP-12の発現を増大させることが見出されている[Matetzky S, Fishbein MC et al., *Circulation* 102:(18), 36-39 Suppl. S, Oct 31, 2000]。

30

40

【0006】

MMP13、またはコラゲナーゼ3は、胸部腫瘍から得たcDNAライブラリーから初めてクローン化された[J. M. P. Freije et al., (1994) *Journal of Biological Chemistry* 269(24):16766-16773]。広範囲の組織由来のRNAのPCR-RNA分析は、胸部繊維腺腫、正常もしくは休止乳腺、胎盤、肝臓、卵巣、子宮、前立腺、耳下腺または乳癌細胞腺(T47-D、MCF-7、ZR75-1)では発見されなかったことから、MMP1

50

3の発現が胸部癌に限定されることを示した。観察の結果、MMP13は、形質転換した表皮のケラチン生成細胞[N. Johansson et al., (1997) Cell Growth Differ. 8(2):243-250]、扁平上皮細胞癌[N. Johansson et al., (1997) Am. J. Pathol. 151(2):499-508]、および表皮細胞の腫瘍[K. Airola et al., (1997) J. Invest. Dermatol. 109(2):225-231]において検出された。これらの結果は、MMP13が形質転換した上皮細胞によって分泌され、特に胸部癌病変や、皮膚の発癌における悪性の上皮細胞成長において観測されるような、転移に関連している細胞外マトリックスの分解と、細胞-マトリックス相互作用に参与し得ることを示唆する。

【0007】

近年発表されたデータは、MMP13が、他の結合組織の入替え(turnover)に役割を果たすことを示唆している。例えば、タイプIIコラーゲンの分解において、MMP13の基質特異性と優先性に一致して[P. G. Mitchell et al., (1996) J. Clin. Invest. 97(3):761-768; V. Knauper et al., (1996) The Biochemical Journal 271:1544-1550]、MMP13は、一次骨形成と骨格の再構築の間に[M. Stahle-Backdahl et al., (1997) Lab. Invest. 76(5):717-728; N. Johansson et al., (1997) Dev. Dyn. 208(3):387-397]; リウマチ性関節炎や骨関節炎のような破壊的関節疾患において[D. Wernicke et al., (1996) J. Rheumatol. 23:590-595; P. G. Mitchell et al., (1996) J. Clin. Invest. 97(3):761-768; O. Lindy et al., (1997) Arthritis Rheum 40(8):1391-1399]; および人工股関節の無菌状態の緩和の間に[S. Imai et al., (1998) J. Bone Joint Surg. Br. 80(4):701-710]、ある役割を果たすとの仮説が提示されている。MMP13はまた、慢性的に炎症を起こしている歯肉組織の粘膜の上皮細胞に局在する[V. J. Uitto et al., (1998) Am. J. Pathol. 152(6):1489-1499]ことから、成人の慢性歯周炎および慢性的な損傷を受けているコラーゲン・マトリックスの再構成[M. Vaalamo et al., (1997) J. Invest. Dermatol. 109(1):96-101]に関係している。

【0008】

MMP9(ゼラチナーゼ B; 92kDa タイプ IV コラーゲナーゼ; 92kDa ゼラチナーゼ)は、始めに単離され、クローン化され、1989年に配列決定された、分泌性タンパク質である(S.M. Wilhelm et al., (1989) J. Biol Chem. 264(29): 17213-17221、訂正の発表 J. Biol Chem. (1990) 265(36): 22570)。MMP9の近年のレビューは、このプロテアーゼについての詳細な情報と参考文献の、優れた情報源である:T.H. Vu and Z. Werb (1998) (Matrix Metalloproteinases (1998) W.C. Parks and R.P. Mecham 編 pp115-148. Academic Press. ISBN 0-12-545090-7)。下記の事項は、T.H. Vu & Z. Werb (1998) によるレビューから引用する。

【0009】

MMP9の発現は、一般的に、トロホプラスト、破骨細胞、好中球、マクロファージを含む幾つかの細胞のタイプに制限される。しかし、それらの発現は、同じおよび他の細胞タイプにおいて、成長因子またはサイトカニンに細胞が曝されることを含めて、幾つかのメディエータによって誘発される。これらは、しばしば炎症応答の発生に関するものと同じメディエータである。他の分泌されたMMPと同様に、MMP9は、不活性な酵素前駆体として放出され、続いて切断され、酵素的に活性な酵素を形成する。このin vivoでの活性化に要するプロテアーゼは、知られていない。活性なMMP9と不活性な酵素のバランスは、さらに天然に生じたタンパク質である、TIMP-1(メタロプロテイナーゼ-1の組織阻害剤)との相互作用によって調節される。TIMP-1は、MMP9のC末端領域に結合し、MMP9の触媒ドメインの阻害を引き起こす。MMP9前駆体の誘発発現のバランス、前駆体の活性なMMP9への切断、およびTIMP-1の存在が組み合わさって、局所に存在する触媒的に活性なMMP9の量を決定する。タンパク質分解的に活性なMMP9は、ゼラチン、エラスチン、および野生型のタイプIVコラーゲンおよびタイプVコラーゲンを含む基質を攻撃し; 野生型のタイプIコラーゲン、プロテオグリカン、またはラミニンに対して活性を持たない。

【0010】

様々な生理学的な、および病理学的なプロセスにおいて、MMP 9の役割に関わるデータは増大している。生理学的な役割は、胚の着床の初期段階における、子宮の上皮を通じての胚のトロホブラストの浸潤；骨の成長と発達における幾つかの役割；および炎症性の細胞の、血管から組織への移動を含む。

【0011】

MMP-9の放出は、酵素免疫アッセイを用いて測定され、別の集団からのものと比べて、処置していない喘息由来の体液およびAM上清において、有意に増加している[Am. J. Resp. Cell & Mol. Biol., Nov 1997, 17 (5):583-591]。また、増大したMMP 9発現は、特定の別の病状においても観測されている。そのことによって、MMP 9は、例えばCOPD、関節炎、腫瘍の転移、アルツハイマー病、多発性硬化症、急性の環状動脈症状、例えば心筋梗塞などを引き起こすアテローム性硬化症におけるプラーク破裂、のような疾病過程において、MMP 9が関係している。

10

【0012】

MMP-8(コラゲナーゼ2、好中球コラゲナーゼ)は、マトリックスメタロプロテイナーゼのファミリーの53kDaの酵素であり、好中球において優先的に発現される。近年の研究では、MMP-8が、他の細胞、例えば骨関節炎の軟骨細胞においても発現されることが示されている[Shlopov et al, (1997) Arthritis Rheum, 40:2065]。好中球によって生産されるMMPは、組織の再構成を引き起こし得、従って、MMP-8をブロックすることは、例えば肺などの繊維性疾患において、また肺気腫のような破壊性疾患において、有益な効果を有する。MMP-8はまた、骨関節炎において、増大するように制御されることが見出されており、このことは、MMP-8をブロックすることが、該疾患において有益であり得ることも示している。

20

【0013】

MMP-3(ストロメライシン-1)は、マトリックスメタロプロテイナーゼのファミリーの53kDaの酵素である。MMP-3の活性は、炎症性歯肉から摘出された腺維芽細胞において、示されており[Uitto V. J. et al, (1981) J. Periodontal Res., 16:417-424]、酵素のレベルが歯肉疾患の重症度に関連している[Overall C. M. et al, (1987) J. Periodontal Res., 22:81-88]。MMP-3はまた、様々な慢性の潰瘍において、基底ケラチノサイトによって生産されている[Saarialho-Kere U. K. et al, (1994) J. Clin. Invest., 94:79-88]。MMP-3のmRNAおよびタンパク質は、増殖しつつある表皮部位に当たる損傷末端から遠位で、基底ケラチノサイトの近くで検出された。MMP-3は、従って、表皮の治療を妨げる。数人の研究者が、リウマチ性および骨関節炎の患者から得た滑液中で、コントロールに比べ、MMP-3が一貫して高いことを示している[Walakovits L. A. et al, (1992) Arthritis Rheum., 35:35-42; Zafarullah M. et al, (1993) J. Rheumatol., 20:693-697]。これらの研究は、MMP-3の阻害剤が、細胞外マトリックスの分解を伴う疾患、リンパ球の浸潤による炎症を引き起こす疾患、または組織の機能に必要な構造的完全性を損なう疾患を処置すると考える基礎を提供する。

30

【0014】

メタロプロテイナーゼ阻害剤の幾つかは既知である(例えば Beckett R.P. and Whittaker M., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents, 8(3):259-282 によるMMP阻害剤のレビュー参照)。化合物の異なるクラスによって、様々なメタロプロテイナーゼを阻害するための活性と選択性の程度が異なり得る。

40

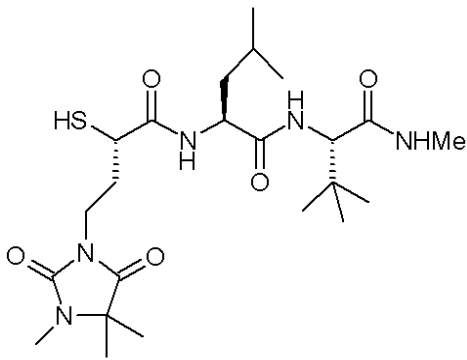
【0015】

Whittaker M. et al (1999, Chemical Reviews 99(9):2735-2776) は、広範囲の既知のMMP阻害剤化合物をレビューしている。彼らは、有効なMMP阻害剤が、亜鉛結合基もしくはZBG(活性部位の亜鉛イオン(II)にキレートし得る官能基)、酵素のバックボーンと水素結合相互作用する少なくとも1つの官能基、および酵素のサブサイトと有効な van der Waals 相互作用を行う1もしくはそれ以上の側鎖を必要とすると述べている。既知のMMP阻害剤における亜鉛結合基は、カルボン酸基、ヒドロキサム酸基、スルフヒドリル、またはメルカプトなどを含む。例えば、Whittaker M. et al らは、下記のMMP阻

50

害剤を検討している：

【化 1】

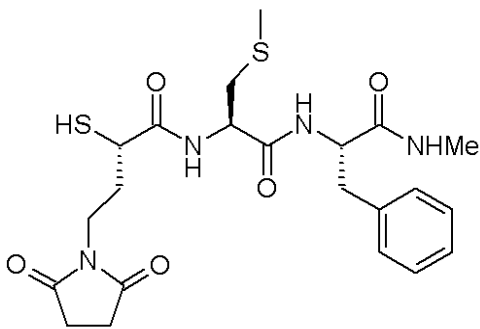


10

上記の化合物は、臨床的な開発に入った。該化合物は、メルカプトアシル亜鉛結合基、P 1 の位置でのトリメチルヒダントイニルエチル基、およびロイシニル - tert - プチルグリシニル バックボーンを有する。

【 0 0 1 6 】

【化 2】

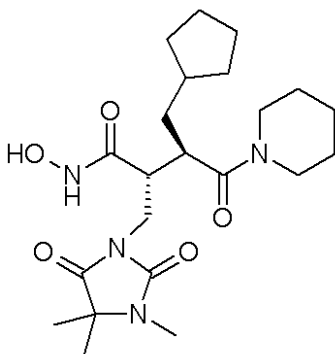


20

上記の化合物は、メルカプトアシル亜鉛結合基と、P 1 の位置にイミド基を有する。

【 0 0 1 7 】

【化 3】



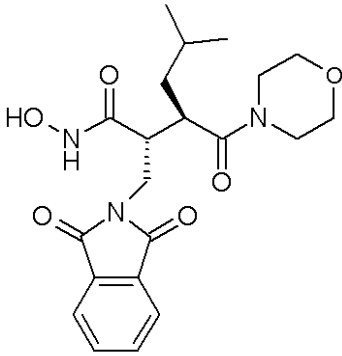
30

上記の化合物は、関節炎の処置のために開発された。該化合物は、非ペプチド性サクシニル ヒドロキサメート亜鉛結合基、および P 1 の位置にトリメチルヒダントイニルエチル基を有する。

40

【 0 0 1 8 】

【化 4】

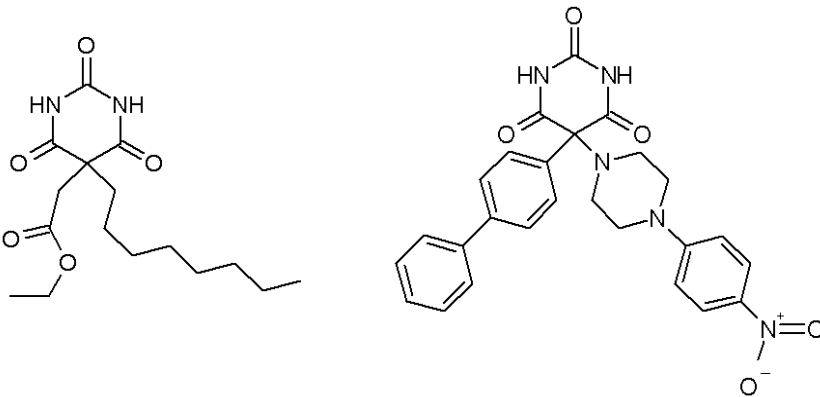


10

上記の化合物は、コラゲナーゼを阻害するフタルイミド誘導体である。該化合物は、非ペプチド性スクシニル ヒドロキサメート亜鉛結合基、および P 1 に環状イミド基を有する。Whittaker M. et al はまた、P 1 に環状イミド基を、そして様々な亜鉛結合基(スクシニルヒドロキサメート、カルボン酸、チオール基、リンをベースとした基)を有する別の MMP 阻害剤を検討している。

【 0 0 1 9 】

【化 5】



20

上記の化合物は、MMP 8 および MMP 9 のよい阻害剤であることが分かっている(国際特許出願 WO9858925, WO9858915)。これらは、ピリミジン - 2, 3, 4 - トリオン亜鉛結合基を有する。

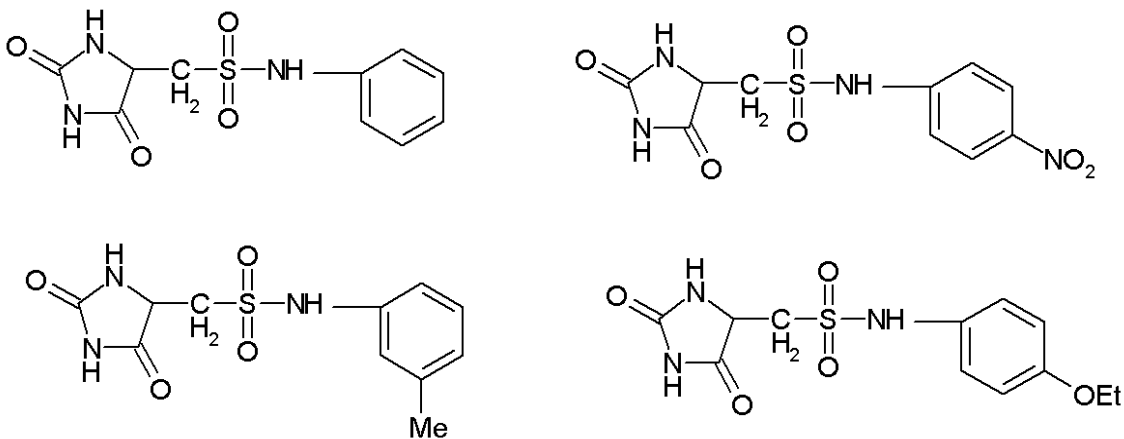
30

【 0 0 2 0 】

下記の化合物は、MMP 阻害剤として既知ではない。

Lora-Tamayo, M et al (1968, An. Quim 64(6): 591-606) は、強力な抗がん剤として、下記の化合物の合成を記載している。

【化 6】



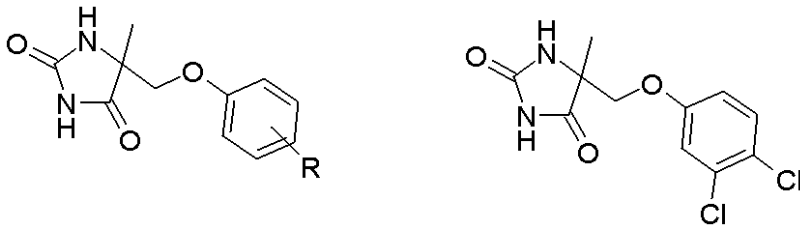
40

【 0 0 2 1 】

50

チェコ特許第151744号(19731119)および第152617号(1974022)は、下記の化合物の合成と抗腫瘍活性を記載している。

【化7】

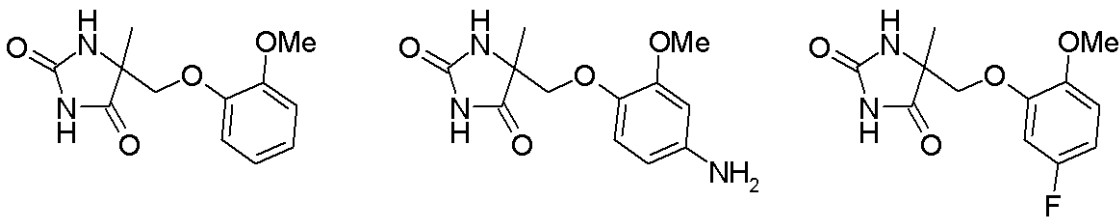


R= 4-NO₂, 4-OMe, 2-NO₂,

【0022】

米国特許第3529019号(19700915)は、中間体として用いられる下記の化合物を記載している。

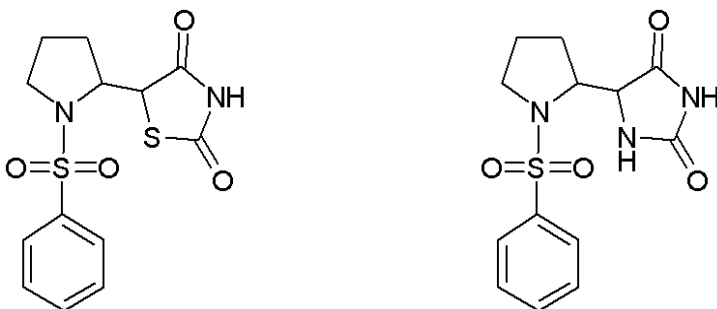
【化8】



【0023】

PCT特許出願番号WO 00/09103は、下記の化合物(47頁表A、化合物番号81および83)を含む、視覚障害を処置するのに有用な化合物を記載している。

【化9】



【発明の概要】

【0024】

我々は、メタロプロテイナーゼの阻害剤であり、MMP類、例えばMMP-12の阻害に特に興味深い新しいクラスの化合物を見出している。該化合物は、既知のメタロプロテイナーゼ阻害剤では見られない金属結合基を有するメタロプロテイナーゼ阻害剤である。特に、我々は、強力なMMP-12阻害剤であり、かつ望ましい活性プロフィールを有する化合物を見出している。本発明の化合物は有益な活性、選択性、および/または薬物動態学的特性を有する。

【0025】

本発明のメタロプロテイナーゼ阻害化合物は、金属結合基および1個もしくはそれ以上の別の官能基もしくは側鎖を含む。該化合物は、金属結合基が、式(k)：

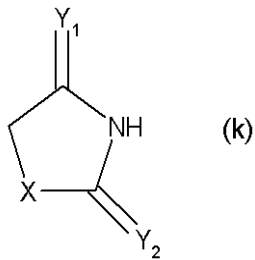
10

20

30

40

【化 1 0】



[式中、

X は、NR₁、O、S から選択され；Y₁ と Y₂ は、独立に、O、S から選択され；R₁ は、H、アルキル、ハロアルキルから選択され；

上記の何れのアルキルも、直鎖もしくは分枝であり得；

上記の何れのアルキルも、好ましくは(C₁ - 7)アルキルであり、最も好ましくは(C₁ - 6)アルキルである]を有することを特徴とする。

【0026】

メタロプロテイナーゼ阻害化合物は、メタロプロテイナーゼ(例えば MMP の 1 つ)の活性を阻害する化合物である。非限定的な実施例によって、阻害化合物は、*in vitro* において、0.1 - 10000 nM の範囲の IC₅₀ を示し得、好ましくは 0.1 - 1000 nM の IC₅₀ を示し得る。

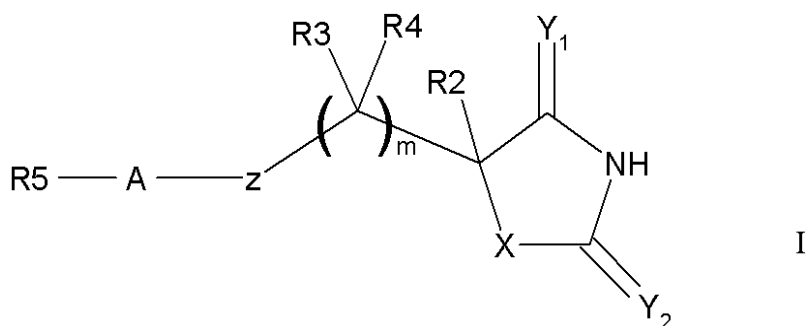
【0027】

金属結合基は、酵素の活性部位中の金属イオンに結合し得る官能基である。例えば、金属結合基は、MMP 阻害剤中の亜鉛結合基であり、活性部位の亜鉛(II)イオンをキレート化する。式(k)の金属結合基は、5員環構造をベースとし、好ましくはヒダントイン基であり、最も好ましくは、5位で置換された 1-H, 3-H-イミダゾリジン-2,4-ジオンである。

【0028】

本発明の第 1 の態様において、我々は、式 I :

【化 1 1】



[式中、

X は、NR₁、O、S から選択され；Y₁ と Y₂ は、O、S から独立に選択され；Z は、SO、SO₂ から選択され；

m は、1 または 2 であり；

A は、直接結合、(C₁ - 6)アルキル、(C₁ - 6)ハロアルキル、または N、O、S、SO、SO₂ から選択される 1 個のヘテロ基を含むか、または N、O、S、SO、SO₂ から選択される 2 個のヘテロ基を含みかつそれらが少なくとも 2 個の炭素原子によって隔てられている(C₁ - 6)ヘテロアルキルから選択され；

R₁ は、H、(C₁ - 3)アルキル、ハロアルキルから選択され；R₂ と R₃ は、それぞれ独立に、H、ハロゲン(好ましくはフッ素)、アルキル、ヘテロア

10

20

30

40

50

ルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキル - ヘテロアリール、ヘテロアルキル - アリール、ヘテロアルキル - ヘテロアリール、アリール - アルキル、アリール - ヘテロアルキル、ヘテロアリール - アルキル、ヘテロアリール - ヘテロアルキル、アリール - アリール、アリール - ヘテロアリール、ヘテロアリール - アリール、ヘテロアリール - ヘテロアリール、シクロアルキル - アルキル、ヘテロシクロアルキル - アルキル、アルキル - シクロアルキル、アルキル - ヘテロシクロアルキルから選択され；

R 4 は、それぞれ独立に、H、ハロゲン(好ましくはフッ素)、(C 1 - 3)アルキル、またはハロアルキルから選択され；

R 2 と R 3 は、それぞれ独立に、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、チオール、アルキルチオール、アリールチオール、アルキルスルホン、ハロアルキルスルホン、アリールスルホン、アミノスルホン、N - アルキルアミノスルホン、N, N - ジアルキルアミノスルホン、アリールアミノスルホン、アミノ、N - アルキルアミノ、N, N - ジアルキルアミノ、アミド、N - アルキルアミド、N, N - ジアルキルアミド、シアノ、スルホンアミノ、アルキルスルホンアミノ、アリールスルホンアミノ、アミジノ、N - アミノスルホン - アミジノ、グアニジノ、N - シアノ - グアニジノ、チオグアニジノ、2 - ニトロ - エテン - 1, 1 - ジアミン、カルボキシ、アルキル - カルボキシ、ニトロ、カルバメートから選択される、1個もしくはそれ以上(好ましくは1個)の基で、任意に置換され；

任意に、R2 と R 3 が、結合して7個以下の環原子を含む環を形成するか、または

R 2 と R 4 が、結合して7個以下の環原子を含む環を形成するか、または

R 3 と R 4 が、結合して7個以下の環原子を含む環を形成し；

R 5 は、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールから独立に選択される、1個、2個、もしくは3個の7個以下の環原子を有する環構造を含む、単環式、二環式、もしくは三環式の基であり、それぞれの環構造は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、N - アルキルアミノ、N, N - ジアルキルアミノ、アルキルスルホンアミノ、アルキルカルボキシアミノ、シアノ、ニトロ、チオール、アルキルチオール、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキルアミノスルホニル、カルボキシレート、アルキルカルボキシレート、アミノカルボキシ、N - アルキルアミノ - カルボキシ、N, N - ジアルキルアミノ - カルボキシ{何れの置換基のアルキル基も、それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、N - アルキルアミノ、N, N - ジアルキルアミノ、N - アルキルスルホンアミノ、N - アルキルカルボキシアミノ、シアノ、ニトロ、チオール、アルキルチオール、アルキルスルホニル、N - アルキルアミノスルホニル、カルボキシレート、アルキルカルボキシ、アミノカルボキシ、N - アルキルアミノカルボキシ、N, N - ジアルキルアミノカルボキシ、カルバメートから選択される、1個もしくはそれ以上の基で、任意に置換されている}から独立に選択される、1個もしくはそれ以上の置換基によって、任意に置換されており；

R 5 が二環式もしくは三環式の基である時、それぞれの環構造は、直接結合、- O -、(C 1 - 6)アルキル、(C 1 - 6)ハロアルキル、(C 1 - 6)ヘテロアルキル、(C 1 - 6)アルケニル、(C 1 - 6)アルキニル、スルホン、CO、NCO、CON、NH、S、C(OH)によって、次の環構造に結合しているか、または次の環構造に縮合しており；

上記の何れのヘテロアルキルも、N、O、S、SO、SO₂(ヘテロ基は、ヘテロ原子もしくはヘテロ原子群である)から独立に選択される、1個もしくはそれ以上のヘテロ基を含むヘテロ原子置換アルキルであり；

上記の何れのヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールも、N、O、S、SO、SO₂から独立に選択される、1個もしくはそれ以上のヘテロ基を含み；

上記の何れのアルキル、アルケニル、またはアルキニルも、直鎖もしくは分枝であり；別記しない限り、上記の何れのアルキルも、好ましくは(C 1 - 7)アルキルであり、最も好ましくは(C 1 - 6)アルキルである]の化合物を提供する。

10

20

30

40

50

【0029】

式 I の望ましい化合物は、下記：

X が、NR₁ である；

Z が、SO₂ または SO である；

特に Z が SO₂ である；

Y₁ および Y₂ の少なくとも一方が O である；

特に Y₁ および Y₂ の両方が O である；

m が 1 である；

R₁ は、H、(C₁ - 3)アルキル、(C₁ - 3)ハロアルキルである；

特に、R₁ が、H、(C₁ - 3)アルキルである；

最も特定のには、R₁ が H である；

R₂ が、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリーロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルキル - シクロアルキル、アリーロアルキル、アルキルアリーロ、アルキル - ヘテロアリーロ、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル - アルキル、アルキル - ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリーロ - アルキル、ヘテロアルキル - アリーロである；

特に、R₂ が、アルキル、アミノアルキル、アルキル - ヘテロアリーロ、アルキル - ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリーロ - アルキルである；

R₃ および / または R₄ が H である；

R₃ および / または R₄ がメチルである；

R₅ が、1 個、2 個、もしくは 3 個の、任意に置換されたアリーロまたはヘテロアリーロ 5 員環もしくは 6 員環を含む；

R₅ が、2 個もしくは 3 個の任意に置換された環構造を含む二環式もしくは三環式の基である；

の何れか 1 つもしくはそれ以上を適応した化合物である。

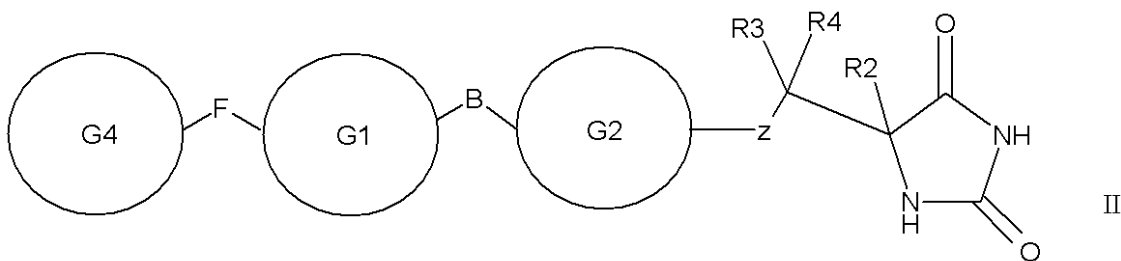
【0030】

式 I の特定の望ましい化合物は、式中、R₅ が、2 個もしくは 3 個の任意に置換された環構造を含む、二環式または三環式の基である化合物である。

【0031】

本発明は、さらに式 II：

【化 1 2】



[式中、

G₁、G₂、および G₄ は、それぞれ、シクロアルキル、アリーロ、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリーロから独立に選択される 7 個以下の環原子を含む単環式の環構造であり、それぞれの環構造は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、アミノ、N - アルキルアミノ、N, N - ジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、アルキルスルホン、ハロアルキルスルホン、アルキルカルバメート、アルキルアミド{何れの置換基中のアルキル基も、それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、N - アルキルアミノ、N, N - ジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーロオキシ、ヘテロアリーロオキシ、カルバメートから選択される、1 個もしくはそれ以上の基で、任意に置換されている}から独立に選択される、1 個もしくは 2 個の置換基によって、任意に置換されており；

ZはSO₂であり；

BとFは、それぞれ独立に、直接結合、O、(C 1 - 6)アルキル、(C 1 - 6)ヘテロアルキル、アルキニル、CO、NCO、CON、NH、Sから選択され；

R 2は、H、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリーロキシアルキル、アミノアルキル、(N - アルキルアミノ)アルキル、(N, N - ジアルキルアミノ)アルキル、アミドアルキル、チオアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルキル - シクロアルキル、アリールアルキル、アルキルアリール、アルキル - ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル - アルキル、アルキル - ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール - アルキル、ヘテロアルキル - アリールから選択され；

R 3とR 4は、Hまたは(C 1 - 3)アルキルから独立に選択され；

10

任意に、R 2とR 3が、結合して7個以下の環原子を含む環を形成するか、または

R 2とR 4が、結合して7個以下の環原子を含む環を形成するか、または

R 3とR 4が、結合して7個以下の環原子を含む環を形成し；

上記の何れのヘテロアルキルも、N、O、S、SO、SO₂から独立に選択される、1個もしくはそれ以上のヘテロ基(ヘテロ基は、ヘテロ原子もしくはヘテロ原子群である)を含むヘテロ原子置換アルキルであり；

上記の何れのヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリールも、N、O、S、SO、SO₂から独立に選択される、1個もしくはそれ以上のヘテロ基を含み；

上記の何れのアルキル、アルケニル、またはアルキニルも、直鎖もしくは分枝であり；別記しない限り、上記の何れのアルキルも、好ましくは(C 1 - 7)アルキルであり、最も好ましくは(C 1 - 6)アルキルである]の化合物を提供する。

20

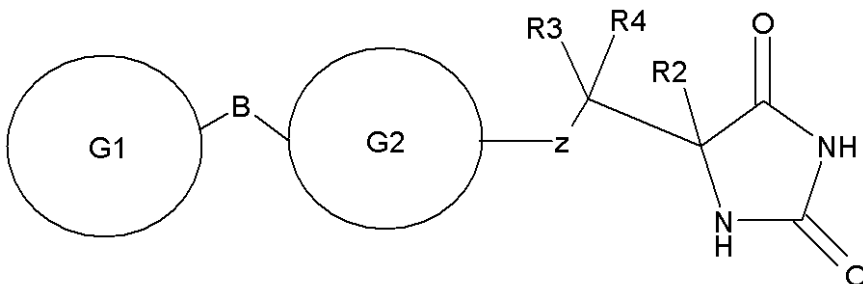
【0032】

式IIの望ましい化合物は、式中、R 2が、アルキル、アミノアルキル、アルキル-ヘテロアリール、アルキル-ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリール - アルキルである化合物を含む。

【0033】

本発明は、さらに式IIa：

【化13】



30

[式中、

G 1とG 2は、それぞれ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールから独立に選択される、7個以下の環原子を含む単環式の環構造であり、それぞれの環構造は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、アミノ、N - アルキルアミノ、N, N - ジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、アルキルスルホン、ハロアルキルスルホン、アルキルカルバメート、アルキルアミド{何れの置換基中のアルキル基も、それ自身、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、N - アルキルアミノ、N, N - ジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルバメートから選択される、1個もしくはそれ以上の基で、任意に置換されている}から選択される、1個もしくは2個の置換基によって、任意に置換されており；

40

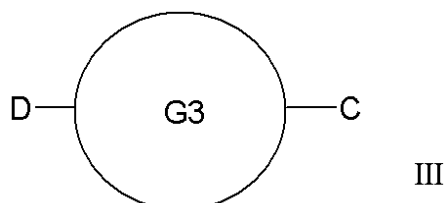
ZはSO₂であり；

Bは、直接結合、O、(C 1 - 6)アルキル、(C 1 - 6)ヘテロアルキル、CO、NCO、CON、NH、S、アルキニルから選択され；

50

R 2 は、H、(C 1 - 6)アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、(N - アルキルアミノ)アルキル、(N, N - ジアルキルアミノ)アルキル、アミドアルキル、チオアルキルから選択されるか、または R 2 は、式 III:

【化 1 4】



10

{式中、

C と D は、独立に、直接結合、H、(C 1 - C 6)アルキル、(C 1 - C 6)ハロアルキル、または N、O、または S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含み、そして 2 個のヘテロ原子が存在するときは、それらが少なくとも 2 個の炭素原子によって隔てられている (C 1 - C 6)ヘテロアルキルから選択され；

G 3 は、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリアルから独立に選択される、7 個以下の環原子を含む、単環式の環構造であり、それぞれの環構造は、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、N - アルキルアミノ、N, N - ジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、アルキル、アルコキシ、アルキル スルホン、ハロアルキル スルホン、またはハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、N - アルキルアミノ、N, N - ジアルキルアミノ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、ハロアルコキシから選択される 1 個もしくはそれ以上の基で置換されたアルキルから独立に選択される、1 個もしくは 2 個の置換基によって、任意に置換されている}の基であり；

20

任意に、R 2 は、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アミノアルキル、N - アルキルアミノ、N, N - ジアルキルアミノ、(N - アルキルアミノ)アルキル、(N, N - ジアルキルアミノ)アルキル、アルキルスルホン、アミノスルホン、N - アルキルアミノ - スルホン、N, N - ジアルキルアミノ - スルホン、アミド、N - アルキルアミド、N, N - ジアルキルアミド、シアノ、スルホンアミノ、アルキル - スルホンアミノ、アミジノ、N - アミノスルホン - アミジノ、グアニジノ、N - シアノ - グアニジノ、チオグアニジノ、2 - ニトログアニジノ、カルボキシ、アルキルカルボキシ、カルバメートで置換されており；

30

R 3 と R 4 は、H または (C 1 - 3)アルキルから独立に選択され；

任意に、R 2 と R 3 が、結合して 7 個以下の環原子を含む環を形成するか、または

R 2 と R 4 が、結合して 7 個以下の環原子を含む環を形成するか、または

R 3 と R 4 が、結合して 7 個以下の環原子を含む環を形成し；

上記の何れのヘテロアルキルも、N、O、S、SO、SO₂ から独立に選択される、1 個もしくはそれ以上のヘテロ基(ヘテロ基は、ヘテロ原子もしくはヘテロ原子群である)を含むヘテロ原子置換アルキルであり；

上記の何れのヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリアルも、N、O、S、SO、SO₂ から独立に選択される、1 個もしくはそれ以上のヘテロ基を含み；

40

上記の何れのアルキル、アルケニル、またはアルキニルも、直鎖もしくは分枝であり；別記しない限り、上記の何れのアルキルも、好ましくは(C 1 - 7)アルキルであり、最も好ましくは(C 1 - 6)アルキルである]の化合物を提供する。

【0034】

式 IIa の望ましい化合物は、式中、下記：

B が、直接結合、O、CO、S、アルキニルから選択される；

特に、B が、直接結合、O、S、またはアルキニルである；

R 2 が、H、(C 1 - 6)アルキル、アリアル - (C 1 - 6)アルキル、またはヘテロアリアル - (C 1 - 6)アルキル {ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アミノアルキル、N - アルキルアミノ、N, N - ジアルキルアミノ、(N - ア

50

ルキルアミノ)アルキル、(N,N-ジアルキルアミノ)アルキル、アルキルスルホン、アミノスルホン、N-アルキルアミノ-スルホン、N,N-ジアルキルアミノ-スルホン、アミド、N-アルキルアミド、N,N-ジアルキルアミド、カルバメート、シアノ、スルホンアミノ、アルキル-スルホンアミノ、アミジノ、N-アミノスルホン-アミジノ、グアニジノ、N-シアノ-グアニジノ、チオグアニジノ、2-ニトログアニジノ、2-ニトロ-エテン-1,1-ジアミノ、カルボキシ、アルキルカルボキシ、カルバメートで任意に置換されている}である；

R 3 と R 4 が、それぞれ H である；

G 2 が、窒素を含む 6 員環である；

G 1 が、パラ位で置換されている；

10

の何れか 1 つもしくはそれ以上を適応した化合物である。

【 0 0 3 5 】

式 IIa の特定の望ましい化合物は、式中、R 3 と R 4 がそれぞれ H である化合物である。

【 0 0 3 6 】

例えば、本発明の特定の化合物は、式 IIa：

[式中、B が、直接結合、O、S、またはアルキニルであり；そして

R 2 が、H、(C 1 - 6)アルキル、アリール-(C 1 - 6)アルキル、またはヘテロアリール-(C 1 - 6)アルキル{シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アミノアルキル、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、(N-アルキルアミノ)アルキル、(N,N-ジアルキルアミノ)アルキル、アルキルスルホニル、アミノスルホニル、N-アルキルアミノ-スルホニル、N,N-ジアルキルアミノ-スルホニル、アミド、N-アルキルアミド、N,N-ジアルキルアミド、シアノ、スルホンアミノ、アルキル-スルホンアミノ、アミジノ、N-アミノスルホン-アミジノ、グアニジノ、N-シアノ-グアニジノ、チオグアニジノ、2-ニトログアニジノ、カルバメート、カルボキシ、アルキルカルボキシで任意に置換されている}から選択される；そして

20

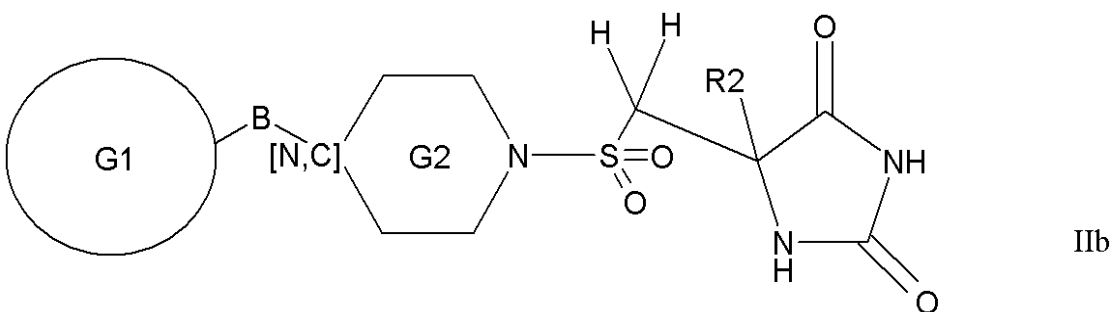
R 3 と R 4 が、それぞれ H である]の化合物を含む。

【 0 0 3 7 】

本発明の特定の望ましい化合物は、式 IIb：

30

【 化 1 5 】



40

[式中、G 2 は、任意に置換されたピペリジンまたはピペラジンであり；そして G 1、B、および R 2 は、式 IIa で記載した通りである]の化合物である。

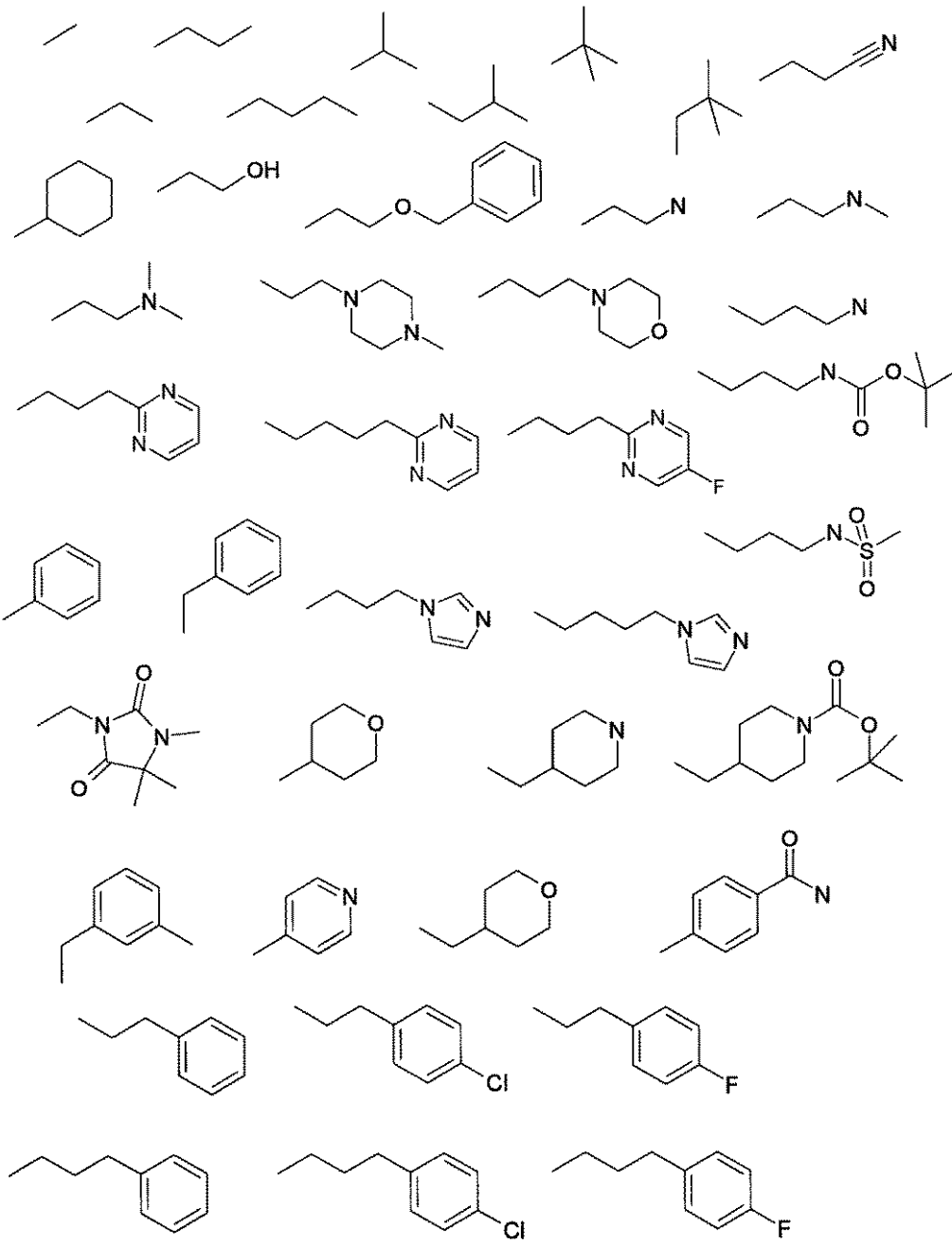
【 0 0 3 8 】

式 IIb の化合物において、好ましくは、G 2 が置換されておらず、そして G 1 が、任意に置換されており、好ましくは G 1 は、パラ位で置換されている。

【 0 0 3 9 】

R 2 に適切な基は、下記：

【化16】



10

20

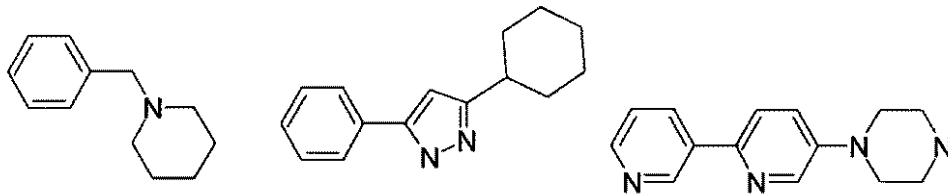
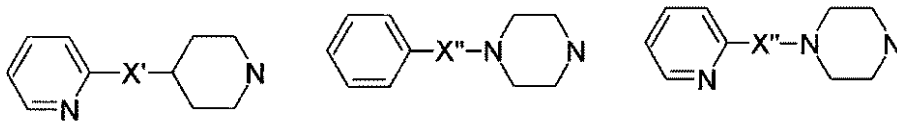
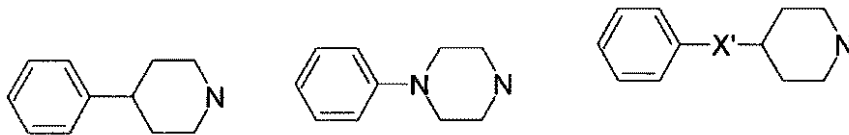
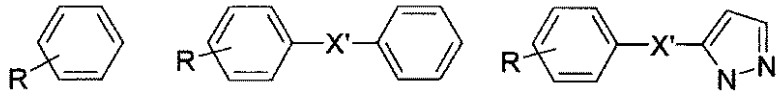
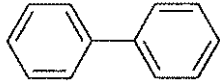
30

を含む。

【0040】

R5の適切な基は、下記：

【化 17】



X' = 結合, O, CH₂, CHF, CF₂, S, SO₂, CO

X'' = 結合, CH₂; CHF, CF₂; SO₂, CO

R = F, Cl, Br, CF₃, CF₃O, CH₃O, OH, CF₃CH₂

10

20

30

40

50

を含む。

【0041】

本発明の化合物における特定の置換基と置換基の数は、立体的に望ましくない組合せを避けるように選ばれることが理解されるであろう。

各々の例示された化合物は、本発明の特定かつ独立の態様である。

【0042】

本発明の化合物に光学活性な中心が存在する場合、我々は、本発明の個々の特定の具体的態様として、全ての個々の光学活性形と、それらの組み合わせ、および対応するラセミ体を開示している。ラセミ体は、既知の方法(Advanced Organic Chemistry: 第3版: 著者 J. March, p104-107 参照)、例えば、便宜な光学活性補助分子種を有するジアステレオマー誘導体を形成した後、分離し、さらに該補助分子種を切断することを含む方法を用いて個々の光学活性形に分離され得る。

【0043】

本発明による化合物は、1個またはそれ以上の不斉に置換された炭素原子を含み得ることが理解されるであろう。本発明の化合物における1個またはそれ以上の不斉中心(キラル中心)の存在は、立体異性体を生じ得、各々の場合において、本発明は、エナンチオマ

ーおよびジアステレオマーを含む全ての立体異性体と、ラセミ体を含むその混合物に及びと理解されるべきである。

【0044】

本発明の化合物に互変異性体が存在する場合、我々は、本発明の個々の特定の具体的態様として、全ての個々の互変異性体の形態とこれらの組み合わせを開示する。

【0045】

前述で概略したように、本発明の化合物はメタロプロテイナーゼの阻害剤、特にMMP 12の阻害剤である。本発明の化合物における上記の適応症は、それぞれ本発明の独立かつ特定の具体的態様を表す。

【0046】

本発明の特定の化合物は、特にMMP 13および/またはMMP 9および/またはMMP 8および/またはMMP 3の阻害剤として使用する化合物である。本発明の特定の化合物は、アグリカナーゼ阻害剤、すなわちアグリカン分解の阻害剤としての特別の用途の化合物である。

【0047】

本発明の化合物は、望ましい選択的なプロフィールを示す。我々は理論的考察によって拘束される意図を有しないが、本発明の化合物は、何れのMMP 1の阻害活性に関しても、上記の適応症の何れか一つに選択的な阻害を示すと考えられ、非限定的実施例によれば、すべてのMMP 1阻害活性について100 - 1000倍の選択性を示す。

【0048】

本発明の化合物は、薬学的に許容され得る塩として提供してもよい。これらは、酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、およびリン酸や硫酸と形成される塩を含む。別の態様において、適切な塩は、塩基性塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、例えばトリエチルアミンなどの有機アミン塩である。

【0049】

本発明の化合物はまた、*in vivo*で加水分解されるエステルとして提供してもよい。これらは、ヒトの体内で加水分解されて親化合物となる、薬学的に許容され得るエステルである。該エステルは、例えば試験動物に、試験する化合物を静脈に投与し、次に試験動物の体液を調べることによって同定し得る。適切な *in vivo*で加水分解され得るカルボキシのエステルは、メトキシメチルを含み、ヒドロキシのエステルは、ホルミルおよびアセチル、特にアセチルを含む。

【0050】

メタロプロテイナーゼ阻害剤である本発明の化合物(式IまたはII、IIaまたはIIbの化合物)、またはその薬学的に許容され得る塩、またはその *in vivo*で加水分解し得るエステルを、ヒトを含む哺乳類の治療上の処置(予防的処置を含む)に使用するためには、通常、医薬組成物として標準的な製薬手段に従って製剤される。

【0051】

従って、別の態様において、我々は、本発明の化合物(式IまたはII、IIaまたはIIbの化合物)、またはその薬学的に許容され得る塩、またはそれらの *in vivo*で加水分解され得るエステルと、薬学的に許容され得る担体を含む医薬組成物を提供する。

【0052】

本発明の医薬組成物は、処置が望まれる疾患もしくは状態に対して、例えば経口、局所、非経腸、口内、鼻、腔、または直腸への投薬による、または吸入による等の、標準的な方法で投薬し得る。これらの目的のために、本発明の化合物は、例えば、錠剤、カプセル、水溶液または油溶液、懸濁液、乳剤、クリーム、軟膏、ゲル、鼻用スプレー、坐薬、微粉碎した粉末、または吸入用エアゾールの形態で、および非経腸(静脈、筋肉、または点滴)の使用のための、滅菌処理した水溶液または油溶液または懸濁液、または滅菌処理した乳剤の形態で、当業界で既知の方法によって処方され得る。

【0053】

10

20

30

40

50

本発明の化合物に加え、本発明の医薬組成物はまた、上記の1またはそれ以上の疾患もしくは状態を処置する際に、重要な1個またはそれ以上の薬理的薬剤を含んでもよく、またはそれと共に(同時または連続して)投薬してもよい。

【0054】

本発明の医薬組成物は、通常ヒトに投与され、例えば一日の用量、0.5から75mg/kg体重(好ましくは0.5から30mg/kg体重)が服用される。1日の用量は、必要があれば分割して服用されてもよく、投与を受けた本化合物の正確な量と投与経路は、当業界で既知の方針に従って、処置すべき患者の体重、年齢、性別に依存し、かつ処置すべき特定の疾患もしくは状態に依存する。

典型的な単位投与系は、約1mgから500mgの本発明の化合物を含む。

10

【0055】

従って、さらなる態様において、我々は、ヒトもしくは動物の体の治療的処置方法において使用するための、または治療薬として使用するための、式Iまたは式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解可能なエステルを提供する。我々は、1もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態の処置における使用を開示する。特に、我々は、MMP12および/またはMMP13および/またはMMP9および/またはMMP8および/またはMMP3および/またはアグリカナゼが介在する疾患もしくは状態の処置における使用を；特にMMP12またはMMP9が介在する疾患もしくは状態の処置における使用を；最も特別にはMMP12が介在する疾患もしくは状態の処置における使用を開示する。

20

【0056】

例えば、我々は、温血動物に、治療上効果的な量の式II、IIa、またはIIbの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエステルを、投与することを含む、メタロプロテイナーゼ介在疾患もしくは状態の処置方法を提供する。

我々はまた、1もしくはそれ以上のメタロプロテイナーゼが介在する疾患もしくは状態の処置に使用するための、医薬の製造における、式II、IIa、またはIIbの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得る前駆体の使用を開示する。

【0057】

メタロプロテイナーゼ介在疾患もしくは状態は、喘息、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、関節炎(例えばリウマチ性関節炎や骨関節炎)、アテローム性硬化症および再狭窄、癌、浸潤および転移、組織破壊を伴う疾患、人工股関節の弛み、歯周病、繊維性疾患、梗塞および心臓病、肝臓繊維症および腎臓繊維症、子宮内膜症、細胞外マトリックスの破壊に関する疾患、心不全、大動脈瘤、CNS関連疾患、例えばアルツハイマー病や多発性硬化症(MS)など、および血液疾患を含む。

30

【0058】

本発明の化合物の製造

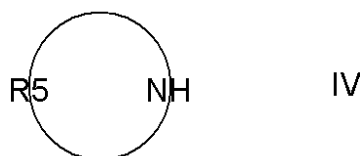
別の態様において、本発明は、下記の(a)から(d)に記載したように、式IまたはII、IIa、IIbの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエステルを製造する方法を提供する。関連の出発物質の多くが、市販されているか、または別の方法で入手可能であるか、または既知の方法によって合成され得るか、または科学文献で見出され得ることは評価されるであろう。

40

【0059】

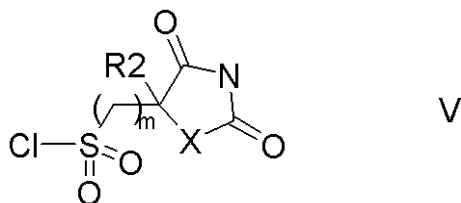
(a)式I[式中、Y1とY2は、それぞれOであり、ZはSO₂であり、R2は式Iで定義した通りであり、Aは直接結合であってかつR5はZへ直接結合した窒素を含むか、またはAは(C1-6)N-アルキルである]の化合物は、式IV:

【化 1 8】



[式中、R 5 は式IIで定義した通りである]の化合物を、既知の式 V :

【化 1 9】



10

[式中、X と m は式 I で定義した通りである]の化合物と、反応させることによって製造され得る。

【0060】

反応は、好ましくは適切な溶媒中で、任意に塩基の存在下で、1 から 2 4 時間、環境温度から還流温度で行われる。好ましくは、溶媒は、例えばピリジン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、またはジクロロメタンを、塩基、例えばトリエチルアミン、N - メチルモルホリン、ピリジン、または炭酸アルカリ金属塩と共に、環境温度で、2 - 1 6 時間の反応時間で、またはクロマトグラフィーによって、もしくは分光学的方法によって検出される反応の終了に達するまでで用いられる。式 V の塩化スルホニルと、様々な第 1 級および第 2 級アミンとの反応は、文献中で以前に記載されており、そしてその条件のバリエーションは、当業者に明らかである。

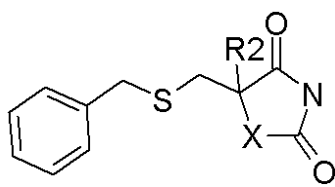
20

【0061】

式 V の化合物は、文献に記載されており、例えばシステインもしくはホモシステインから製造され得る (Mosher, J.: J.Org.Chem. 23, 1257 (1958))。式 V [式中、m = 1、X = NR 1 (R 1 = H)、そして R 2 は式 I で記載した通りである]の塩化スルホニルは、式 Va :

30

【化 2 0】



Va

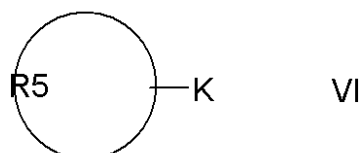
[式中、R 2 は式 I で記載された通りである]の化合物の酸化的塩素化によって、簡便に製造される (Griffith, O.: J. Biol. Chem., 1983, 258, 3, 1591)。

40

【0062】

(b)式 I [式中、Y 1 と Y 2 は、それぞれ O であり、Z は S であり、そして X と R 5 は式 I で記載した通りである]の化合物は、式 VI :

【化 2 1】

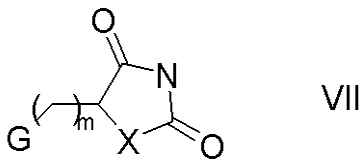


[式中、K は脱離基 (例えばクロライド、またはスルホネート エステル) であり ; そして

50

R 5 は式 I で記載した通りである]の化合物を、式VII :

【化 2 2】



[式中、G はスルフヒドリル(SH)であり ;

X と m は式 I で記載した通りである]の化合物と反応させることによって、製造され得る。該反応は、好ましくは塩基、例えばジエチル イソプロピル アミン、または炭酸セシウムなどの存在下で、そして適切な溶媒、例えばDMFの存在下で行われる。

10

【0063】

あるいは、方法(b)での化合物は、方法(b)と同様の方法で、式VI[式中、K はスルフヒドリル(SH)またはヒドロキシルである]の化合物と、式VII[式中、G は脱離基を表す]の化合物を反応させることによって、製造され得る。

【0064】

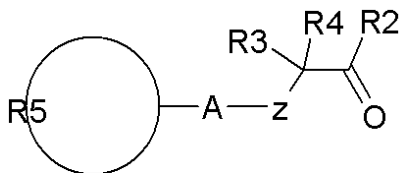
(c)式I[式中、Y1とY2はそれぞれOであり、ZはSO2またはS(O)であり、そしてX、A、およびR5は、式Iで記載した通りである]の化合物は、方法(b)で記載された最終生成物[ここで、ZはSである]を、酸化剤、例えば過酸化水素試薬、好ましくはm-クロロ過安息香酸もしくはオキシソで、酸化することによって製造され得る。

20

【0065】

(d)式I[式中、Y1とY2はそれぞれOであり、XはNR1(R1=H)であり、mは1であり、そしてR2、R3、R4、R5は、式Iで記載した通りである]の化合物は、式I :

【化 2 3】



XI

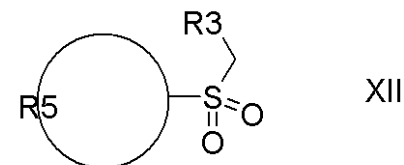
30

[式中、R2、R3、R4、R5、およびAは、式Iで記載した通りである]の化合物を、アンモニウム塩およびシアン化物塩と、プロトン性溶媒中で、好ましくはエタノール中過剰の炭酸アンモニウムとシアン化カリウムの存在下で、密閉容器中で、40 - 80 で、4 - 24 時間反応させることによって製造され得る。

【0066】

式XIのケトンは、式XII :

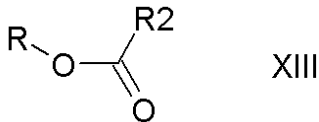
【化 2 4】



40

[式中、R3はHであり、そしてR5は、式Iで記載した通りである]のスルホンアミドを、過剰の強酸で処理し、次に、非プロトン性溶媒中で、式XIII :

【化 2 5】



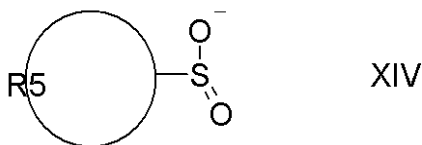
[式中、Rはアルキルまたはアリールであり、そしてR₂は式Iで記載した通りである]のエステルで処理することによって、簡便に製造され得る。望ましい条件は、2 - 3当量のリチウム塩基、例えばリチウム ジイソプロピルアミド、もしくはリチウム ヘキサメチルジシラザン、もしくはブチルリチウムで、乾燥したエーテル性の溶媒中、例えばテトラヒドロフラン中である。

10

【0067】

式XI[式中、R₃とR₄はそれぞれアルキルであるかもしくは環を形成し、R₅はアリールまたはヘテロアリールであり、そしてR₂はアルキルまたはアリールである]のケトン

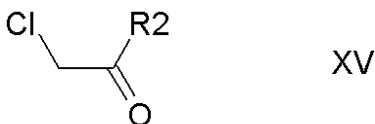
【化 2 6】



20

[式中、R₅は、式Iで記載した通りのアリールまたはヘテロアリールである]のスルフィネートを、塩基と、例えばテトラブチルアンモニウム臭化物と、式XV:

【化 2 7】



[式中、R₂はアルキルまたはアリールである]のケトンで 処理することによって製造され得る(Crandall et al J. Org. Chem. 1985, (8) 50, 1327-1329)。R₃とR₄は、次に、ハロゲン化アルキルまたはジハロゲン化アルキルとの反応によって導入される。反応は、好ましくは、塩基、例えば炭酸カリウムまたは炭酸セシウムの存在下で、そして適切な溶媒、例えばDMFまたはDMSOなどの存在下で、50 - 100 で行われる。

30

【0068】

本発明の化合物は、例えば下記のアッセイで評価され得る。

単離した酵素のアッセイ例えばMMP 12、13を含むマトリックスメタロプロテイナーゼのファミリー

ヒトのリコンビナントのMMP 12 触媒ドメインを、Parkar A.A. et al, (2000), Protein Expression and Purification, 20:152 に記載された通りに発現し、精製し得る。

精製した酵素は、下記のように活性の阻害剤をモニターするのに用い得る:

MMP 12 (50 ng/ml 最終濃度)を、アッセイ緩衝液(0.1 M NaCl、20 mM CaCl₂、0.040 mM ZnCl、および0.05% (w/v) ブリジ 35を含む0.1 M Tris-HCl (pH 7.3))中で、合成基質: Mac-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂を用いて、阻害剤の存在下もしくは非存在下で、室温で、30分間インキュベートする。活性は、 λ_{ex} 328 nm、 λ_{em} 393 nmの蛍光を測定することによって決定する。パーセント阻害は下記のように計算する:

40

% 阻害は、[蛍光_{阻害剤添加} - 蛍光_{バックグラウンド}]を、[蛍光_{阻害剤非添加} - 蛍光_{バックグラウンド}]で割ったものと等しい。

【0069】

ヒトのリコンビナントのMMP 13 前駆体は、Knauper らに記載されたように発現し精製し得る[V. Knauper et al., (1996) The Biochemical Journal 271:1544-1550 (1996)]

50

。精製した酵素は、下記のように活性の阻害剤をモニターするのに使い得る：

21 で、1mM アミノフェニル水銀酸 (APMA) を用いて、精製した MMP 13 前駆体を 20 時間活性化する；活性化した MMP 13 (アッセイ当たり 11.25 ng) は、35 で、アッセイ緩衝液 (0.1 M NaCl、20mM CaCl₂、0.02mM ZnCl₂、0.05% (w/v) ブリジ 35 を含む 0.1 M Tris-HCl (pH 7.5)) 中で、合成基質 7-メトキシマリン-4-イル)アセチル.Pro.Leu.Gly.Leu.N-3-(2,4-ジニトロフェニル)-L-2,3-ジアミノプロピオニル.Ala.Arg.NH₂ を用いて、阻害剤の存在下または非存在下で、4-5 時間インキュベートする。活性は、ex 328 nm、em 393 nm の蛍光を測定することによって決定する。パーセント阻害は下記のように計算する：

% 阻害は、[蛍光_{阻害剤添加} - 蛍光_{バックグラウンド}] を、[蛍光_{阻害剤非添加} - 蛍光_{バックグラウンド}] で割ったものと等しい。

同様のプロトコルは、特定の MMP に最適の基質と緩衝液の条件、例えば C. Graham Knight et al., (1992) FEBS Lett. 296(3):263-266 で記載されたような条件を用いて、発現し単離したプロ MMP に使い得る。

【0070】

例えば TNF コンバーターゼを含む アダマライシン (adamalysin) ・ファミリー

本化合物がプロ TNF コンバーターゼを阻害することができるかは、K. M. Mohler et al., (1994) Nature 370:218-220 に記載されたように、THP-1 の膜から得られた、一部精製し単離した酵素のアッセイを用いて評価され得る。精製した酵素の活性とその阻害は、試験化合物の存在下または非存在下、アッセイ緩衝液 (0.1% (w/v) トリトン X-100 および 2mM CaCl₂ を含む 50mM Tris-HCl (pH 7.4)) 中の、基質 4',5'-ジメトキシフルオレセイニル Ser.Pro.Leu.Ala.Gln.Ala.Val.Arg.Ser.Ser.Ser.Arg.Cys(4-(3-スクシンイミド-1-イル)-フルオレセイン)-NH₂ を用いて、一部精製した酵素を 26 で 18 時間インキュベートすることによって決定される。阻害の量は、ex 490 nm、em 530 nm を用いた他は、MMP 13 と同様に決定される。基質は、下記のように合成される。基質のペプチド部分は、Fmoc-アミノ酸と O-ベンズトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸 (HBTU) をカップリング試薬として用いることを含む標準的な方法によって、少なくとも 4 倍または 5 倍過剰の Fmoc-アミノ酸と HBTU を用いて、手動または自動ペプチド合成装置のどちらかで、Fmoc-NH-リンク-MBHA-ポリスチレン樹脂で合成した。Ser¹ と Pro² を二重にカップリングした。下記の側鎖の保護方法を用いた；Ser¹ (But)、Gln⁵ (Trityl)、Arg^{8,12} (Pmc または Pbf)、Ser^{9,10,11} (Trityl)、Cys¹³ (Trityl)。合成終了後、N 末端の Fmoc 保護基は、Fmoc-ペプチジル-樹脂を DMF で処理することによって除いた。得られたアミノ-ペプチジル-樹脂は、1.5-2 当量の 4',5'-ジメトキシフルオレセイン-4(5)-カルボン酸 [Khanna & Ullman, (1980) Anal Biochem. 108:156-161] (DMF 中のジイソプロピルカルボジイミドと 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールで予め活性化した) で、1.5-2 時間 70 で処理することによって、アシル化した。ジメトキシフルオレセイニル-ペプチドは、水とトリエチルシランを各々 5% ずつ含む、トリフルオロ酢酸で処理することによって脱保護し、同時に樹脂から切断した。ジメトキシフルオレセイニル-ペプチドを、溶媒を留去し、ジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過することによって単離した。単離したペプチドは、ジイソプロピルエチルアミンを含む DMF 中で、4-(N-マレイミド)-フルオレセインと反応させ、生成物を RP-HPLC によって精製し、最後に酢酸水溶液から凍結乾燥法によって単離した。生成物は、MALDI-TOF MS とアミノ酸分析によって特性決定した。

【0071】

天然基質

アグリカンの分解の阻害剤としての、本発明の化合物は、例えば E. C. Arner et al., (1998) Osteoarthritis and Cartilage 6:214-228; (1999) Journal of Biological Che

10

20

30

40

50

mistry, 274 (10), 6594-6601の開示に基づく方法と、そこで記載された抗体を用いて評価され得る。コラゲナーゼに対して阻害剤として作用する化合物の活性は、T. Cawston and A. Barrett (1979) Anal. Biochem. 99:340-345 に記載されたように決定され得る。

【0072】

活性に基づく細胞/組織におけるメタロプロテイナーゼ活性の阻害

TNFコンバーターゼのような膜シェダーゼを阻害する薬剤としてのテスト

本発明の化合物がTNFの生成の細胞内の加工・処理を阻害することができるかは、本質的に、THP-1細胞において、ELISAを用いて、K. M. Mohler et al., (1994) Nature 370:218-220 に記載されたように、放出されたTNFを検出することによって評価され得る。類似の方法で、N. M. Hooper et al., (1997) Biochem. J. 321:265-279 に記載されたような他の膜分子の加工・処理またはシェディングを、適切な細胞株と、シ

10

【0073】

細胞性浸潤を阻害する薬剤としてのテスト

浸潤アッセイにおいて、本発明の化合物が細胞の転移を阻害することができるかは、A. Albin et al., (1987) Cancer Research 47:3239-3245 に記載されたように決定され得る。

【0074】

全血液のTNFシェダーゼ活性を阻害する薬剤としてのテスト

本発明の化合物がTNF生成を阻害することができるかは、TNFの放出を刺激するために、LPSを用いたヒトの全血液アッセイにおいて評価する。ボランティアから得たヘパリン処理した(10単位/ml)ヒトの血液を、溶媒(RPMI 1640 + 炭酸水素イオン、ペニシリン、ストレプトマイシン、グルタミン)で、1:5に希釈し、試験化合物20µl(3組)と、DMSOまたは適当な賦形剤中で、加湿(5%CO₂/95%空気)インキュベーター中で、30分間37でインキュベートした後、20µlのLPS(E. coli. 0111:B4; 最終濃度10µg/ml)を加える(160µl)。各アッセイは、溶媒のみ(6ウェル/プレート)と、または標準として既知のTNF阻害剤とインキュベートした、希釈した血液のコントロールを含む。次いで、プレートは37で6時間インキュベートし(加湿インキュベーター)、遠心分離し(2000rpm、10分間; 4)、血漿を採取し(50-100µl)、96ウェルプレート中で-70で保存し、次にTNFの濃度をELISAによって分析する。

20

30

【0075】

in vitroでの軟骨の分解を阻害する薬剤としてのテスト

本発明の化合物がアグリカンまたは軟骨のコラーゲン構成成分の分解を阻害することができるかは、本質的に K. M. Bottomley et al., (1997) Biochem J. 323:483-488 に記載されたように評価し得る。

【0076】

薬物動態学テスト

本発明の化合物のクリアランス性とバイオアベイラビリティを評価するために、ex vivoでの薬物動態学テストを、上記の合成基質アッセイ、あるいはHPLCもしくはマス・スペクトル分析を利用して行った。これは、化合物のクリアランス速度を、種間で推定するために用いられ得る一般的なテストである。動物(例えばラット、マーモセット)は、化合物の可溶性の製剤(20% w/v DMSO、60% w/v PEG 400など)で、静脈でまたは経口で投与され、その後の時点(例えば5、15、30、60、120、240、480、720、1220分)で、血液の試料を適切な容器の10Uヘパリン中に採る。次に遠心分離にかけて血漿のフラクションを得て、血漿タンパク質をアセトニトリル(最終濃度80% w/v)で沈殿させた。-20で30分間遠心分離にかけて血漿タンパク質を沈殿させ、上清のフラクションを、Savant speed vacを用いて乾固するまで蒸発させる。沈殿物をアッセイ緩衝液中で再構成し、次に合成基質アッセイを用いて、化合物の含有量を分析する。要するに、化合物濃度-応答曲線を評価中の化合物について作製する。

40

50

再構成した血漿抽出物の連続希釈液の活性を評価し、元の血漿試料中に存在する化合物の量を、全血漿の希釈倍数を算入して、該濃度 - 応答曲線を用いて計算する。

【0077】

in vivoでの評価

抗TNF薬としてのテスト

本発明の化合物が *ex vivo*でTNF 阻害剤となり得るかは、ラットにおいて評価される。要点は、オスのWistar Alderley Park (AP)ラット(180 - 210 g)のグループに、化合物を(ラット6匹)、または薬剤の賦形剤を(ラット10匹)、適切な経路、例えば経口(p.o.)、腹腔内(i.p.)、皮下(s.c.)で投与する。90分後、ラットをCO₂濃度を上げて殺し、5単位のヘパリン ナトリウム/ml血液へ、後大静脈を介して採血する。血液試料はすぐに氷上に置き、4 で2000 rpm、10分間遠心分離し、LPSで刺激したヒトの血液によるTNF 生産への効果を、次に分析するために、得られた血漿を-20で凍らせた。ラットの血漿の試料を解凍し、96ウェルプレート中のフォーマット・パターンのセットに、各試料を175 µlずつ加える。50 µlのヘパリン処理したヒトの血液を、各ウェルに加え、混合し、プレートを37 で30分間インキュベート(加湿インキュベーター)する。LPS(25 µl;最終濃度10 µg/ml)を、ウェルに加え、さらに5.5時間インキュベーションを続ける。コントロール・ウェルを、25 µlの溶媒のみでインキュベートする。次に、プレートを2000 rpmで10分間遠心分離し、200 µlの上清を96ウェルプレートに移し、次にELISAによってTNFの濃度を分析するために、-20で凍らせた。

10

20

【0078】

提供されたソフトウェアによって、データの分析は、各化合物/用量に対して計算された：

【数1】

$$\text{TNF}\alpha\text{の}\% \text{阻害} = \frac{\text{平均TNF}\alpha(\text{コントロール}) - \text{平均TNF}\alpha(\text{処理後})}{\text{平均TNF}\alpha(\text{コントロール})} \times 100$$

【0079】

抗関節炎薬としてのテスト

抗関節炎薬としての本発明の化合物の活性は、D. E. Trentham et al., (1977) J. Exp. Med. 146, :857で記載された通りに、コラーゲン誘発関節炎(CIA)で試験する。このモデルでは、酸に可溶性天然型タイプ II コラーゲンが、フロイント不完全アジュバントで投薬したときに、ラットにおいて多発性関節炎を引き起こす。同条件下で、マウスと霊長類で関節炎を誘発するために使い得る。

30

【0080】

抗癌剤としてのテスト

本発明の化合物の抗癌剤としての活性は、本質的にI. J. Fidler (1978) Methods in Cancer Research 15:399-439で記載されたように、B16細胞株を用いて(B. Hibner et al., Abstract 283 p75 10th NCI-EORTC Symposium, Amsterdam 1998年6月16日 - 19日に記載)、評価され得る。

40

【0081】

抗肺気腫薬としてのテスト

化合物の抗肺気腫薬としての活性は、本質的にHautamaki et al (1997) Science, 277: 2002に記載された通りに評価され得る。

【0082】

本発明は、下記の実施例によって例示されるが、本発明を限定するものではない。

一般的な分析方法：

¹H-NMRスペクトルは、Varian UnityInova 400MHzまたはVarian Mercury-VX 300MHz instrumentの何れかで記録された。クロロホルム-d (_H 7.27 ppm)、ジメチルスルホ

50

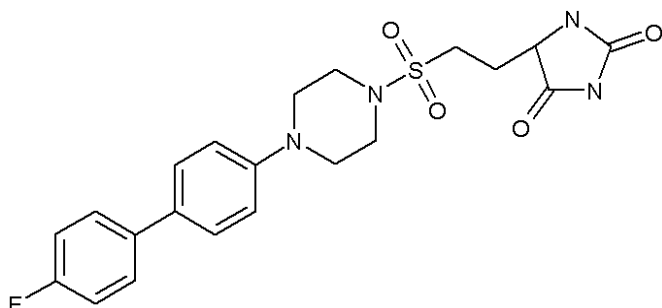
キシド - d₆ (H 2.50 ppm)、またはメタノール - d₄ (H 3.31 ppm)の溶媒のピーク
の中心を、内部標準として用いた。低解像度質量スペクトルを、APCI ionization chamber
を備えた Agilent 1100 LC-MS systemで得た。

【実施例 1】

【0083】

5-(2-{[4-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-ピペラジニル]スルホニル}エチル)-
-2,4-イミダゾリジンジオン

【化 28】



10

5mlのジクロロメタン中、1-(4-フルオロフェニル)-フェニルピペラジン(0.125mg, 0.48
mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.06ml, 0.5mmol)および2-(2,5-ジオキソ-4-イミダゾ
リジニル)-1-エタンスルホニルクロリド(0.113ml, 0.48mmol)を加えた。この混合物を18時
間攪拌し、DCMで25mlとなるよう希釈し、1N HCl(5ml)および飽和NaHCO₃(5ml)で抽出し、
乾燥、蒸発、結晶化させた(EtOH-ジオキサン)。

20

LC-MS (APCI) m/z 446.9 (MH⁺).

¹H NMR 1.95m (1H); 2.1m (1.15H), 3.2 m(13.3H), 4.1m (1H), 7.05d (2H), 7.25d(2.1H),
7.65d (2.2H), 7.80d(1.8H), 8.0 bs (NH).

【0084】

出発材料は以下のようにして製造した。

2-(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)-1-エタンスルホニルクロリド

氷浴中に置いた、ガス流入管、温度計および短い還流冷却器を備えた三頸フラスコにて
激しく攪拌した25ml AcOHおよび2ml 水の混合物中、5-(2-{[2-(2,5-ジオキソ-4-イミダゾ
リジニル)エチル]ジスルファニル}エチル)-2,4-イミダゾリジンジオン(6.9mol)の懸濁液
に、最高温度+5 で15分間(全ての沈殿が溶解するまで)塩素ガスを通じた。その後さらに
15分攪拌し、真空下(最高温度30)で少量になるまで蒸発させ、50mlのジクロロメタンに
溶解し、飽和NaHCO₃(約25ml)、次に10%チオ硫酸ナトリウムで注意深く振盪し、乾燥、蒸
発させ、THF-ヘキサンから結晶化させた(Lora-Tamayo, M. et al, 1968, An. Quim., 64(
6):591-606)。

30

¹H NMR : 2.55m (1.1H), 2.65m (1.8H), 2.70m (1H), 4.55m (1H).

【0085】

5-(2-{[2-(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)エチル]ジスルファニル}エチル)-2,4-イミ
ダゾリジンジオン

40

市販のRS ホモシスチン(0.18mol)を25mlの水に懸濁させ、シアン酸カリウム1.5g(0.2mo
l)を加え、この混合物を100 で45分間攪拌した。次にこれを部分冷却し、10mlの10% HCl
を一度に加え、この混合物を再び100 で50分間攪拌した。これを一晩冷蔵庫に入れ、結
晶を濾過し、水で連続洗浄し、真空乾燥させた。

LC-MS (APCI) m/z 319.1 (MH⁺).

【0086】

全体の一般反応スキームを以下に示す。

に加え、この混合物を再び100 で50分間攪拌した。これを一晩冷蔵庫に入れ、結晶を濾過し、水で連続洗浄し、真空乾燥させた。

LC-MS (APCI) m/z 291 (MH+).

【実施例3】

【0090】

(5S)-5-{{[(4-フェニル-1-ピペラジニル)スルホニル]メチル}-2,4-イミダゾリジンジオン
 標題化合物を実施例1で示したスキームに従って製造した。2.5ml THF中、S-(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)メタンスルホニルクロリド(100mg, 0.47mmol)の溶液に、2.5ml THF中、1-フェニルピペラジン(85mg, 0.52mmol)および65 μlのトリエチルアミン(0.52mmol)の溶液をシリンジで一度に加えた。この混合物を3時間攪拌し、沈殿した塩化トリエチルアンモニウムを濾過し、少量のTHFで2回洗浄し、蒸発させ、EtOHおよび少量のAcOHから再結晶化した。

LC-MS (APCI) m/z 339.1 (MH+).

¹H NMR: 2.5 m (2H), 3.1bs(6.5H), 3.3m(2.5H), 4.55m (1H), 6.8 t(1H), 6.9d(1.88H), 7.2 t(2.05H), 9.1 bs (1.7H).

【0091】

出発材料は以下のようにして製造した。

S-(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)メタンスルホニルクロリド

氷浴中に置いた、ガス流入管、温度計および短い還流冷却器を備えた三頸フラスコにて激しく攪拌した25ml AcOHおよび2ml 水の混合物中、S-5-{{[(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)メチル]ジスルファニル}メチル}-2,4-イミダゾリジンジオン(6.9mol)の懸濁液に、+5 を最高温度として15分間(全ての沈殿が溶解するまで)塩素ガスを通じた。その後さらに15分攪拌し、真空下(最高温度30)で少量になるまで蒸発させ、50mlのジクロロメタンに溶解し、飽和NaHCO₃(約25ml)、次に10%チオ硫酸ナトリウムで注意深く振盪し、乾燥、蒸発させ、THF-ヘキサンから結晶化させた(Lora-Tamayo, M. et al, 1968, An. Quim., 64(6):591-606)。

¹H NMR (DMSO-d₆): 3.2m (0.9H), 3.35m (0.9H), 4.50m (1H).

【0092】

S-5-{{[(2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)メチル]ジスルファニル}メチル}-2,4-イミダゾリジンジオン

市販のSシスチン(0.18mol)を25mlの水に懸濁させ、シアン酸カリウム1.5g(0.2mol)を加え、この混合物を100 で45分間攪拌した。次にこれを部分冷却し、10mlの10% HClを一度に加え、この混合物を再び100 で50分間攪拌した。これを一晩冷蔵庫に入れ、結晶を濾過し、水で連続洗浄し、真空乾燥させた。

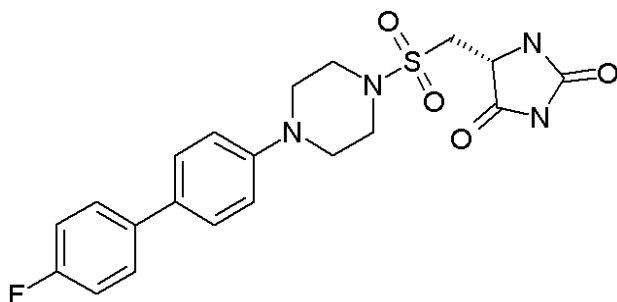
LC-MS (APCI) m/z 291.1 (MH+).

【実施例4】

【0093】

(R)-5-([4-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-ピペラジニル]スルホニル)メチル)-2,4-イミダゾリジンジオン

【化30】



[(R)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メタンスルホニルクロリド(0.0127g, 0.060mmol)、1-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン(0.0154g, 0.060mmol)、トリエ

10

20

30

40

50

チルアミン(0.0084ml, 0.060mmol)および乾燥テトラヒドロフラン(0.70ml)を室温で一晩攪拌した。ポリスチレンメチルイソシアネート(0.025g, 0.030mmol)を加え、この混合物を一晩振盪した。この白色懸濁液を注意深く丸底フラスコに移し、この樹脂をテトラヒドロフラン(2x1ml)ですすぎ、洗液を懸濁母液へ移した。溶媒を蒸発させ、白色固体を水(5ml)に懸濁させ、フィルター上に回収し、水(2x1ml)で洗浄し、遊離水を吸い取り、45℃で一晩真空乾燥させ、約0.010gの標題化合物を得た。

LC-MS (APCI) m/z 434 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆) 10.8 (1H, bs), 7.98 (1H, d, J=2Hz), 7.63 (2H, dd, J₁=5Hz, J₂=9Hz), 7.53 (2H, d, J=9Hz), 7.23 (2H, t, J=9Hz), 7.05 (2H, d, J=9Hz), 4.45 (1H, ddd, J₁=2Hz, J₂=4Hz, J₃=6Hz), 3.51 (1H, dd, J₁=15Hz, J₂=7Hz), 3.44 (1H, dd, J₁=15Hz, J₂=4Hz), 3.35-3.25 (8H, m's; 水のシグナルにより不明瞭) ppm.

¹³C NMR (DMSO-d₆) 173.7, 161.3 (d, J=243Hz), 157.3, 149.8, 136.4 (d, J=3Hz), 130.1, 127.7 (d, J=8Hz), 127.2, 116.2, 115.5 (d, J=21Hz), 53.4, 49.4, 48.0, 44.9.

【0094】

出発材料は以下のようにして製造した。

[(R)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メタンスルホニルクロリドはMosher et al, 1958, J. Org. Chem 23:1257に従って製造した。

【0095】

1-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン

4-ブromo-4'-フルオロビフェニル(4.46g, 17.8mmol)、N-tert-ブトキシカルボニルピペラジン(3.97g, 21.3mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(2.39g, 24.9mmol)、ラセミ体2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル(rac-BINAP)(0.082g, 0.131mmol)、ビス-(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(0.041g, 0.045mmol)および乾燥トルエン(45ml)を窒素雰囲気下、80℃で6時間攪拌した。この温かい混合物を濾過し、固体を温トルエンで2回洗浄し、濾液を真空濃縮すると橙赤色の粗生成物が得られ、これをエタノール(50mL)で2時間攪拌した。固体を濾取し、少量のエーテルで洗浄し、45℃で一晩真空乾燥させ、5.57g(収率88%)の4-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-ピペラジニルカルボン酸tert-ブチルを得た。この生成物(5.52g, 15.5mmol)をジオキサソ(150ml)に溶解し、室温で一晩、4M塩酸(8.1ml)とともに攪拌した。濃塩酸(3.0ml)を加え、45℃で1.5時間、さらに60℃で1時間攪拌を続けた。この溶液を濃縮乾固し、その固体をエーテル(100ml)でトリチュレートし、濾過し、少量のエーテルで洗浄し、45℃で2時間真空乾燥させ、5.26g(収率103%)の1-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン二塩酸塩を淡黄色の塩として得た。

LC-MS (APCI) m/z 257 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆) 9.40 (2H, bs), 7.64 (2H, dd, J₁=6Hz, J₂=9Hz), 7.55 (2H, d, J=9Hz), 7.24 (2H, t, J=9Hz), 7.07 (2H, d, J=9Hz), 3.46-3.41 (4H, m), 3.25-3.17 (4H, m).

【0096】

この塩を水酸化ナトリウム水溶液で処理し、この塩基をジクロロメタンに取った。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過および濃縮し、標題化合物を灰白色固体として得た。

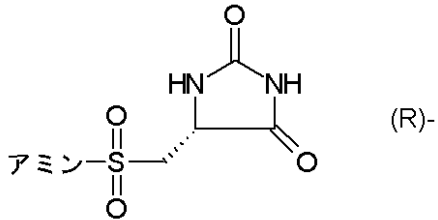
¹H NMR (DMSO-d₆) 7.61 (2H, dd, J₁=6Hz, J₂=9Hz), 7.49 (2H, d, J=9Hz), 7.22 (2H, t, J=9Hz), 6.98 (2H, d, J=9Hz), 3.10-3.06 (4H, m), 2.86-2.81 (4H, m).

【実施例5】

【0097】

実施例4で記載したものと類似の手順を用い、[(4R)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メタンスルホニルクロリドを適当な第一級または第二級アミンと反応させ、以下に挙げた化合物を得た。用いたアミンは全て市販されているものである。

【化 3 1】



下表は上記の構造の各化合物のアミン基を示している。

【 0 0 9 8】

【表 1】

<p>MW. 353.40 m/z 354 (MH+)</p>	<p>MW. 355.39 m/z 356 (MH+)</p>
<p>MW. 357.36 m/z 358 (MH+)</p>	<p>MW. 421.52 m/z 422 (MH+)</p>
<p>MW. 422.29 m/z 423 (MH+)</p>	<p>MW. 433.49 m/z 434 (MH+)</p>
<p>MW. 437.91 m/z 438 (MH+)</p>	

【実施例 6】

【 0 0 9 9】

(S)-5-((4-(4'-フルオロ[1,1'-ピフェニル]-4-イル)-1-ピペラジニル)スルホニル)メチル)-2,4-イミダゾリジンジオン

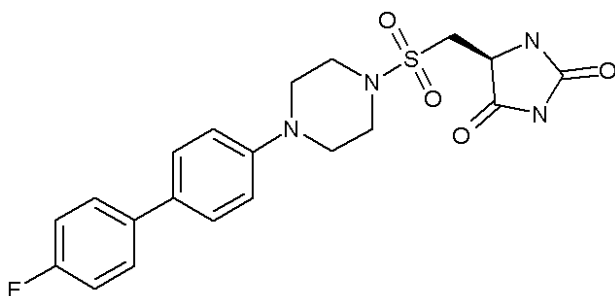
10

20

30

40

【化 3 2】



[(S)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メタンスルホニルクロリド(0.0127g, 0.060mmol) 10
 、1-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン(0.0154g, 0.060mmol)、トリエチルアミン(0.0084ml, 0.060mmol)および乾燥テトラヒドロフラン(0.70ml)を室温で一晩攪拌した。ポリスチレンメチルイソシアネート(0.025g, 0.030mmol)を加え、この混合物を一晩振盪した。この白色懸濁液を注意深く丸底フラスコに移し、この樹脂をテトラヒドロフラン(2x1ml)ですすぎ、洗液を懸濁母液へ移した。溶媒を蒸発させ、白色固体を水(5ml)に懸濁させ、フィルター上に回収し、水(2x1ml)で洗浄し、遊離水を吸い取り、45で一晩真空乾燥させ、約0.010gの標題化合物を得た。

LC-MS (APCI) m/z 433 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆) 10.8 (1H, br s), 7.98 (1H, d, J=2Hz), 7.63 (2H, dd, J₁=5Hz, J₂=9Hz), 7.53 (2H, d, J=9Hz), 7.23 (2H, t, J=9Hz), 7.05 (2H, d, J=9Hz), 4.45 (1H, ddd, J₁=2Hz, J₂=4Hz, J₃=6Hz), 3.51 (1H, dd, J₁=15Hz, J₂=7Hz), 3.44 (1H, dd, J₁=15Hz, J₂=4Hz), 3.35-3.25 (8H, m's; 水のシグナルにより不明瞭). 20

¹³C NMR (DMSO-d₆) 173.7, 161.3 (d, J=243Hz), 157.3, 149.8, 136.4 (d, J=3Hz), 130.1, 127.7 (d, J=8Hz), 127.2, 116.2, 115.5 (d, J=21Hz), 53.4, 49.4, 48.0, 44.9

【 0 1 0 0】

出発材料は以下のようにして製造した。

[(S)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メタンスルホニルクロリドはMosher et al, 1958, J. Org. Chem 23:1257に従って製造した。

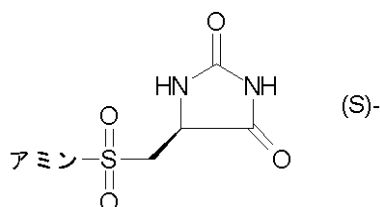
1-(4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジンは実施例4に従って製造した。 30

【実施例 7】

【 0 1 0 1】

実施例6で記載したものと類似の手順を用い、[(4S)-2,5-ジオキソイミダゾリジニル]メタンスルホニルクロリドを適当な第一級または第二級アミンと反応させ、以下に挙げた化合物を得た。用いたアミンは全て市販されているものである。

【化 3 3】

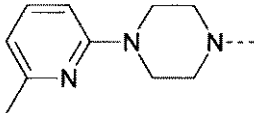
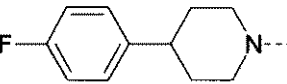
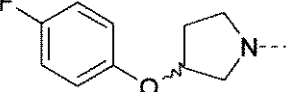
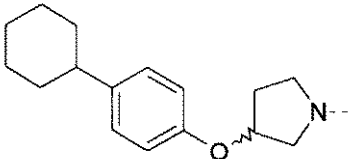
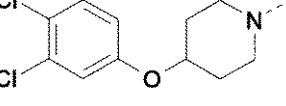
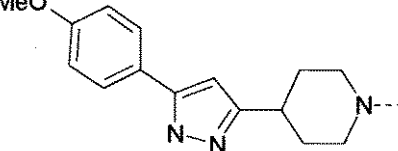
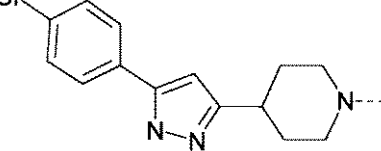


40

【 0 1 0 2】

下表は上記の構造の各化合物のアミン基を示している。

【表 2】

 <p>MW. 353.40 m/z 354 (MH⁺)</p>	 <p>MW. 355.39 m/z 356 (MH⁺)</p>
 <p>MW. 357.36 m/z 358 (MH⁺)</p>	 <p>MW. 421.52 m/z 422 (MH⁺)</p>
 <p>MW. 422.29 m/z 423 (MH⁺)</p>	 <p>MW. 433.49 m/z 434 (MH⁺)</p>
 <p>MW. 437.91 m/z 438 (MH⁺)</p>	

10

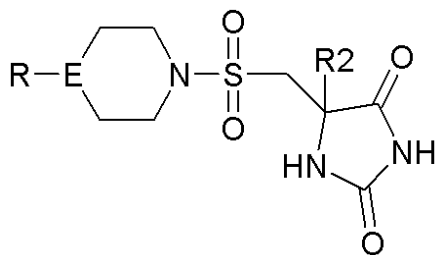
20

【実施例 8】

【0103】

下記構造を有するヒダントインを合成した(式中、Eは炭素またはヘテロ原子である)。

【化 3 4】



30

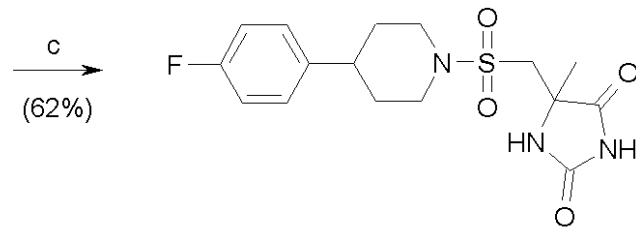
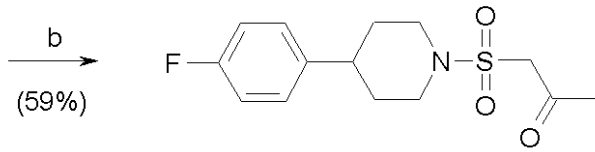
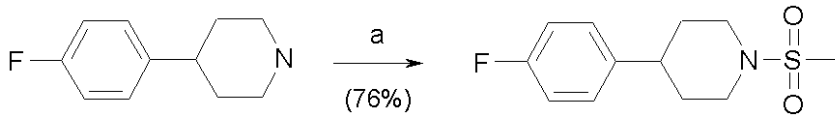
【0104】

代表的な合成経路：

(5R,S)-5-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

40

【化 3 5】

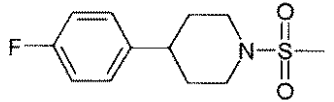
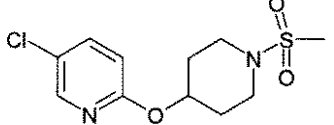
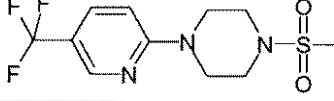
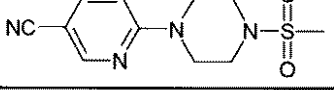
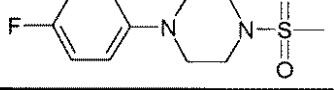
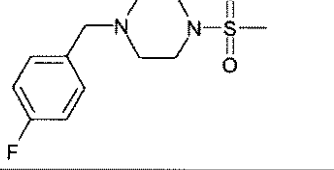
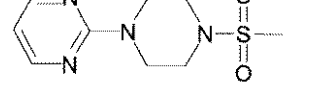
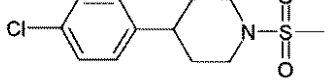


試薬 : a) MeSO_2Cl , DCM, 0 , 2.5時間 b) i. LHMDS, THF, 45分 ii. MeOAc, THF, 40分 20
c) KCN, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, 50%EtOH/ H_2O , 70 , 17時間

【 0 1 0 5 】

【表 3】

スルホニルアミド中間体

構造	分析 ⁽¹⁾
	m/z 258 (MH+)
	m/z 291 (MH+)
	m/z 310 (MH+)
	m/z 267 (MH+)
	m/z 259 (MH+)
	m/z 273 (MH+)
	m/z 243 (MH+)
	m/z 274 (MH+)

⁽¹⁾: NMR データについては実験の章を参照

【 0 1 0 6 】

4-(4-フルオロ-フェニル)-1-メタンスルホニル-ピペリジン

4-(4-フルオロ-フェニル)ピペリジンヒドロクロリド(2.16g; 10mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(4.35ml; 25mmol)をDCM(60ml)に溶解し、氷水浴上、窒素下で冷却した。塩化メタンスルホニル(1.56ml; 10.1mmol)をDCM(5ml)に溶解し、2分間で滴下した。この反応混合物を氷水浴上で2.5時間攪拌した。反応混合物を希HCl(水溶液)pH=2、H₂O、および1M Na₂CO₃で洗浄した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて粗生成物を得、これをTHF/n-ヘプタンから結晶化させた。無色の結晶を濾取し、45℃で真空乾燥させた。1.96g(収率76%)の標題化合物が得られた。

LC-MS (APCI) m/z 258 (MH+).

¹H NMR(DMSO-d₆): 7.31 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 2.80 (dt, 2H), 2.64 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).

【 0 1 0 7 】

5-クロロ-2-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン

標題化合物を4-(4-フルオロ-フェニル)-1-メタンスルホニル-ピペリジンの合成において記載したようにして製造した。

5-クロロ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン(2.13g; 10mmol)(この化合物の調製物はWO 99-GB2801に記載のように作製した)、ジイソプロピルエチルアミン(2.20ml; 12.5mmol)および塩化メタンスルホニル(1.56ml; 10.1mmol)から2.14g(74%)の標題化合物が得

10

20

30

40

50

られた。

LC-MS (APCI) m/z 291 (MH+).

^1H NMR (DMSO- d_6): 8.20 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.75 (m, 2H).

【 0 1 0 8 】

1-(メチルスルホニル)-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン

1-[5-(トリフルオロメチル)-ピリジン-2-イル]-ピペラジン(1.0g; 4.3mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.9ml; 5.4mmol)をDCM(10ml)に溶解した。モレキュラー・シーブス(4A)を加え、溶液を氷水浴上で冷却した。塩化メタンスルホニル(0.9ml; 12mmol)を加えてスラリーとし、これを15分間攪拌し、この反応混合物を室温にし、1時間後、5% KHCO_3 を加えて反応をクエンチした。溶媒を蒸発させ、残渣をDCMと5% KHCO_3 で分液した。水相を分離し、DCM(1回)で抽出した。合した有機相を乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、蒸発させて粗生成物をやや黄色がかった固体として得た。EtOAc/ヘプタンから再結晶化させ(3回)、標題化合物を無色の結晶として得た。1.06g(収率79%)の標題化合物が得られた。

10

純度>95% (HPLC, 254nm)

LC-MS (APCI) m/z 310 (MH+).

^1H -NMR(DMSO- d_6): 8.44 (1H, bs), 7.85 (1H, dd), 7.02 (1H, d), 3.77 (4H, bt), 3.20 (4H, bt), 2.90 (3H, s).

【 0 1 0 9 】

下記の化合物は1-(メチルスルホニル)-4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジンの合成において記載したようにして製造した。

20

6-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-3-カルボニトリル

DCM(20ml)中、6-(1-ピペラジノ)-ピリジン-3-カルボニトリル(2.07g; 11mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(2.4ml; 13.8mmol)および塩化メタンスルホニル(0.86ml; 11mmol)から2.53g(86%)の標題化合物が得られた。

純度>95% (NMR)

LC-MS (APCI) m/z 267 (MH+).

^1H -NMR(DMSO- d_6): 8.52 (1H, dd), 7.90 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 3.79 (4H, brt), 3.19 (4H, bt), 2.90 (3H, s).

【 0 1 1 0 】

30

1-(4-フルオロフェニル)-4-(メチルスルホニル)ピペラジン

DCM(20ml)中、1-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン(1.98g; 11mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(2.4ml; 13.8mmol)および塩化メタンスルホニル(0.86ml; 11mmol)から2.46g(86%)の標題化合物が得られた。

純度>95% (NMR)

LC-MS (APCI) m/z 259 (MH+).

^1H -NMR(DMSO- d_6): 7.11-6.96 (4H, m), 3.28-3.20 (4H, m), 3.20-3.14 (4H, m), 2.92 (3H, s).

【 0 1 1 1 】

1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-(メチルスルホニル)ピペラジン

40

DCM(20ml)中、1-(4-フルオロ-ベンジル)-ピペラジン(2.14g; 11mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(2.4ml; 13.8mmol)および塩化メタンスルホニル(0.86ml; 11mmol)から1.97g(65%)の標題化合物が得られた。

純度>95% (NMR)

LC-MS (APCI) m/z 273 (MH+).

^1H -NMR(DMSO- d_6): 7.40-7.28 (2H, m), 7.21-7.10 (2H, m), 3.50 (2H, bs), 3.10 (4H, m), 2.87 (3H, bs), 2.44 (4H, m).

【 0 1 1 2 】

2-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン

1-(2-ピリミジル)-ピペラジンジヒドロクロリド(2.61g; 11mmol)およびジイソプロピル

50

エチルアミン(7.2ml; 41.3mmol)をDCM(20ml)中で30分間攪拌した。沈殿した塩を濾去し、溶媒を蒸発させ、残渣をDCM(20ml)に溶解した。ジイソプロピルエチルアミン(2.4ml; 11mmol)および4Aモレキュラー・シーブスを加え、この黄色溶液を氷水浴上で冷却し、塩化メタンスルホニル(0.86ml; 11mmol)を加えた。得られた赤色溶液を15分間攪拌し、反応混合物を室温にし、1時間後、5% KHCO_3 を加えて反応をクエンチした。溶媒を蒸発させ、残渣をDCMと5% KHCO_3 で分液した。泡沫が生じたため分離は困難であった。水相をNaClで飽和させ、pHを10~11に調整した。EtOAc(3回)で抽出し、合した有機相を乾燥させ(K_2CO_3)、濾過し、蒸発させて粗生成物を赤色固体として得た。EtOAc/ヘプタンから再結晶化させ、標題化合物を赤色粉末として得た。0.6g(22%)の標題化合物が得られた。

純度>95% (NMR)

LC-MS (APCI) m/z 243 (MH+).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 8.39 (2H, d), 6.68 (1H, t), 3.85 (4H, bt), 3.17 (4H, bt), 2.88 (3H, s).

【0113】

4-(4-クロロフェニル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン

標題化合物を4-(4-フルオロ-フェニル)-1-メタンスルホニル-ピペリジンの合成において記載したようにして製造した。

DCM(30ml)中、4-(4-クロロフェニル)ピペリジンヒドロクロリド(0.9g, 3.9mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(1.7ml, 9.7mmol)および塩化メタンスルホニル(0.33ml, 4.3mmol)から、EtOAc/ヘプタンからの再結晶化後、0.82g(78%)の標題化合物が得られた。

純度>95%

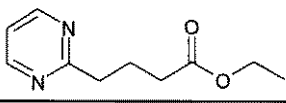
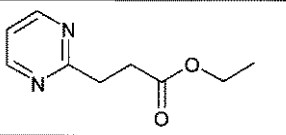
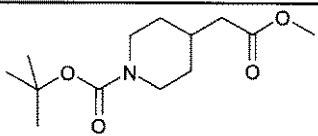
LC-MS(APCI) m/z 274 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : 1.83 (2H, dd); 1.92-2.01 (2H, m); 2.55-2.68 (1H, m); 2.79 (2H, d t); 2.85 (3H, s); 3.97 (2H, d); 7.16 (2H, d); 7.32 (2H, d).

【0114】

【表4】

エステル中間体

構造	分析
	m/z 195 (MH+) $^1\text{H-NMR}$
	m/z 181 (MH+)
	m/z 158 (MH+ - boc)

使用したその他のエステルは全て市販のものが、先に記載したものである。

【0115】

4-ピリミジン-2-イル-酪酸エチルエステル

2-プロモピリミジン(1.0g, 6.3mmol)を乾燥THF(8mL)中でスラリーとした。このスラリーに5分間、窒素ガスを通じた。Pd(CH_3CN) $_2\text{Cl}_2$ (8mg, 0.03mmol)およびPPh $_3$ (23.6mg, 0.09mmol)を加えた。窒素雰囲気下、4-エトキシ-4-オキソ-ブチル臭化亜鉛(0.5M/THF)(15mL, 7.5mL)を一度に加えた。得られた褐色溶液を室温で2時間攪拌した。H $_2$ O(5mL)を加え、この混合物を60分間攪拌した後、溶媒を蒸発させた。残渣をDCM(150mL)に再溶解し、0.5Mクエン酸三ナトリウム(100mL)、H $_2$ O(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO $_4$)、濾過し、蒸発させ、1.3gの橙色のオイルを得た。この粗生成物を70gのSi-60ゲルにて溶出剤として100%ヘプタン~100% EtOAcのグラジエントを用いて精製した。生成物を

10

20

30

40

50

含む画分を回収し、溶媒を蒸発させて黄色オイルを得た。NMRによる純度>95%は必要を十分満たすと判断された。1.12g(収率92%)の標題化合物が得られた。

LC-MS (APCI) m/z 195 (MH+).

¹H-NMR(CDCl₃): 8.67 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.18 (q, 2H), 1.25 (t, 3H).

【0116】

3-ピリミジン-2-イル-プロピオン酸エチルエステル

2-ブロモピリミジン(1.0g, 6.3mmol)をTHF(8ml)に溶解し、窒素を通じた。Pd(MeCN)₂Cl₂(8mg, 0.03mmol)およびPPh₃(23.6mg, 0.09mmol)を加えた後、3-エトキシ-3-オキソプロピル臭化亜鉛(15mL, 7.5mmol)を加えた。この反応物を室温で数日攪拌した。粗生成物をシリカにて溶出剤としてヘプタン-EtOAc 3:1を用いて精製し、0.60g(52%)の標題化合物を得た。

LC-MS (APCI) m/z 181 (MH+).

【0117】

4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

MeOH(75ml)中に4-(2-メトキシ-2-オキソエチリデン)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.6g, 14mmol)および水で湿らせた10% Pd/C(0.8g)を混合し、H₂(1気圧)下で4時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、濃縮して標題化合物(3.6g, 99%)を得た。

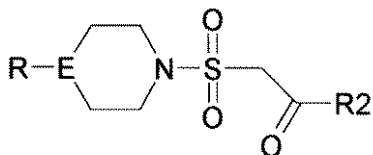
LC-MS (APCI) m/z 158 (MH+-boc).

¹H NMR (CDCl₃): 4.07 (2 H, bs); 3.68 (3 H, s); 2.72 (2 H, t); 2.25 (2 H, d, J = 7.1 Hz); 2.01-1.86 (1 H, m); 1.68 (2 H, d); 1.46 (9 H, s); 1.23-1.08 (2 H, m).

【0118】

【表5】

ケトン中間体



R	E	R2	分析
	CH	Me	m/z 300 (MH+)
	CH		H-NMR. 実験の章参照
	CH		m/z 394 (MH+)
	CH		m/z 406 (MH+) ⁽¹⁾
	CH	Me	m/z 333 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 423 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 427 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 439 (MH+) ⁽¹⁾

10

20

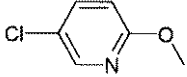

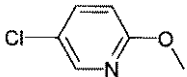

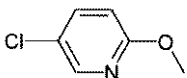

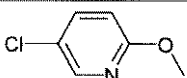
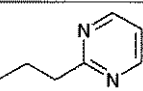

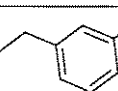
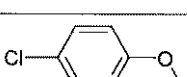
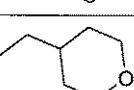
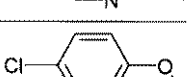
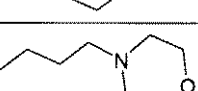
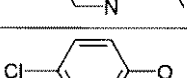
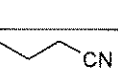
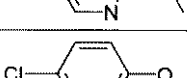
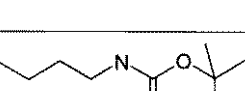
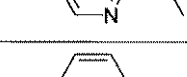
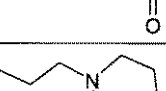
30

40

50

【 0 1 1 9 】

【 表 6 】

R	E	R2	分析
	CH		m/z 347 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 361 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 375 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 425 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 423 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 417 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 446 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 372 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 476 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 432 (MH+) ⁽¹⁾

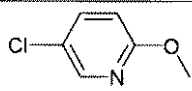
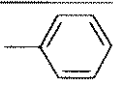
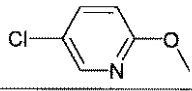

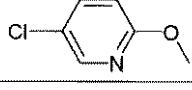
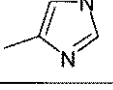
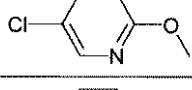
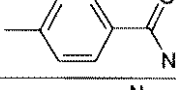
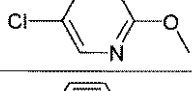
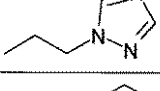
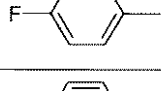
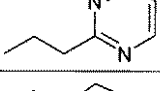
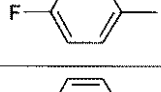
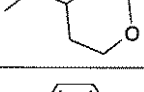
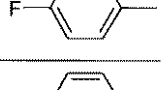
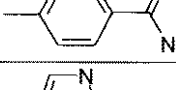
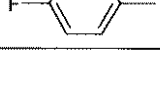
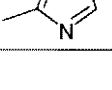
10

20

【 0 1 2 0 】

30

【表 7】

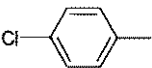
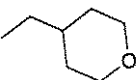
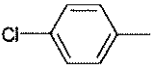
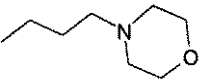
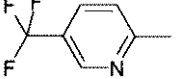
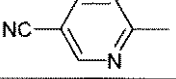
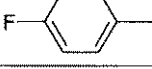
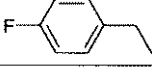
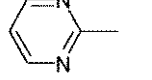
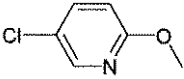
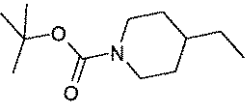
R	E	R2	分析
	CH		m/z 395 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 413 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 385 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		-
	CH		m/z 414 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 392 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 384 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 405 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 352 (MH+) ⁽¹⁾

10

20

【 0 1 2 1 】

【表 8】

R	E	R2	分析
	CH		m/z 400 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 429 (MH+) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 352 (MH+) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 309 (MH+) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 301 (MH+) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 315 (MH+) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 285 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 517 (MH+) ⁽¹⁾

⁽¹⁾: 粗生成物で NMR は適用できず、そのまま次の合成ステップに用いた物質

【 0 1 2 2 】

1-[4-4(フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-プロパン-2-オン

4-(4-フルオロ-フェニル)-1-メタンスルホニル-ピペリジン(100mg; 0.39mmol)を窒素雰囲気保護下で乾燥THF(3mL)に溶解した。1.0M THF溶液としてのリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0mL; 1.0mmol)を室温で一度に加え、得られた黄色溶液を45分間攪拌した。乾燥THF(0.5mL)に溶解した酢酸メチル(50mg; 0.68mmol)を加え、この混合物を室温で40分間攪拌した。NH₄Cl(飽和溶液)(2mL)を加えて反応をクエンチした。この混合物を蒸発させ、得られた固体をDCMおよびH₂Oの混合物に溶解した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過して蒸発させた。粗生成物を20gのSi-60ゲルにて100%ヘプタン~50%EtOAcのグラジエントを用いて精製した。なお、流速は20mL/分とし、検出にはUV=254nmを用いた。生成物を含む画分を蒸発させ、これにより標題化合物を無色の固体として得た。70mg(収率59%)が得られた。

TLC(Si-60; EtOAc:ヘプタン(2:1)): R_f=0.65

LC-MS (APCI) m/z 300.1 (MH+).

¹H-NMR(CDCl₃): 7.17 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.93 (m, 2H), 2.94 (dt, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

【 0 1 2 3 】

下記の化合物は1-[4-4(フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-プロパン-2-オンの合成において記載したようにして製造した。

1-[4-4(フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-4-フェニル-ブタン-2-オン

4-(4-フルオロ-フェニル)-1-メタンスルホニル-ピペリジン(100mg; 0.39mmol)、メチル-3-フェニルプロピオネート(112mg; 0.68mmol)およびリチウムビス(トリメチルシリル)アミド 1.0M/THF(1.0mL; 1.0mmol)から93mg(61%)の標題化合物が得られた。

TLC(Si-60; EtOAc:ヘプタン(2:1)): R_f=0.68

¹H-NMR(CDCl₃): 7.30-7.10 (m, 7H), 6.99 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.83 (dt, 2H), 2.57 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

【 0 1 2 4 】

1-[4-4(フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-イミダゾール-ペンタン-2-オン

4-(4-フルオロ-フェニル)-1-メタンスルホニル-ピペリジン(100mg; 0.39mmol)、4-イミダゾール-1-イル-酪酸エチルエステル(127mg; 0.70mmol)およびリチウムビス(トリメチルシリル)アミド 1.0M/THF(1.0mL; 1.0mmol)から75mg(48%)の標題化合物が得られた。

LC-MS (APCI) m/z 394 (MH+).

¹H-NMR(CDCl₃): 7.48 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 2.92 (dt, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.12 (q, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

10

【 0 1 2 5 】

1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-ピリミジン-2-イル-ペンタン-2-オン

4-(4-フルオロ-フェニル)-1-メタンスルホニル-ピペリジン(150mg; 0.39mmol)を乾燥THF(3mL)に溶解し、氷/ブライン混合物上で冷却した。1.0M THF溶液としてのリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.5mL; 1.5mmol)を加え、この混合物を40分間攪拌した。THF(0.5mL)中の4-ピリミジン-2-イル-酪酸エチルエステル(169mg; 0.87mmol)を加え、反応物を30分間攪拌した後、室温にした。2時間後、この反応混合物のLC/MS分析を行ったところ、出発材料の変換率が>98%であることが示され、飽和NH₄Cl水溶液(2mL)を加えて反応をクエンチした。この混合物を蒸発させ、得られた固体をDCMおよび5%KHCO₃の混合物に溶解した。有機相を分離し、水相をDCMで1回抽出した。合した有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、蒸発させて黄色オイルを得た。このオイルをEtOAcに溶解し、固体が生じるまでイソヘキサンを加えた。溶媒を蒸発させると黄色固体の粗生成物が得られた。この材料をLC/MS単独で分析し、さらなる精製を行わずに次のステップで用いた。234mgの粗標題化合物が得られた。

20

LC-MS (APCI) m/z 406.1 (MH+).

【 0 1 2 6 】

下記の化合物は1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-ピリミジン-2-イル-ペンタン-2-オンの合成において記載したようにして製造した。これらは粗生成物として得られ、さらなる精製を行わずに用いた。

30

1-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-プロパン-2-オン

5-クロロ-2-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン(150mg; 0.51mmol)、酢酸メチル(61mg; 0.82mmol)およびリチウムビス(トリメチルシリル)アミド 1.0M/THF(1.3ml; 1.3mmol)から出発し、161mgの粗標題化合物を得た。さらなる精製を行わずに用いた。

LC-MS (APCI) m/z 333.1 (MH+).

【 0 1 2 7 】

1-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-4-フェニル-ブタン-2-オン

5-クロロ-2-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン(150mg; 0.51mmol)、メチル-3-フェニルプロピオネート(126mg; 0.77mmol)およびリチウムビス(トリメチルシリル)アミド 1.0M/THF(1.3ml; 1.3mmol)から出発し、258mgの粗標題化合物を得た。さらなる精製を行わずに用いた。

40

LC-MS (APCI) m/z 423.2 (MH+).

【 0 1 2 8 】

1-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-イミダゾール-1-イル-ペンタン-2-オン

5-クロロ-2-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン(150mg; 0.51mmol)、4-イミダゾール-1-イル-酪酸エチルエステル(140mg; 0.77mmol)およびリチウムビス(トリメチルシリル)アミド 1.0M/THF(1.3ml; 1.3mmol)から出発し、268mgの粗標題化合物

50

を得た。さらなる精製を行わずに用いた。

LC-MS (APCI) m/z 427.2 (MH+).

【 0 1 2 9 】

1-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-ピリミジン-2-イル-ペンタン-2-オン

5-クロロ-2-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン(150mg; 0.51mmol)、4-ピリミジン-2-イル-酪酸エチルエステル(147mg; 0.76mmol)およびリチウムビス(トリメチルシリル)アミド 1.0M/THF(1.3ml; 1.3mmol)から出発し、244mgの粗標題化合物を得た。さらなる精製を行わずに用いた。

LC-MS (APCI) m/z 439.2 (MH+).

10

【 0 1 3 0 】

1-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-ブタン-2-オン

LC-MS (APCI) m/z 347 (MH+).

1-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-ペンタン-2-オン

LC-MS (APCI) m/z 361 (MH+).

【 0 1 3 1 】

1-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-4-メチル-ペンタン-2-オン

LC-MS (APCI) m/z 375 (MH+).

1-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-4-ピリミジン-2-イル-ブタン-2-オン

20

LC-MS (APCI) m/z 425 (MH+).

【 0 1 3 2 】

1-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-3-(3-メチルフェニル)プロパン-2-オン

LC-MS (APCI) m/z 423 (MH+).

1-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-3-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルプロパン-2-オン

LC-MS (APCI) m/z 417 (MH+).

【 0 1 3 3 】

30

1-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-5-モルホリン-4-イルペンタン-2-オン

LC-MS (APCI) m/z 446 (MH+).

5-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-4-オキソペンタンニトリル

LC-MS (APCI) m/z 372 (MH+).

【 0 1 3 4 】

5-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-4-オキソペンチルカルバミン酸1,1-ジメチルエチル

LC-MS (APCI) m/z 476 (MH+).

40

1-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-4-モルホリン-4-イルブタン-2-オン

LC-MS (APCI) m/z 432 (MH+).

【 0 1 3 5 】

2-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-1-フェニルエタノン

LC-MS (APCI) m/z 395 (MH+).

2-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-1-(4-フルオロフェニル)エタノン

LC-MS (APCI) m/z 413 (MH+).

50

【 0 1 3 6 】

2-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-1-(1H-イミダゾール-4-イル)エタノン

LC-MS (APCI) m/z 385 (MH+).

4-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)アセチル]ベンズアミド

n.d.

【 0 1 3 7 】

1-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オン

LC-MS (APCI) m/z 414 (MH+).

1-{{4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル}スルホニル}-4-ピリミジン-2-イルブタン-2-オン

LC-MS (APCI) m/z 392 (MH+).

【 0 1 3 8 】

1-{{4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル}スルホニル}-3-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルプロパン-2-オン

LC-MS (APCI) m/z 384 (MH+).

4-({4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル}スルホニル)アセチル]ベンズアミド

LC-MS (APCI) m/z 405 (MH+).

【 0 1 3 9 】

2-{{4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル}スルホニル}-1-(1H-イミダゾール-4-イル)エタノン

LC-MS (APCI) m/z 352 (MH+).

1-{{4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル}スルホニル}-3-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルプロパン-2-オン

LC-MS (APCI) m/z 400 (MH+).

【 0 1 4 0 】

1-{{4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル}スルホニル}-5-モルホリン-4-イルペンタン-2-オン

LC-MS (APCI) m/z 429 (MH+).

1-({4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}スルホニル)プロパン-2-オン

LC-MS (APCI) m/z 352.1 (MH+).

【 0 1 4 1 】

6-{{4-[(2-オキソプロピル)スルホニル]ピペラジン-1-イル}ピリジン-3-カルボニトリル

LC-MS (APCI) m/z 309.1 (MH+).

1-{{4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル}スルホニル}プロパン-2-オン

LC-MS (APCI) m/z 301.1 (MH+).

【 0 1 4 2 】

1-({4-[(4-フルオロフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル}スルホニル)プロパン-2-オン

LC-MS (APCI) m/z 315.1 (MH+).

1-[(4-ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]スルホニル]プロパン-2-オン

LC-MS (APCI) m/z 285.1 (MH+).

【 0 1 4 3 】

4-[3-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)-2-オキソプロピル]ピペリジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル

LC-MS (APCI) m/z 517 (MH+).

【 0 1 4 4 】

10

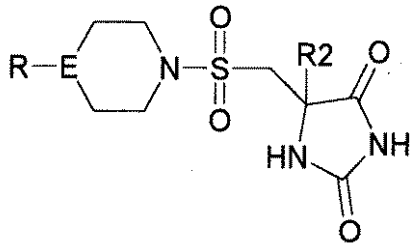
20

30

40

【表 9】

式 I のヒダントイン



R	E	R2	分析
	CH	Me	m/z 370 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 460 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 464 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 476 (MH+) ⁽¹⁾
	CH	Me	m/z 403 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 493 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 497 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 509 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 417 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 431 (MH+) ⁽¹⁾

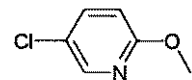

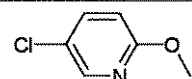
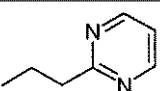
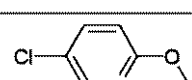
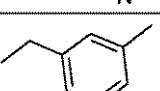
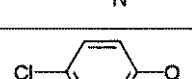
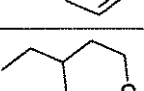

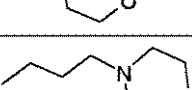
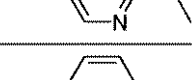

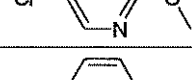
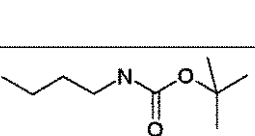
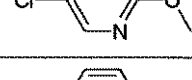
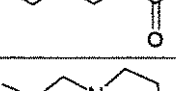
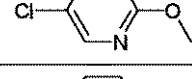

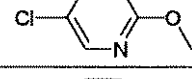
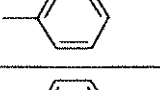
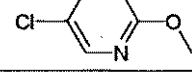
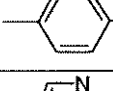
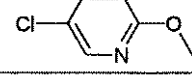
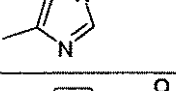
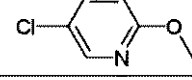
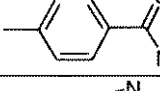
10

20

30

【 0 1 4 5 】

【表 10】

R	E	R2	分析
	CH		m/z 445 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 495 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 493 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 487 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 517 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 442 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 547, 490 (MH+), -tBu ⁽¹⁾
	CH		m/z 502 (MH+) ⁽²⁾
	CH		m/z 465 (MH+) ⁽²⁾
	CH		m/z 483 (MH+) ⁽²⁾
	CH		m/z 455 (MH+) ⁽²⁾
	CH		m/z 508 (MH+) ⁽²⁾
	CH		m/z 484 (MH+) ⁽²⁾


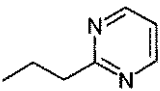

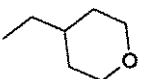

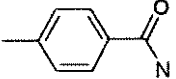


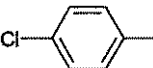
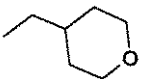

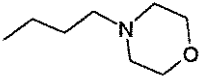
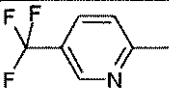
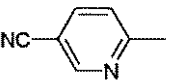

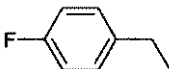
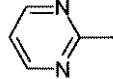
【 0 1 4 6 】

10

20

30

【表 1 1】

R	E	R2	分析
	CH		m/z 462 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 454 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 475 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 422 (MH ⁺) ⁽²⁾
	CH		m/z 470 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	CH		m/z 499 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 422 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 379 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 371 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 385 (MH ⁺) ⁽¹⁾
	N	Me	m/z 355 (MH ⁺) ⁽¹⁾

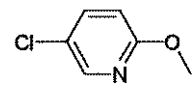
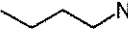
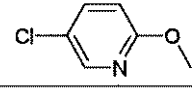
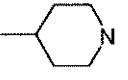
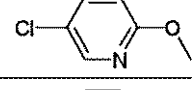
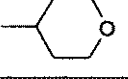
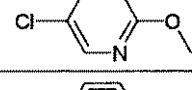
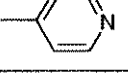
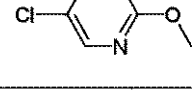
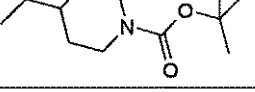
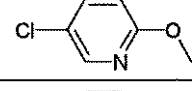
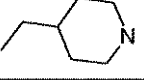
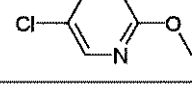
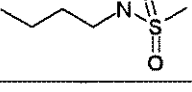
10

20

30

【 0 1 4 7 】

【表 1 2】

R	E	R2	分析
	CH		m/z 446 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 472 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 403 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 466 (MH+) ⁽¹⁾
	CH		m/z 530 (MH+ - boc) ⁽¹⁾
	CH		m/z 486 (MH+ - boc) ⁽¹⁾
	CH		m/z 524 (MH+) ⁽¹⁾

⁽¹⁾: NMR 適用可能、実験の章参照

⁽²⁾: 精製せず

【 0 1 4 8 】

(5R,S)-5-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

22mL容の密封試験管にて50% EtOH/H₂O(8mL)にケトン1-[4-4(フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-プロパン-2-オン(68mg; 0.23mmol)、KCN(30mg; 0.46mmol)および(NH₄)₂CO₃(111mg; 1.16mmol)を懸濁させ、70 に加熱して溶液を作製した。この混合物を70

で17時間攪拌したところ試験管内で固体が生じ、その混合物を室温まで冷却し、溶媒を蒸発させ、残渣を水に懸濁させ、1.0M HClを用いてpH=6に調整し、沈殿生成物を濾取し、水で洗浄した。水相をNaClで飽和させ、MeCNで抽出した。固体物質とMeCN溶液を合して蒸発させた。粗生成物を半分取HPLC系でC-18カラムにて溶出剤としてMeCN/H₂O+0.1%TFAを用いて精製した。生成物を含む画分を合し、溶媒を蒸去し、標題化合物を無色の固体として得た。53mg(収率62%)が得られた。

NMRによる純度>98%

LC-MS (APCI) m/z 370.0 (MH+).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.74 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.51 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.34 (s, 3H).

【 0 1 4 9 】

(5R,S)-5-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-フェネチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

標題化合物を(5R,S)-5-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成において記載したようにして製造した。

1-[4-4(フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-4-フェニル-ブタン-2-オン(93mg; 0.24mmol)、KCN(40mg; 0.61mmol)および(NH₄)₂CO₃(117mg; 1.22mmol)から37mg(33%)の標題化合物が得られた。

LC-MS (APCI) m/z 460.1 (MH+).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.87 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.15 (m, 5H), 3.6

3 (m, 2H), 3.56 (d, 1H), 3.41 (d, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.92 (bt, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).

【 0 1 5 0 】

(5R,S)-5-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

密封した22ml容試験管にてEtOH/H₂O (1/1)(10mL)に1-[4-4(フルオロフェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-イミダゾール-ブタン-2-オン(75mg; 0.19mmol)、KCN(30mg; 0.46mmol)および(NH₄)₂CO₃(91mg; 0.95mmol)を溶解し、70 °Cで17.5時間攪拌した。もう一度KCN(40mg; 0.61mmol)および(NH₄)CO₃(250mg; 2.60mmol)を加え、この混合物を70 °Cでさらに16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をH₂Oに懸濁させ、沈殿した粗生成物を濾取し、半分取HPLC系でC-18カラムにて溶出剤としてMeCN/H₂O+0.1%TFAを用いて精製した。生成物を含む画分を合し、MeCNを蒸去し、酸性水相を5% KHCO₃でpH=8~9の塩基性とし、沈殿生成物をEtOAcで抽出した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて標題化合物を無色の固体として得た。60mg(収率68%)が得られた。

10

LC-MS (APCI) m/z 464.2 (MH⁺).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.75 (bs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.47 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 1.86-1.50 (m, 8H).

【 0 1 5 1 】

(5R,S)-5-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

20

40mL容の密封試験管にてEtOH/H₂O(1/1)(26mL)に粗1-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-ピリミジン-2-イル-ペンタン-2-オン(234mg; 最大0.58mmol)、KCN(151mg; 2.3mmol)および(NH₄)₂CO₃(557mg; 5.8mmol)を懸濁させた。この混合物を70 °Cに加熱し、得られた黄色溶液を16時間攪拌した。

【 0 1 5 2 】

LC/MS分析を行ったところ、15%の未反応ケトンが残留していることが示され、もう一度KCN(65mg; 1mmol)および(NH₄)₂CO₃(245mg; 2.55mmol)を加え、この混合物を70 °Cまでさらに16時間加熱した。溶媒を蒸去し、残渣をH₂O(25mL)で処理した。沈殿粗生成物を濾取し、半分取HPLC系でC-18カラムにて溶出剤としてMeCN/H₂O+0.1%TFAを用いて精製した。生成物を含む画分を合し、MeCNを蒸去し、酸性水相を5% KHCO₃でpH=8~9の塩基性とし、沈殿生成物を濾取し、水で洗浄し、減圧下、40 °Cにて一晩デシケーター内で乾燥させた。これにより標題化合物が無色の固体として得られた。NMRによる純度>98%。120mg(収率は二段階で43%)が得られた。

30

LC-MS (APCI) m/z 476.2 (MH⁺).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.77 (s, 1H), 8.72 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.50 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 2.92-2.80 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 1.86-1.54 (m, 8H).

【 0 1 5 3 】

下記の化合物は(5R,S)-5-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成において記載したようにして製造した。

40

(5R,S)-5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

精製は必要なく、反応混合物を蒸発させ、水を加えた後の沈殿生成物はHPLC(220nm, 254nm)およびNMRによれば>98%と十分な純度であった。147mg(収率は二段階で71%)の標題化合物が無色の固体として得られた。

LC-MS (APCI) m/z 403.1 (MH⁺).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.73 (bs, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.42-3.26 (m, 2H + H₂O),

50

3.18-3.06 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.33 (s, 3H).

【 0 1 5 4 】

(5S)-5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンおよび(5R)-5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

対応するラセミ材料(74mg)を36mLのイソヘキサン/EtOH(25/75)に溶解し、下記のギルソンHPLC系を用いて分離し、純粋な鏡像異性体とした。

カラム: CHIRALCEL OD, 2.0x25cm, 流速=6.0ml/分, 溶出剤=イソヘキサン/EtOH(25/75), 温度=周囲温度, 検出器UV=220nm.

鏡像異性体を回収し、CHIRALCEL OD-H, 0.46x25cm, 0.5ml/分, イソヘキサン/EtOH(25/75), 周囲温度, 220nmにて分析した。

Rt=9.88分 先に溶出する鏡像異性体はee>99%、29mg(39%)。

Rt=11.45分 後で溶出する鏡像異性体はee=98.7%、27mg(36%)。

LC-MS (APCI) m/z 403.1 (MH+).

【 0 1 5 5 】

(5R,S)-5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-フェネチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

粗1-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-4-フェニル-ブタン-2-オン(258mg; 最大0.51mmol)から出発。粗生成物の精製は70g Si-60ゲルにて溶出剤としてDCM+5%MeOHを用いて行った。

NMRおよびHPLC(220nm, 254nm)による純度>96%

201mg(収率は二段階で80%)の標題化合物が無色の固体として得られた。

LC-MS (APCI) m/z 493.0 (MH+).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.86 (bs, 1H), 8.21 (bd, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.43-3.28 (m, 2H + H₂O), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H).

【 0 1 5 6 】

(5R,S)-5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

粗1-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-イミダゾール-1-イル-ペンタン-2-オン(268mg; 最大0.51mmol)から出発。

151mg(収率は二段階で59%)の標題化合物が無色の固体として得られた。

NMRによる純度>98%

LC-MS (APCI) m/z 497.2 (MH+).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.81 (bs, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.13 (bs, 1H), 6.88 (bs, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.40-3.28 (m, 3H + H₂O), 3.17-3.06 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 3H), 1.61-1.48 (m, 3H).

【 0 1 5 7 】

(5R,S)-5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

粗1-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニル]-5-ピリミジン-2-イル-ペンタン-2-オン(244mg; 最大0.51mmol)から出発。

105mg(収率は二段階で49%)の標題化合物が無色の固体として得られた。

NMRによる純度>98%

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.77 (bs, 1H), 8.72 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.34 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.41-3.29 (m, 3H + H₂O), 3.16-3.07 (m, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 5H), 1.63-1.51 (m, 1H).

10

20

30

40

50

【 0 1 5 8 】

(5S)-5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオンおよび(5R)-5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

対応するラセミ材料(40mg)を26mLのイソヘキサノール/EtOH(25/75)に溶解し、これを(5R,S)-5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンの分離に関して記載したものと同様の条件を用いて分離して純粋な鏡像異性体とした。

Rt=17.6 先に溶出する鏡像異性体はee>99%、17mg(42%)。

Rt=21.0 後で溶出する鏡像異性体はee=98.9%、15mg(37%)。

LC-MS (APCI) m/z 509 (MH+).

【 0 1 5 9 】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-5-エチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 417 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 0.76 (3H, t); 1.63 (2H, q); 1.66-1.76 (2H, m); 1.96-2.06 (2H, m); 3.12 (2H, bt); 3.48, 3.35 (1H each, ABq, J=14.9); 3.32-3.41 (2H, m); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.96 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.73 (1H, s).

LC-MS (APCI) m/z 417 (MH+).

【 0 1 6 0 】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-5-プロピルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 431 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 0.84 (3H, t); 1.03-1.16 (1H, m); 1.20-1.35 (1H, m); 1.58 (2H, t); 1.65-1.77 (2H, m); 1.96-2.06 (2H, m); 3.11 (2H, t); 3.21-3.42 (3H, D₂O); 3.48 (1H, half ABq, J=14.9); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.99 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.74 (1H, s).

【 0 1 6 1 】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-5-(2-メチルプロピル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 445 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 0.81 (3H, d); 0.88 (3H, d); 1.50-1.59 (3H, m); 1.64-1.78 (2H, m); 1.95-2.05 (2H, m); 3.06-3.16 (2H, m); 3.22-3.41 (3H, D₂O); 3.46 (1H half ABq, J=15.1); 5.03-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.99 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 10.71 (1H, bs).

【 0 1 6 2 】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-5-(2-ピリミジン-2-イルエチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 495 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.66-1.78 (2H, m); 1.96-2.16 (4H, m); 2.64-2.76 (1H, m); 2.84-2.95 (1H, m); 3.08-3.18 (2H, m); 3.33-3.41 (2H, m); 3.43, 3.57 (1H each, ABq, J=14.9); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.34 (1H, t); 7.80 (1H, dd); 8.12 (1H, d); 8.19 (1H, d); 8.70 (1H, d); 10.84 (1H, s).

【 0 1 6 3 】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-5-[(3-メチルフェニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 493 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.66-1.78 (2H, m); 1.96-2.07 (2H, m); 2.23 (3H, s); 2.84 (2H

10

20

30

40

50

, s); 3.09-3.20 (2H, m); 3.34-3.43 (2H, m); 3.45, 3.69 (1H each, ABq, J=14.7 Hz); 5.06-5.13 (1H, m); 6.87 (1H, d); 6.93-6.98 (2H, m); 7.01-7.06 (1H, m); 7.10-7.17 (1H, m); 7.81 (1H, dd); 8.08 (1H, s); 8.20 (1H, d); 10.35 (1H, s).

【 0 1 6 4 】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 487 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.06-1.26 (2H, m); 1.39-1.77 (7H, m); 1.95-2.05 (2H, m); 3.06-3.27 (4H, m); 3.27-3.41 (3H, D₂O); 3.48 (1H half ABq, J=15.0 Hz); 3.69-3.79 (2H, m); 5.03-5.12 (1H, m); 6.85 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 8.03 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 10.79 (1H, s).

10

【 0 1 6 5 】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-5-(3-モルホリン-4-イルプロピル)イミダゾリジン-2,4-ジオントリフルオロ酢酸

LC-MS (APCI) m/z 517 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.40-1.78 (6H, m); 1.96-2.06 (2H, m); 2.94-3.18 (6H, m); 3.31-3.44 (5H, m); 3.54 (1H half ABq, J=14.9 Hz); 3.60 (2H, t); 3.90-4.01 (2H, m); 4.25-6.27 (1H); 6.85 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 8.05 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 9.52 (1H, bs); 10.88 (1H, s).

20

【 0 1 6 6 】

3-{4-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}プロパンニトリル

LC-MS (APCI) m/z 442 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.66-1.78 (2H, m); 1.95-2.05 (4H, m); 2.37-2.57 (2H, DMSO-d₆); 3.07-3.17 (2H, m); 3.25-3.40 (2H, D₂O); 3.42, 3.52 (1H each, ABq, J=14.7); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.99 (1H, bs); 8.20 (1H, d); 10.91 (1H, s).

【 0 1 6 7 】

3-{4-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}プロピルカルバミン酸1,1-ジメチルエチル

LC-MS (APCI) m/z 547, 490 (MH+); (MH+)-tBu.

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.10-1.27 (1H, m); 1.27-1.43 (9H, s); 1.52-1.77 (4H, m); 1.94-2.06 (2H, m); 2.80-2.90 (2H, m); 3.06-3.16 (2H, m); 3.22-3.40 (4H, D₂O); 3.47 (1H half ABq, J=15.1 Hz); 5.03-5.12 (1H, m); 6.76-6.88 (2H, m); 7.80 (1H, dd); 7.95 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 10.73 (1H, bs).

30

【 0 1 6 8 】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-5-(2-モルホリン-4-イルエチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

精製せず。

LC-MS (APCI) m/z 502 (MH+).

40

【 0 1 6 9 】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-5-フェニルイミダゾリジン-2,4-ジオン

精製せず。

LC-MS (APCI) m/z 465 (MH+).

【 0 1 7 0 】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-5-(4-フルオロフェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

精製せず。

LC-MS (APCI) m/z 483 (MH+).

50

【 0 1 7 1 】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-5-(1H-イミダゾール-4-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン
精製せず。

LC-MS (APCI) m/z 455 (MH+).

【 0 1 7 2 】

4-{4-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}ベンズアミド
精製せず。

LC-MS (APCI) m/z 508 (MH+).

10

【 0 1 7 3 】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-5-[2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン
精製せず。

LC-MS (APCI) m/z 484 (MH+).

【 0 1 7 4 】

5-({[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-(2-ピリミジン-2-イルエチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 462 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.62 (2H, dq); 1.77-1.86 (2H, m); 2.07-2.19 (2H, m); 2.57-2.76 (2H, m); 2.81-2.96 (3H, m); 3.42, 3.56 (1H each, ABq, J=14.6 Hz); 3.59-3.68 (2H, m); 7.11 (2H, t); 7.27-7.36 (3H, m); 8.08 (1H, bs); 8.71 (1H, d); 10.84 (1H, bs).

20

【 0 1 7 5 】

5-({[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 454 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.07-1.28 (2H, m); 1.40-1.68 (7H, m); 1.77-1.85 (2H, m); 2.56-2.67 (1H, m); 2.85 (2H, dq); 3.22 (2H, dq); 3.39-3.45 (1H, m); 3.48 (1H half ABq, J=14.5 Hz); 3.53-3.66 (2H, m); 3.75 (2H, dt); 7.11 (2H, t); 7.26-7.33 (2H, m); 8.00 (1H, bs); 10.68 (1H, bs).

30

【 0 1 7 6 】

4-[4-({[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]ベンズアミド

LC-MS (APCI) m/z 475 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.61 (2H, dq); 1.77-1.88 (2H, m); 2.58-2.69 (1H, m); 2.85-3.01 (2H, m); 3.60 (1H half ABq, J=14.6 Hz); 3.60-3.69 (2H, m); 7.12 (2H, t); 7.26-7.34 (2H, m); 7.42 (1H, bs); 7.65 (2H, d); 7.91 (2H, d); 8.01 (1H, bs); 8.85 (1H, s); 10.95 (1H, bs).

40

【 0 1 7 7 】

5-({[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-(1H-イミダゾール-4-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

精製せず。

LC-MS (APCI) m/z 422 (MH+).

【 0 1 7 8 】

5-({[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 470 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.07-1.28 (2H, m); 1.40-1.68 (7H, m); 1.76-1.85 (2H, m); 2.56-2.68 (1H, m); 2.85 (2H, q); 3.22 (2H, q); 3.48 (1H half ABq, J=14.5 Hz); 3.53-

50

3.67 (2H, m); 3.75 (2H, t); 7.26-7.37 (4H, m); 8.02 (1H, bs); 10.79 (1H, bs).

【 0 1 7 9 】

5-({[4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-(3-モルホリン-4-イルプロピル)イミダゾリジン-2,4-ジオントリフルオロ酢酸

LC-MS (APCI) m/z 499 (MH+).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.41-1.87 (8H, m); 2.56-2.69 (1H, m); 2.86 (2H, q); 2.95-3.14 (4H, m); 3.33-3.44 (3H, m); 3.52 (1H half ABq, J=14.6 Hz); 3.55-3.69 (4H, m); 3.90-4.00 (2H, m); 7.25-7.37 (4H, m); 8.07 (1H, s); 9.89 (1H, bs); 10.87 (1H, s)

【 0 1 8 0 】

(5R,S)-5-メチル-5-[[{4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル]スルホニル}メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 422.1 (MH+).

NMRによる純度>95%

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.75 (1H, s); 8.44 (1H, d); 8.02 (1H, s); 7.85 (1H, dd); 7.03 (1H, d); 3.75 (4H, m); 3.55 (1H, d); 3.35 (1H, d); 3.21 (4H, m); 1.31 (3H, s)

【 0 1 8 1 】

6-(4-{{[4R,S]-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}メチル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-カルボニトリル

LC-MS (APCI) m/z 379.1 (MH+).

NMRによる純度>99%

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.74 (1H, s); 8.52 (1H, d); 8.00 (1H, s); 7.90 (1H, dd); 7.00 (1H, d); 3.78 (4H, m); 3.55 (1H, d); 3.36 (1H, d); 3.20 (4H, m); 1.31 (3H, s)

【 0 1 8 2 】

(5R,S)-5-({[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 371.1 (MH+).

NMRによる純度>98%

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.75 (1H, s); 8.03 (1H, s); 7.11-6.95 (4H, m); 3.56 (1H, d); 3.36 (1H, d); 3.25 (4H, m); 3.15 (4H, m); 1.33 (3H, s).

【 0 1 8 3 】

(5R,S)-5-[[{4-[4-(フルオロフェニル)メチル]ピペラジン-1-イル}スルホニル}メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 385.1 (MH+).

NMRによる純度>95%

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.72 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.33 (2H, m); 7.15 (2H, m); 3.50 (2H, s); 3.49 (1H, d); 3.30 (1H, d); 3.12 (4H, m); 2.42 (4H, m); 1.32 (3H, s).

【 0 1 8 4 】

(5R,S)-5-メチル-5-[[4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル]スルホニル]メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 355.1 (MH+).

NMRによる純度>99%

¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.74 (1H, s); 8.40 (2H, d); 8.01 (1H, s); 6.68 (1H, t); 3.83 (4H, m); 3.53 (1H, d); 3.33 (1H, d); 3.18 (4H, m); 1.31 (3H, s).

【 0 1 8 5 】

5-(3-アミノプロピル)-5-[[{4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル}メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオントリフルオロ酢酸

3-{4-[[{4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル}メチル

10

20

30

40

50

] -2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}プロピルカルバミン酸1,1-ジメチルエチル(426mg, 0.78mmol)を10mlのCH₂Cl₂に溶解し、4mlのTFAを加えた。この反応物を室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、408mg(93%)の標題化合物を白色固体として得た。

LC-MS (APCI) m/z 446 (MH+).

¹H NMR (CD₃OD): 1.48-1.63 (1H, m); 1.69-1.96 (5H, m); 2.01-2.12 (2H, m); 2.93 (2H, t); 3.20-3.29 (2H, m); 3.40, 3.60 (1H each ABq, J=14.6 Hz); 3.44-3.54 (2H, m); 4.85 (4H, D₂O); 5.14-5.22 (1H, m); 6.78 (1H, d); 7.67 (1H, dd); 8.08 (1H, d)

【 0 1 8 6 】

5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-ピペリジン-4-イル-イミダゾリジン-2,4-ジオンヒドロクロリド

10

4-{4-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(100mg, 0.16mmol)を2M 塩化水素(酢酸エチル30ml)およびメタノール(5ml)に溶解した。この溶液を50 で1時間攪拌した。蒸発させて90.5mg(0.16mmol)の標題化合物5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-ピペリジン-4-イル-イミダゾリジン-2,4-ジオンヒドロクロリドを定量的収量で得た。

LC-MS (APCI) m/z 472.3 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.88 (1H, s); 9.05 (1H, d); 8.48 (1H, m); 8.21 (1H, d); 7.82 (1H, dd); 6.87 (1H, d); 5.10 (1H, m); 3.47 (2H, s); 3.43-3.13 (7H, m); 2.78 (2H, m); 2.02-1.39 (9H, m).

20

【 0 1 8 7 】

4-{4-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イル}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

反応性エステルエステル、ピペリジン-1,4-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル4-メチルエステルの製造については、例えばAlbert A Carr et al, Journal of Organic Chemistry (1990), 55(4), 1399-401を参照。

LC-MS (APCI) m/z 472.3 (MH+-Boc).

【 0 1 8 8 】

5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-2,4-ジオン

30

LC-MS (APCI) m/z 403.2 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.77 (1H, s); 8.20 (1H, d); 8.19 (1H, s); 7.81 (1H, dd); 6.87 (1H, d); 5.09 (1H, m); 3.88 (2H, t); 3.45 (2H, s); 3.38 (2H, m); 3.21 (2H, t); 3.13 (2H, m); 2.02 (2H, m); 1.84 (1H, t); 1.72 (2H, m); 1.60 (1H, d); 1.32 (4H, m).

【 0 1 8 9 】

5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-ピリジン-4-イル-イミダゾリジン-2,4-ジオントリフルオロ酢酸

40

LC-MS (APCI) m/z 466.2 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 11.15 (1H, s); 8.97 (1H, s); 8.76 (2H, d); 8.20 (1H, d); 7.82 (2H, dd); 7.80 (1H, d); 6.86 (1H, d); 5.10 (1H, m); 4.17 (1H, m); 3.73 (1H, d); 3.41 (2H, m); 3.17 (2H, m); 2.08 (2H, m); 1.72 (2H, m).

【 0 1 9 0 】

4-({4-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}メチル)ピペリジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチル

標題化合物を実質的に(5R,S)-5-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成において記載したようにして製造した。

50

LC-MS (APCI) m/z 530 (MH+ -boc).

¹H NMR (DMSO-d₆): 0.88-1.10 (2H, m); 1.30-1.77 (16H, m); 1.94-2.06 (2H, m); 2.53-2.77 (2H, m); 3.05-3.17 (2H, m); 3.21-3.41 (4H, D₂O); 3.48 (1H half ABq, J=14.7 Hz); 3.73-3.88 (2H, m); 5.03-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 8.04 (1H, bs); 8.19 (1H, d); 10.55 (1H, bs).

【 0 1 9 1 】

トリフルオロ酢酸5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-5-(ピペリジン-4-イルメチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

標題化合物を5-(3-アミノプロピル)-5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオントリフルオロ酢酸の合成において記載したようにして製造した。

10

LC-MS (APCI) m/z 486 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.17-1.40 (2H, m); 1.47-1.81 (7H, m); 1.94-2.07 (2H, m); 2.75-2.93 (2H, m); 3.06-3.42 (7H, m); 3.50 (1H half ABq, J=15.6 Hz); 5.04-5.12 (1H, m); 6.85 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 8.06 (1H, s); 8.08-8.22 (2H, m); 8.45 (1H, bd); 10.85 (1H, s).

【 0 1 9 2 】

N-(3-{4-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル}プロピル)メタンスルホンアミド

5-(3-アミノプロピル)-5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオントリフルオロ酢酸(100mg, 0.18mmol)を2 ml DCM中でスラリーとした。DIPEA(62 μL, 0.36mmol)を添加し、スラリーを数分間攪拌した。塩化スルホニル(16 μL, 0.18mmol)を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。粗生成物を分取HPLCにより精製した。

20

LC-MS (APCI) m/z 524 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.19-1.52 (2H, m); 1.58-1.77 (4H, m); 1.95-2.06 (2H, m); 2.85 (3H, s); 2.83-2.93 (2H, m); 3.12 (2H, t); 3.19-3.46 (3H, D₂O); 3.50 (1H half ABq, J=15.7 Hz); 5.04-5.12 (1H, m); 6.86 (1H, d); 6.97 (1H, t); 7.80 (1H, dd); 8.01 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.79 (1H, s).

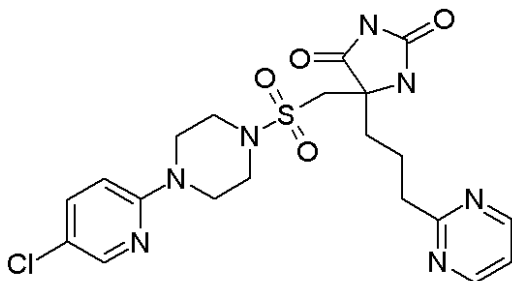
【 実施例 9 】

30

【 0 1 9 3 】

(5R,S)-5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

【 化 3 6 】



40

密封バイアル中、75 (油温)で17時間、1-([4-(5-クロロ-2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]スルホニル)-5-(2-ピリミジニル)-2-ペンタノン(0.397g, 0.936mmol)、シアン化カリウム(0.122g, 1.87mmol)、炭酸アンモニウム(0.500g, 4.68mmol)および50%エタノール(4ml)を攪拌した。エタノールを回転蒸発で除去し、1M HClでpHを6に調整し、この懸濁液を濾過し、固体を少量の水で洗浄して回収し、45 で真空乾燥させた。水性濾液から、固体塩化ナトリウムを加えて飽和させ、混合物をアセトニトリル(2x10ml)で抽出することでさらにいくつかの生成物を回収した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して第二の生成物を得た。合した生成物をテトラヒドロフラン(5~10ml)に溶解し、シリカ(3g)に吸

50

収させ、ショートシリカカラムにのせた。EtOAc、その後EtOAc-MeCN(1:1)で溶出し、0.30 g (収率65%)の標題化合物を白色の結晶固体として得た。

LC-MS (APCI) m/z 494 (MH⁺).

¹H NMR (DMSO-d₆) 10.78 (1H, bs); 8.70 (2H, d, J= 5Hz); 8.13 (1H, d, J= 3Hz); 8.02 (1H, s); 7.63 (1H, dd, J₁= 3Hz, J₂= 9Hz); 7.33 (1H, t, J= 5Hz); 6.93 (1H, d, J= 10Hz); 3.63-3.56 (4H, m); 3.52 (1H, d, J= 14Hz); 3.34 (1H, d, J= 14Hz; 水のシグナルにより不明瞭), 3.24-3.14 (4H, m); 2.82 (2H, t, J= 7Hz), 1.79-1.50 (4H, m' s).

¹³C NMR (DMSO-d₆) 175.6, 169.5, 157.2, 157.0, 156.5, 145.6, 137.3, 119.2, 119.1, 108.8, 62.4, 52.7, 44.5, 38.2, 36.4, 21.2.

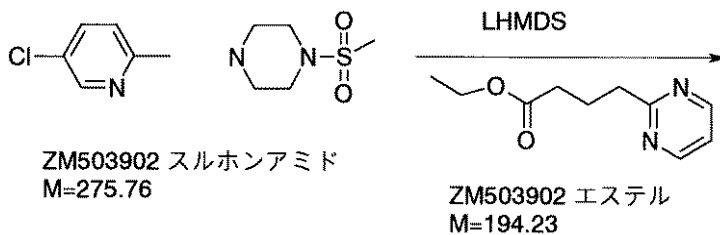
10

【0194】

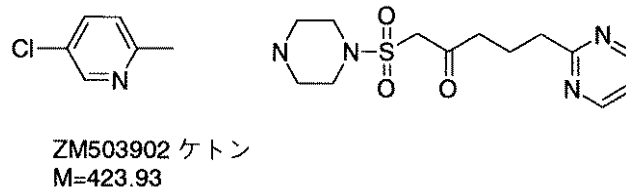
出発材料は以下のようにして製造した。

1-([4-(5-クロロ-2-ピリジニル)-1-ピペラジニル]スルホニル)-5-(2-ピリミジニル)-2-ペンタノン

【化37】



20



窒素下、乾燥THF(25ml, 40相対量)中、1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-1-メチルスルホニルピペラジン(0.64g, 2.32mmol)の攪拌溶液-10℃まで冷却し、スルホンアミドを溶液から沈殿させた。このスルホンアミドの懸濁液にTHF中1MのLHMDS(4.64mL, 4.64mmol)を4分間にわたって滴下した後、混合物を40分間攪拌した。乾燥THF(6.4ml, 10相対量)中の4-(2-ピリミジニル)-酪酸エチルエステル(0.68g, 3.48mmol)(実施例8)を4分間にわたって滴下し、混合物を30分間攪拌した。この混合物を飽和NH₄Cl(0.64ml, 1相対量)でクエンチし、蒸発させて半固形残渣とした。残渣をDCM(20相対量)に取り、有機層を水(15ml, 24相対量)、ブライン(15mL, 24相対量)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。回転蒸発により溶媒を除去し、粗生成物を灰白色固体として得た(0.84g, 85%)。この粗生成物をBiotage FLASHクロマトグラフィーにて溶出剤として酢酸エチル/イソヘキサン(90:10)を用いて精製し、純粋なケトン白色非晶質固体として得た。

30

【0195】

1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-1-メチルスルホニルピペラジン

トルエン(25容量)中に1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-ピペラジン(1当量)を含む溶液にトリエチルアミン(1.1当量)を加え、この混合物を氷浴中で5℃に冷却した。この冷却溶液に、温度を10℃以下に維持しながらトルエン(0.5容量)で希釈した塩化メタンスルホニルをゆっくり加えた。添加が終わったところで反応物を室温まで温めた。水(6.6容量)を加え、混合物を濾過し、ケーキをトルエン(2容量)でスラリーとした。次にこのケーキをトルエン(2容量)で洗浄し、真空炉にて40℃で一晩乾燥させた。

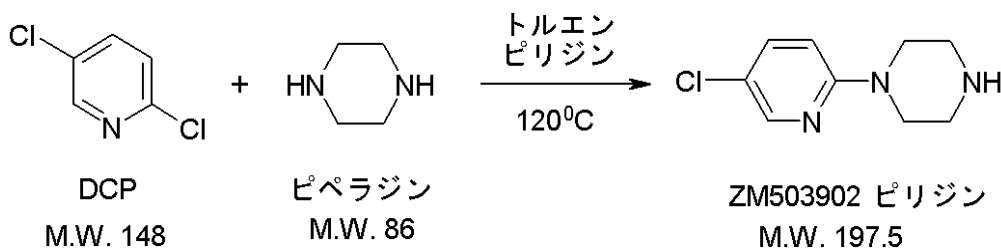
40

【0196】

1-(5-クロロ-2-ピリジニル)-ピペラジン

50

【化38】



反応容器にピペラジン(4当量)を固体として入れる。室温でこの容器にピリジン(1.43容量)、次いでトルエン(2.14容量)を加える。得られたスラリーを攪拌、120 で加熱還流して、完全な溶液を得た。分離容器に2,5-ジクロロピリジン(DCP)、次いでトルエン(1.43容量)を入れて固体を溶解させる。この溶解は吸熱性であり、完全な溶液を得るには~30まで溶液を温める必要がある。次に、DCPを含むこの溶液を上記反応容器に5時間にわたってゆっくり排出する。この時点で残留するDCPの量は約20%でなければならない。一晩還流したまま完全に反応させる。

10

【0197】

この反応混合物を室温まで冷却した後、水を加える(6容量)。二層に分け、水相をトルエン(5容量)で再抽出する。この2つの有機層を合し、 H_2O (6容量)で再洗浄する。最後に有機層をブライン(6容量)で洗浄する。

【0198】

(5S)-5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオンおよび(5R)-5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

対応するラセミ材料(23mg)を8mlのイソヘキサン/EtOH(25/75)に溶解し、下記のギルソンHPLC系を用いて分離して純粋な鏡像異性体とした。

カラム: CHIRALCEL OD, 2.0x25cm, 流速=6.0ml/分, 溶出剤=イソヘキサン/EtOH(25/75), 温度=周囲温度, 検出器UV=230nm。

鏡像異性体を回収し、CHIRALCEL OD-H, 0.46x25cm, 0.5ml/分, イソヘキサン/EtOH(25/75), 周囲温度, 220nmで分析した。

30

Rt=11.5分 先に溶出する鏡像異性体はee>99%, 8.7mg(37%)。

LC-MS (APCI) m/z 494.1 (MH+).

$[\alpha]_{\text{D}} = -26.4^{\circ}$ (c=0.0022g/mL, EtOH, t=20)。

Rt=14.5分 後に溶出する鏡像異性体はee=98%, 9mg(39%)。

LC-MS (APCI) m/z 494.1 (MH+).

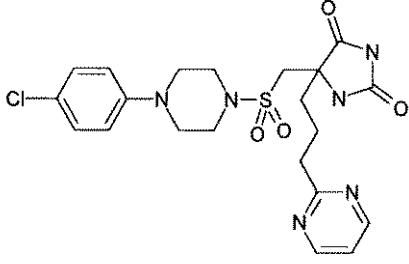
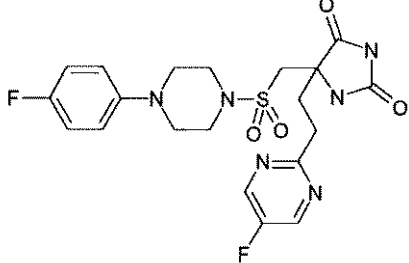
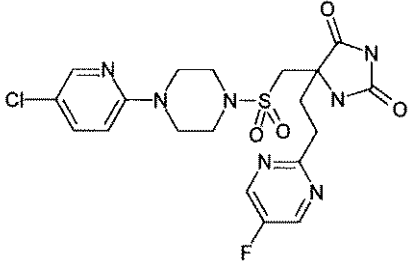
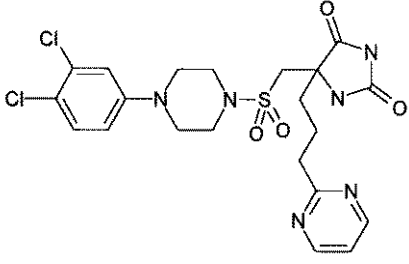
$[\alpha]_{\text{D}} = +24.5^{\circ}$ (c=0.0026g/mL, EtOH, t=20)。

【実施例10】

【0199】

下記の化合物は実施例8または9に記載したものと類似の方法を用いて製造した。

【表 1 3】

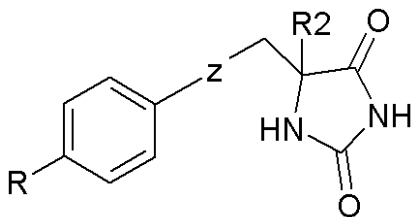
<p>5-[4-(4-クロロフェニル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン</p>	 <p>m/z 493 (MH⁺)</p>	10
<p>5-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-[2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-エチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン</p>	 <p>m/z 481 (MH⁺)</p>	20
<p>5-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-[2-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-エチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン</p>	 <p>m/z 498 (MH⁺)</p>	30
<p>5-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-(3-ピリミジン-2-イル-プロピル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン</p>	 <p>m/z 527 (MH⁺)</p>	40

【実施例 1 1】

【0 2 0 0】

一般式

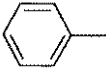

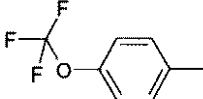
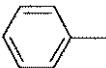

【化 3 9】



を有する化合物は実施例8に記載の方法に従って合成した。

【0 2 0 1】

【表 1 4】
ケトン中間体

R	R2	z	分析 ⁽¹⁾
	Me	S	GC/MS m/z 242 (M ⁺)
	Me	S	GC/MS m/z 267 (M ⁺)
	Me	S	GC/MS m/z 326 (M ⁺)
	Me	SO2	LC/MS m/z 275 (MH ⁺)
	Me	SO2	-

⁽¹⁾: NMR データについては実験の章参照

【 0 2 0 2 】

1-(1,1'-ビフェニル-4-イルチオ)プロパン-2-オン

1-[(4-ブロモフェニル)チオ]プロパン-2-オン(357 mg, 1.46mmol)をフェニルホウ素酸(231mg, 1.89mmol)、ジクロロメタンを含む[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)錯体(1:1)(36mg)、トルエン(20ml)、メタノール(7.5ml)、飽和炭酸ナトリウム溶液(3.5ml)で処理し、80 で18時間ともに攪拌した。この反応混合物を冷却した後に希塩酸で処理し、酢酸エチルで抽出した。生成物をシリカフラッシュクロマトグラフィーにて 25%酢酸エチル：イソヘキサンで溶出して精製し、277mgの生成物を得た。

GC/MS m/z: 242[M⁺].

¹H NMR (CDCl₃): 2.33 (3H, s); 3.73 (2H, s); 7.37 (1H, s); 7.42-7.48 (4H, m); 7.54-7.59 (4H, m).

【 0 2 0 3 】

下記の化合物は1-(1,1'-ビフェニル-4-イルチオ)プロパン-2-オンの合成において記載したようにして製造した。

4'-[(2-オキソプロピル)チオ]-1,1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

GC/MS m/z: 267[M⁺].

¹H NMR (CDCl₃): 2.34 (3H, s); 3.75 (2H, s); 7.44, 7.54 (4H, abq, J=8.5 Hz); 7.67, 7.74 (4H, abq, J=8.5 Hz).

【 0 2 0 4 】

1-({4'-[(トリフルオロメチル)オキシ]-1,1'-ビフェニル-4-イル}チオ)プロパン-2-オン

GC/MS m/z: 326[M⁺].

¹H NMR (CDCl₃): 2.34 (3H, s); 3.73 (2H, s); 7.30 (2H, d); 7.43 (2H, d); 7.51 (2H, d); 7.58 (2H, d).

【 0 2 0 5 】

1-(1,1'-ビフェニル-4-イルスルホニル)プロパン-2-オン

1-(1,1'-ビフェニル-4-イルチオ)プロパン-2-オン(69mg, 0.28mmol)を重炭酸ナトリウム(72mg, 0.85mmol)、オキソン(525mg, 0.85mmol)、水(5ml)およびメタノール(10ml)とともに室温で3時間攪拌した。水(50ml)を加え、生成物を酢酸エチル(3x25ml)で抽出した。抽出液をラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させると78mg(99%)の生成物が得られたが、これはさらなる精製を行わずに用いるのに十分な純度であった。

LC-MS (APCI) m/z 275 (MH⁺).

¹H NMR (CDCl₃): 2.47 (3H, s); 4.22 (2H, s); 7.44-7.54 (3H, m); 7.64 (2H, d); 7.74 (2H, d).

10

20

30

40

50

.80, 7.97 (4H, abq, J=8.6 Hz).

【 0 2 0 6 】

4'-[(2-オキソプロピル)スルホニル]-1,1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

標題化合物を1-(1,1'-ビフェニル-4-イルスルホニル)プロパン-2-オンの合成において記載したようにして製造した。

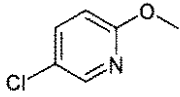
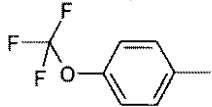
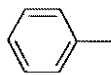
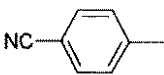
¹H NMR (DMSO-d₆): 2.48 (3H, s); 4.23 (2H, s); 7.74 (2H, d); 7.81 (4H, t); 8.02 (2H, d).

【 0 2 0 7 】

式Iのヒダントイン

下記の化合物は、(5R,S)-5-[4-(4-フルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(実施例8)の合成において記載したようにして製造した。

【表 1 5】

R	R2	z	分析 ⁽¹⁾
	Me	SO2	m/z 396 (MH+)
	Me	S(O)	m/z 413 (MH+)
	Me	SO2	m/z 345 (MH+)
	Me	SO2	m/z 370 (MH+)

⁽¹⁾: NMR データについては実験の章参照

【 0 2 0 8 】

(5R,S)-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ベンゼンスルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 396 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.27 (3H, s); 3.71, 3.78 (1H each, ABq, J=15.0); 7.23 (1H, d); 7.36-7.41 (2H, m); 7.82-7.87 (3H, m); 8.04 (1H, dd); 8.27 (1H, d); 10.79 (1H, s).

【 0 2 0 9 】

5-クロロ-2-{{[4-(メチルスルホニル)フェニル]オキシ}ピリジン

2,5-ジクロロピリジン(1.48g; 10mmol)、4-メチルスルホニルフェノール(1.89g; 11mmol)およびCs₂CO₃(4.24g; 13mmol)を75mLのNMPでスラリーとした。このスラリーを約170まで一晩加熱した。冷却した後、Cs₂CO₃を濾去し、溶媒をH₂OとEtOAcで抽出分液した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣にヘプタン:EtOAc 2:1を加え、結晶を濾取した(1.42g, 50%)。

LC-MS(APCI) m/z 284 (MH+).

¹H NMR CDCl₃: 3.09 (3H, s); 7.02 (1H, d); 7.33 (2H, d); 7.76 (1H, dd); 8.00 (2H, d); 8.17 (1H, s).

【 0 2 1 0 】

5-メチル-5-[[{4'-[(トリフルオロメチル)オキシ]-1,1'-ビフェニル-4-イル}スルフィニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

5-メチル-5-[[{4'-[(トリフルオロメチル)オキシ]-1,1'-ビフェニル-4-イル}チオ)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン(48mg, 0.112mmol)をオキソン(50mg)、重炭酸ナトリウム(50mg)、水(5ml)およびメタノール(10ml)とともに室温で18時間攪拌した。固体を濾取し、エタノールから再結晶化させ、20mgの標題化合物を得た。

10

20

30

40

50

LC-MS(APCI) m/z 微弱413 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.41 (3H, s); 3.04-3.27 (2H, m); 7.47 (2H, d); 7.67-7.73 (2H, m); 7.78-7.90 (5H, m); 8.21, 8.37 (1H, 2 s); 10.79, 10.91 (1H, 2 s).

【 0 2 1 1 】

5-メチル-5-[(4'-[(トリフルオロメチル)オキシ]-1,1'-ビフェニル-4-イル}チオ)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS(APCI) m/z 微弱397 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.33 (3H, s); 3.29 (2H, s); 7.42-7.45 (4H, m); 7.61 (2H, d); 7.77 (2H, d); 7.99 (1H, s); 10.75 (1H, s).

【 0 2 1 2 】

5-[(1,1'-ビフェニル-4-イルスルホニル)メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS(APCI) m/z 345 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.27 (3H, s); 3.72, 3.81 (2H, abq, J=15.3 Hz); 7.45 (1H, t); 7.52 (2H, t); 7.76 (2H, d); 7.82 (1H, s); 7.88, 7.94 (4H, abq, J=8.9 Hz); 10.80 (1H, bs).

【 0 2 1 3 】

4'-{[(4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル)メチル]スルホニル}-1,1'-ビフェニル-4-カルボニトリル

LC-MS(APCI) m/z 微弱370 (MH+).

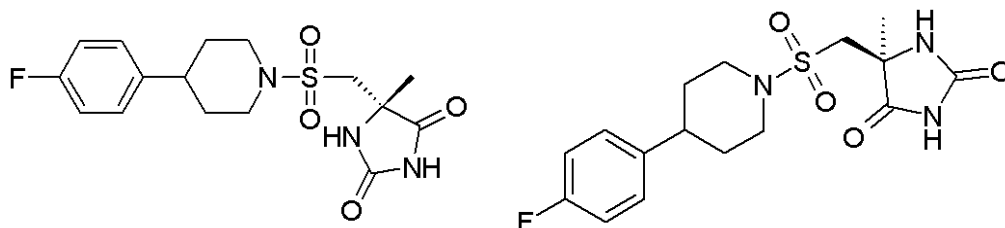
¹H NMR (DMSO-d₆): 1.26 (3H, s); 3.74, 3.84 (2H, abq, J=16.0 Hz); 7.81 (1H, s); 7.91-8.03 (8H, m); 10.81 (1H, s).

【 実施例 1 2 】

【 0 2 1 4 】

鏡像異性体として純粋なヒダントインの合成

【 化 4 0 】



【 0 2 1 5 】

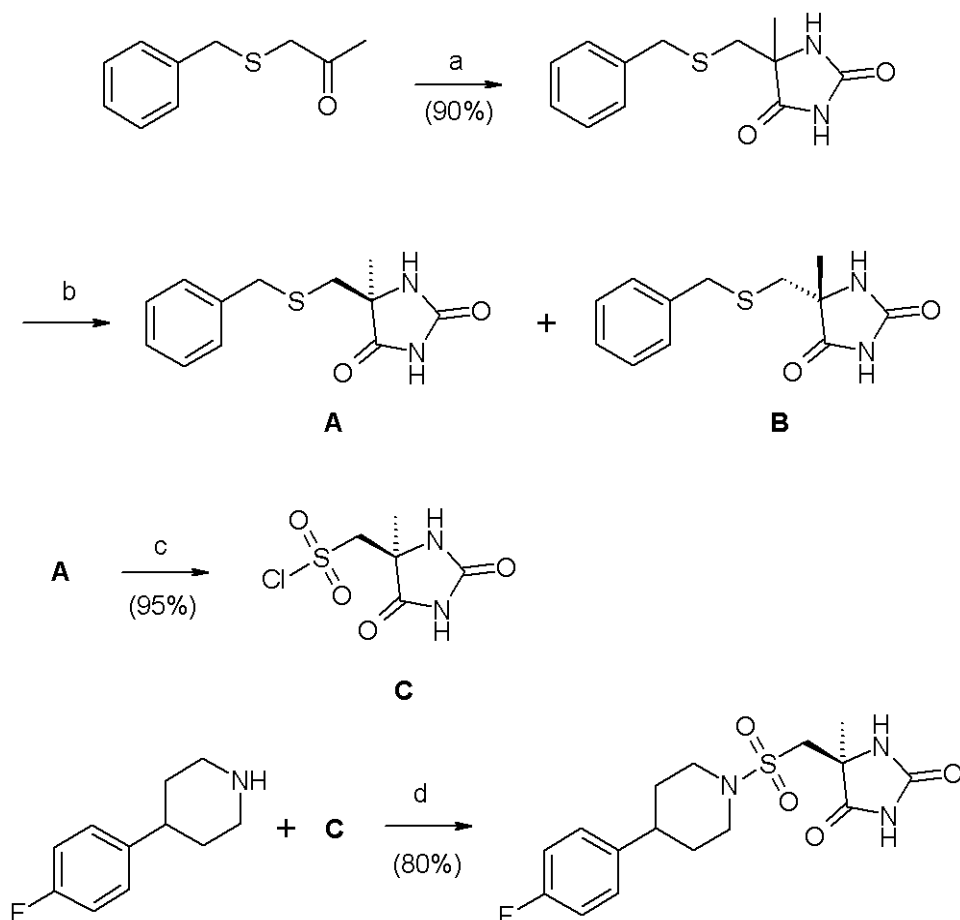
代表的な合成経路を次に示す。

10

20

30

【化 4 1】



試薬および条件: a) KCN, NH_4CO_3 , EtOH/ H_2O , +90 , 3時間。b) キラル分割, CHIRALPAK AD, 溶出剤はメタノール。c) 塩素ガス, AcOH/ H_2O , +15 , 25分。d) ジイソプロピルエチルアミン, THF, -20 , 30分。

【 0 2 1 6】

実験方法

(5S)-5-({[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

4-(4-フルオロフェニル)ピペリジンヒドロクロリド(63mg, 0.29mmol)を3mlの乾燥THFに取り、ジイソプロピルエチルアミン(50 μL , 0.29mmol)で中和し、氷水浴上で冷却した。[(4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾロジン-4-イル]メタンスルホニルクロリド(80mg, 0.35mmol)を加え、10分間攪拌した後にジイソプロピルエチルアミン(50 μL , 0.29mmol)を加え、LC-MS(APCI)によりアミンの消費が示されるまで反応混合物を周囲温度で攪拌した。この反応混合物を蒸発させ、残渣をEtOHに取り、50 に加熱し、冷却した後に水を加えた。沈殿した生成物を回収し、EtOH/水で洗浄し、真空乾燥させて87mgを得た。

LC-MS (APCI) m/z 370 (MH⁺) .

^1H NMR (DMSO- d_6): 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.29 (2 H, dd); 7.11 (2 H, dd); 3.61 (2 H, dd); 3.50, 3.33 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 2.91-2.80 (2 H, m); 2.67-2.57 (1 H, m); 1.82 (2 H, d); 1.62 (2 H, ddd); 1.33 (3 H, s).

【 0 2 1 7】

出発材料は以下のようにして製造した。

5-メチル-5-{{[フェニルメチル]チオ}メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

スチール容器にエタノールおよび水(315mL/135mL)を入れた。31.7g(0.175mol)のベンジルチオアセトン、22.9g(0.351mol)のシアン化カリウムおよび84.5g(0.879mol)の炭酸アンモニウムを加えた。この密閉容器を激しく攪拌しながら油浴中(浴温90)で3時間維持した。

【 0 2 1 8 】

この反応容器を氷水で冷却し(0.5時間)、黄色がかったスラリーを蒸発乾固させ、固体残渣を400mlの水と700mlの酢酸エチルで分液して分離した。水相を酢酸エチル(300ml)で抽出した。合した有機相を飽和ブライン(150ml)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過して蒸発乾固させた。生成物が結晶化しなかった場合には、そのオイルに300mlのジクロロメタンを加えた。蒸発させると生成物がやや黄色がかった粉末として得られた(43.8g, 90%)。

LC-MS (APCI) m/z 251.1 (MH+).

^1H NMR (DMSO- d_6) : 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H each, ABq, J=14.0 Hz); 1.29 (3H, s).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 177.30, 156.38, 138.11, 128.74, 128.24, 126.77, 62.93, 37.96, 36.39, 23.15.

10

【 0 2 1 9 】

(5S)-5-メチル-5-{{(フェニルメチル)チオ}メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

標題化合物はDynamic Axial Compression Preparative HPLC系にて250mmx50mmカラムを用いてラセミ材料のキラル分割を行うことで製造した。用いた固定相はCHIRALPAK ADであり、溶出剤はメタノール、流速は89mL/分、温度は周囲温度、UV220nm、サンプル濃度は150mg/mL、注入量は20mLとした。標題化合物の保持時間は6分であった。キラル純度の分析はダイセル製の250mmx4.6mm CHIRALPAK-ADカラム、流速0.5mL/分、溶出剤エタノール、UV220nm、温度は周囲温度を用いて行った。標題化合物の保持時間は9.27分であった。純度は>99%eeと判定された。

20

LC-MS (APCI) m/z 251.1 (MH+).

$[\]_D = -30.3^\circ$ (c=0.01g/mL, MeOH, T=20).

^1H NMR (DMSO- d_6) : 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H each, ABq, J=14.0 Hz); 1.29 (3H, s).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 177.30, 156.28, 138.11, 128.74, 128.24, 126.77, 62.93, 37.96, 36.39, 23.15.

【 0 2 2 0 】

(5R)-5-メチル-5-{{(フェニルメチル)チオ}メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

標題化合物はDynamic Axial Compression Preparative HPLC系にて250mmx50mmカラムを用いてラセミ材料のキラル分割を行うことで製造した。用いた固定相はCHIRALPAK ADであり、溶出剤はメタノール、流速89mL/分、温度は周囲温度、UV220nm、サンプル濃度は150mg/mL、注入量は20mLとした。標題化合物の保持時間は10分であった。キラル純度の分析はダイセル製の250mmx4.6mm CHIRALPAK-ADカラム、流速0.5mL/分、溶出剤エタノール、UV220nm、温度は周囲温度とした。標題化合物の保持時間は17.81分であった。キラル純度は>99%eeと判定された。

30

LC-MS (APCI) m/z 251.0 (MH+).

$[\]_D = +30.3$ (c=0.01g/mL, MeOH, T=20).

^1H NMR (DMSO- d_6) : 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.35-7.20 (5H, m); 3.76 (2H, s); 2.72, 2.62 (1H each, ABq, J=14.0 Hz); 1.29 (3H, s).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) : 177.31, 156.30, 138.11, 128.74, 128.25, 126.77, 62.94, 37.97, 36.40, 23.16.

40

【 0 2 2 1 】

[(4S)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]メタンスルホニルクロリド

(5S)-5-メチル-5-{{(フェニルメチル)チオ}メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン(42.6g; 0.17mol)をAcOH(450ml)および H_2O (50ml)の混合物に溶解した。この混合物を氷水浴中に沈め、溶液に塩素ガスを通じた。なお、ガスの流量は温度が+15以下に保たれるように調節した。25分後、溶液は黄緑色になり、LC/MSおよびHPLC分析のためにサンプルを回収した。出発材料は消費されていたことが分かった。この透明な黄色溶液を30分間攪拌すると不透明溶液/スラリーとなった。

50

水浴を用いて温度を+37 に保ちながらロータリーエバポレーターで溶媒を蒸発させた。この黄色がかった固体をトルエン(400mL)に懸濁させ、溶媒を同様にロータリーエバポレーターで蒸発させた。これをもう一度繰り返した。

【0222】

次に粗生成物をイソヘキサン(400mL)に懸濁させ、攪拌しながら+40 まで温め、スラリーを室温まで冷却した後、不溶性生成物を濾取し、イソヘキサン(6x100mL)で洗浄し、減圧下、+50 で一晩乾燥させた。これにより生成物をやや黄色の粉末として得た。36.9g(95%)の標題化合物が得られた。

HPLCによる純度=99%, NMRもこの純度を支持。

$[\alpha]_D = -12.4$ (c=0.01g/mL, THF, T=20)。

$^1\text{H NMR}$ (THF- d_8): 9.91 (1H, bs); 7.57 (1H, s); 4.53, 4.44 (1H each, ABq, J=14.6 Hz); 1.52 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (THF- d_8): 174.96; 155.86; 70.96; 61.04; 23.66.

【0223】

[(4R)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]メタンスルホニルクロリド

[(4S)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]メタンスルホニルクロリドに関して記載した手順に従った。(5R)-5-メチル-5-{[(フェニルメチル)チオ]メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン(10.0g, 40mmol)から出発し、8.78g(収率96%)の標題化合物を得た。

NMRによる純度>98%

$[\alpha]_D = +12.8^\circ$ (c=0.01g/mL, THF, T=20)。

$^1\text{H NMR}$ (THF- d_8): 9.91 (1H, brs); 7.57 (1H, s); 4.53, 4.44 (1H each, ABq, J=14.6 Hz); 1.52 (s, 3H, CH_3).

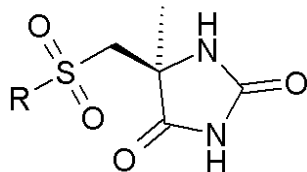
$^{13}\text{C NMR}$ (THF- d_8): 174.96; 155.84; 70.97; 61.04; 23.66.

【実施例13】

【0224】

一般式

【化42】



を有する化合物は実施例12に記載の方法に従って合成した。

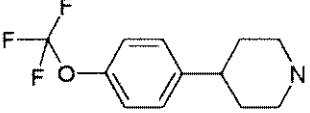

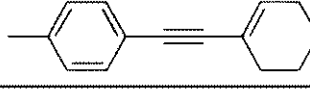
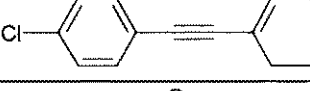
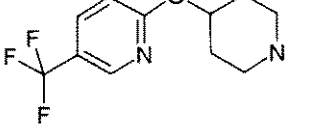
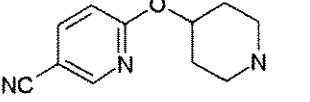
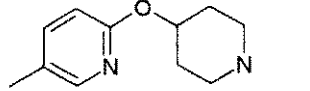
【0225】

10

20

30

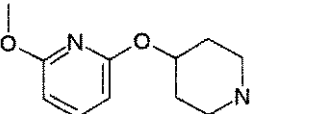
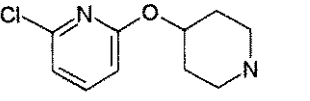
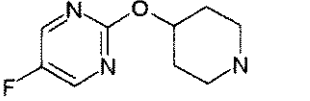
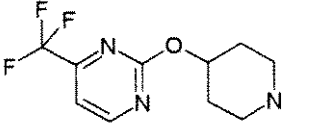
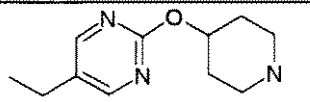
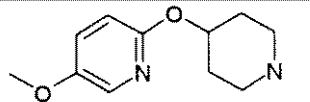
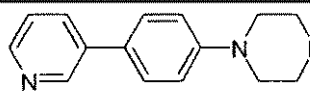
【表 16】
アミン中間体

アミン	分析
	m/z 246 (MH+); 1H NMR データ
	m/z 185 (MH+); 1H NMR データ
	m/z 198 (MH+); 1H NMR データ
	m/z 218/220 3:1 (MH+); 1H NMR データ
	m/z 247 (MH+); 1H NMR データ
	m/z 204 (MH+); 1H NMR データ
	1H NMR データ

10

20

【 0 2 2 6 】
【表 17】

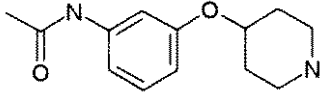
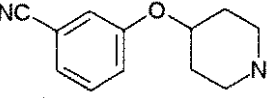
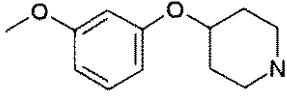
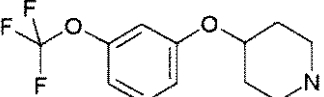
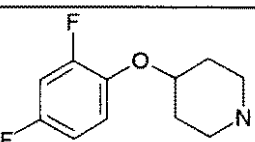
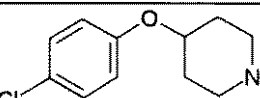
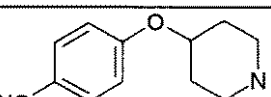
アミン	分析
	1H NMR データ
	1H NMR データ
	1H NMR データ
	1H NMR データ
	1H NMR データ
	m/z 225 (MH+)
	m/z 240 (MH+)

30

40

50

【表 1 8】

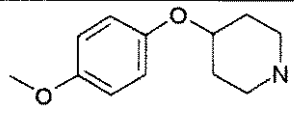
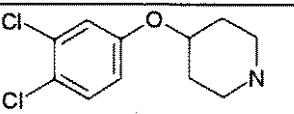
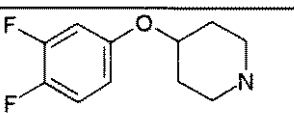
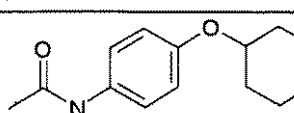
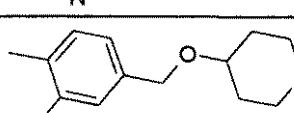
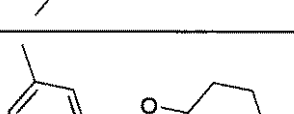

アミン	分析
	m/z 235 (MH+)
	m/z 203 (MH+)
	m/z 208(MH+)
	m/z 262 (MH+)
	m/z 214 (MH+)
	m/z 212 (MH+)
	m/z 203 (MH+)

【 0 2 2 7 】

10

20

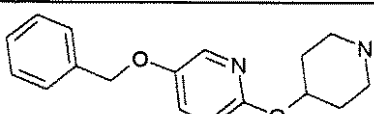
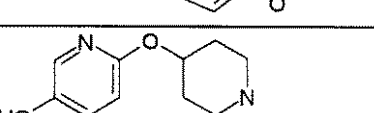
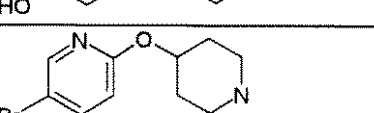
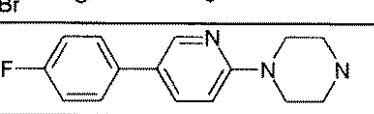
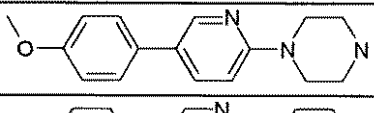
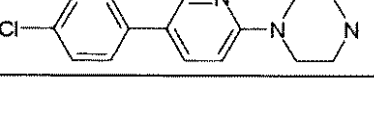
【表 19】

アミン	分析
	m/z 208 (MH+)
	m/z 246 (MH+)
	m/z 214 (MH+)
	m/z 235 (MH+)
	m/z 220 (MH+)
	m/z 220 (MH+)
	m/z 197 (MH+); ¹ H NMR データ

10

20

【表 20】

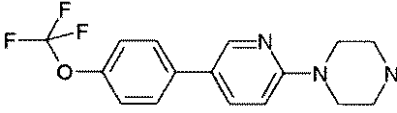
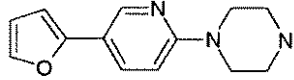
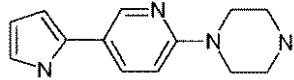
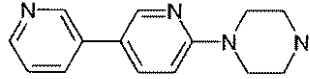
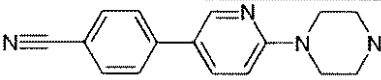
アミン	分析
	m/z 285 (MH+)
	m/z 195 (MH+); ¹ H NMR データ
	m/z 257, 259 (MH+)
	m/z 258 (MH+)
	m/z 270 (MH+)
	m/z 274, 276 (MH+)

30

40

【 0 2 2 8 】

【表 2 1】

アミン	分析
	m/z 324 (MH+)
	m/z 230 (MH+)
	m/z 229 (MH+)
	m/z 241 (MH+)
	m/z 265 (MH+)

10

使用した他のアミンは全て市販のものか、先に記載したものである。

【 0 2 2 9 】

4-{4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}ピペリジントリフルオロ酢酸

Pd(PPh₃)₄ (87mg, 0.0075mmol)、LiCl (190mg, 4.5mmol)、4-[[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.50 g 1.5mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルホウ素酸 (0.43g, 2.1mmol) および Na₂CO₃ 水溶液 (2ml, 2N溶液) を 5.2ml の DME 中で混合し、85 °C で 3 時間加熱した後、室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を DCM (10ml)、Na₂CO₃ 水溶液 (10ml, 2N溶液) および濃 NH₄OH (0.6ml) で分液した。層に分け、水層を DCM (3x10ml) で抽出した。合した有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘプタン/酢酸エチル/DCM 5:1:1) により精製し、4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシン酸 tert-ブチル (0.27g, 52%) を得た。この生成物と 5% Pd/C (30mg) を MeOH (3ml) 中で混合し、水素 (1気圧) 下で 24 時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過して濃縮し、4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.23g, 86%) を得た。この粗生成物を TFA (2ml) と DCM (4ml) の混合物に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取 HPLC で精製して標題化合物 (0.14g, 58%, 三段階で 26%) を得た。

20

30

LC-MS (APCI) m/z 246 (MH+).

¹H NMR (CDCl₃): 9.38 (1 H, bs); 8.97 (1 H, bs); 7.26 (2 H, d); 7.20 (2 H, d); 3.60 (2 H, bd); 3.07 (2 H, q); 2.88-2.72 (1 H, m); 2.18-2.01 (4 H, m).

¹⁹F NMR (CDCl₃): -58.35 (3F), -76.19 (3F).

【 0 2 3 0 】

4-[(4-クロロフェニル)エチニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンヒドロクロリド

アルゴン通気下、PdCl₂(PPh₃)₂ (47mg, 0.07mmol) および CuI (13mg, 0.07mmol) を Et₃N (2.7ml) および THF (8.4ml) に溶解し、10 分間攪拌した。3.5ml の THF 中、4-[[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.46g, 1.4mmol) および 2-エチニルピリジン (152 μL, 1.5mmol) の溶液を加えた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、ジエチルエーテルを加え、沈殿を濾去した。この透明溶液を飽和 NH₄Cl 水溶液、水、ブラインで洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘプタン/ジエチルエーテル 1:2) で精製して 4-[(4-クロロフェニル)エチニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (0.26g, 58%) を得た。この生成物を THF (3ml) および濃 HCl (3ml) に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。トルエンおよび EtOH で数回濃縮して標題化合物 (0.20g, 98%, 二段階で 57%) を得た。

40

LC-MS (APCI) m/z 218/220 3:1 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 9.25 (2 H, bs); 7.49-7.44 (4 H, m); 6.24-6.11 (1 H, m); 3.75

50

-3.63 (2 H, m); 3.25-3.15 (2 H, m); 2.48-2.42 (2 H, m).

【 0 2 3 1 】

下記のアミンを4-[(4-クロロフェニル)エチニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンヒドロクロリドに関して記載したものと同様に製造した。

2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イルエチニル)ピリジン

LC-MS (APCI) m/z 185 (MH+).

¹H NMR (CDCl₃): 8.59-8.55 (1 H, m); 7.64 (1 H, dt); 7.43-7.39 (1 H, m); 7.20 (1 H, ddd); 6.30 (1 H, bs); 3.51 (2 H, q); 3.04 (2 H, t); 2.37-2.31 (2 H, m).

【 0 2 3 2 】

4-[(4-メチルフェニル)エチニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

LC-MS (APCI) m/z 198 (MH+).

¹H NMR (CDCl₃): 8.91 (1 H, bs); 7.33 (2 H, d); 7.15 (2 H, d); 6.06 (1 H, bs); 3.93-3.80 (2 H, m); 3.49-3.335 (2 H, m); 2.73-2.60 (2 H, m); 2.37 (3 H, s).

【 0 2 3 3 】

2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-5-トリフルオロメチル-ピリジン

水素化ナトリウム(0.52g, 12mmol, 油中55%)をヘキサンで2回洗浄し、乾燥ジメトキシエタン(30ml)に懸濁させた。4-ヒドロキシピペリジン(1.21g, 12mmol)および2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジンを乾燥ジメトキシエタン(30ml)に溶解した。この溶液を上記の水素化ナトリウム懸濁液に滴下した。この反応物を窒素下、80 °Cで一晩攪拌した。冷却後、この混合物に注意深く水を加え、回転蒸発により溶媒を除去した。残渣を水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣についてシリカゲルにて、80:20:2 EtOAc/MeOH/Et₃Nで溶出させてクロマトグラフィーを行い、1.7g(63%)の標題化合物が黄色オイルとして得、これは数時間後に結晶化した。

LC-MS (APCI) m/z 247.1 (MH+).

¹H NMR (CDCl₃): 8.40 (1 H, s); 7.74 (1 H, dd, J=2.52, 8.70 Hz); 6.78 (1 H, d, J=8.74 Hz); 5.25-5.17 (1 H, m); 3.19-3.08 (2 H, m); 2.83-2.73 (2 H, m); 2.10-2.00 (2 H, m); 1.83 (1 H, s); 1.73-1.62 (2 H, m).

【 0 2 3 4 】

下記のアミンは2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-5-トリフルオロメチル-ピリジンの合成において記載したものと同様に製造した。

6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ニコチノニトリル

LC-MS (APCI) m/z 204.2 (MH+).

¹H NMR (CDCl₃): 8.45 (1 H, s); 7.76 (1 H, dd, J=2.40, 8.77 Hz); 6.78 (1 H, d, J=8.77 Hz); 5.28-5.17 (1 H, m); 3.19-3.09 (2 H, m); 2.83-2.74 (2 H, m); 2.10-2.01 (2 H, m); 1.74-1.63 (2 H, m).

【 0 2 3 5 】

5-メチル-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン

¹H NMR (メタノール-d₄): 7.90 (1 H, s); 7.46 (1 H, dd, J=2.47, 8.46 Hz); 6.68 (1 H, d, J=8.50 Hz); 5.07-4.98 (1 H, m); 3.15-3.07 (2 H, m); 2.82-2.73 (2 H, m); 2.23 (3 H, s); 2.07-1.97 (2 H, m); 1.84-1.74 (2 H, m).

【 0 2 3 6 】

2-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン

¹H NMR (CDCl₃): 7.44 (1 H, t, J=7.90 Hz); 7.25 (2 H, dd, J=1.83, 7.90 Hz); 5.19-5.11 (1 H, m); 3.82 (3 H, s); 3.23-3.16 (2 H, m); 2.96-2.88 (2 H, m); 2.13-2.05 (2 H, m); 1.89-1.79 (2 H, m).

【 0 2 3 7 】

2-クロロ-6-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン

¹H NMR (メタノール-d₄): 7.64 (1 H, dd, J=7.60, 8.22 Hz); 6.96 (1 H, dd, J=0.66, 7.60 Hz); 6.73 (1 H, dd, J=0.60, 8.19 Hz); 5.25-5.14 (1 H, m); 3.28-3.18 (2 H, m); 3.05-2.94 (2 H, m); 2.19-2.07 (2 H, m); 1.93-1.80 (2 H, m).

10

20

30

40

50

【 0 2 3 8 】

5-フルオロ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリミジン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.36 (2 H, s); 5.16-5.06 (1 H, m); 3.29-3.18 (2 H, m); 2.98-2.87 (2 H, m); 2.21-2.08 (2 H, m); 1.97-1.81 (2 H, m).

【 0 2 3 9 】

2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-4-トリフルオロメチル-ピリミジン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.75 (1 H, d, $J=4.93$ Hz); 7.27 (1 H, d, $J=5.07$ Hz); 5.39-5.30 (1 H, m); 3.44-3.33 (2 H, m); 3.28-3.17 (2 H, m); 2.35-2.10 (4 H, m).

【 0 2 4 0 】

5-エチル-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリミジン

$^1\text{H NMR}$ (メタノール- d_4): 8.40 (2 H, s); 5.16-5.08 (1 H, m); 3.16-3.06 (2 H, m); 2.77-2.70 (2 H, m); 2.60 (2 H, q, $J=7.66, 15.28$ Hz); 2.10-2.00 (2 H, m); 1.76-1.66 (2 H, m); 1.23 (3 H, t, $J=7.63$ Hz).

10

【 0 2 4 1 】

5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン; ヒドロクロリド

4-(5-メトキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (45mg, 0.14mmol) を THF (3ml) に溶解し、濃 HCl (2ml) を加えた。この反応物を室温で2時間攪拌した後、溶媒を真空除去し、残った水を EtOH/トルエンを用いた共沸蒸発により除去し、35mg (97%) の標題化合物を油性結晶として得た。

LC-MS (APCI) m/z 225.1 (MH+).

20

【 0 2 4 2 】

出発材料は以下のようにして製造した。

2-クロロ-5-メトキシ-ピリジン 1-オキシド

2-クロロ-5-メトキシ-ピリジン (200mg, 1.39mmol) および mCPBA (360mg, 2.09mmol) を CH_2Cl_2 (10ml) に溶解した。この混合物を室温で2日間攪拌した。次にこの混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、10% K_2CO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を真空除去し、140mg (63%) の標題化合物を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 8.30 (1 H, d, $J=2.72$ Hz); 7.68 (1 H, d, $J=9.23$ Hz); 7.08 (1 H, dd, $J=2.70, 9.23$ Hz); 3.31 (3 H, s).

【 0 2 4 3 】

4-(5-メトキシ-1-オキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

カリウム tert-ブトキシド (128mg, 1.14mmol) を乾燥 THF (10ml) に溶解し、乾燥 THF (5ml) に溶解した 4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (177mg, 0.88mmol) を窒素下で加えた。この混合物を室温で10分間攪拌した後、乾燥 THF (5ml) に溶解した 2-クロロ-5-メトキシ-ピリジン 1-オキシド (140mg, 0.88mmol) を加えた。この反応物を室温で3日間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を H_2O と CHCl_3 で分液下。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を真空除去し、245mg (86%) の標題化合物を褐色オイルとして得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.95-7.93 (1 H, m); 6.86-6.84 (2 H, m); 4.95-4.85 (1 H, m); 3.79 (3 H, s); 3.25-3.14 (2 H, m); 3.07-2.96 (2 H, m); 1.98-1.79 (4 H, m); 1.46 (9 H, s).

30

【 0 2 4 4 】

4-(5-メトキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

4-(5-メトキシ-1-オキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (200mg, 0.62mmol) を EtOH (5ml) に溶解した。この溶液にインジウム (498mg, 4.34mmol) および飽和 NH_4Cl 水溶液 (4ml) を加え、反応物を4日間還流した。この混合物を冷却した後にセライトで濾過し、溶媒を真空除去した。残渣についてシリカゲルにて、5:1ヘプタン/EtOAcで溶出させてクロマトグラフィーを行い、50mg (26%) の標題化合物を黄色がかったオイルとして得た。

40

^1H NMR (CDCl_3): 7.77 (1 H, d, $J=3.06$ Hz); 7.20 (1 H, dd, $J=3.07$, 8.89 Hz); 6.66 (1 H, d, $J=8.99$ Hz); 5.14-5.07 (1 H, m); 3.80 (3 H, s); 3.79-3.72 (2 H, m); 3.31-3.23 (2 H, m); 2.00-1.91 (2 H, m); 1.75-1.64 (2 H, m); 1.47 (9 H, s).

【0245】

4-(4-ピリジン-3-イル-フェニル)ピペラジン;ヒドロクロリド

4-(4-ピリジン-3-イル-フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (60mg, 0.18mmol) を THF (3ml) および濃 HCl (3ml) 中で1時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残った水を EtOH/トルエンを用いた共沸蒸発により除去し、50mg (100%) の標題化合物を黄色粉末として得た。

LC-MS (APCI) m/z 240.2 (MH+).

10

【0246】

出発材料は以下のようにして製造した。

4-(4-ヨードフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

La Clair in *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37(3), 325-329 に従い、N-フェニルピペラジン (19mmol) から出発して全収率 55% で製造された。

【0247】

4-(4-ピリジン-3-イル-フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

(Wellmar et al. *J. Heterocycl. Chem.* 32(4), 1995, 1159-1164 参照)

4-(4-ヨードフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.272g, 0.70mmol)、3-ピリジルホウ素酸 (0.078g, 0.64mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.024g, 0.02mmol)、1M 炭酸水素ナトリウム (1.0ml) および 1,2-ジメトキシエタン (1.5ml) を窒素下、84 で3時間攪拌し、酢酸エチルに取り、水およびブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、回転蒸発にてシリカ (1g) を用いて濃縮して固体を得、これをショートシリカカラムにのせた。ジクロロメタン、ジクロロメタン/酢酸エチル (4:1) およびニート酢酸エチルで溶出し、それぞれ白色固体としての標題化合物 0.060g (収率 32%) と出発材料 (ヨウ化物) 0.060g を得た。収率は変換されたヨウ化物の量から算出した。

20

LC-MS (APCI) m/z 340.3 (MH+).

^1H NMR (メタノール- d_4): 8.75 (1H, d, $J=2.0$ Hz); 8.43 (1H, m); 8.04 (1H, m); 7.58 (2H, d, $J=8.0$ Hz); 7.47 (1H, m); 7.10 (2H, d, $J=8.0$ Hz); 3.59 (4H, m); 3.22 (4H, m); 1.50 (9H, s).

30

【0248】

N-[3-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アセトアミド;ヒドロクロリド

4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (300mg, 1.5mmol) を乾燥 $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$ に溶解し、-10 まで冷却した。ポリマーに結合させたトリフェニルホスフィン (750mg, 2.25mmol) を加え、膨潤させた。乾燥 THF に溶解した N-(3-ヒドロキシ-フェニル)-アセトアミド (340mg, 2.25mmol) を加え、反応物を -10 で10分間攪拌した後、この混合物に DEAD (0.35ml, 2.25mmol) を滴下した。反応物を一晩攪拌して温度を室温まで上げた。溶出剤としてトルエン/EtOAc (5:1) を用い、シリカショートプラグでポリマーを濾去した。合した画分の容量を回転蒸発により減じ、この溶液を 5% KOH 水溶液および水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を真空除去した。得られた白色粉末を THF (10ml) および濃 HCl (10ml) に溶解し、周囲温度で1時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残った水を EtOH/トルエンを用いた共沸蒸発により除去し、230mg (57%) の標題化合物を白色粉末として得た。

40

LC-MS (APCI) m/z 235.1 (MH+).

【0249】

下記のアミンを N-[3-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アセトアミドの合成において記載したものと同様にして製造した。

【0250】

3-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ベンゾニトリル

LC-MS (APCI) m/z 203.2 (MH+).

50

4-(3-メトキシ-フェノキシ)-ピペリジン

LC-MS (APCI) m/z 208.2 (MH+).

【 0 2 5 1 】

4-(3-トリフルオロメトキシフェノキシ)-ピペリジン

LC-MS (APCI) m/z 262.1 (MH+).

4-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-ピペリジン

LC-MS (APCI) m/z 214.2 (MH+).

【 0 2 5 2 】

4-(4-クロロ-フェノキシ)-ピペリジン

LC-MS (APCI) m/z 212.2 (MH+).

10

4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ベンゾニトリル

LC-MS (APCI) m/z 203.2 (MH+).

【 0 2 5 3 】

4-(4-メトキシ-フェノキシ)-ピペリジン

LC-MS (APCI) m/z 208.2 (MH+).

4-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-ピペリジン

LC-MS (APCI) m/z 246.1 (MH+).

【 0 2 5 4 】

4-(3,4-ジフルオロ-フェノキシ)-ピペリジン

LC-MS (APCI) m/z 214.2 (MH+).

20

N-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-アセトアミド

LC-MS (APCI) m/z 235.1 (MH+).

【 0 2 5 5 】

4-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]オキシ}ピペリジンヒドロクロリド

LC-MS (APCI) m/z 220 (MH+).

4-[(2,5-ジメチルフェニル)メチル]オキシ}ピペリジンヒドロクロリド

LC-MS (APCI) m/z 220 (MH+).

【 0 2 5 6 】

5-クロロ-2-ピペリジン-4-イルピリジンヒドロクロリド

アルゴン下、THF(1ml)中で亜鉛屑(225mg, 3.5mmol)を攪拌させ、1,2-ジブプロモエタン(50 μ L)を室温で加えた。この混合物を3分間65 $^{\circ}$ Cに加熱し、室温まで冷却した後、塩化トリメチルシリル(70 μ L)を加え、この混合物を室温で30分間攪拌した。THF(1.5ml)中、4-ヨード-N-Boc-ピペリジン(840mg, 2.7mmol)の溶液をゆっくり加え、この反応混合物を40 $^{\circ}$ Cで2時間攪拌した。Pd₂(dba)₃(22mg, 0.024mmol)およびP(2-フリル)₃(23mg, 0.10mmol)をTHF(0.5ml)中で混合し、この混合物を室温で10分間攪拌した後、上記有機亜鉛試薬溶液に加え、次いでTHF(1ml)およびDMA(4ml)中の2-プロモ-5-クロロ-ピリジン(624mg, 3.24mmol)を加えた。この反応混合物を80 $^{\circ}$ Cで3時間加熱し、室温まで冷却した後、セライトで濾過し、EtOAcで希釈した。この濾液を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。SiO₂にてヘプタン/EtOAc 95:5~2:1で溶出させて精製し、4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを黄色オイルとして得た(128mg, 16%)。このオイルをTHF(1.5ml)および濃HCl(1.5ml)に溶解し、室温で30分間攪拌した。トルエンおよびEtOHで数回濃縮し、標題化合物(89mg, 89%)を得た。

30

LC-MS (APCI) m/z 197 (MH+).

¹H NMR (MeOD-d₄): 8.54 (1 H, d); 7.86 (1 H, dd); 7.38 (1 H, d); 3.55-3.45 (2 H, m); 3.22-3.06 (3 H, m); 2.19-2.09 (2 H, m); 2.08-1.98 (2 H, m).

40

【 0 2 5 7 】

5-ベンジルオキシ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジン;ヒドロクロリド

このアミンは5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジンの合成において記載したものと同様にして製造した。

LC-MS (APCI) m/z 285 (MH+).

50

【 0 2 5 8 】

出発材料は以下のようにして製造した。

2-クロロ-5-ベンジルオキシピリジン

ヘキサンで洗浄した水素化ナトリウム(油中55%, 236mg, 5.40mmol)および2-クロロ-5-ヒドロキシピリジン(350mg, 2.70mmol)を乾燥DMF(20ml)に懸濁させた。室温で10分後、臭化ベンジル(0.32ml, 2.70mmol)を加え、この混合物をさらに2時間攪拌した。この反応物を水で希釈し、EtOAc(3x50ml)で抽出した。合した有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を回転蒸発により除去し、520mg(88%)の標題化合物を黄色オイルとして得た。

LC-MS (APCI) m/z 220 (MH+).

^1H NMR (CDCl_3): 8.19 (1H, d, J=3.00 Hz); 7.55 (1H, dd, J=3.15, 8.81 Hz); 7.48-7.31 (6H, m); 5.19 (2H, s).

10

【 0 2 5 9 】

2-クロロ-5-ベンジルオキシ-ピリジン 1-オキシド

このアミンは2-クロロ-5-メトキシ-ピリジン 1-オキシドの合成において記載したものと同様にして製造した。

LC-MS (APCI) m/z 236 (MH+).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 8.38 (1H, d, J=2.61 Hz); 7.69 (1H, d, J=9.28 Hz); 7.47-7.33 (5H, m); 7.15 (1H, dd, J=2.69, 9.15 Hz); 5.19 (2H, s).

20

【 0 2 6 0 】

4-(5-ベンジルオキシ-1-オキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

この化合物は4-(5-メトキシ-1-オキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの合成において記載したようにして製造した。

LC-MS (APCI) m/z 401 (MH+).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 8.12 (1H, d, J=2.79 Hz); 7.48-7.32 (5H, m); 7.19 (1H, d, J=9.16 Hz); 7.07 (1H, dd, J=2.88, 9.18 Hz); 5.13 (2H, s); 4.84-4.76 (1H, m); 3.20-3.11 (2H, m); 3.00-2.87 (2H, m); 1.86-1.78 (2H, m); 1.59-1.49 (2H, m); 1.40 (9H, s).

30

【 0 2 6 1 】

4-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

この化合物は4-(5-メトキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの合成において記載したようにして製造した。

LC-MS (APCI) m/z 385 (MH+).

^1H NMR (CDCl_3): 7.86 (1H, d, J=3.10 Hz); 7.46-7.32 (5H, m); 7.28 (1H, dd, J=3.16, 9.04 Hz); 6.67 (1H, d, J=9.04 Hz); 5.16-5.08 (1H, m); 5.05 (2H, s); 3.84-3.72 (2H, m); 3.33-3.25 (2H, m); 2.02-1.93 (2H, m); 1.76-1.66 (2H, m); 1.49 (9H, s).

40

【 0 2 6 2 】

5-ヒドロキシ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジントリフルオロ酢酸

4-(5-ベンジルオキシ-1-オキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(476mg, 1.19mmol)をメタノール(20ml)に溶解し、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (30mg)を加えた。この混合物を1気圧、室温で24時間水素化した。触媒を濾去し、混合物を分取HPLCを用いて精製し、凍結乾燥後、TFA塩としての標題化合物110mg(30%)と中性Boc保護された中間体34mg(10%)が得られた。

LC-MS (APCI) m/z 195 (MH+).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 7.66 (1H, d, J=2.94 Hz); 7.20 (1H, dd, J=3.07, 8.82 Hz); 6.68 (1H, d, J=8.93 Hz); 5.12-5.00 (1H, m); 3.29-3.00 (4H, m); 2.16-2.02 (2H, m); 1.93-1.75 (2H, m).

50

【 0 2 6 3 】

5-プロモ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジンヒドロクロリド

このアミンは5-メトキシ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジンの合成において記載したものと同様に製造した。

LC-MS (APCI) m/z 257 + 259 (MH+)

【 0 2 6 4 】

出発材料は4-(5-メトキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの合成において記載したようにして製造した。

4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

LC-MS (APCI) m/z 357 + 359 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 8.26 (1H, dd, $J=0.53$, 2.67 Hz); 7.88 (1H, dd, $J=2.66$, 8.81 Hz); 6.80 (1H, dd, $J=0.53$, 8.79 Hz); 5.15-5.07 (1H, m); 3.72-3.64 (2H, m); 3.20-3.09 (2H, m); 1.97-1.88 (2H, m); 1.58-1.48 (2H, m); 1.40 (9H, s).

10

【 0 2 6 5 】

4-(5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジンヒドロクロリド

4-(5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボアルデヒド(98mg, 0.34mmol)をMeOH(5ml)に溶解し、濃HCl(12M, 5ml)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空除去し、残った水をEtOH/トルエンを用いた共沸蒸発により除去し、102mg(100%)の標題化合物を黄色粉末として得た。

LC-MS (APCI) m/z 258 (MH+).

20

【 0 2 6 6 】

出発材料は以下のようにして製造した。

4-(5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボアルデヒド

4-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボアルデヒド(100mg, 0.37mmol)、4-フルオロベンゼンホウ素酸(55mg, 0.39mmol)、(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)(10mg, 0.01mmol)、トルエン(2ml)、EtOH(0.5ml)および2M Na_2CO_3 溶液(0.5ml, 1mmol)を窒素下、80 で一晩加熱した。冷却後、混合物をトルエンで希釈して分離した。有機相を水およびブラインで洗浄し、セライトパッドで濾過し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を真空除去し、100mg(94%)の標題生成物をベージュ色の粉末として得た。

30

LC-MS (APCI) m/z 286 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 8.44 (1H, d, $J=2.66$ Hz); 8.10 (1H, s); 7.97 (1H, dd, $J=2.52$, 8.82 Hz); 7.70-7.31 (2H, m); 7.31-7.21 (2H, m); 6.97 (1H, d, $J=8.97$ Hz); 3.65-3.43 (8H, m).

【 0 2 6 7 】

下記の化合物は4-(5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジンヒドロクロリドの合成において記載したようにして合成した。

【 0 2 6 8 】

4-(5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジンヒドロクロリド

LC-MS (APCI) m/z 270 (MH+).

40

4-(5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジンヒドロクロリド

LC-MS (APCI) m/z 274, 276 (MH+).

【 0 2 6 9 】

4-(5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジンヒドロクロリド

LC-MS (APCI) m/z 324 (MH+).

4-(5-フラン-2-イル-ピリジン-2-イル)-ピペラジンヒドロクロリド

LC-MS (APCI) m/z 230 (MH+).

【 0 2 7 0 】

4-(5-(1H-ピロール-2-イル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジンジヒドロクロリド

標題化合物は2-(6-(4-ホルミル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル)-ピロール-1-カ

50

ルボン酸tert-ブチルエステルから製造した。

LC-MS (APCI) m/z 229 (MH+).

【 0 2 7 1 】

4-[3,3']-ピピリジニル-6-イル-ピペラジンヒドロクロリド

LC-MS (APCI) m/z 241 (MH+).

4-(6-ピペラジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-ベンゾニトリルヒドロクロリド

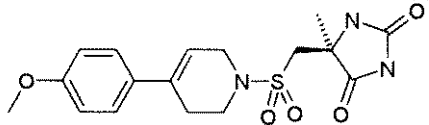
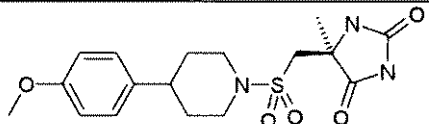
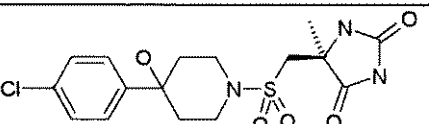
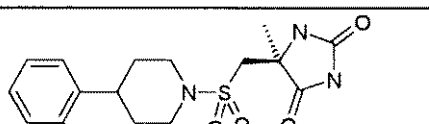
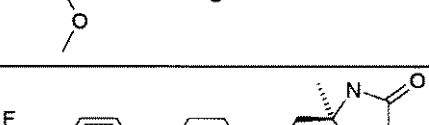
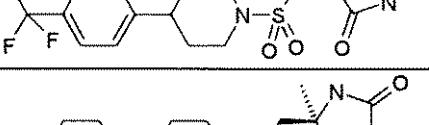
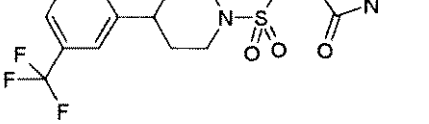
LC-MS (APCI) m/z 265 (MH+).

【 0 2 7 2 】

【表 2 2】

式Iのヒダントイン

10

ヒダントイン	分析 ⁽¹⁾
	m/z 380 (MH+)
	m/z 382 (MH+)
	m/z 402/403 3:1 (MH+)
	m/z 382 (MH+)
	m/z 420 (MH+)
	m/z 420 (MH+)
	m/z 488 (MH+)

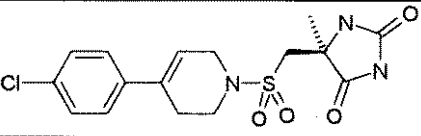
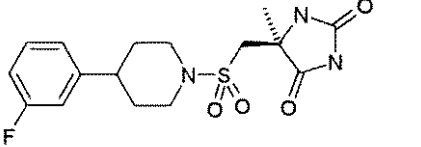
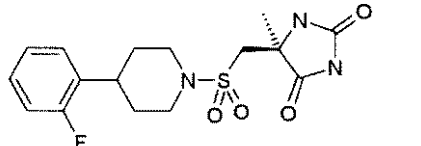
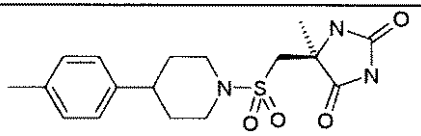
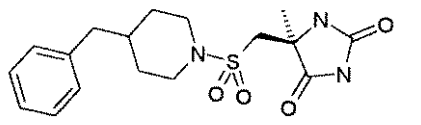
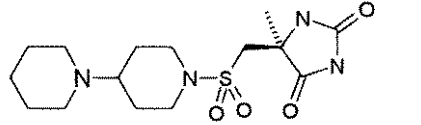
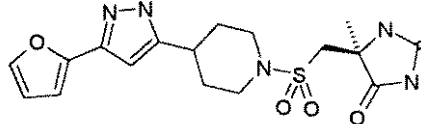
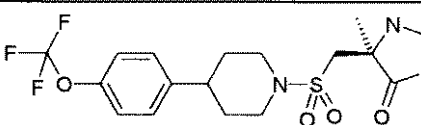
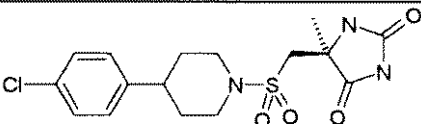
20

30

40

【 0 2 7 3 】

【表 2 3】

ヒダントイン	分析 ⁽¹⁾
	m/z 384/386 3:1 (MH ⁺)
	m/z 370 (MH ⁺)
	m/z 370 (MH ⁺)
	m/z 366 (MH ⁺)
	m/z 366 (MH ⁺)
	m/z 359 (MH ⁺)
	m/z 408 (MH ⁺)
	m/z 436 (MH ⁺)
	m/z 386/388 3:1 (MH ⁺)

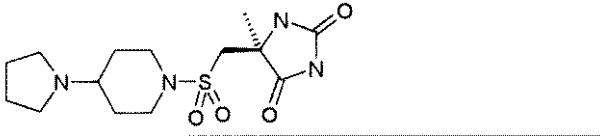
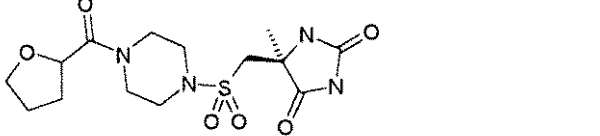
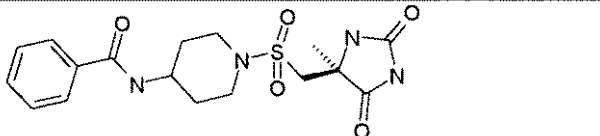
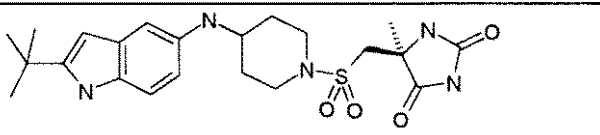
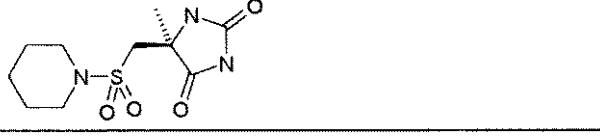
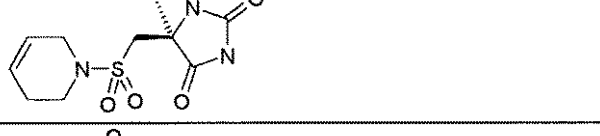
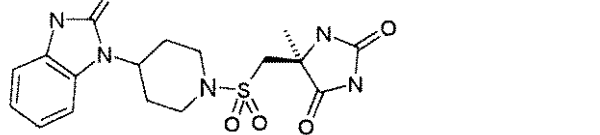
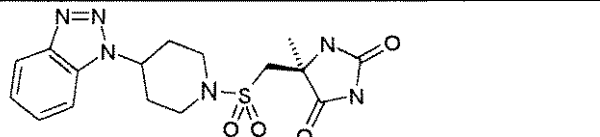
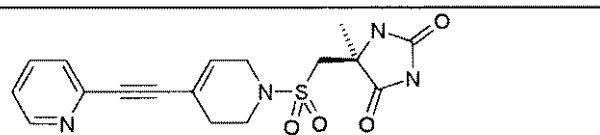
10

20

30

【 0 2 7 4 】

【表 2 4】

ヒダントイン	分析 ⁽¹⁾
	m/z 345 (MH+)
	m/z 375 (MH+)
	m/z 395 (MH+)
	m/z 462 (MH+)
	m/z 276 (MH+)
	m/z 274 (MH+)
	m/z 408 (MH+)
	m/z 393 (MH+)
	m/z 375 (MH+)

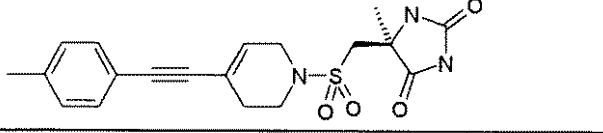
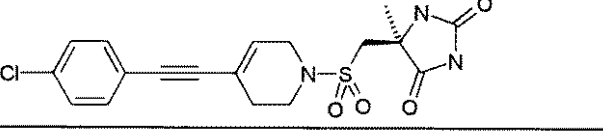
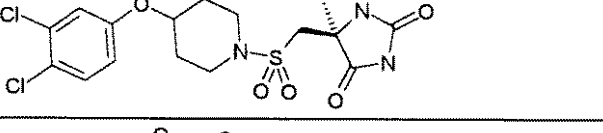
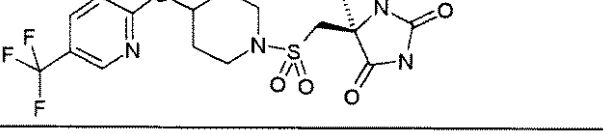
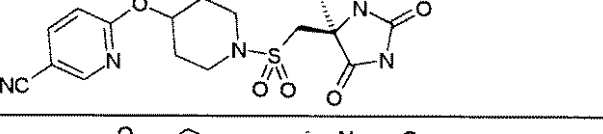
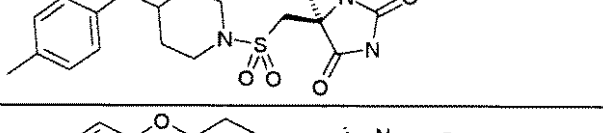
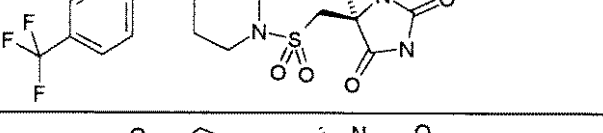
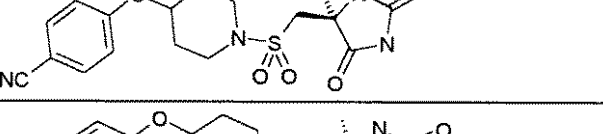
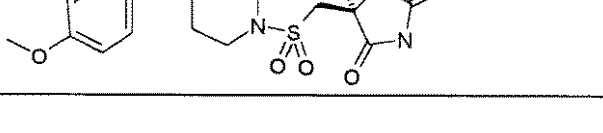
10

20

30

【 0 2 7 5 】

【表 2 5】

ヒダントイン	分析 ⁽¹⁾
	m/z 388 (MH+)
	m/z 408 (MH+)
	m/z 436 (MH+)
	m/z 437 (MH+)
	m/z 394 (MH+)
	m/z 382 (MH+)
	m/z 436 (MH+)
	m/z 393 (MH+)
	m/z 398 (MH+)

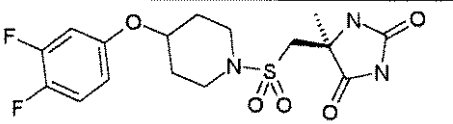
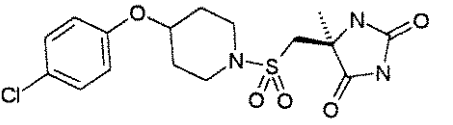
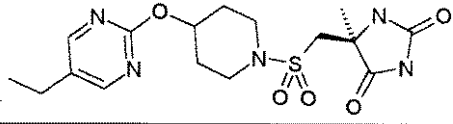
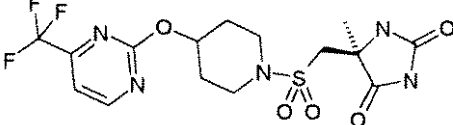
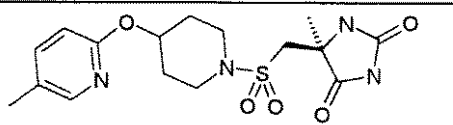
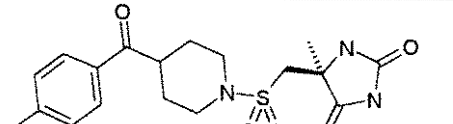
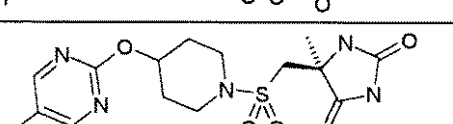
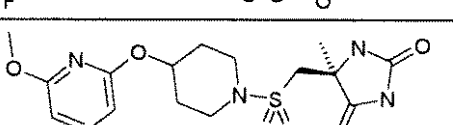
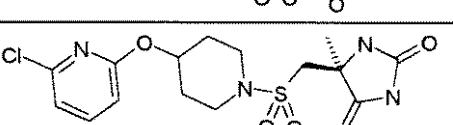
【 0 2 7 6 】

10

20

30

【表 2 6】

ヒダントイン	分析 ⁽¹⁾
	m/z 404 (MH ⁺)
	m/z 402 (MH ⁺)
	m/z 398 (MH ⁺)
	m/z 438 (MH ⁺)
	m/z 383 (MH ⁺)
	m/z 398 (MH ⁺)
	m/z 388 (MH ⁺)
	m/z 399 (MH ⁺)
	m/z 403 (MH ⁺)

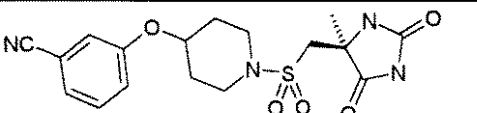
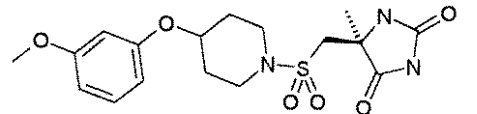
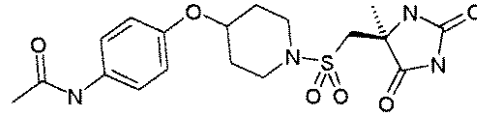
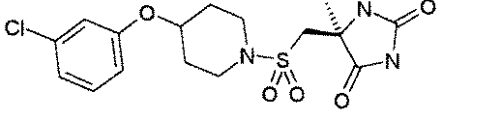
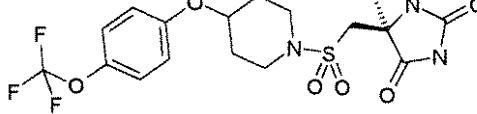
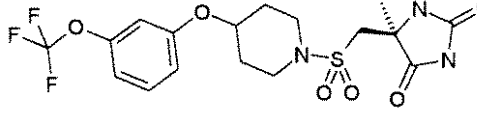
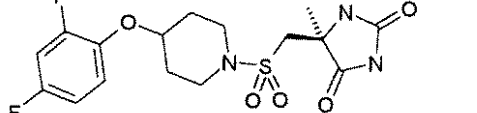
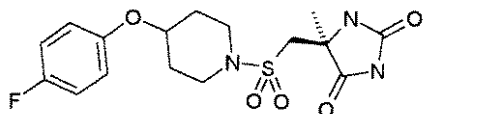
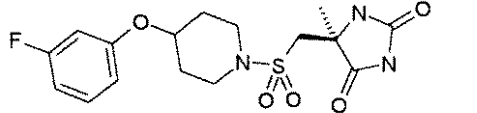
10

20

30

【 0 2 7 7 】

【表 27】

ヒダントイン	分析 ⁽¹⁾
	m/z 393 (MH+)
	m/z 398 (MH+)
	m/z 425 (MH+)
	m/z 402 (MH+)
	m/z 452 (MH+)
	m/z 452 (MH+)
	m/z 404 (MH+)
	m/z 386 (MH+)
	m/z 386 (MH+)

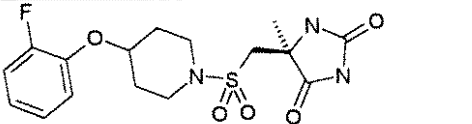
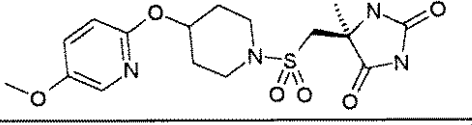
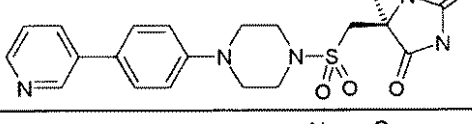
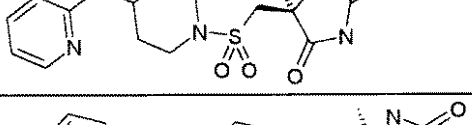
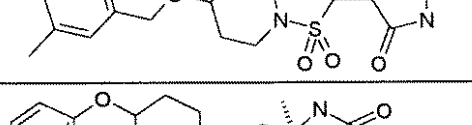
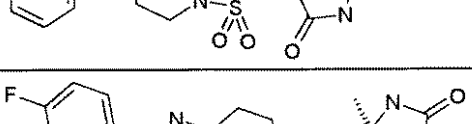
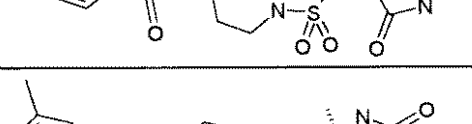
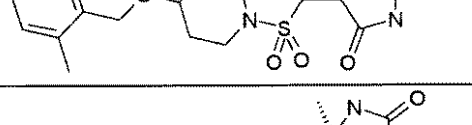
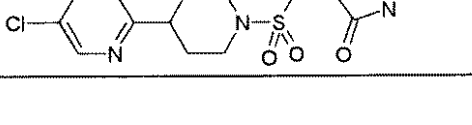
10

20

30

【 0 2 7 8 】

【表 28】

ヒダントイン	分析 ⁽¹⁾
	m/z 386 (MH ⁺)
	m/z 399 (MH ⁺)
	m/z 430 (MH ⁺)
	m/z 369 (MH ⁺)
	m/z 410 (MH ⁺)
	m/z 368 (MH ⁺)
	m/z 413 (MH ⁺)
	m/z 410 (MH ⁺)
	m/z 387 (MH ⁺)

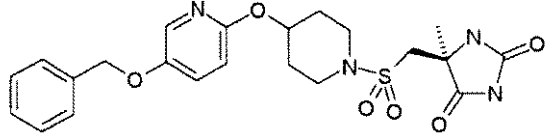
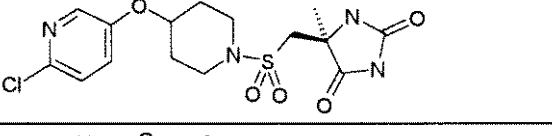
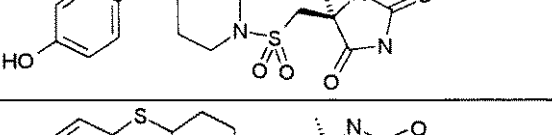
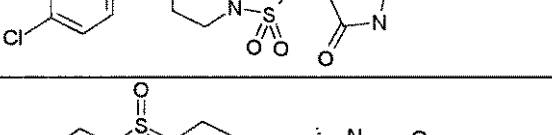
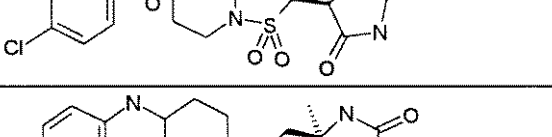
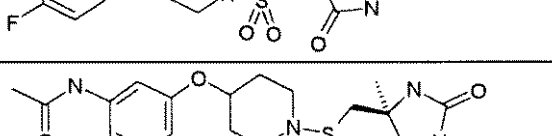
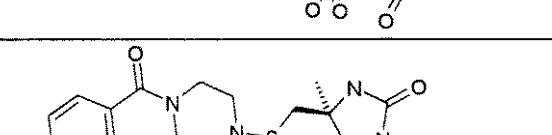
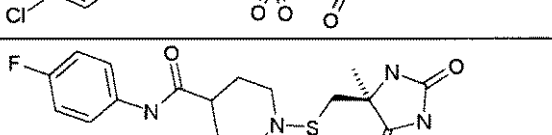
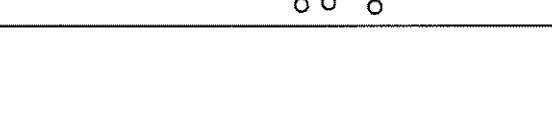
10

20

30

【 0 2 7 9 】

【表 29】

ヒダントイン	分析 ⁽¹⁾
	m/z 475 (MH ⁺)
	m/z 403 (MH ⁺)
	m/z 385 (MH ⁺)
	m/z 418 (MH ⁺)
	m/z 450 (MH ⁺)
	m/z 385 (MH ⁺)
	m/z 425 (MH ⁺)
	m/z 415 (MH ⁺)
	m/z 413 (MH ⁺)

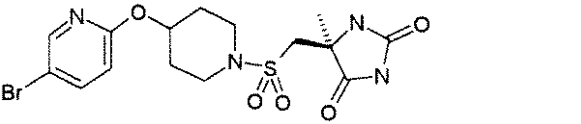
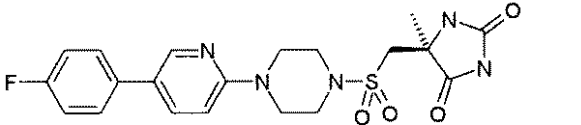
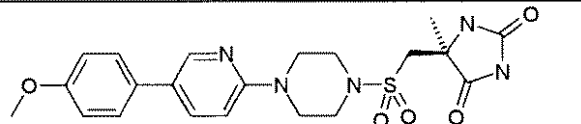
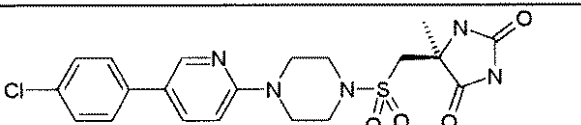
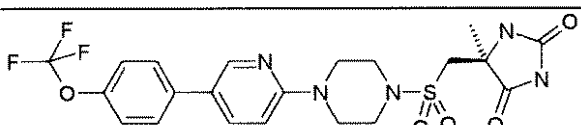
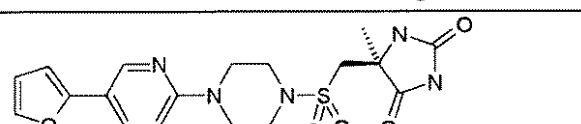
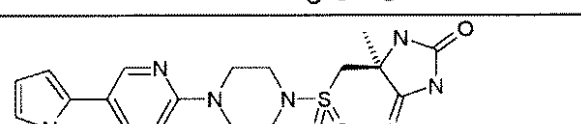
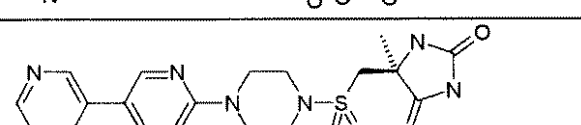
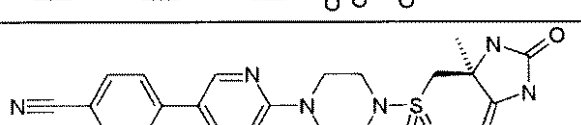
10

20

30

【 0 2 8 0 】

【表 3 0】

ヒダントイン	分析 ⁽¹⁾
	m/z 447, 449 (MH+)
	m/z 448 (MH+)
	m/z 460 (MH+)
	m/z 464, 466 (MH+)
	m/z 514 (MH+)
	m/z 420 (MH+)
	m/z 419 (MH+)
	m/z 431 (MH+)
	m/z 455 (MH+)

(1): NMR データについては実験の章参照

【 0 2 8 1 】

下記の化合物は(5S)-5-({[4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル}メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(実施例12)と同様にして製造し、沈殿させてEtOH/水で洗浄するか、または分取HPLCかのいずれかで精製した。

【 0 2 8 2 】

(5S)-5-メチル-5-({[4-[4-(メチルオキシ)フェニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]スルホニル}メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 380 (MH+).

¹H NMR (メタノール-d₄): 7.35 (2 H, d, J=8.9 Hz); 6.87 (2 H, d, J=8.9 Hz); 6.01 (1 H, dd); 3.92 (2 H, dd); 3.78 (3 H, s); 3.56, 3.41 (1 H each, ABq, J=14.6 Hz); 3.51-3.46 (2 H, m); 2.62-2.57 (2 H, m); 1.47 (3 H, s).

【 0 2 8 3 】

(5S)-5-メチル-5-([4-[4-(メチルオキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

10

20

30

40

50

LC-MS (APCI) m/z 382 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.17 (2 H, d); 6.85 (2 H, d); 3.71 (3 H, s); 3.60 (2 H, dd); 3.50 (1 H, part of ABq, $J=14.8$ Hz); 2.85 (2 H, q); 2.54 (1 H, t); 1.79 (2 H, d); 1.64-1.53 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【 0 2 8 4 】

(5S)-5-([4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 402/404 3:1 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.72 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.51 (2 H, d); 7.37 (2 H, d); 5.22 (1 H, s); 3.49, 3.34 (1 H each, ABq, $J=14.9$ Hz); 3.47-3.35 (2 H, m); 3.15 (2 H, q); 1.93 (2 H, t); 1.64 (2 H, d); 1.33 (3 H, s).

10

【 0 2 8 5 】

(5S)-5-メチル-5-[(4-[2-(メチルオキシ)フェニル]ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 382 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.72 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.24-7.14 (2 H, m); 6.96 (1 H, d); 6.90 (1 H, t); 3.78 (3 H, s); 3.60 (2 H, dd); 3.51, 3.33 (1 H each, ABq, $J=14.7$ Hz); 3.02-2.94 (1 H, m); 2.88 (2 H, q); 1.77 (2 H, d); 1.66-1.56 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【 0 2 8 6 】

20

(5S)-5-メチル-5-[(4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 420 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.66 (2 H, d); 7.50 (2 H, d); 3.63 (2 H, dd); 3.52, 3.34 (1 H each, ABq, $J=14.9$ Hz); 2.88 (2 H, ddd); 2.79-2.68 (1 H, m); 1.86 (2 H, d); 1.67 (2 H, ddd); 1.33 (3 H, s).

【 0 2 8 7 】

(5S)-5-メチル-5-[(4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 420 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.63-7.52 (4 H, m); 3.63 (2 H, dd); 3.52 (1 H, part of ABq, $J=14.9$ Hz); 2.87 (2 H, ddd); 2.79-2.70 (1 H, m); 1.87 (2 H, d); 1.75-1.63 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

30

【 0 2 8 8 】

(5S)-5-[(4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 488 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 8.00 (2 H, s); 7.93 (1 H, s); 3.64 (2 H, dd); 3.52 (1 H, part of ABq, $J=14.9$ Hz); 2.95-2.81 (3 H, m); 1.89 (2 H, d); 1.83-1.69 (2 H, m); 1.34 (3 H, s).

40

【 0 2 8 9 】

(5S)-5-([4-(4-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]スルホニル)メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 384/386 3:1 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.74 (1 H, s); 8.03 (1 H, s); 7.47 (2 H, d); 7.40 (2 H, d); 6.23 (1 H, app s); 3.85 (2 H, app s); 3.52, 3.39 (1 H each, ABq, $J=14.7$ Hz); 3.39-3.32 (2 H, m); 2.55 (2 H, br s); 1.32 (3 H, s).

【 0 2 9 0 】

(5S)-5-([4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

50

LC-MS (APCI) m/z 370 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.38-7.31 (1 H, m); 7.15-7.08 (2 H, m); 7.05-6.98 (1 H, m); 3.62 (2 H, dd); 3.51, 3.33 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 2.95-2.80 (2 H, m); 2.68-2.60 (1 H, m); 1.82 (2 H, br d); 1.69-1.58 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【 0 2 9 1 】

(5S)-5-([4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 370 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.36 (1 H, t); 7.30-7.20 (1 H, m); 7.18-7.12 (2 H, m); 3.63 (2 H, dd); 3.52, 3.33 (1 H each, ABq); 2.96-2.85 (3 H, m); 1.80 (2 H, brd); 1.69 (2 H, ddd); 1.33 (3 H, s).

10

【 0 2 9 2 】

(5S)-5-メチル-5-([4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 366 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.15-7.07 (4 H, m); 3.60 (2 H, dd); 3.50, 3.32 (1 H each, ABq); 2.85 (2 H, q); 2.59-2.51 (1 H, m); 2.25 (3 H, s); 1.79 (2 H, br d); 1.60 (2 H, ddd).

20

【 0 2 9 3 】

(5S)-5-メチル-5-([4-(フェニルメチル)ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 366 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.70 (1 H, s); 7.96 (1 H, s); 7.29-7.15 (5 H, m); 3.46 (2 H, t); 3.41, 3.24 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 2.68 (2 H, dt); 2.52 (2 H, d); 1.54-1.51 (3 H, m); 1.30 (3 H, s).

【 0 2 9 4 】

(5S)-5-[(1,4'-ビピペリジン-1'-イルスルホニル)メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオントリフルオロ酢酸

LC-MS (APCI) m/z 359 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.74 (1 H, s); 9.25 (1 H, br s); 8.02 (1 H, s); 3.63 (2 H, t); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.39 (2 H, d); 3.24 (1 H, t); 2.92 (2 H, q); 2.81 (2 H, t); 2.07 (2 H, d); 1.82 (2 H, d); 1.74-1.58 (5 H, m); 1.45-1.34 (1 H, m); 1.31 (3 H, s).

30

¹⁹F NMR (DMSO-d₆): -74.48.

【 0 2 9 5 】

(5S)-5-([4-(3-フラン-2-イル-1H-ピラゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 408 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.66 (1 H, s); 6.64 (1 H, s); 6.53 (1 H, s); 6.34 (1 H, s); 3.61-3.49 (2 H, m); 3.49 (1 H, half ABq, J=14.9 Hz); 2.94-2.84 (2 H, m); 2.81-2.72 (1 H, m); 1.98 (2 H, br d); 1.70-1.58 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

40

【 0 2 9 6 】

(5S)-5-メチル-5-([4-(4-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 436 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.40 (2 H, d); 7.28 (2 H, d); 3.70-3.55 (2 H, m); 3.51, 3.33 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 2.94-2.80 (2 H, m); 2.73-2.61 (2 H, m); 1.86 (2 H, d); 1.71-1.57 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

50

【 0 2 9 7 】

(5S)-5-([4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 386/388 3:1 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.36-7.28 (4 H, m); 3.66-3.54 (2 H, m); 3.51, 3.33 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 2.92-2.80 (2 H, m); 2.67-2.58 (1 H, m); 1.81 (2 H, br d); 1.68-1.56 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【 0 2 9 8 】

(5S)-5-メチル-5-[(4-ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオントリフルオロ酢酸

LC-MS (APCI) m/z 345 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.74 (1 H, s); 9.61 (1 H, br s); 8.01 (1 H, s); 3.60 (2 H, t); 3.51, 3.36 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.55-3.47 (2 H, m); 3.27-3.15 (1 H, m); 3.13-3.02 (2 H, m); 2.80 (2 H, t); 2.12 (2 H, br d); 2.07-1.94 (2 H, m); 1.86-1.77 (2 H, m); 1.62-1.49 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

¹⁹F NMR (DMSO-d₆): -74.02.

【 0 2 9 9 】

(5S)-5-メチル-5-([4-(テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル)ピペラジン-1-イル]スルホニル)メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 375 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 4.65 (1 H, dd); 3.80-3.68 (2 H, m); 3.60-3.42 (3 H and water, m); 3.33 (1 H, half ABq, J=14.9 Hz); 3.19-3.00 (4 H, m); 2.09-1.92 (2 H, m); 1.87-1.75 (2 H, m); 1.30 (3 H, s).

【 0 3 0 0 】

N-[1-([4-(4S)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]メチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド

LC-MS (APCI) m/z 395 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.72 (1 H, s); 8.30 (1 H, d); 8.01 (1 H, s); 7.82 (2 H, d); 7.51 (1 H, t); 7.45 (2 H, t); 3.96-3.85 (1 H, m); 3.52 (2 H, t); 3.50, 3.32 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 2.92 (2 H, t); 1.88 (2 H, d); 1.55 (2 H, q); 1.33 (3 H, s).

【 0 3 0 1 】

(5S)-5-([4-([2-(1,1-ジメチルエチル)-1H-インドール-5-イル]アミノ)ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル}-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 462 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.72 (1 H, s); 10.37 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 7.02 (1 H, d, J=8.4 Hz); 6.58 (1 H, s); 6.45 (1 H, d, J=8.4 Hz); 5.86 (1 H, s); 4.65 (1 H, Br s); 3.48, 3.29 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.46 (2 H, t); 2.93 (2 H, t); 1.95 (2 H, t); 1.45-1.35 (2 H, m); 1.33 (3 H, s); 1.29 (9 H, s).

【 0 3 0 2 】

(5S)-5-メチル-5-[(ピペリジン-1-イルスルホニル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 276 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.70 (1 H, s); 7.97 (1 H, s); 3.44, 3.23 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.13-3.01 (4 H, m); 1.58-1.42 (6 H, m); 1.30 (3 H, s).

【 0 3 0 3 】

(5S)-5-[(3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イルスルホニル)メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 274 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.72 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 5.85-5.78 (1 H, m); 5.74-5.68 (1 H, m); 3.67-3.62 (2 H, m); 3.47, 3.33 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.22 (2 H,

10

20

30

40

50

dd); 2.14-2.10 (2 H, m); 1.31 (3 H, s).

【 0 3 0 4 】

(5S)-5-メチル-5-([4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 408 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.86 (1 H, s); 10.75 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.27-7.17 (1 H, m); 7.05-6.91 (3 H, m); 4.38-4.20 (1 H, m); 3.65 (2 H, t); 3.56, 3.38 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.03-2.90 (2 H, m); 2.41-2.24 (2 H, m); 1.76 (2 H, d); 1.34 (3 H, s).

【 0 3 0 5 】

(5S)-5-([4-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 393 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.77 (1 H, s); 8.05 (1 H, s); 8.05 (1 H, d); 7.93 (1 H, d); 7.56 (1 H, t); 7.41 (1 H, t); 5.12-4.97 (1 H, m); 3.71 (2 H, t); 3.58, 3.43 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.19-3.03 (2 H, m); 2.29-2.16 (4 H, m); 1.35 (3 H, s).

【 0 3 0 6 】

(5S)-5-メチル-5-([4-(ピリジン-2-イルエチニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]スルホニル)メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオントリフルオロ酢酸

LC-MS (APCI) m/z 375 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.57 (1 H, s); 8.56 (1 H, d); 8.03 (1 H, s); 7.82 (1 H, t); 7.53 (1 H, d); 7.38 (1 H, dd); 6.31 (1 H, br s); 3.83 (2 H, d); 3.54, 3.41 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.36-3.25 (2 H, m); 2.42-2.34 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

¹⁹F NMR (DMSO-d₆): -75.10.

【 0 3 0 7 】

(5S)-5-メチル-5-([4-[(4-メチルフェニル)エチニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]スルホニル)メチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 388 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.32 (2 H, d); 7.19 (2 H, d); 6.17 (1 H, br s); 3.80 (2 H, d); 3.52, 3.39 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.29 (2 H, t); 2.39-2.32 (2 H, m); 2.30 (3 H, s); 1.32 (3 H, s).

【 0 3 0 8 】

(5S)-5-([4-[(4-クロロフェニル)エチニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]スルホニル)メチル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 408 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.54-7.38 (4 H, m); 6.23 (1 H, br s); 3.87-3.76 (2 H, m); 3.53, 3.41 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 3.34-2.25 (2 H, m); 2.42-2.29 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

【 0 3 0 9 】

(5S)-5-[4-(3,4-ジクロロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z (APCI) m/z 436.1 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.53 (1 H, d, J=9.2 Hz); 7.31 (1 H, d, J=2.9 Hz); 7.02 (1 H, dd, J=9.2, 2.9 Hz); 4.65-4.57 (1 H, m); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, J=15.2 Hz); 3.39-3.27 (2 H, m); 3.17-3.08 (2 H, m); 2.00-1.90 (2 H, m); 1.75-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【 0 3 1 0 】

(5S)-5-[4-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 403.3 (MH+).

10

20

30

40

50

^1H NMR (DMSO- d_6): 10.74 (1 H, s); 8.20 (1 H, d, $J=2.7$ Hz); 7.81 (1 H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz); 6.87 (1 H, d, $J=2.7$ Hz); 5.16-5.03 (1 H, m); 3.52, 3.35 (1 H each, ABq, $J=15.0$ Hz); 3.43-3.28 (2 H, m); 3.19-3.07 (2 H, m); 2.08-1.95 (2 H, m); 1.80-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【 0 3 1 1 】

(5S)-5-メチル-5-[4-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 437 (MH+).

^1H NMR (CDCl $_3$): 8.95 (1 H, s); 8.42-8.38 (1 H, m); 7.79 (1 H, dd, $J=8.8, 2.5$ Hz); 6.81 (1 H, d, $J=8.8$ Hz); 6.71 (1 H, s); 5.40-5.28 (1 H, m); 3.52-3.39 (2 H, m); 3.40-3.28 (2 H, m); 3.32 (2 H, ABq, $J=24.6, 14.0$ Hz); 2.16-2.02 (2 H, m); 2.02-1.84 (2 H, m); 1.67 (3 H, s).

10

【 0 3 1 2 】

6-[1-((4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメタンスルホニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ニコチノニトリル

LC-MS (APCI) m/z 394.3 (MH+).

^1H NMR (DMSO- d_6): 10.72 (1 H, s); 8.68 (1 H, d, $J=2.3$ Hz); 8.14 (1 H, dd, $J=8.7, 2.3$ Hz); 8.00 (1 H, s); 6.98 (1 H, d, $J=8.7$ Hz); 5.27-5.14 (1 H, m); 3.56-3.28 (4 H, m); 3.18-3.06 (2 H, m); 2.08-1.96 (2 H, m); 1.81-1.66 (2 H, m); 1.31 (3 H, s).

20

【 0 3 1 3 】

(5S)-5-メチル-5-(4-p-トリルオキシ-ピペリジン-1-スルホニルメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 382.5 (MH+).

^1H NMR (DMSO- d_6): 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.09 (2 H, d, $J=8.4$ Hz); 6.87 (2 H, d, $J=8.4$ Hz); 4.50-4.42 (1 H, m); 3.50, 3.34 (1 H each, ABq, $J=14.8$ Hz); 3.38-3.29 (2 H, m); 3.17-3.09 (2 H, m); 2.23 (3 H, s); 1.99-1.89 (2 H, m); 1.73-1.63 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【 0 3 1 4 】

(5S)-5-メチル-5-[4-(4-トリフルオロメチル-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 436.3 (MH+).

^1H NMR (DMSO- d_6): 10.71 (1 H, brs); 8.02 (1 H, s); 7.65 (2 H, d, $J=8.8$ Hz); 7.17 (2 H, d, $J=8.8$ Hz); 4.72-4.64 (1 H, m); 3.52, 3.35 (1 H each, ABq, $J=14.7$ Hz); 3.40-3.28 (2 H, m); 3.19-3.10 (2 H, m); 2.05-1.95 (2 H, m); 1.78-1.68 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

30

【 0 3 1 5 】

4-[1-(4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメタンスルホニル]-ピペリジン-4-イルオキシ]-ベンゾニトリル

LC-MS (APCI) M/Z 393.2 (MH+).

^1H NMR (DMSO- d_6): 10.73 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 7.76 (2 H, d, $J=8.8$ Hz); 7.15 (2 H, d, $J=8.8$ Hz); 4.74-4.65 (1 H, m); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, $J=14.9$ Hz); 3.40-3.27 (2 H, m); 3.17-3.07 (2 H, m); 2.03-1.94 (2 H, m); 1.77-1.66 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

40

【 0 3 1 6 】

(5S)-5-[4-(4-メトキシ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 398.2 (MH+).

^1H NMR (DMSO- d_6): 10.73 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 6.89 (4 H, ABq, $J=29.1, 9.1$ Hz); 4.43-4.34 (1 H, m); 3.70 (3 H, m); 3.51, 3.33 (1 H, ABq, $J=15.0$ Hz); 3.38-3

50

.28 (2 H, m); 3.16-3.05 (2 H, m); 1.97-1.87 (2 H, m); 1.73-1.62 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【 0 3 1 7 】

(5S)-5-[4-(3,4-ジフルオロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 404.2 (MH+).

¹H NMR (DMSO- d₆): 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.35 (1 H, q, J=19.6, 9.2 Hz); 7.19-7.11 (1 H, m); 6.86-6.80 (1 H, m); 4.57-4.48 (1 H, m); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 3.38-3.28 (2 H, m); 2.16-2.06 (2 H, m); 2.00-1.90 (2 H, m); 1.74-1.64 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

10

【 0 3 1 8 】

(5S)-5-[4-(4-クロロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 402 (MH+).

¹H NMR (DMSO- d₆): 10.73 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 7.32 (2 H, d, J=8.8 Hz); 7.00 (2 H, d, J=8.8 Hz); 4.56-4.48 (1 H, m); 3.50, 3.33 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.37-3.28 (2 H, m); 3.16-3.06 (2 H, m); 2.00-1.90 (2 H, m); 1.73-1.63 (2 H, m); 1.32 (3 H, s).

【 0 3 1 9 】

(5S)-5-[4-(5-エチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 398 (MH+).

¹H NMR (DMSO- d₆): 10.74 (1 H, s); 8.47 (2 H, s); 8.02 (1 H, s); 5.11-5.03 (1 H, m); 3.52, 3.35 (1 H each, ABq, J=14.8 Hz); 3.42-3.28 (2 H, m); 3.19-3.10 (2 H, m); 2.54 (2 H, q, J=15.2, 7.6 Hz); 2.06-1.98 (2 H, m); 1.81-1.71 (2 H, m); 1.33 (3 H, s); 1.17 (3 H, t, J=7.2 Hz).

20

【 0 3 2 0 】

(5S)-5-メチル-5-[4-(4-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 438 (MH+).

¹H NMR (CDCl₃): 8.84-8.76 (1 H, m); 8.02 (1 H, s); 7.31 (1 H, d, J=4.8 Hz); 6.33 (1 H, s); 5.41-5.34 (1 H, m); 4.54-4.42 (4 H, m); 3.35, 3.24 (1 H each, ABq, J=12.9 Hz); 2.17-2.07 (4 H, m); 2.02 (3 H, s).

30

【 0 3 2 1 】

(5S)-5-メチル-5-[4-(5-メチル-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 383 (MH+).

¹H NMR (CDCl₃): 8.14 (1 H, s); 8.06-7.99 (2 H, m); 7.19 (1 H, s); 7.09 (1 H, d, J=11.6 Hz); 5.28-5.21 (1 H, m); 3.70-3.41 (6 H, m); 2.44 (3 H, s); 2.13-1.96 (4 H, m); 1.62 (3 H, s).

40

【 0 3 2 2 】

(5S)-5-[4-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 398 (MH+).

¹H NMR (DMSO- d₆): 8.06 (2 H, q, J=9.2, 6.0 Hz); 7.40 (2 H, t, J=8.8 Hz); 3.61-3.41 (4 H, m); 3.00-2.91 (2 H, m); 1.90-1.81 (2 H, m); 1.62-1.50 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【 0 3 2 3 】

(5S)-5-[4-(5-フルオロ-ピリミジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

50

LC-MS (APCI) m/z 388 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.42 (2 H, s); 8.30 (1 H, s); 6.40 (1 H, s); 5.30-5.23 (1 H, m); 3.53-3.35 (4 H, m); 3.36, 3.21 (1 H each, ABq, $J=14.4$ Hz); 2.10-2.02 (4 H, m); 1.70 (3 H, s).

【 0 3 2 4 】

(5S)-5-[4-(6-メトキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 399 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (MeOD): 7.54 (1 H, t, $J=8.4$ Hz); 6.33-6.28 (2 H, m); 5.24-5.14 (1 H, m); 3.86 (3 H, s); 3.53-3.42 (2 H, m); 3.58, 3.39 (1 H each, ABq, $J=14.4$ Hz); 3.30-3.22 (2 H, m); 2.13-2.02 (2 H, m); 1.96-1.82 (2 H, m); 1.47 (3 H, s).

10

【 0 3 2 5 】

(5S)-5-[4-(6-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 403 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (MeOD): 7.65 (1 H, t, $J=7.8$ Hz); 6.97 (1 H, d, $J=7.2$ Hz); 6.73 (1 H, d, $J=7.2$ Hz); 5.25-5.14 (1 H, m); 3.55-3.44 (2 H, m); 3.58, 3.39 (1 H each, ABq, $J=14.4$ Hz); 3.28-3.19 (2 H, m); 2.14-2.02 (2 H, m); 1.92-1.79 (2 H, m); 1.47 (3 H, s).

20

【 0 3 2 6 】

3-[1-((4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメタンスルホニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-ベンゾニトリル

LC-MS (APCI) m/z 393 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.52-7.47 (2 H, m); 7.42-7.38 (1 H, m); 7.36-7.31 (1 H, m); 4.69-4.61 (1 H, m); 3.52, 3.35 (1 H each, ABq, $J=17.2$ Hz); 3.18-3.07 (2 H, m); 2.02-1.95 (2 H, m); 1.79-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【 0 3 2 7 】

(5S)-5-[4-(3-メトキシ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

30

LC-MS (APCI) m/z 398 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.21-7.15 (1 H, m); 6.58-6.50 (3 H, m); 4.57-4.49 (1 H, m); 3.73 (3 H, s); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, $J=14.4$ Hz); 3.17-3.08 (2 H, m); 2.01-1.91 (2 H, m); 1.74-1.64 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【 0 3 2 8 】

N-{4-[1-((4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメタンスルホニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-フェニル}-アセトアミド

LC-MS (APCI) m/z 425 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.69 (1 H, brs); 9.78 (1 H, s); 8.00 (1 H, s); 7.47 (2 H, d, $J=9.2$ Hz); 6.91 (2 H, d, $J=9.2$ Hz); 4.48-4.41 (1 H, m); 3.51 (1 H from ABq, $J=14.4$ Hz); 3.16-3.06 (2 H, m); 2.00 (3 H, s); 1.98-1.90 (2 H, m); 1.73-1.63 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

40

【 0 3 2 9 】

(5S)-5-[4-(3-クロロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 402 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.76 (1 H, brs); 7.99 (1 H, s); 7.31 (1 H, t, $J=8.4$ Hz); 7.08 (1 H, t, $J=2.2$ Hz); 7.02-6.95 (2 H, m); 4.64-4.56 (1 H, m); 3.51 (1 H from ABq, $J=14.4$ Hz); 3.17-3.09 (2 H, m); 2.00-1.91 (2 H, m); 1.75-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

50

【 0 3 3 0 】

(5S)-5-メチル-5-[4-(4-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 452 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.29 (2 H, d, J=8.8 Hz); 7.08 (2 H, d, J=9.2 Hz); 4.60-4.52 (1 H, m); 3.51 (1 H from ABq, J=14.8 Hz); 3.17-3.08 (2 H, m); 2.02-1.93 (2 H, m); 1.75-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【 0 3 3 1 】

(5S)-5-メチル-5-[4-(3-トリフルオロメトキシ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 452 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.41 (1 H, t, J=8.4 Hz); 7.06-6.91 (3 H, m); 4.65-4.58 (1 H, m); 3.51 (1 H from ABq, J=14.8 Hz); 3.18-3.08 (2 H, m); 2.02-1.93 (2 H, m); 1.76-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

10

【 0 3 3 2 】

(5S)-5-[4-(2,4-ジフルオロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 404 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.74 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.34-7.23 (2 H, m); 7.06-6.97 (1 H, m); 4.50-4.41 (1 H, m); 3.50 (1 H from ABq); 3.17-3.06 (2 H, m); 2.02-1.90 (2 H, m); 1.78-1.65 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

20

【 0 3 3 3 】

(5S)-5-[4-(4-フルオロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 386 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.75 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.17-6.97 (2 H, m); 4.52-4.43 (1 H, m); 3.17-3.06 (2 H, m); 2.00-1.89 (2 H, m); 1.75-1.62 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【 0 3 3 4 】

(5S)-5-[4-(3-フルオロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 386 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.72 (1 H, s); 8.02 (1 H, s); 7.36-7.26 (1 H, m); 6.91-6.71 (3 H, m); 4.62-4.52 (1 H, m); 3.18-3.06 (2 H, m); 2.02-1.91 (2 H, m); 1.78-1.63 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

30

【 0 3 3 5 】

(5S)-5-[4-(2-フルオロ-フェノキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 386 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.28-7.17 (2 H, m); 7.17-7.08 (1 H, m); 7.02-6.97 (1 H, m); 4.59-4.47 (1 H, m); 2.04-1.92 (2 H, m); 1.80-1.67 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

40

【 0 3 3 6 】

(5S)-5-[4-(5-メトキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 399 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): 10.74 (1 H, s); 8.01 (1 H, s); 7.89 (1 H, d, J=3.16 Hz); 7.39 (1 H, dd, J=3.18, 9.07 Hz); 6.77 (1 H, d, J=8.95 Hz); 5.08-4.96 (1 H, m); 3.76 (3 H, s); 3.51, 3.34 (1 H each, ABq, J=14.7 Hz); 3.43-3.29 (2 H, m); 3.18-3.05 (2 H, m); 2.05-1.94 (2 H, m); 1.77-1.61 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

50

【 0 3 3 7 】

(5S)-5-メチル-5-[4-(4-ピリジン-3-イル-フェニル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 430 (MH+).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.76 (1 H, s); 8.99 (1 H, s); 8.60 (1 H, d, J=4.91 Hz); 8.35 (1 H, d, J=7.81 Hz); 8.04 (1 H, s); 7.70 (2 H, d, J=8.87 Hz); 7.12 (2 H, d, J=8.91 Hz); 3.57 (1 H from ABq); 3.35 (4 H, m); 3.27 (4 H, m); 1.33 (3 H, s).

【 0 3 3 8 】

(5S)-5-メチル-5-([4-(ピリジン-2-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 369 (MH+).

¹H NMR (CDCl₃): 1.73 (3H, s); 1.96-2.04 (2H, m); 2.04-2.13 (2H, m); 3.21 (1H, d); 3.36-3.42 (3H, m); 3.45-3.50 (2H, m); 5.29-5.33 (1H, m); 6.30 (1H, bs); 6.78 (1H, d); 6.93 (1H, t); 7.65 (1H, t); 7.70 (1H, bs); 8.16 (1H, d).

10

【 0 3 3 9 】

(5S)-5-[(4-[(3,4-ジメチルベンジル)オキシ]ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

(NBは出発材料に存在していた30%の2,3-ジメチル異性体を含む)

LC-MS (APCI) m/z 410 (MH+).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1.3 (3H, s); 1.53-1.64 (2H, m); 1.83-1.89 (2H, m); 2.18 (3H, s); 2.20 (3H, s); 2.95-3.33 (2H, m); 3.25-3.31 (3H, m); 3.45 (1H, d); 3.45-3.53 (1H, m); 4.42 (2H, s); 7.01-7.15 (3H, m); 7.97 (1H, s); 10.70 (1H, s).

20

【 0 3 4 0 】

(5S)-5-メチル-5-[(4-フェノキシピペリジン-1-イル)スルホニル]メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 368 (MH+).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1.30 (3H, s); 1.64-1.73 (2H, m); 1.92-2.00 (2H, m); 3.08-3.15 (2H, m); 3.28-3.44 (4H, m); 4.49-4.54 (1H, m); 6.92 (1H, t); 6.96 (2H, d); 7.28 (2H, t); 7.69 (1H, bs); 10.7 (1H, bs).

30

【 0 3 4 1 】

4-フルオロ-N-[1-((4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメタンスルホニル)-ピペリジン-4-イル]-ベンズアミド

LC-MS (APCI) m/z 413 (MH+).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.73 (1 H, s); 8.34 (1 H, d, J=7.50 Hz); 8.02 (1 H, s); 7.94-7.88 (2 H, m); 7.33-7.26 (2 H, m); 3.96-3.86 (1 H, m); 3.58-3.47 (2 H, m); 3.51, 3.32 (1 H each, ABq, J=14.81 Hz); 2.97-2.88 (2 H, m); 1.92-1.84 (2 H, m); 1.62-1.48 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【 0 3 4 2 】

(5S)-5-[(4-[(2,5-ジメチルベンジル)オキシ]ピペリジン-1-イル]スルホニル)メチル]-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 410 (MH+).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 1.30 (3H, s); 1.54-1.62 (2H, m); 1.85-1.91 (2H, m); 2.21 (3H, s); 2.24 (3H, s); 2.97-3.03 (2H, m); 3.27-3.34 (3H, m); 3.45 (1H, d); 3.49-3.55 (1H, m); 6.97-7.04 (2H, m); 7.11 (1H, s); 7.98 (1H, s); 10.70 (1H, s).

40

【 0 3 4 3 】

(5S)-5-([4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-イル]スルホニル)-5-メチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 387 (MH+).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.72 (1 H, s); 8.54 (1 H, d); 8.01 (1 H, s); 7.86 (1 H, dd); 7.38 (1 H, d); 3.61 (2 H, bt); 3.50, 3.32 (1 H each, ABq, J=14.9 Hz); 2.96-2.7

50

6 (3 H, m); 1.92 (2 H, brd); 1.77-1.62 (2 H, m); 1.33 (3 H, s).

【 0 3 4 4 】

(5S)-5-[4-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 475 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.73 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.90 (1H, d, J=3.13 Hz); 7.48-7.30 (6H, m); 6.76 (1H, d, J=8.97 Hz); 5.10 (2H, s); 5.05-4.98 (1H, m); 3.51 (1H (from ABq), J=14.84 Hz); 3.40-3.30 (3H, m); 3.15-3.07 (2H, m); 2.07-1.95 (2H, m); 1.74-1.64 (2H, m); 1.33 (3H, s).

【 0 3 4 5 】

(5S)-5-[4-(6-クロロ-ピリジン-3-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 403 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.74 (1H, s); 8.17 (1H, d, J=3.10 Hz); 8.01 (1H, s); 7.56 (1H, dd, J=3.18, 8.80 Hz); 7.44 (1H, d, J=8.77 Hz); 4.67-4.59 (1H, m); 3.52, 3.35 (2H, ABq, J=15.22 Hz); 3.39-3.28 (2H, m); 3.17-3.08 (2H, m); 2.03-1.93 (2H, m); 1.77-1.67 (2H, m); 1.33 (3H, s).

【 0 3 4 6 】

(5S)-5-[4-(5-ヒドロキシ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 385 (MH+).

¹H NMR (メタノール-d₄): 7.73 (1H, d, J=3.01 Hz); 7.53 (1H, dd, J=3.11, 9.03 Hz); 7.04 (1H, d, J=9.04 Hz); 3.80-3.67 (1H, m); 3.58, 3.41 (2H, ABq, J=15.04 Hz); 3.53-3.42 (2H, m); 3.36-3.18 (2H, m); 2.17-2.02 (2H, m); 1.96-1.81 (2H, m); 1.48 (3H, s).

【 0 3 4 7 】

(5S)-5-[4-(4-クロロ-フェニルスルファニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 418 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.74 (1H, s); 8.00 (1H, s); 7.45-7.39 (4H, m); 2.97-2.89 (2 H, m); 2.00-1.91 (2H, m); 1.56-1.45 (2H, m); 1.31 (3H, s).

【 0 3 4 8 】

(5S)-5-[4-(4-クロロ-ベンゼンスルホニル)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 450 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.73 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.86 (2H, d, J=8.77 Hz); 7.77 (2H, d, J=8.75 Hz); 3.66-3.54 (2H, m); 3.50-3.41 (1H, m); 3.44, 3.32 (1H each, ABq, J=14.63 Hz); 2.82-2.73 (2H, m); 1.97-1.88 (2H, m); 1.57-1.42 (2H, m); 1.30 (3 H, s).

【 0 3 4 9 】

(5S)-5-[4-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 385 (MH+).

¹H NMR (メタノール-d₄): 7.20-7.11 (4H, m); 3.84-3.71 (2H, m); 3.60-3.48 (1H, m); 3.56, 3.39 (1H each, ABq, J=14.96 Hz); 2.97-2.84 (2H, m); 2.10-2.00 (2H, m); 1.69-1.53 (2H, m); 1.46 (3H, s).

【 0 3 5 0 】

N-{3-[1-((4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメタンスルホニル)-ピペリジン-4-イルオキシ]-フェニル}-アセトアミド

LC-MS (APCI) m/z 425 (MH+).

10

20

30

40

50

^1H NMR (DMSO- d_6): 10.74 (1H, s); 9.89 (1H, s); 8.01 (1H, s); 7.37-7.33 (1H, m); 7.21-7.14 (1H, m); 7.08-7.03 (1H, m); 6.65 (1H, dd, $J=1.89$, 8.04 Hz); 4.49-4.42 (1H, m); 3.51, 3.34 (1H each, ABq, $J=14.73$ Hz); 3.39-3.28 (2H, m); 3.18-3.08 (2H, m); 2.02 (3H, s); 2.00-1.92 (2H, m); 1.76-1.65 (2H, m); 1.33 (3H, s).

【 0 3 5 1 】

(5S)-5-[4-(4-クロロ-ベンゾイル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 415 (MH+).

^1H NMR (DMSO- d_6): 10.75 (1H, s); 8.04 (1H, s); 7.54 (2H, d, $J=8.38$ Hz); 7.45 (2H, d, $J=8.38$ Hz); 3.79-3.55 (2H, bs); 3.56, 3.35 (1H each, ABq, $J=14.84$ Hz); 3.51-3.31 (2H, bs); 3.27-3.06 (4H, bs); 1.33 (3H, s).

10

【 0 3 5 2 】

1-((4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメタンスルホニル)-ピペリジン-4-カルボン酸(4-フルオロ-フェニル)-アミド

LC-MS (APCI) m/z 413 (MH+).

^1H NMR (DMSO- d_6): 10.74 (1H, s); 9.97 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.65-7.58 (2H, m); 7.16-7.09 (2H, m); 3.62-3.52 (2H, m); 3.49, 3.33 (1H each, ABq, $J=14.94$ Hz); 2.87-2.77 (2H, m); 2.48-2.39 (1H, m); 1.91-1.84 (2H, m); 1.70-1.57 (2H, m); 1.33 (3H, s).

【 0 3 5 3 】

20

(5S)-5-[4-(5-プロモ-ピリジン-2-イルオキシ)-ピペリジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 447, 449 (MH+).

^1H NMR (DMSO- d_6): 10.73 (1H, s); 8.28 (1H, d, $J=2.64$ Hz); 8.01 (1H, s); 7.91 (1H, dd, $J=2.60$, 8.84 Hz); 6.83 (1H, d, $J=8.79$ Hz); 5.12-5.05 (1H, m); 3.52, 3.35 (1H each, ABq, $J=14.85$ Hz); 3.41-3.34 (2H, m); 3.17-3.08 (2H, m); 2.06-1.97 (2H, m); 1.78-1.67 (2H, m); 1.33 (3H, s).

【 0 3 5 4 】

(5S)-5-[4-(5-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

30

LC-MS (APCI) m/z 448 (MH+).

^1H NMR (DMSO- d_6): 10.75 (1H, s); 8.45 (1H, d, $J=2.51$ Hz); 8.02 (1H, s); 7.88 (1H, dd, $J=2.57$, 8.86 Hz); 7.70-7.62 (2H, m); 7.30-7.22 (2H, m); 6.98 (1H, d, $J=8.94$ Hz); 3.70-3.62 (4H, m); 3.55, 3.36 (1 H each, ABq, $J=14.73$ Hz); 3.26-3.19 (4 H, m); 1.32 (3H, s).

【 0 3 5 5 】

(5S)-5-[4-(5-(4-メトキシ-フェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 460 (MH+).

(5S)-5-[4-(5-(4-クロロ-フェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

40

LC-MS (APCI) m/z 464, 466 (MH+).

【 0 3 5 6 】

(5S)-5-[4-(5-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 514 (MH+).

(5S)-5-[4-(5-フラン-2-イル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-スルホニルメチル]-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 420 (MH+).

【 0 3 5 7 】

50

(5S)-5-メチル-5-(4-[5-(1H-ピロール-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピペラジン-1-スルホニルメチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 419 (MH+).

(5S)-5-(4-[3,3']-ピピリジニル-6-イル-ピペラジン-1-スルホニルメチル)-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 431 (MH+).

【 0 3 5 8 】

(4S)-4-(6-[4-(4-メチル-2,5-ジオキソ-イミダゾリジン-4-イルメタンスルホニル)-ピペラジン-1-イル]-ピリジン-3-イル)-ベンゾニトリル

LC-MS (APCI) m/z 455 (MH+).

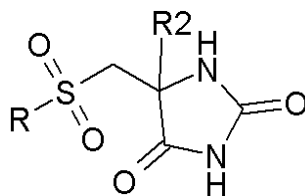
10

【実施例 1 4】

【 0 3 5 9 】

一般式

【化 4 3】



20

を有する化合物を実施例12に記載の方法に従って合成した。

【表 3 1】

R	R2	分析
		m/z 543 (MH+) ⁽¹⁾
		m/z 562 (MH+) ⁽¹⁾
		m/z 511 (MH+) ⁽¹⁾
		m/z 523 (MH+) ⁽¹⁾
		m/z 443 (MH+) ⁽¹⁾

30

40

⁽¹⁾: NMR に適用可能。実験の章参照。

【 0 3 6 0 】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-5-[(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

標題化合物を{2,5-ジオキソ-4-[(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イ

50

ル)メチル]イミダゾリジン-4-イル}メタンスルホニルクロリドおよび5-クロロ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジンから実施例12に記載したようにして製造した。

LC-MS (APCI) m/z 543 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.28 (6H, s); 1.63-1.74 (2H, m); 1.95-2.05 (2H, m); 2.77 (3H, s); 3.14 (4H, d); 3.53-3.73 (3H, m); 4.14 (1H, q); 5.04-5.11 (1H, m); 6.85 (1H, d); 7.80 (1H, dd); 7.94 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.83 (1H, s).

【0361】

出発材料は以下のようにして製造した。

3-[3-(ベンジルチオ)-2-オキソプロピル]-1,5,5-トリメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン
ベンジルメルカプタン(256 μl, 2.2mmol)をジメチルホルムアミド(5ml)中の炭酸セシウム(712mg, 2.2mmol)とともに室温で1時間攪拌した。WO99/06361のようにして製造した3-(3-プロモ-2-オキソプロピル)-1,5,5-トリメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(552mg, 1.99mmol)を加え、この混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を水で処理し、酢酸エチル(3x25ml)で抽出し、有機相を合し、ブラインで洗浄して乾燥させた。この生成物をシリカクロマトグラフィーにて50% 酢酸エチル/イソヘキサンで溶出して精製し、300mgの生成物を得た。

LC-MS (APCI) m/z 321 (MH+).

¹H NMR (CDCl₃): 1.45 (6H, s); 2.91 (3H, s); 3.16 (2H, s); 3.70 (2H, s); 4.53 (2H, s); 7.22-7.33 (5H, m).

【0362】

5-[(ベンジルチオ)メチル]-5-[(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

標題化合物を実施例12の5-メチル-5-[(フェニルメチル)チオ]メチル}イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成において記載したようにして製造した。

LC-MS (APCI) m/z 391 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.28 (6H, s); 2.64, 2.76 (2H, abq, J=14.2 Hz); 2.78 (3H, s); 3.54, 3.64 (2H, abq, J=14.2 Hz); 3.73 (2H, s); 7.20-7.32 (5H, m); 7.98 (1H, s); 10.83 (1H, s).

【0363】

{2,5-ジオキソ-4-[(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]イミダゾリジン-4-イル}メタンスルホニルクロリド

標題化合物を実施例12の[(4S)および(4R)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-4-イル]メタンスルホニルクロリドの合成において記載したようにして製造した。

¹H NMR (CD₃OD): 1.38 (6H, s); 2.89 (3H, s); 3.81, 3.92 (2H, abq, J=14.3 Hz); 4.61 (2H, s).

【0364】

下記の化合物は5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-[(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成において記載したようにして製造した。

【0365】

5-[(4-[(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}スルホニル)メチル]-5-[(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 562 (MH+).

¹H NMR (DMSO-d₆): 1.26 (6H, s); 2.76 (3H, s); 3.16-3.22 (4H, m); 3.48-3.76 (8H, m); 7.02 (1H, d); 7.81-7.76 (2H, m); 8.43 (1H, s); 10.83 (1H, s).

【0366】

5-[4-(4-フルオロ-フェニル-ピペラジン-1-スルホニルメチル)-5-[(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 511 (MH+).

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): 1.28 (6H, s); 2.77 (3H, s); 3.10-3.16 (4H, m); 3.21-3.26 (4H, m); 3.48-3.71 (4H, m); 6.95-7.09 (4H, m); 7.88 (1H, s); 10.84 (1H, bs).

【0367】

5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-5-{2-[(フェニルメチル)オキシ]エチル}イミダゾリジン-2,4-ジオン

標題化合物を5-クロロ-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリジンヒドロクロリドおよび(2,5-ジオキソ-4-{2-[(フェニルメチル)オキシ]エチル}イミダゾリジン-4-イル)メタンスルホニルクロリドから出発し、5-[(4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)メチル]-5-[(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオンの合成において記載したようにして製造した。

10

LC-MS (APCI) m/z 523 (MH+).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): 1.37-1.79 (3H, m); 1.83-2.08 (4H, m); 3.00-3.56 (7H, m, D_2O により一部不明瞭); 4.33-4.44 (2H, m); 5.01-5.12 (1H, m); 6.85 (1H, d); 7.21-7.36 (5H, m); 7.80 (1H, dd); 8.02 (1H, s); 8.19 (1H, d); 10.70 (1H, bs).

【0368】

6-({4-[(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル)スルホニル)-1,3-ジアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

LC-MS (APCI) m/z 443 (MH+).

【0369】

出発材料は以下のようにして製造した。

20

6-[(フェニルメチル)チオ]-1,3-ジアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

ベンジルメルカプタン(937mg, 7.5mmol)を70mlのTHFに溶解した。NaH(362mg 60%, 9.0mmol)を加え、このスラリーを数分間攪拌した。2-クロロシクロヘキサン(1.0g, 7.5mmol)を加え、この反応物を室温で一晩攪拌した。固体を濾去し、溶媒を回転蒸発により除去した。シアン化カリウム(4当量)、 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (8当量)および25mLのエタノールを加えた。反応物を密封バイアルにて80℃で一晩攪拌した。この懸濁液を濾過し、固体をDMSOおよび水から再結晶化させ、標題化合物を白色固体として得た。

LC-MS (APCI) m/z 291 (MH+).

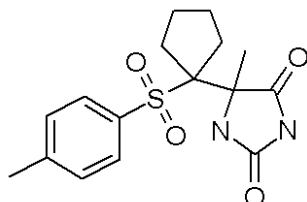
$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): 1.21-1.81 (8H, m); 2.79 (1H, dd); 3.67-3.76 (2H, m); 7.18-7.32 (5H, m); 8.43 (1H, s); 10.68 (1H, s).

30

【実施例15】

【0370】

【化44】



5-メチル-5-(1-(トルエン-4-スルホニル)-シクロペンチル)-イミダゾリジン-2,4-ジオン
1-(1-(トルエン-4-スルホニル)-シクロペンチル)-エタノン(0.10g, 0.38mmol)、シアン化カリウム(0.049g, 0.75mmol)、炭酸アンモニウム(0.18g, 1.9mmol)、水中50%エタノール(1.6ml)を密封試験管(2ml容)にて90℃で70時間攪拌した。この溶液を10%酢酸でpH6まで酸性化し、回転蒸発により元の量の半分まで濃縮したところで生成物を排出した。この溶液およびその固体内容物を酢酸エチルに取り、水相を分離し、酢酸エチルで2回洗浄した。合した有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、回転蒸発より濃縮し、0.74gの白色固体を得た。この粗生成物をメタノール(5ml)に溶解し、回転蒸発によりシリカ(1g)を用いて濃縮し、ショートシリカカラムにのせた。酢酸エチル/n-ヘプタン(1:2および2:1)で溶出し、0.060g(48%)の標題生成物を無色の針状結晶として得た。

40

50

LC-MS (APCI) m/z 337 (MH+).

^1H NMR (DMSO- d_6): 0.96-1.10 (1H, m); 1.32-1.44 (1H, m); 1.36 (3H, s); 1.47-1.58 (2H, m); 2.10-2.30 (4H, m); 2.40 (3H, s); 7.41 (2H, d, J= 8 Hz); 7.72 (2H, d, J= 8 Hz); 7.80 (1H, bs), 10.7 (1H, bs).

^{13}C NMR (DMSO- d_6): 21.0, 22.60, 22.64, 26.1, 26.3, 30.8, 31.5, 64.1, 78.9, 129.2, 130.3, 135.3, 144.2, 156.0, 176.2.

【 0 3 7 1 】

出発材料は以下のようにして製造した。

1-(トルエン-4-スルホニル)-プロパン-2-オン

p-トルエンスルフィン酸ナトリウム二水和物(4.2g, 18mmol)、クロロアセトン(1.0ml, 12mmol)、臭化n-テトラブチルアンモニウム(0.30g)および水-ベンゼン-アセトン 4:3:3(10ml)から、Crandall et al. J. Org. Chem. 1985, (8) 50, 1327-1329に従って製造した。後処理を行い、粗生成物に対してシリカゲルにて溶出剤として酢酸エチル/n-ヘプタン(1:3~1:2)を用いてクロマトグラフィーを行い、2.4g(95%)の標題生成物をオイルとして得、これを冷蔵庫で静置すると結晶化した。

10

LC-MS (APCI) m/z 213 (MH+).

^1H NMR (CDCl $_3$): 2.38 (3H, s); 2.42 (3H, s); 4.10 (2H, s); 7.35 (d2H, d, J= 8 Hz); 7.74 (d, 2 H, d, J= 8 Hz).

^{13}C NMR (CDCl $_3$): 21.7, 31.4, 67.7, 128.0, 129.8, 135.5, 145.3, 195.9.

【 0 3 7 2 】

20

1-(1-(トルエン-4-スルホニル)-シクロペンチル)-エタノン

1-(トルエン-4-スルホニル)-プロパン-2-オン(0.10g, 0.47mmol)、1,4-ジヨードブタン(0.068ml, 0.52mmol)、微粉炭酸カリウム(0.14g, 1.0mmol)および乾燥ジメチルスルホキシド(0.80ml)を50 (油浴温度)で22時間攪拌した。加熱を止め、22 で22時間攪拌を続けた。この粗生成物を酢酸エチルに取り、水(5x50ml)およびブライン(1x50ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、回転蒸発により濃縮した。この油性残渣に対してシリカゲルにて溶出剤として酢酸エチル/n-ヘプタン(1:4~1:3)を用いてクロマトグラフィーを行い、0.10g(80%)の標題生成物を無色のオイルとして得た。

LC-MS (APCI) m/z 267 (MH+).

^1H NMR (CDCl $_3$): 1.52 (2H, m); 1.77 (2H, m); 2.26 (2H, m); 2.37 (2H, m); 2.42 (3H, s); 2.48 (3H, s); 7.30 (2H, d, J= 8 Hz), 7.60 (2H, d, J= 8 Hz).

30

^{13}C NMR (CDCl $_3$): 21.7, 25.4, 28.0, 31.3, 83.9, 129.4, 129.5, 133.2, 145.0, 202.5.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 403/06	(2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 407/12	(2006.01)	C 0 7 D 407/12	
C 0 7 D 407/14	(2006.01)	C 0 7 D 407/14	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 アンデッシュ・エリクソン

スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

(72)発明者 マッティ・レピステ

スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

(72)発明者 ミハエル・ルンドクヴィスト

スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

(72)発明者 マグヌス・ムンク・アフ・ローゼンシェルト

スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

(72)発明者 パヴォル・ズラトイドスキー

スウェーデン、エス - 2 2 1 8 7 ルンド、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ルンド

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02 BB03 BB07 BB08 CC12 CC25
CC26 CC29 CC31 CC41 CC73 CC75 CC78 DD03 DD10 DD12
DD22 DD25 DD42 EE01
4C086 AA01 AA03 BC38 BC39 BC50 BC51 BC60 BC73 GA02 GA07
GA08 GA09 GA12 MA01 MA04 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28
MA31 MA35 MA37 MA43 MA52 MA56 MA57 MA59 MA60 MA63
MA66 NA14 ZA01 ZA33 ZA34 ZA36 ZA37 ZA45 ZA51 ZA59
ZA60 ZA61 ZA67 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB13
ZB15 ZB26 ZC35