

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-501091
(P2005-501091A)

(43) 公表日 平成17年1月13日(2005.1.13)

(51) Int.Cl.⁷**C07D 401/12**
A61K 31/506
A61P 19/02
A61P 29/00
A61P 35/04

F 1

C07D 401/12
A61K 31/506
A61P 19/02
A61P 29/00
A61P 35/04

テーマコード(参考)

4 C063
4 C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 83 頁) 最終頁に続く

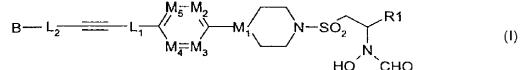
(21) 出願番号	特願2003-519060 (P2003-519060)	(71) 出願人	391008951 アストラゼネカ・アクチエボラード A S T R A Z E N E C A A K T I E B O L A G スウェーデン国エスエー-151 85セ ーデルティエ
(86) (22) 出願日	平成14年8月8日 (2002.8.8)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 保
(85) 翻訳文提出日	平成16年2月9日 (2004.2.9)	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(86) 國際出願番号	PCT/SE2002/001436	(74) 代理人	100064610 弁理士 中嶋 正二
(87) 國際公開番号	W02003/014111	(74) 代理人	100072730 弁理士 小島 一晃
(87) 國際公開日	平成15年2月20日 (2003.2.20)		
(31) 優先権主張番号	0119474.5		
(32) 優先日	平成13年8月9日 (2001.8.9)		
(33) 優先権主張国	英国(GB)		

最終頁に続く

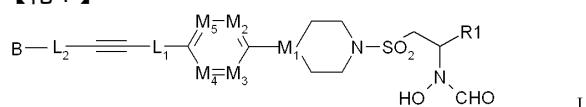
(54) 【発明の名称】アリールピペラジンとアリールピペリジン、およびメタロプロテイナーゼ阻害剤としてのそれらの使用

(57) 【要約】

メタロプロテイナーゼ阻害剤、特にMMP13の阻害剤として有用な、式I:



【化1】



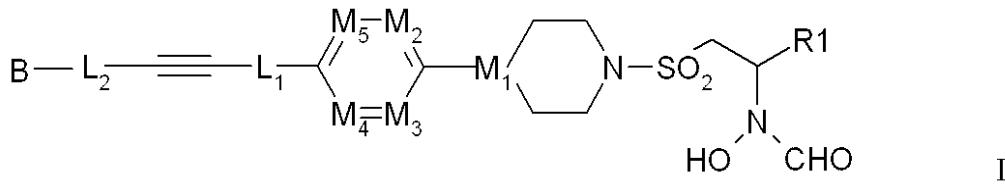
の化合物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

[式中、

B は、H、C₁~₆ アルキル、C₁~₂ までのシクロアルキル、C₁~₂ までのアリール、およびC₁~₂ までのヘテロアリールから選択され；

B は、OH、NO₂、CF₃、CN、ハロゲン、SC₁~₄ アルキル、SOC₁~₄ アルキル、SO₂C₁~₄ アルキル、C₁~₄ アルキル、C₁~₄ アルコキシから独立に選択される、3 個までの基によって、所望により置換されており；

L₁ と L₂ は、それぞれ直接結合およびC₁~₆ アルキルから独立に選択され；

M₁、M₂、M₃、M₄、およびM₅ は、それぞれN およびC から独立に選択され；

R₁ は、-X-Y であり；

X は、C₁~₆ アルキルであり；

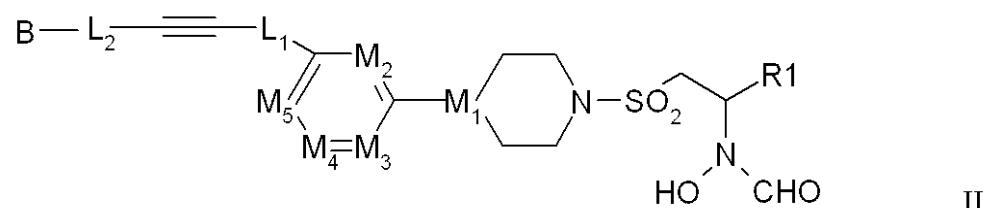
Y は、C₁~₁₀ までのシクロアルキル、C₁~₁₀ までのアリール、およびC₁~₁₀ までのヘテロアリールから選択され；

Y は、OH、NO₂、CF₃、CN、ハロゲン、SC₁~₄ アルキル、SOC₁~₄ アルキル、SO₂C₁~₄ アルキル、C₁~₄ アルキル、C₁~₄ アルコキシから独立に選択される、3 個までの基によって、所望により置換されている]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 で加水分解され得るエステル。

【請求項 2】

式 II :

【化 2】



30

[式中、

B は、H、C₁~₆ アルキル、C₁~₂ までのシクロアルキル、C₁~₂ までのアリール、およびC₁~₂ までのヘテロアリールから選択され；

B は、OH、NO₂、CF₃、CN、ハロゲン、SC₁~₄ アルキル、SOC₁~₄ アルキル、SO₂C₁~₄ アルキル、C₁~₄ アルキル、C₁~₄ アルコキシから独立に選択される、3 個までの基によって、所望により置換されており；

L₁ と L₂ は、それぞれ、直接結合およびC₁~₆ アルキルから独立に選択され；

M₁、M₂、M₃、M₄、およびM₅ は、それぞれ、N およびC から独立に選択され；

R₁ は、-X-Y であり；

X は、C₁~₆ アルキルであり；

Y は、C₁~₁₀ までのシクロアルキル、C₁~₁₀ までのアリール、およびC₁~₁₀ までのヘテロアリールから選択され；

Y は、OH、NO₂、CF₃、CN、ハロゲン、SC₁~₄ アルキル、SOC₁~₄ アルキル、SO₂C₁~₄ アルキル、C₁~₄ アルキル、C₁~₄ アルコキシから独立に選択

40

50

される、3個までの基によって、所望により置換されている]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で加水分解され得るエステル。

【請求項3】

Bは、H、C₁-₆アルキル、C₆アリール、およびC₆までのヘテロアリールから選択される、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もしくはin vivoで加水分解され得るエステル。

【請求項4】

Bは、H、C₂-₄アルキル、C₆アリール、およびC₆までのヘテロアリールから選択される、請求項3に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエステル。

10

【請求項5】

BがC₆までのヘテロアリールである、請求項4に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエステル。

【請求項6】

Bが置換されていないか、またはBが、CF₃、CN、ハロゲン、C₁-₄アルキルから選択される、少なくとも1個の基によって置換されている、請求項1または2または3に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエステル。

【請求項7】

L₁およびL₂の少なくとも一方が直接結合である、請求項1または2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で加水分解され得るエステル。

20

【請求項8】

L₁およびL₂が、それぞれ直接結合である、請求項7に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエステル。

【請求項9】

M₁がN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もしくはin vivoで加水分解され得るエステル。

【請求項10】

M₂、M₃、M₄、M₅の少なくとも1つがCであり、かつM₂、M₃、M₄、M₅の少なくとも1つがN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もしくはin vivoで加水分解され得るエステル。

30

【請求項11】

M₄およびM₅がそれぞれCであり、かつM₂およびM₃の少なくとも一方がNである、請求項10に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエステル。

【請求項12】

M₂がCまたはNであり、かつM₃がNである、請求項11に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエステル。

【請求項13】

XがC₂-₅アルキルである、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もしくはin vivoで加水分解され得るエステル。

40

【請求項14】

XがC₂-₃アルキルである、請求項13に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエステル。

【請求項15】

YがC₆アリールまたはC₆ヘテロアリールである、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もしくはin vivoで加水分解され得るエステル。

【請求項16】

Yが、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、またはピラジニルである、請求項15に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエス

50

テル。

【請求項 17】

Yが置換されていないか、またはYが少なくとも1個のハロゲンによって置換されている、請求項1または2または15に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエステル。

【請求項 18】

式Iの化合物が本明細書中で例示される通りである、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もしくはin vivoで加水分解され得るエステル。

【請求項 19】

請求項18に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエステルであって、該化合物が、
10

ヒドロキシ-{1-[({4-[5-(ピリジン-2-イルエチニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}スルホニル)メチル]-4-ピリミジン-2-イルブチル}ホルムアミド；

ヒドロキシ[4-ピリミジン-2-イル-1-({[4-(5-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチニル}ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル]スルホニル}メチル)ブチル]ホルムアミド；

ヒドロキシ{({3S})-3-フェニル-1-[({4-[4-(フェニルエチニル)フェニル]ピペラジン-1-イル}スルホニル)メチル]ブチル}ホルムアミド；

ヒドロキシ[({3S})-3-フェニル-1-({[4-(4-エチニルフェニル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}メチル)ブチル]ホルムアミド；
20

ヒドロキシ{4-ピリミジン-2-イル-1-[{({4-[5-(チエン-2-イルエチニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}スルホニル)メチル]ブチル}ホルムアミド；

1-{{[({4-[5-[(4-フルオロフェニル)エチニル]ピリジン-2-イル}ピペラジン-1-イル]スルホニル}メチル]-4-ピリミジン-2-イルブチル(ヒドロキシ)ホルムアミド；

ヒドロキシ{({1S})-1-[{({4-[5-(ピリジン-2-イルエチニル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}スルホニル)メチル]-4-ピリミジン-2-イルブチル}ホルムアミド；
30

ヒドロキシ{1-[{({4-[5-(ピリジン-2-イルエチニル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}スルホニル)メチル]-4-ピリミジン-2-イルブチル}ホルムアミド；および

ヒドロキシ{({1S})-1-[{({4-[5-(ピリジン-2-イルエチニル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}スルホニル)メチル]-4-ピリミジン-2-イルブチル}ホルムアミド；

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはin vivoで加水分解され得るエステル。

【請求項 20】

請求項1に記載の式Iの化合物、または請求項2に記載の式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で加水分解され得るエステルと、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。
40

【請求項 21】

ヒトまたは動物の身体の治療的処置方法において使用するための、請求項1に記載の式Iの化合物、または請求項2に記載の式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で加水分解され得るエステル。

【請求項 22】

治療薬として使用するための、請求項1に記載の式Iの化合物、または請求項2に記載の式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で加水分解され得るエステル。
50

【請求項 2 3】

メタロプロテイナーゼ介在疾患もしくは状態を処置する方法であって、温血動物に、請求項1に記載の式Iの化合物、または請求項2に記載の式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* で加水分解され得るエステルを、治療上効果的な量で投与することを含む方法。

【請求項 2 4】

MMP13が介在する疾患もしくは状態を処置することを含む、請求項23に記載のメタロプロテイナーゼ介在疾患もしくは状態を処置する方法。

【請求項 2 5】

1個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、請求項1に記載の式Iの化合物、または請求項2に記載の式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* で加水分解され得る前駆体の使用。 10

【請求項 2 6】

関節炎の処置に使用するための医薬の製造における、請求項1に記載の式Iの化合物、または請求項2に記載の式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* で加水分解され得る前駆体の使用。

【発明の詳細な説明】**【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、特にこれらを含む医薬組成物と、それらの使用に関する。特に、本発明の化合物は、コラゲナーゼ3として知られているマトリックスメタロプロテイナーゼ13(MMP13)の阻害剤である。 20

【0002】

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、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP); TNFコンバターゼ(ADAM10、TACE)のような、セクレターゼおよびシエダーゼを含むレブロリシン、アダマライシン、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ターゼファミリー、およびアンジオテンシンコンバターゼファミリーを含む。 30

【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、腫瘍壞死因子(TNF)のような生物学的に重要な細胞のメディエーターの加工・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 を参照のこと)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。 40

【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を伴う疾患; 骨の再吸収性疾患(骨粗鬆症、ページェット病); 異常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

10

20

30

40

50

瘍、皮膚の潰瘍、手術後の状態(結腸の吻合など)、皮膚の創傷治癒；中枢および末梢神経系の髓鞘を破壊する疾患(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；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(例えば、MMP12といったMMPの役割は、Anderson & 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)。

【0005】

MMPのファミリーは、少なくとも12個の酵素からなり、基質特異性とドメイン構造に基づいて、4個のサブ・グループに分類されている [Alexander & Werb (1991), Hay, E.D. ed. "Cell Biology of the Extracellular Matrix", New York, Plenum Press, 255-302; Murphy & Reynolds (1993) in Royce, P.M. & Steinman, B. eds. "Connective Tissue and its Heritable Disorders", New York, Wiley-Liss Inc., 287-316; Birkedal-Hansen (1995) Curr. Opin. Cell Biol. 7:728-735]。サブ・グループは、コラゲナーゼ(例えばMMP1、MMP8、MMP13)、ストロメライシン(例えばMMP3、MMP10、MMP11)、ゼラチナーゼ(例えばMMP2、MMP9)、および膜型MMP(例えばMMP14、MMP15、MMP16、MMP17)である。酵素活性は、通常メタロプロテイナーゼ組織阻害剤(TIMP)によって制御されている。

10

20

30

【0006】

正常な生理学的成長と修復の一部として、および疾患過程の一部としての両方での、結合組織の再構築におけるこれらの中心的な役割のために、広い範囲の変性疾患および炎症性疾患、例えば関節炎、アテローム性硬化症、および癌において、治療的介在のための標的として、これらのタンパク質に本質的関心が持たれていた(Whittaker et al (1999) Chem. Rev. 99:2735-2776)。

【0007】

MMP阻害化合物の幾つかは既知であり、そして薬学的使用のために開発されているものもある(例えばBeckett & Whittaker (1998) Exp. Opin. Ther. Patents, 8(3):259-282によるレビューを参照のこと)。化合物の異なるクラスは、様々なMMPの阻害において、異なる程度の能力と選択性を有し得る。Whittaker M.らは、広範囲の既知のMMP阻害化合物をレビューしている(1999, Chem. Rev. 99:2735-2776)。かれらは、効果的なMMP阻害剤は、亜鉛結合基もしくはZBG(活性部位の亜鉛(II)イオンにキレート化し得る官能基)、酵素のバックボーンと水素結合相互作用をする少なくとも1個の官能基、および酵素のサブサイトと効果的なvan der Waals相互作用をする1個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、ヒドロキサム酸(-C(O)NHOH)、リバース・ヒドロキサメート-N(OH)CHO)、チオール、カルボキシレート、リン酸を含む。

【0008】

我々は、メタロプロテイナーゼの阻害剤であり、かつMMP13を阻害する点で特に興味深い新しいクラスの化合物を見出した。本発明の化合物は、有益な有効性および/または薬物動態学的性質を有する。特に、これらは、MMP13に選択性を示す。

40

【0009】

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ニングされた [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、胸部織維腺腫、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株(T47-D、MCF-7、ZR75-1)では発見されなかったことから、MMP13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

50

-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、MMP 13 が形質転換した上皮細胞によって分泌され、特に浸潤性胸部癌病変や、皮膚の発癌における悪性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関与し得ることを示唆する。

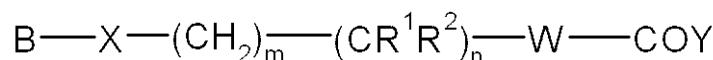
【0010】

近年発表されたデータは、MMP 13 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ける、MMP 13 の基質特異性と優先性に矛盾することなく [P. G. Mitchell et al., (1996) J. Clin. Invest. 97(3):761-768; V. Knauper et al., (1996) The Biochemical Journal 271:1544-1550]、MMP 13 は、一次骨形成と骨格再構築に際して [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]; さらには人工股関節の無菌的緩みに際して [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。MMP 13 はまた、慢性的に炎症を起こしているヒトの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、成人の慢性歯周炎に、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。

【0011】

米国特許第 6100266 号、および WO-99/38843 は、マトリックスメタロプロテイナーゼに関する状態を処置する もしくは予防するための、一般式：

【化1】



の化合物を開示している。特に開示されているのは、化合物：N-[1S-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-スルホニルメチル]-2-メチルプロピル]-N-ヒドロキシホルムアミドである。

WO-00/12478 は、ヒドロキサム酸亜鉛結合基を有する化合物、およびリバース・ヒドロキサメートを有する化合物を含む、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤であるアリールピペラジンを開示している。

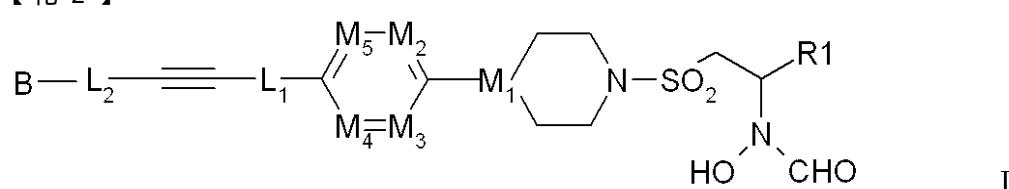
【0012】

我々は、現在、強力なMMP 13 阻害剤であって、かつ望ましい活性プロファイルを有する化合物を見出している。

【0013】

本発明の第1の態様において、我々は、式I：

【化2】



[式中、

B は、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₂ までのシクロアルキル、C₁₋₂ までのアリール、および C₁₋₂ までのヘテロアリールから選択され；

10

20

30

40

50

Bは、O H、N O₂、C F₃、C N、ハロゲン、S C₁ - 4 アルキル、S O C₁ - 4 アルキル、S O₂ C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシから独立に選択される、3個までの基によって、所望により置換されており；

L₁とL₂は、それぞれ直接結合およびC₁ - 6 アルキルから独立に選択され；

M₁、M₂、M₃、M₄、およびM₅は、それぞれNおよびCから独立に選択され；

R₁は、-X-Yであり；

Xは、C₁ - 6 アルキルであり；

Yは、C₁ - 0までのシクロアルキル、C₁ - 0までのアリール、およびC₁ - 0までのヘテロアリールから選択され；

Yは、O H、N O₂、C F₃、C N、ハロゲン、S C₁ - 4 アルキル、S O C₁ - 4 アルキル、S O₂ C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシから独立に選択される、3個までの基によって、所望により置換されており；

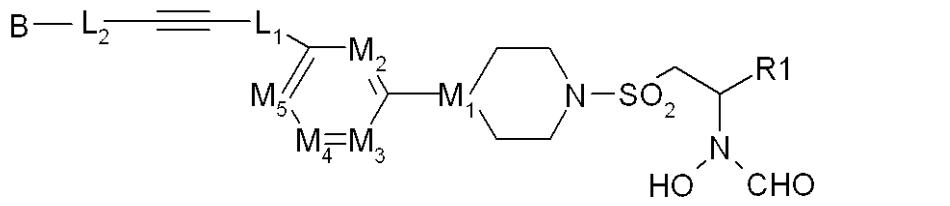
上記の何れのアルキルも、直鎖であっても分枝であってもよく；

上記の何れのヘテロアリールも、N、O、Sから独立に選択される1個以上のヘテロ原子を含む芳香環である]の化合物を提供する。

【0014】

本発明のさらなる態様において、我々は、式 II：

【化3】



[式中、B、L₁、L₂、M₁、M₂、M₃、M₄、M₅、R₁、X、およびYは、上記の式Iで定義した通りである]の化合物を提供する。

【0015】

望ましい式IまたはIIの化合物は、下記：

Bが、H、C₁ - 6 アルキル、C₆ アリール、およびC₆までのヘテロアリールから選択される；

好ましくはBが、H、C₂ - 4 アルキル、C₆ アリール、およびC₆までのヘテロアリールである；

最も好ましくは、Bが、C₆までのヘテロアリールである；

Bが、置換されていないか、またはC F₃、C N、ハロゲン(好ましくはフルオロまたはクロロ)、C₁ - 4 アルキルから選択される、少なくとも1個の基によって置換されている；

L₁およびL₂の少なくとも一方が、直接結合である；

好ましくはL₁およびL₂が、それぞれ直接結合である；

M₁がNである；

M₂、M₃、M₄、M₅の少なくとも1つがCであり、かつM₂、M₃、M₄、M₅の少なくとも1つがNである；

好ましくは、M₄とM₅がそれぞれCであり、かつM₂およびM₃の少なくとも一方がNである；

最も好ましくは、M₄とM₅が、それぞれCであり、M₂がCまたはNであり、M₃がNである；

XがC₂ - 5 アルキルである；

好ましくはXがC₂ - 3 アルキルである；

YがC₆ アリールまたはC₆ ヘテロアリールである；

好ましくはYがフェニル、ピリジル、ピリミジニル、またはピラジニルである；

10

20

40

50

最も好ましくはYがピリミジニルである；

Yが置換されていないか、または少なくとも1個のハロゲン(好ましくはフルオロまたはクロロ)によって置換されている；
の何れか1つ以上が適合する。

【0016】

例えば、本発明の望ましい化合物は、Bが、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、またはチエニルである化合物を含む。

【0017】

別の望ましい化合物は、L₁が直接結合であり、L₂が直接結合であり、M₁がNであり、M₂がCまたはNであり、M₃がNであり、M₄がCであり、そしてM₅がCである化合物を含む。 10

【0018】

別の望ましい化合物は、R₁が、3-もしくは4-クロロフェニルエチル、3-もしくは4-クロロフェニルプロピル、2-もしくは3-ピリジルエチル、2-もしくは3-ピリジルプロピル、2-もしくは4-ピリミジニルエチル(所望によりフルオロもしくはクロロによって1置換されている)、2-もしくは4-ピリミジニルプロピル(所望によりフルオロもしくはクロロによって1置換されている)、2-(2-ピリミジニル)エチル(所望によりフルオロもしくはクロロによって1置換されている)、2-(2-ピリミジニル)プロピル(所望によりフルオロもしくはクロロによって1置換されている)である化合物を含む。特に望ましい化合物は、R₁が、2-ピリミジニルプロピル、2-ピリミジニルエチル、または5-フルオロ-2-ピリミジニルエチルである化合物を含む。 20

【0019】

Bおよび/またはR₁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を表す。

【0020】

式IまたはIIの化合物に光学活性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な形態と、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。 30

【0021】

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。式IまたはIIの化合物における1個もしく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、ラセミ体を含むそれらの混合物に及ぶと理解されるべきである。

【0022】

式IまたはII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。

【0023】

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MMP₁₃の阻害剤である。式IまたはIIの化合物における上記の適応は、それぞれ本発明の独立かつ特定の具体的態様を表す。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MMP₁の阻害活性に関しても、上記の適応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MMP₁阻害活性について100-1000倍の選択性を示す。 40

【0024】

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 50

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。

【0025】

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。

【0026】

式IまたはIIの化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、もしくは *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的処置(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化される。10

【0027】

従って、別の態様において、本発明は、式IまたはIIの化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、もしくは *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。

【0028】

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、標準的な方法で、例えば経口、局所、非経腸、口内、鼻、膣、または直腸への投与によって、または吸入によって投与し得る。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、微粉砕した粉末、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製剤化され得る。20

【0029】

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学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)投与してもよい。

【0030】

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、服用され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、および処置すべき特定の疾患もしくは状態に依存する。30

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。

【0031】

従って、さらなる態様において、本発明は、ヒトもしくは動物の身体の治療的処置方法に使用するための、式Iまたは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* で加水分解され得るエステルを提供する。特に、我々は、MMP13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している。40

【0032】

さらなる態様において、本発明は、メタロプロテイナーゼ介在疾患もしくは状態を処置する方法であって、治療上効果的な量の式Iまたは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* で加水分解され得るエステルを、温血動物に投与することを含む方法を提供する。メタロプロテイナーゼ介在疾患もしくは状態は、関節炎(例えば骨関節炎)、アテローム性硬化症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)を含む。

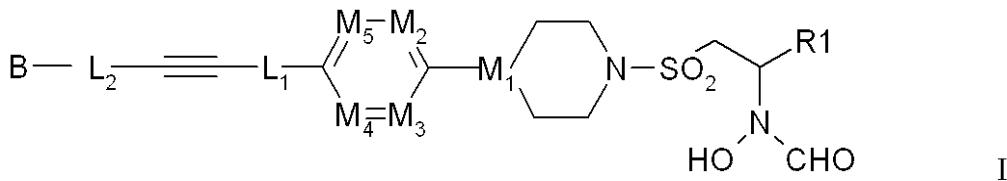
【0033】

別の態様において、本発明は、式Iまたは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* で加水分解されうるエステルの製造方法であって、下記に概略される方法を提供する。50

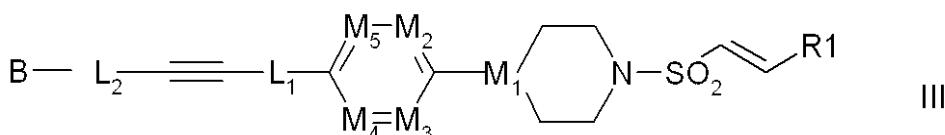
【0034】

式Iの化合物は、式IIIの化合物から、ヒドロキシルアミンと反応させ、次にホルミル化することによって製造され得る。

【化4】



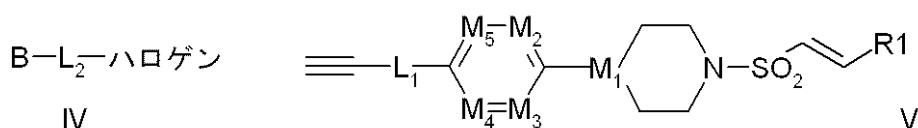
10



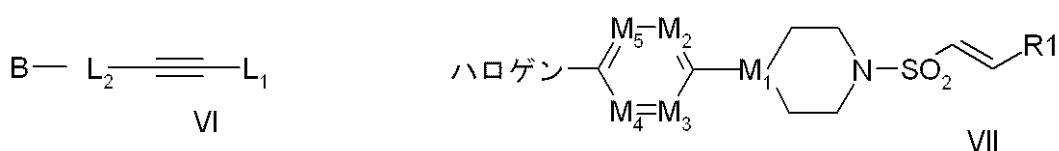
【0035】

式IIIの化合物は、式IVの化合物と式Vの化合物から、または式VIの化合物と式VIIの化合物から製造され得る。式Vの化合物は、式VIIの化合物から製造され得る。

【化5】



20

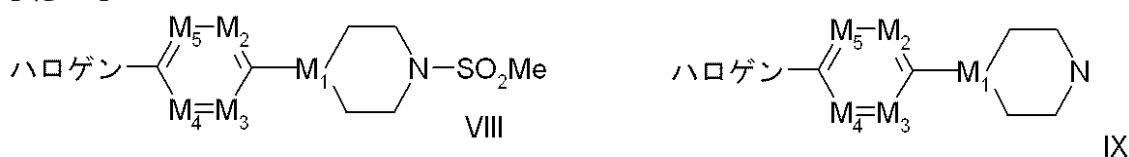


30

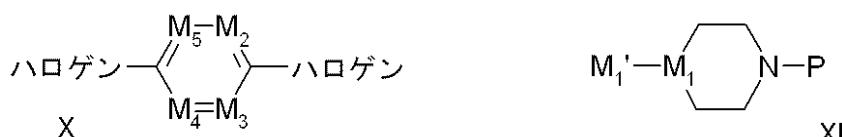
【0036】

式VIIの化合物は、式VIIIの化合物から、適切なアルデヒド(R₁CHO)、または適切なエステル(R₁COOR)と反応させることによって製造され得る。式VIIIの化合物は、便宜的には、式IXの化合物から製造され得る。式IXの化合物は、便宜的には、式Xの化合物と式XI[式中、Pは水素または適切な保護基であり、M₁'は水素または適切な反応基である]の化合物から製造され得る。

【化6】



40



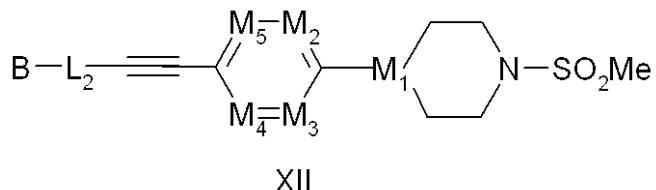
【0037】

式IIIの化合物はまた、式XIの化合物から、適切なアルデヒド(R₁CHO)、または

50

適切なエステル(R_1COOR)と反応させることによって製造され得る。式 XII の化合物は、便宜的には、式 XIII の化合物と式 XIV の化合物から製造され得る。

【化7】



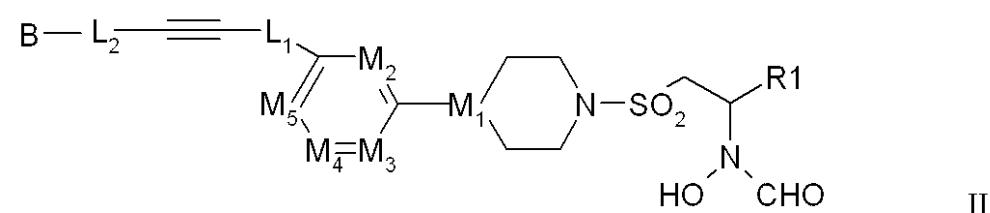
10



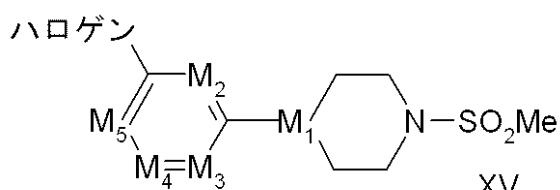
【0038】

式 II の化合物は、式 XV の化合物から、上記の式 I の化合物で記載された方法と同様に製造され得る。

【化8】



20



30

【0039】

関連の出発物質の多くは、市販されているか、または文献に記載されているもしくは当業者に既知の何れかの慣用の方法によって、または本明細書中の実施例で記載されている方法によって合成され得る。

本発明の化合物は、例えば、下記のアッセイにより評価され得る。

【0040】

単離した酵素のアッセイ例えは MMP 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

40

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)]。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、1 mM 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、20 mM CaCl₂、0.02 mM 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-メトキシクマリン-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

50

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：

【数1】

$$\% \text{阻害} = \frac{F_{\text{阻害剤添加}} - F_{\text{バックグランド}}}{F_{\text{阻害剤非添加}} - F_{\text{バックグランド}}} \quad F : \text{蛍光}$$

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。 10

【0041】

例えは TNF コンバ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 2 mM CaCl₂ を含む 50 mM 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. Glu. Ala. Val. Arg. 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)、Cys^{1,3}(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。 20 30 40

【0042】

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、例えは E. C. Arner et al., (1998) Osteoarthritis and Cartilage 6:214-228; (1999) Journal of Biological Chemistry, 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。

【0043】

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T N F コンバ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 T N F 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、T H P - 1 細胞において、E L I S A 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 T N F 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、シェッドタンパク質を検出するための適切な抗体を用いてテストし得る。

【 0 0 4 4 】

細胞性侵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. A Ibini et al., (1987) *Cancer Research* 47:3239-3245 に記載されたように決定され得る。

【 0 0 4 5 】

全血液の T N F 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 T N F 生成を阻害することができるかは、T N F の放出を刺激するために、L P S 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(R P M I 1 6 4 0 + 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 20 μ l (3 組)と、D M S O または適当な賦形剤中で、加湿(5 % C O₂ / 95 % 空気)インキュベーター中で、30 分間 37 °C でインキュベートした後、20 μ l の L P S (E. coli 0111:B4; 最終濃度 10 μ g / ml)を加える(160 μ l)。各アッセイは、溶媒のみ(6 ウエル / プレート)と、または標準として既知の T N F 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 °C 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(2 0 0 0 rpm、10 分間；4 °C)、血漿を採取し(50 - 100 μ l)、96 ウエルプレート中で -70 °C で保存し、次に T N F の濃度を E L I S A によって分析する。

【 0 0 4 6 】

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。

【 0 0 4 7 】

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ーを評価するために、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H P L C 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(例えはラット、マーモセット)は、化合物の可溶性の製剤(20 % w/v D M S O、60 % w/v P E G 4 0 0 など)で、静脈でまたは経口で投与され、その後の時点(例えは 5、15、30、60、120、240、480、720、1220 分)で、血液の試料を適切な容器から 10 U ヘパリン採る。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 °C 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。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。

【 0 0 4 8 】

in vivo での評価

10

20

30

40

50

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 U ウエ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 ウエルプレートに移し、次に E L I S A によって TNF の濃度を分析するために、-20 で凍らせた。

【0049】

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2】

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

【0050】

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、酸に可溶な天然型タイプ II コラーゲンが、フロイント不完全アジュバントで投与したときに、ラットにおいて多発性関節炎を引き起こす。同条件下で、マウスと靈長類で関節炎を誘発するために使い得る。

【0051】

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。

【実施例】

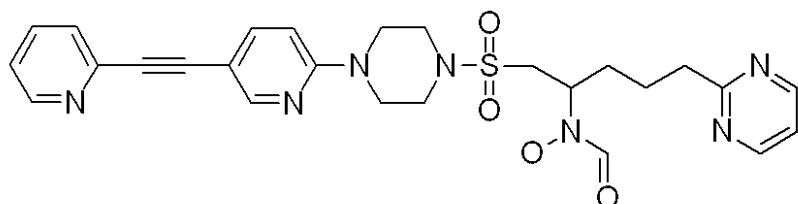
【0052】

本発明は、下記の実施例によって例示されるが、これらに限定されない。

実施例 1

ヒドロキシ - {1 - [(4 - [5 - (ピリジン - 2 - イルエチニル)ピリジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル}スルホニル)メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル} ホルムアミド

【化9】



10

20

30

40

50

蟻酸(1.5 ml, 3.9 mmol)に、0で、酢酸無水物(375 μ L, 3.9 mmol)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。反応物を再度0に冷却し、THF(8 ml)中の2-[4-(ヒドロキシアミノ)-5-({4-[5-(ピリジン-2-イルエチニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}スルホニル)ペンチル]ピリミジン(403 mg, 0.79 mmol)の溶液を、次に加えた。反応物を室温にし、1時間攪拌した。次に揮発性成分を真空で除去し、残渣をトルエン(2 × 5 ml)で共沸した。次に残渣をMeOH(10 ml)に溶解し、40で1時間加熱した。次に溶液を室温まで冷却し、真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, EtOAc中 10% MeOH)によって精製し、表題化合物を淡黄色の泡沢として得た(231 mg, 0.43 mmol, 54%).

^1H NMR (DMSO-D₆, 373K) : 9.41 (br s, 1 H), 8.65 (d, 2H), 8.56 (d, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 8.11 (br s, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.28 (dd, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 3.72 (m, 4 H), 3.45 (dd, 1 H), 3.32 (m, 4 H), 3.17 (dd, 1 H), 2.92 (m, 3 H), 1.77 (m, 4 H).

MS (ESI): 536.45 (MH^+).

【0053】

出発物質を下記のように製造した。

DMA(200 ml)中の2-クロロ-5-ヨード-ピリジン(CAS number 69045-79-0, 10.52 g, 43.9 mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(11.5 ml, 65.9 mmol)の溶液に、攪拌しながら、ピペラジン(15.14 g, 0.176 mol)を加えた。次に、混合物を120で20時間加熱した。次に、固体の沈殿物をろ過して除き、ろ液を真空で蒸発させた。残渣をEtOAc(100 ml)と水(100 ml)の層間に分配し、層を分離させた。次に、水層をEtOAc(2 × 100 ml)で抽出した。次に、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、真空で濃縮し、1-(5-ヨードピリジン-2-イル)ピペラジンを、黄色の固体として得た(10.42 g, 3.6 mmol, 82%).

^1H NMR (CDCl₃) : 8.30 (d, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 3.46, (t, 4 H), 2.97 (t, 4 H).

MS (ESI): 290.29 (MH^+).

【0054】

0で、CH₂Cl₂(150 ml)中の1-(5-ヨードピリジン-2-イル)ピペラジン(CAS number 219635-89-9, 10.42 g, 3.6 mmol)の溶液に、攪拌しながら、BOC-O-BOC(7.87 g, 2.6 mmol)の溶液を加えた。反応物を室温まで温め、18時間攪拌した。揮発性成分を真空で除去し、残渣をEtOAc(200 ml)に溶解した。溶液を水(100 ml)で洗浄し、水層をEtOAc(2 × 100 ml)で抽出した。次に、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、真空で濃縮し、tert-ブチル 4-(5-ヨードピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸エステルを、黄色の固体として得た(14 g, 3.6 mmol, 99%).

^1H NMR (CDCl₃) : 8.31 (d, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.46 (d, 1 H), 3.50 (s, 8H), 1.48 (s, 9 H).

MS (ESI): 390.37 (MH^+).

【0055】

室温で、DMA(75 ml)中のtert-ブチル 4-(5-ヨードピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸エステル(4.087 g, 10.5 mmol)の溶液に、攪拌しながら、2-エチニルピリジン(CAS number 1945-84-2, 1.17 ml, 1.15 mmol)と、トリエチルアミン(4.4 ml, 31.5 mmol)と、CuI(800 mg, 4.2 mmol)と、Pd(PPh₃)₄(1.21 g, 1.05 mmol)を加えた。30分間攪拌した後、DMAを真空で除去し、残渣をEtOAc(100 ml)で希釈した。次に、暗色の溶液を、水(100 ml)で洗浄した。層を分離し、水層をEtOAc(3 × 50 ml)で抽出した。次に、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、真空で濃縮した。次に、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中 50% EtOAc)によって精製し、tert-ブチル 4-[5-(ピリジン-2-イルエチニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸

30

40

50

エステルを、褐色の油状物として得た(3.8 g, 10.5 mmol, 99%)。

¹H NMR (CDCl₃) : 8.62 (m, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 7.68 (m, 2 H), 7.49 (d, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 3.61 (m, 8 H), 1.51 (s, 9 H).
MS (ESI): 364.94 (MH⁺).

【0056】

0 で、CH₂Cl₂(35 ml)中のtert-ブチル 4-[5-(ピリジン-2-イルエチニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸エステル(3.8 g, 10.4 mmol)の溶液に、攪拌しながら、トリフルオロ酢酸(17.2 ml)を加えた。反応物を室温にし、30分間攪拌した。揮発性成分を真空で除去し、残渣をトルエン(2×10 ml)で共沸した。次に、残渣をCH₂Cl₂に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(2 M, 2×20 ml)で洗浄した。層を分離し、水相をCH₂Cl₂(3×10 ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(50 ml)に溶解し、0 に冷却し、トリエチルアミン(1.5 ml, 16.7 mmol)で、そして塩化メタンスルホニル(1.1 ml, 13.5 mmol)で、連続して処理した。反応物を室温にし、1時間攪拌した。次に、反応物を水(50 ml)でクエンチした。層を分離し、水相をCH₂Cl₂(3×20 ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, EtOAc 中 10% MeOH)によって精製し、1-(メチルスルホニル)-4-[5-(ピリジン-2-イルエチニル)ピリジン-2-イル]ピペラジンを、褐色の固体として得た(3.5 g, 10.2 mmol, 98%)。

¹H NMR (CDCl₃) : 8.60 (d, 1 H), 8.46 (d, 1 H), 7.69, (m, 2 H), 7.52 (d, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 3.79 (m, 4 H), 3.35 (m, 4 H), 2.83 (s, 3 H).
MS (ESI): 342.83 (MH⁺).

【0057】

-20 で、THF(10 ml)中の1-(メチルスルホニル)-4-[5-(ピリジン-2-イルエチニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン(456 mg, 1.33 mmol)の溶液に、攪拌しながら、THF中のLiHMDSの溶液(3.0 ml, 1.0 M 溶液, 3.0 mmol)を滴下した。得られた懸濁液を-20 で30分間攪拌した後、ジエチル クロロホスフェート(212 μL, 1.46 mmol)で処理した。次に、溶液を-20 で15分間維持した後、THF(3 ml)中の4-ピリミジン-2-イルブタナール(220 mg, 1.46 mmol, CAS number 260441-10-9)の溶液で処理した。溶液を-20 でさらに20分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(10 ml)でクエンチした。層を分離し、水相を酢酸エチル(3×10 ml)で抽出した。次に、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空で濃縮し、2-[(4E/Z)-5-(4-[5-(ピリジン-2-イルエチニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル)スルホニル]ペンタ-4-エニル]ピリミジンを得た。この物質を、粗製のまま次の段階に用いた。

MS (ESI): 474.97 (MH⁺).

【0058】

室温で、THF(15 ml)中の2-[(4E/Z)-5-(4-[5-(ピリジン-2-イルエチニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル)スルホニル]ペンタ-4-エニル]ピリミジン(前期の段階の粗製のもの)に、攪拌しながら、ヒドロキシルアミンの溶液(3 ml, 50%水溶液)を加えた。反応物を3時間室温で攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(5 ml)でクエンチした。層を分離し、水相を酢酸エチル(3×10 ml)で抽出した。次に、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル中 10% MeOH)によって精製し、2-[(4-(ヒドロキシアミノ)-5-(4-[5-(ピリジン-2-イルエチニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル)スルホニル]ペンチル]ピリミジン(403 mg, 0.79 mmol)を得た。

MS (ESI): 508.22 (MH⁺).

【0059】

10

20

30

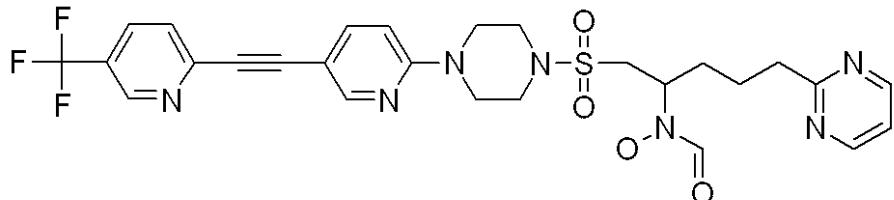
40

50

実施例 2

ヒドロキシ[4 - ピリミジン - 2 - イル - 1 - ({ [4 - (5 - {[5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]エチニル} ピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル]スルホニル} メチル)ブチル]ホルムアミド

【化 1 0】



10

0 度、蟻酸(0.36 ml, 9.5 mmol)に、酢酸無水物(90 μL, 0.95 mmol)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。反応物を0度に再度冷却し、0度で、THF(3 ml)中の2-(4-(ヒドロキシアミノ)-5-{[4-(5-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチニル}ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}ペンチル)ピリミジン(403 mg, 0.79 mmol)と蟻酸(0.36 ml, 9.5 mmol)の溶液に加えた。反応物を室温にし、1時間攪拌した。次に揮発性成分を真空で除去し、残渣をトルエン(2 × 5 ml)で共沸した。次に、残渣をMeOH(10 ml)に溶解し、40度で1時間加熱した。次に溶液を室温まで冷却し、真空で除去した。次に、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, EtOAc 中 10% MeOH)によって精製し、表題化合物を淡黄色の泡として得た(66 mg, 0.11 mmol, 58%)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 373K) : 9.38 (br s, 1 H), 8.90 (d, 1 H), 8.67 (d, 2 H), 8.42 (d, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 8.14 (br s, 1 H), 7.73 (m, 2 H), 7.27 (t, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 3.71 (m, 4 H), 3.42 (dd, 1 H), 3.30 (m, 4 H), 3.16 (dd, 1 H), 2.88 (m, 3 H), 1.76 (m, 3 H), 1.66 (m, 1 H).

MS (ESI): 604.39 (M⁺).

【0060】

出発物質を、下記のように製造した。

25度、DMA(20 ml)中のtert-ブチル 4-(5-ヨードピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸エステル(1.0 g, 2.57 mmol, 実施例1の通りに製造した)と、トリメチルシリルアセチレン(0.73 ml, 5.14 mmol)と、トリエチルアミン(1.11 ml, 7.71 mmol)と、ヨウ化銅(I)(196 mg, 1.03 mmol)の溶液に、攪拌しながら、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(149 mg, 5 mol%)を加えた。反応物を10分間攪拌した。揮発性成分を真空で除去した。次に、残渣を酢酸エチル(250 ml)に溶解し、水(100 ml)で洗浄した。次に、層を分離し、水相を酢酸エチル(250 ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空で濃縮した。次に残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, ヘキサン中 10% EtOAc)によって精製し、tert-ブチル 4-{5-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン-2-イル}ピペラジン-1-カルボン酸エステルを、淡褐色の固体として得た(652 mg, 1.81 mmol, 70%)。

¹H NMR (CDCl₃) : 8.28 (d, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 3.57 (m, 8 H), 1.49 (s, 9 H), 0.25 (s, 9H).

MS (ESI): 360.51 (M⁺).

【0061】

25度、THF(8 ml)中のtert-ブチル 4-{5-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン-2-イル}ピペラジン-1-カルボン酸エステル(637 mg, 1.77 mmol)の溶液に、攪拌しながら、フッ化テトラブチルアンモニウム(1.77 ml, THF 中 1.0 M)を加えた。反応物を1時間攪拌した。次に水(5 ml)を加え、生成物を酢酸エチル(2 × 5 ml)で抽出した。次に、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空で濃縮し、tert-ブチル 4-(5-エチニルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボ

20

30

40

50

ン酸エステルを、橙色の固体として得た(509mg, 1.77mmol, 100%)。

¹H NMR (CDCl₃) : 8.30 (d, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 3.56 (m, 8H), 3.07 (s, 1 H), 1.49 (s, 9H).

【0062】

DMA(20ml)中の、tert-ブチル 4-(5-エチニルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸エステル(509mg, 1.77mmol)と、2-ブロモ-5-トリフルオロメチルピリジン(400mg, 1.77mmol)と、トリエチルアミン(0.74ml, 5.31mmol)と、ヨウ化銅(I)(135mg, 0.71mmol)の溶液に、攪拌しながら、25度で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(102mg, 5mol%)を加えた。次に、反応物を1時間攪拌した。揮発性成分を真空で除去し、残渣をトルエン(2×10ml)で共沸した。次に、残渣をCH₂Cl₂(10ml)に溶解し、水(10ml)で洗浄した。次に層を分離し、水相をCH₂Cl₂(2×100ml)で抽出した。次に、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空で濃縮した。次に、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中25%EtOAc)によって精製し、tert-ブチル 4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチニル]ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸エステルを、黄色の固体として得た(729mg, 1.68mmol, 95%)。

¹H NMR (CDCl₃) : 8.83 (d, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 7.88, (dd, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 3.60 (m, 4 H), 3.53 (m, 4 H), 1.50 (s, 9H).

MS (ESI): 433.49 (MH⁺).

10

20

30

40

50

【0063】

CH₂Cl₂(8ml)中のtert-ブチル 4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチニル]ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸エステル(724mg, 1.67mmol)の溶液に、攪拌しながら、0度で、トリフルオロ酢酸(4ml)を加えた。反応物を室温にし、30分間攪拌した。揮発性成分を真空で除去した。残渣をCH₂Cl₂(20ml)に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(2M, 2×20ml)で洗浄した。次に、層を分離し、水相をCH₂Cl₂(3×10ml)で抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(50ml)に溶解し、0度に冷却し、トリエチルアミン(0.25ml, 1.75mmol)で、そして塩化メタンスルホニル(0.14ml, 1.35mmol)で、連続して処理した。反応物を室温にし、1時間攪拌した。次に、反応物を水(50ml)でクエンチした。次に、層を分離し、水相をCH₂Cl₂(3×20ml)で抽出した。次に、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空で濃縮し、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]エチニル]ピリジン-2-イル)ピペラジンを、橙色の固体として得た(445mg, 1.08mmol, 65%)。

¹H NMR (CDCl₃) : 8.85 (d, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 7.90, (dd, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 3.79 (m, 4 H), 3.35 (t, 4 H), 2.80 (s, 3 H).

MS (ESI): 411.12 (MH⁺).

【0064】

THF(10ml)中の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]エチニル]ピリジン-2-イル)ピペラジン(437mg, 1.06mmol)の懸濁液に、攪拌しながら、-20度で、THF中のLiHMDSの溶液(2.34ml, 1.0M溶液, 2.34mmol)を滴下した。得られた懸濁液を-20度で30分間攪拌した後、ジエチルクロロホスフェート(0.17ml, 1.17mmol)で処理した。溶液を-20度で15分間保った後、THF(3ml)中の4-ピリミジン-2-イルブタナール(159mg, 1.06mmol, CAS number 260441-10-9)の溶液で処理した。溶液を-20度さらに20分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(10ml)でクエンチした。層を分離し、水相を酢酸エチル(3×10ml)で抽出した。次に、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空で濃縮し、2-((4E/Z)-5-[4-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチニル]ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ス

ルホニル}ペンタ - 4 - エニル)ピリミジンを得た。これを粗製のまま次の段階に用いた。

MS (ESI): 543.19 (MH^+).

【0065】

T H F (5 ml)中の 2 - ((4 E / Z) - 5 - {[4 - (5 - {[5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]エチニル}ピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル]スルホニル}ペンタ - 4 - エニル)ピリミジン (235 mg, 0.43 mmol)の溶液に、攪拌しながら、室温で、ヒドロキシルアミンの溶液 (0.5 ml, 50% 水溶液)を加えた。反応物を3時間室温で攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 ml)でクエンチした。層を分離し、水相を酢酸エチル (3 × 10 ml)で抽出した。次に、合わせた有機抽出物を乾燥し ($MgSO_4$)、ろ過し、真空で濃縮した。次に、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル中 10% MeOH)によって精製し、2 - (4 - (ヒドロキシアミノ) - 5 - {[4 - (5 - {[5 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル]エチニル}ピリジン - 2 - イル)ピペラジン - 1 - イル]スルホニル}ペンチル)ピリミジン (126 mg, 51 mmol)を得た。

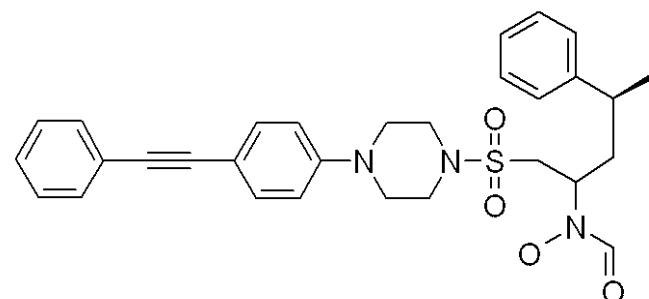
MS (ESI): 576.35 (MH^+).

【0066】

実施例 3

ヒドロキシ{(3S)-3-フェニル-1-[(4-[4-(フェニルエチニル)フェニル]ピペラジン-1-イル]スルホニル)メチル]ブチル}ホルムアミド

【化11】



MS (ESI): 318, 320 (MH^+ Br 同位体パターン).

【0068】

ピペラジン(7.2 ml)中の、1-(メチルスルホニル)-4-(4-ブロモフェニル)ピペラジン(5.77 g, 18.1 mmol)と、フェニルアセチレン(3.97 ml, 36.1 mmol)と、ヨウ化銅(I)(3.8 mg, 0.2 mmol)と、トリフェニルホスフィン(9.5 mg, 0.36 mmol)の懸濁液に、攪拌しながら、20で、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(I)(3.8 mg, 5.4 μ mol)を加えた。反応物を105に加温し、不活性雰囲気下で14時間攪拌した。揮発性成分を真空で除去し、固体の残渣をCH₂Cl₂(200 ml)に溶解し、水性の塩酸(2 M)でpH 2となるまで洗浄した。次に層を分離し、有機抽出物を乾燥し(飽和塩水とMgSO₄)、ろ過し、真空で乾固するまで蒸発させた。残渣をCH₂Cl₂でトリチュレートし、1-(メチルスルホニル)-4-[4-(フェニルエチニル)フェニル]ピペラジンを、薄片状の固体として得た(1.99 g, 5.86 mmol, 32%).

¹H NMR (CDCl₃): 7.5 (dd, 2 H), 7.45 (d, 2 H), 7.33, (m, 3 H), 6.86 (d, 2 H), 3.38 (d, 8 H), 2.82 (s, 3 H).

MS (ESI): 341 (MH^+).

【0069】

THF(10 ml)中の1-(メチルスルホニル)-4-[4-(フェニルエチニル)フェニル]ピペラジン(5.11 mg, 1.5 mmol)の懸濁液に、攪拌しながら、-40で、THF中のLiHMDSの溶液(3.3 ml, 1.0 M溶液, 3.3 mmol)を滴下した。得られた懸濁液を-40で10分間攪拌した後、クロロトリメチルシラン(18.9 μ L, 1.5 mmol)で処理した。溶液を-40で10分間保った後、THF(6 ml)中の(3S)-3-フェニルブタナール(2.67 mg, 1.8 mmol, CAS-number 53531-19-4)の溶液で処理した。溶液を1時間に渡って-15まで温めた後、ヒドロキシルアミンの溶液(3 ml, 50%水溶液)でクエンチした。反応物を室温で3時間攪拌した。反応物を酢酸エチル(30 ml)と水(30 ml)の層間に分配した。次に、合わせた有機抽出物を乾燥し(飽和塩水とMgSO₄)、ろ過し、真空で濃縮した。次に残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ, 35-55%酢酸エチル(イソヘキサン中))によって精製し、1-{[(4S)-2-(ヒドロキシアミノ)-4-フェニルペンチル]スルホニル}-4-[4-(フェニルエチニル)フェニル]ピペラジン(3.51 mg, 0.697 mmol)を得た。

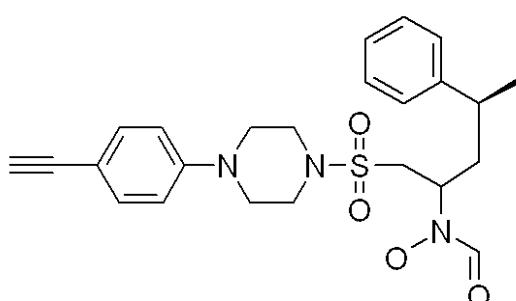
¹H NMR (CDCl₃): ジアステレオマー: 7.48 (m, 4 H), 7.25 (m, 8 H + CHCl₃), 6.87 (q, 2 H), 3.35 (t, 4 H), 3.23 (m, 5.5 H), 2.92 (m, 1 H), 2.76 (m, 0.5 H), 2.02 (m, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 1.33 (d, 3 H).

MS (ESI): 504 (MH^+).

【0070】

実施例4
ヒドロキシ[(3S)-3-フェニル-1-{[(4-エチニルフェニル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}メチル]ブチル]ホルムアミド

【化12】



蟻酸(3.75 ml, 9.8 mmol)に、0で、酢酸無水物(750 μ L, 7.8 mmol)を加え、混合物を0で10分間攪拌した。これを0に冷却したCH₂Cl₂(5 ml)中の1-{[(4S)-2-(ヒドロキシアミノ)-4-フェニルペンチル]スルホニル}-4-[4-(トリ

10

20

30

40

50

メチルシリルエチニル)フェニル]ピペラジン(720mg, 94重量%, 1.35mmol)の溶液に加えた。反応物を素早く室温にし、20分間攪拌した。揮発性成分を真空で除去し、残渣をトルエン(3×5ml)で共沸した。次に残渣をMeOH(10ml)に溶解し、40℃で2時間加熱した。次に、溶液を室温まで冷却し、真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 40-85% EtOAc(イソヘキサン中))によって精製し、真空で蒸発させた。固体をエーテル/CH₂Cl₂に溶解し、不溶性不純物をろ過によって除去し、表題化合物を桃色の泡沢として得た(90mg, 0.171mmol, 15%)。

¹H NMR (CDCl₃) : 4個の回転ジアステレオマーの混合物。

MS (ESI) : 456 (M⁺).

【0071】

出発物質は、下記のように製造した。

ピペリジン(60ml)中の1-(メチルスルホニル)-4-(4-ブロモフェニル)ピペラジン(4.79g, 15mmol, 実施例3で製造)と、トリメチルシリルアセチレン(4.15ml, 30mmol)と、ヨウ化銅(I)(31mg, 0.17mmol)と、トリフェニルホスフィン(80mg, 0.3mmol)の懸濁液に、攪拌しながら、20℃で、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(31mg, 45μmol)を加えた。反応物を105℃に加温し、不活性雰囲気下で8時間攪拌した。冷却後、懸濁液をろ過し、トルエンで洗浄した。固体をCH₂Cl₂に溶解し、水で洗浄し、シリカでろ過し、CH₂Cl₂で洗浄した。ろ液を濃縮し、得られた懸濁液をろ過し、CH₂Cl₂/イソヘキサンでよく洗浄し、1-(メチルスルホニル)-4-[4-(トリメチルシリルエチニル)フェニル]ピペラジンを、白色の粉末として得た(3.05g, 9.06mmol, 60%)。

¹H NMR (CDCl₃) : 7.3 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 3.33 (t, 4H), 3.22 (t, 4H), 2.9 (s, 3H), 0.2 (s, 9H).

MS (ESI) : 337 (M⁺).

【0072】

THF(13ml)中の1-(メチルスルホニル)-4-[4-(トリメチルシリルエチニル)フェニル]ピペラジン(673mg, 2mmol)の懸濁液に、攪拌しながら、-40℃で、LiHMDSのTHF溶液(4.5ml, 1.0M溶液, 4.5mmol)を滴下した。得られた懸濁液を-40℃で10分間攪拌した後、クロロトリメチルシラン(254μL, 2mmol)で処理した。次に溶液を-40℃で10分間維持した後、THF(8ml)中の(3S)-3-フェニルブタナール(385mg, 2.6mmol, CAS number 53531-19-4)の溶液で処理した。溶液を-15℃まで1時間に渡って温めた後、ヒドロキシルアミン溶液(1.23ml, 50%水溶液, 20mmol)でクエンチした。反応物を室温で3時間攪拌した。反応物を酢酸エチル(30ml)と水(30ml)の層間に分配した。次に、合わせた有機抽出物を乾燥し(飽和塩水とMgSO₄)、ろ過し、真空で濃縮した。次に残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ, 30-40% 酢酸エチル(イソヘキサン中))によって精製し、1-{[(4S)-2-(ヒドロキシアミノ)-4-フェニルペンチル]スルホニル}-4-[4-(トリメチルシリルエチニル)フェニル]ピペラジン(720mg, 1.44mmol, 68%(94重量%))を得た。

¹H NMR (CDCl₃) : ジアステレオマー : 7.39 (d, 2H), 7.27 (m, 5H + CHCl₃), 6.82 (q, 2H), 3.37 (b, 4.5H), 3.25 (b, 3H), 3.18 (b, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.75 (m, 0.5H), 2.02 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 0.26 (s, 9H).

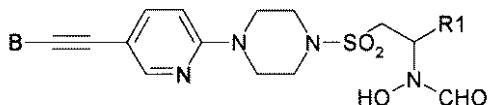
MS (ESI) : 500 (M⁺).

【0073】

実施例5

下記の化合物もまた製造した。

【表1】



B	R1	M+H	製造時用いた実施例の方法
H	2-ピリミジニル-CH ₂ CH ₂ CH ₂	531.6	2
2-ピリジル	2-ピリミジニル-CH ₂ CH ₂ CH ₂	536.4	1
t er t -ブチル	2-ピリミジニル-CH ₂ CH ₂ CH ₂	515.5	1
n-プロピル	2-ピリミジニル-CH ₂ CH ₂ CH ₂	501.5	1
2-ピリジル	5-F-2-ピリミジニル-CH ₂ CH ₂ CH ₂	539.8	1
5-(CF ₃)-2-ピリジル	2-ピリミジニル-CH ₂ CH ₂ CH ₂	604.4	2
2-ピリジル	2-ピリミジニル-CH ₂ CH ₂	522.1	1
3-ピリジル	2-ピリミジニル-CH ₂ CH ₂ CH ₂	536.3	1
4-ピリジル	2-ピリミジニル-CH ₂ CH ₂ CH ₂	536.3	1
2-ピリミジニル	2-ピリミジニル-CH ₂ CH ₂ CH ₂	537.5	7
2-ピリジル	5-Cl-2-ピリミジニル-CH ₂ CH ₂	556.21	1

10

20

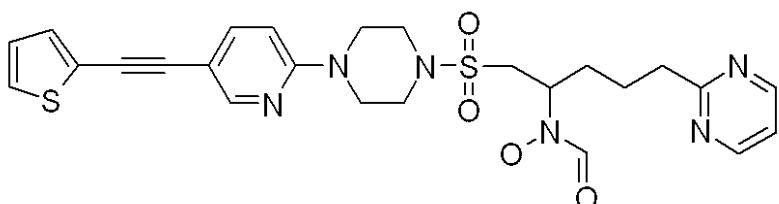
30

40

【0074】

実施例6

ヒドロキシ { 4 - ピリミジン - 2 - イル - 1 - [({ 4 - [5 - (チエン - 2 - イルエチニル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル) メチル] ブチル } ホルムアミド
【化13】



蟻酸 (0.3 ml, 8 mmol) に、0℃で、酢酸無水物 (75 μL, 0.8 mmol) を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。次に反応物を再度0℃に冷却し、THF (8 ml) 中の2-[4-(ヒドロキシアミノ)-5-({ 4 - [5 - (チエン - 2 - イルエチニル) ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル } スルホニル) ペンチル] ピリミジン (8.4 mg, 0.16 mmol) の溶液を加えた。反応物を室温にし、1時間攪拌した。揮発性成分を真空中で除去し、残渣をトルエン (2 × 5 ml) で共沸した。残渣を MeOH (10 ml) に溶解し、40℃で1時間加熱した。溶液を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, EtOAc 中 10% MeOH) によって精製し、表題化合物を灰白色の泡として得た (8.7 mg, 0.16 mmol, 54%)。

¹H NMR (DMSO-D6, 373K) : 9.38 (br s, 1 H), 8.68 (d, 2H), 8.30 (d, 1 H), 8.12 (br s, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 7.09 (t, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 3.68 (m, 4 H), 3.41 (dd, 1 H), 3.23 (m, 4 H), 3.12 (dd, 1 H), 2.85 (m, 3 H), 1.70 (m, 4 H).

MS (ESI): 541.46 (MH⁺).

【0075】

出発物質を下記のように製造した。

DMA (200 ml) 中の 2 - クロロ - 5 - ヨード - ピリジン (CAS number 69045-79-0, 10 g) 50

.52 g, 43.9 mmol)と、ジイソプロピルエチルアミン(11.5 ml, 65.9 mmol)の溶液に、攪拌しながら、ピペラジン(15.14 g, 0.176 mol)を加えた。混合物を120で20時間加熱した。固体沈殿物をろ過して除き、ろ液を真空中で蒸発させた。残渣をEtOAc(100 ml)と水(100 ml)の層間に分配し、層を分離した。水層をEtOAc(2×100 ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空中で濃縮し、1-(5-ヨードピリジン-2-イル)ピペラジンを、黄色の固体として得た(10.42 g, 36 mmol, 82%).

¹H NMR (CDCl₃) : 8.30 (d, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 3.46, (t, 4 H), 2.97 (t, 4 H).

MS (ESI): 290.29 (MH⁺).

10

【0076】

CH₂Cl₂(75 ml)中の1-(5-ヨードピリジン-2-イル)ピペラジン(CAS number 219635-89-9, 5.083 g, 17.6 mmol)と、トリエチルアミン(4.91 ml, 35.2 mmol)の溶液に、攪拌しながら、0で、塩化メタンスルホニル(2.04 ml, 26.4 mmol)を滴下し、得られた懸濁液を30分間室温で攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂(200 ml)に希釈し、水(2×200 ml)で2回洗浄した。有機相を飽和塩水(1×200 ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空中で濃縮し、暗黄色の固体を得た。これをエーテルでトリチュレートし、ろ過し、乾燥し、1-(5-ヨードピリジン-2-イル)-4-(メチルスルホニル)ピペラジンを、黄色の固体として得た(5.378 g, 83%).

¹H NMR (CDCl₃) : 8.33 (d, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 6.48 (d, 1 H), 3.63, (t, 4 H), 3.30 (t, 4 H), 2.80 (s, 3 H).

MS (ESI): 367.99 (MH⁺).

20

【0077】

THF(150 ml)中の1-(5-ヨードピリジン-2-イル)-4-(メチルスルホニル)ピペラジン(7.760 g, 21.1 mmol)の懸濁液に、攪拌しながら、-20で、LiHMDSのTHF溶液(46.4 ml, 1.0 M 溶液, 46.4 mmol)を滴下した。得られた懸濁液を-20で30分間攪拌した後、ジエチルクロロホスフェート(3.35 ml, 23.2 mmol)で処理した。次に溶液を-20で15分間維持した後、THF(20 ml)中の4-ピリミジン-2-イルブタナール(3.48 g, 23.2 mmol, CAS number 260441-10-9)の溶液で処理した。溶液を-20でさらに20分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(100 ml)でクエンチした。層を分離し、水相を酢酸エチル(3×500 ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空中で濃縮した。これをbond-elutクロマトグラフィーによって精製し、25% EtOAc/ヘキサン~50% EtOAc/ヘキサン~100% EtOAcで溶出し、2-((4E/Z)-5-{[4-(5-ヨードピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}ペンタ-4-エニル)ピリミジンを得た。

MS (ESI): 500.20 (MH⁺).

30

【0078】

DMA(35 ml)中の2-((4E/Z)-5-{[4-(5-ヨードピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}ペンタ-4-エニル)ピリミジン(1.906 g, 3.82 mmol)の溶液に、攪拌しながら、室温で、トリメチルシリルアセチレン(CAS number 1066-54-2, 1.08 ml, 7.64 mmol)と、トリエチルアミン(1.60 ml, 11.5 mmol)と、CuI(291 mg, 1.53 mmol)と、Pd(PPh₃)₄(442 mg, 0.38 mmol)を加えた。30分間攪拌した後、DMAを真空中で除去し、残渣をEtOAc(100 ml)で希釈した。次に暗色の溶液を水(100 ml)で洗浄した。層を分離し、水相をEtOAc(3×50 ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空中で濃縮した。次に残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAc~100% EtOAc)によって精製し、2-{(4E/Z)-5-[(4-{5-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン-2-イル}ピペラジン-1-イル]スルホニル]ペンタ-4-エニル}ピリミジンを、黄色の泡沢として得た(1.609 g, 3.43 mmol, 90%)。この

40

50

物質を、半粗製のまま次の段階で用いた。

【0079】

T H F (50 ml)中の2-[{(4E/Z)-5-[(4-[5-[(トリメチルシリル)エチニル]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル)スルホニル]ペンタ-4-エニル}ピリミジン(1.605 g, 3.42 mmol)の溶液に、攪拌しながら、T B A F (3.42 ml, 1 M 溶液, 3.42 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。次に反応混合物を水(200 ml)とE t O A c (200 ml)の層間に分配した。層を分離し、水相をE t O A cで2回抽出した(2×100 ml)。合わせた有機物を塩水(200 ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をbond-elutクロマトグラフィーによって精製し、25% E t O A c /ヘキサン~50% E t O A c /ヘキサン~100% E t O A cで溶出し、2-[(4E/Z)-5-[(4-[5-エチニルピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル)スルホニル]ペンタ-4-エニル]ピリミジンを、淡橙色の固体として得た(1.065 g, 2.68 mmol, 78%)。 10

MS (ESI): 398.10.

【0080】

D M A (20 ml)中の、2-[(4E/Z)-5-[(4-[5-エチニルピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル)スルホニル]ペンタ-4-エニル]ピリミジン(487 mg, 1.23 mmol)の溶液に、攪拌しながら、室温で、2-ヨードチオフェン(CAS number 516-12-1, 0.17 ml, 1.48 mmol)と、トリエチルアミン(0.52 ml, 3.69 mmol)と、C u I (9.4 mg, 0.49 mmol)と、P d (P P h₃)₄(142 mg, 0.13 mmol)を加えた。1時間攪拌した後、D M Aを真空で除去し、残渣をE t O A c (100 ml)で希釈した。暗色の溶液を水(100 ml)で洗浄した。層を分離し、水相をE t O A c (3×50 ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空で濃縮した。次に、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中50% E t O A c ~ E t O A c)によって精製し、2-[(4E/Z)-5-[(4-[5-(チエン-2-イルエチニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル)スルホニル]ペンタ-4-エニル]ピリミジンを、淡褐色の油状物として得た(371 mg, 0.69 mmol, 56%)。この物質を、次の段階で、半粗製のまま用いた。 20

【0081】

T H F (4 ml)中の2-[(4E/Z)-5-[(4-[5-(チエン-2-イルエチニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル)スルホニル]ペンタ-4-エニル]ピリミジン(371 mg, 0.69 mmol)の溶液に、攪拌しながら、ヒドロキシルアミン(0.4 ml, 50% 水溶液)を加え、室温で24時間攪拌した。反応物を酢酸エチル(30 ml)と水(30 ml)の層間に分配した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をbond-elutクロマトグラフィー(シリカゲル、E t O A c ~ 10% MeOH/E t O A c)によって精製し、2-[(4-ヒドロキシアミノ)-5-[(4-[5-(チエン-2-イルエチニル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル)スルホニル]ペンチル]ピリミジン(84 mg, 0.16 mmol, 23%)を得た。2-[(4E/Z)-5-[(4-[5-エチニルピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル)スルホニル]ペンタ-4-エニル]ピリミジンのT B A F 脱保護からおそらく形成された幾らかの異性体化した出発物質もまた回収した(220 mg, 0.46 mmol, 66%)。 30

¹H NMR (CDCl₃): 8.66 (m, 2 H), 8.32 (d, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 7.17 (dd, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 6.63 (m, 1 H), 5.80 (br s, 1 H), 3.74 (m, 4 H), 3.46 (m, 2 H), 3.41 (m, 4 H), 3.19 (m, 1 H), 3.04 (m, 1 H), 2.81 (m, 1 H), 2.00 (m, 2 H), 1.69 (m, 2 H). 40

MS (ESI): 513.41 (M⁺).

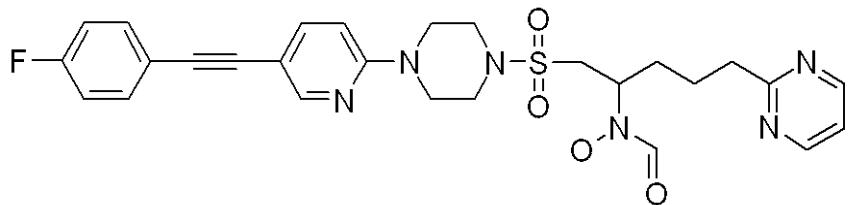
【0082】

実施例7

1-[(4-[5-[(4-フルオロフェニル)エチニル]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル)スルホニル]メチル]-4-ピリミジン-2-イルブチル(ヒドロキシ)ホルム 50

アミド

【化14】



蟻酸(1.85ml, 49.0mmol)に、0で、酢酸無水物(0.46ml, 4.9mmol)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。次に反応物を再度0に冷却し、THF(10ml)中の2-[5-[(4-{5-[(4-フルオロフェニル)エチニル]ピリジン-2-イル}ピペラジン-1-イル)スルホニル]-4-(ヒドロキシアミノ)ペンチル]ピリミジン(515mg, 0.98mmol)の溶液を加えた。反応物を室温にし、1時間攪拌した。揮発性成分を真空で除去し、残渣をトルエン(2×5ml)で共沸した。残渣をMeOH(10ml)に溶解し、40で1時間加熱した。溶液を室温まで冷却し、真空で濃縮した。室温まで冷却する際沈殿した白色の固体をろ過して取り、乾燥した(258mg, 0.47mmol, 48%).

¹H NMR(DMSO-D6, 373K): 9.40(br s, 1H), 8.67(d, 2H), 8.31(d, 1H), 8.12(br s, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.55(m, 2H), 7.24(t, 1H), 7.19(t, 2H), 6.87(d, 1H), 4.34(br s, 1H), 3.67(t, 4H), 3.45(dd, 1H), 3.29(t, 4H), 3.13(dd, 1H), 2.89(t, 2H), 1.72(m, 4H).

MS(ESI): 553.54(MH⁺).

【0083】

出発物質を下記のように製造した。

DMA(25ml)中の((4E/Z)-5-{{[4-(5-ヨードピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}ペンタ-4-エニル}ピリミジン(988mg, 1.98mmol, 実施例6で製造)の溶液に、攪拌しながら、室温で4-エチニルフルオロベンゼン(CAS number 766-98-3, 476mg, 3.96mmol)と、トリエチルアミン(0.83ml, 5.94mmol)と、CuI(151mg, 0.8mmol)と、Pd(PPh₃)₄(229mg, 0.2mmol)を加えた。60分間攪拌した後、DMAを真空で除去し、残渣をEtOAc(100ml)で希釈した。暗色の溶液を水(100ml)で洗浄した。層を分離し、水相をEtOAc(3×50ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空で濃縮した。残渣をbond-elutクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中50% EtOAc~100% EtOAc)によって精製し、2-{{(4E/Z)-5-[(4-{5-[(4-フルオロフェニル)エチニル]ピリジン-2-イル}ピペラジン-1-イル)スルホニル]ペンタ-4-エニル}ピリミジンを、淡褐色の固体として得た(765g, 1.56mmol, 79%)。これを、次の段階で、半粗製のまま用いた。

【0084】

THF(10ml)中の2-{{(4EZ)-5-[(4-{5-[(4-フルオロフェニル)エチニル]ピリジン-2-イル}ピペラジン-1-イル)スルホニル]ペンタ-4-エニル}ピリミジン(760mg, 1.55mmol)の溶液に、ヒドロキシルアミンの溶液(2ml, 50%水溶液)を加えた。反応物を室温で2時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(5ml)でクエンチした。層を分離し、水相を酢酸エチル(3×20ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空で濃縮した。次に、残渣をbond-elut(シリカ, EtOAc~酢酸エチル中10% MeOH)によって精製し、2-[(4-{5-[(4-フルオロフェニル)エチニル]ピリジン-2-イル}ピペラジン-1-イル)スルホニル]-4-(ヒドロキシアミノ)ペンチル]ピリミジンを得た(518mg, 0.99mmol, 64%).

MS(ESI): 525.33(MH⁺).

【0085】

実施例8

10

20

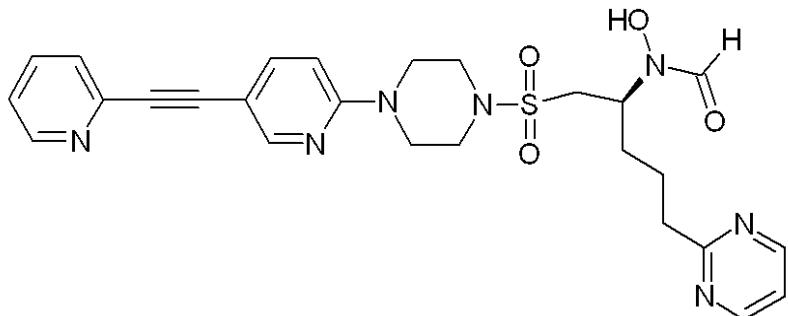
30

40

50

ヒドロキシ { (1S) - 1 - [({ 4 - [5 - (ピリジン - 2 - イルエチニル)ピリジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル } スルホニル)メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル } ホルムアミド

【化15】



10

実施例1で製造したラセミ混合物を chiral HPLC (Daicel Chiralpak AD column, 1ミクリン, 2 cm × 25 cm, 溶出液: 20% MeOH / MeCN, 流速9 ml/分)によって分割し、ヒドロキシ { (1S) - 1 - [({ 4 - [5 - (ピリジン - 2 - イルエチニル)ピリジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル } スルホニル)メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル } ホルムアミドを、白色の固体として得た。

¹H NMR (DMSO-D6, 373K) : 9.41 (br s, 1H), 8.65 (d, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.45 (dd, 1H), 3.32 (m, 4H), 3.17 (dd, 1H), 2.92 (m, 3H), 1.77 (m, 4H).

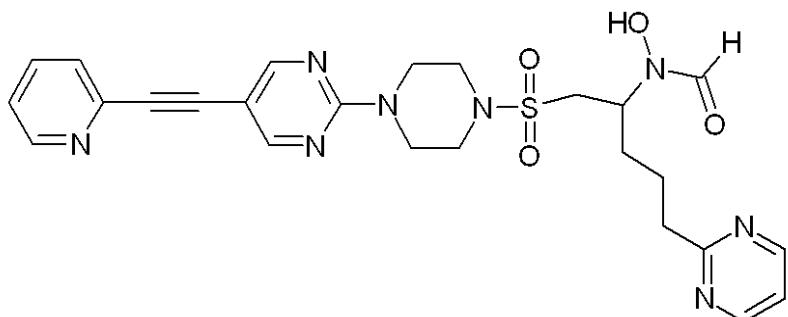
MS (ESI): 536.45 (MH⁺).

【0086】

実施例9

ヒドロキシ { 1 - [({ 4 - [5 - (ピリジン - 2 - イルエチニル)ピリミジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル } スルホニル)メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル } ホルムアミド

【化16】



30

蟻酸(1.8 ml, 50 mmol)と酢酸無水物(0.5 ml, 5 mmol)を、0で30分間一緒に混合した後、テトラヒドロフラン(5 ml)と蟻酸(1.8 ml)中の2 - [(4 - { [2 - (ヒドロキシアミノ) - 5 - ピリミジン - 2 - イルペンチル]スルホニル } ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イルエチニル)ピリミジン(190 mg, 0.37 mmol)の溶液に0で加えた。反応物を室温に至らせ、45分間攪拌した。次に反応物を真空で蒸発させ、トルエン(2 × 5 ml)で共沸した。次に残渣をMeOHに溶解し、45で1時間加熱した。溶液を真空で蒸発させ、残渣をEt₂Oでトリチュレートし、白色の固体を得た。それをろ過によって集め、Et₂Oで洗浄し、真空で乾燥し、ヒドロキシ { 1 - [({ 4 - [5 - (ピリジン - 2 - イルエチニル)ピリミジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル } スルホニル)メチル] - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル } ホルムアミドを、白色の固体として得た(64 mg, 32%).

40

¹H NMR (d6-DMSO, 373K) 9.50 (br, s, 1H), 8.64 (m, 2H), 8.61 (m, 3H), 8.17 50

(br, s, 1 H), 7.84 (ddd, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.29 (dd, 1 H), 4.33 (br, s, 1 H), 3.96 (m, 4 H), 3.48 (dd, 1 H), 3.33 (m, 4 H), 3.20 (dd, 1 H), 2.96 (m, 2 H), 1.74 (m, 4H).

MS (ESI): 537.07 (MH⁺).

【0087】

出発物質を下記のように製造した。

ジクロロメタン(70ml)中の5-ヨード-2-ピペラジン-1-イルピリミジン(7.0 g, 24.1 mmol, CAS number 95847-41-9)と、トリエチルアミン(10ml, 72 mmol)の溶液に、攪拌しながら、0 度で、塩化メタンスルホニル(1.93 ml, 13.8 mmol)を、10 分間に渡って滴下した。反応物を0 度で30分間攪拌した後、室温に至らせ、さらに30 分間攪拌した。反応物を水(70ml)でクエンチし、層を分離した。有機相を水(100ml)で洗浄し、有機物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空で蒸発させた。残渣を酢酸エチルでトリチュレートし、固体の残渣をろ過し、真空で乾燥し、5-ヨード-2-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピリミジンを、灰白色の固体として得た(8.85 g, 24 mmol, 99%).

¹H NMR (d6-DMSO) : 8.54 (s, 2 H), 3.82 (m, 4 H), 3.17, (m, 4 H), 2.87 (s, 3 H). MS (ESI): 369.01 (MH⁺).

【0088】

THF(50ml)中の5-ヨード-2-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン(5.52 g, 15 mmol)の溶液に、攪拌しながら、-10 度で、LiHMDSのTHF溶液(31.5 ml, 1.0 M 溶液, 31.5 mmol)を滴下した。得られた懸濁液を-10 度で20分間攪拌した後、ジエチル クロロホスフェート(2.24 ml, 15.5 mmol)で処理した。次に溶液を-20 度で20分間保った後、THF(5ml)中の4-ピリミジン-2-イルブタナール(2.31 g, 15.5 mmol)の溶液で処理した。次に溶液を-20 度で1時間保った後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50ml)でクエンチした。層を分離し、水相を酢酸エチル(3×30ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空で濃縮し、褐色の固体を得て、それをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, ヘキサン中 20% ~ 50% ~ 100% EtOAc)によって精製し、5-ヨード-2-[4-{[(1E/Z)-5-ピリミジン-2-イルペンタ-1-エニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル]ピリミジンを、黄色の固体として得た(5.14 g, 68%, E : Z 1.7 : 1).

¹H NMR (CDCl₃) : 8.58 (m, 2 H), 8.33 (m, 2 H), 7.18, (m, 1 H), 6.73 (ddd, 1 H), 6.42 (ddd)*, 6.04 (d, 1H), 5.93 (d)*, 3.82 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 2.63 (m)*, 2.29 (m, 2H), 1.94 (m, 2H).

* より少ない幾何異性体.

MS (ESI): 501.26 (MH⁺).

【0089】

THF(20ml)中の5-ヨード-2-[4-{[(1E/Z)-5-ピリミジン-2-イルペンタ-1-エニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル]ピリミジン(500 mg, 1 mmol)と、Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.05 mmol)と、CuI (76 mg, 0.4 mmol)と、トリエチルアミン(0.4 ml, 3 mmol)と、2-エチニルピリジン(206 mg, 2 mmol)の溶液を、室温で3時間攪拌した。次に混合物を真空で蒸発させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, EtOAc 中 1% ~ 2% MeOH)によって精製し、5-(ピリジン-2-イルエチニル)-2-[4-{[(1E/Z)-5-ピリミジン-2-イルペンタ-1-エニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル]ピリミジンを、白色の固体として得た(224 mg, 47%).

MS (ESI): 476.39 (MH⁺).

【0090】

THF(10ml)中の5-(ピリジン-2-イルエチニル)-2-[4-{[(1E/Z)-5-ピリミジン-2-イルペンタ-1-エニル]スルホニル}ピペラジン-1-イル]ピリミジ

10

20

30

40

50

ン(220mg, 0.46mol)の溶液に、攪拌しながら、室温で、50%水性ヒドロキシルアミン(2ml)を加え、混合物を2時間高速攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液(5ml)の添加によってクエンチし、次に層を分離した。水相をEtOAc(3×5ml)で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、真空で蒸発させた。得られた白色の固体を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中50%~100%EtOAc)によって精製し、2-(4-{[2-(ヒドロキシアミノ)-5-ピリミジン-2-イルペンチル]スルホニル}ピペラジン-1-イル)-5-(ピリジン-2-イルエチニル)ピリミジンを、白色の固体として得た(195mg, 0.385mmol, 83%)。

MS (ESI): 507.06 (MH⁺).

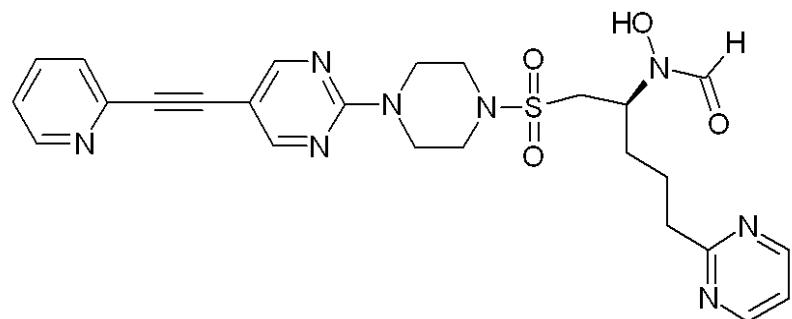
10

【0091】

実施例10

ヒドロキシ{((1S)-1-[(4-[5-(ピリジン-2-イルエチニル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-イル]スルホニル)メチル]-4-ピリミジン-2-イルブチル}ホルムアミド

【化17】



20

実施例9で製造したラセミ混合物を chiral HPLC (Merck Chiraldpak AS-V column, 20 μm, 5 cm × 25 cm, 流速 5.0 ml / 分, 溶出液 = 100% MeOH) によって分割し、ヒドロキシ{((1S)-1-[(4-[5-(ピリジン-2-イルエチニル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-イル]スルホニル)メチル]-4-ピリミジン-2-イルブチル}ホルムアミドを、白色の固体として得た。

¹H NMR (d6-DMSO@373k) 9.50 (br, s, 1H), 8.64 (m, 2H), 8.61 (m, 3H), 8.17 (br, s, 1H), 7.84 (ddd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 4.33 (br, s, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.48 (dd, 1H), 3.33 (m, 4H), 3.20 (dd, 1H), 2.96 (m, 2H), 1.74 (m, 4H).

MS (ESI): 537.07 (MH⁺).

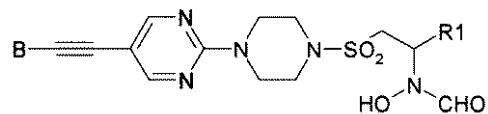
【0092】

実施例11

下記の化合物も製造した。

【表2】

30



B	R1	M + H	製造時用いた 実施例の方法
4 - F - Ph	2 - ピリミジニル - CH ₂ CH ₂ CH ₂	554.40	9
4 - Cl - Ph	2 - ピリミジニル - CH ₂ CH ₂ CH ₂	570.39	9
3 - ピリジル	2 - ピリミジニル - CH ₂ CH ₂ CH ₂	537.39	9
3 - ピリジル	5 - F - 2 - ピリミジニル - CH ₂ CH ₂	541.36	9
4 - F - Ph	5 - F - 2 - ピリミジニル - CH ₂ CH ₂	558.32	9
2 - ピリジル	5 - F - 2 - ピリミジニル - CH ₂ CH ₂	541.37	9
4 - Cl - Ph	5 - F - 2 - ピリミジニル - CH ₂ CH ₂	574.20	9

10

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 February 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/014111 A1(51) International Patent Classification: C07D 401/12,
401/14, 295/26, A61K 31/096, 31/506, A61P 19/02MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PI, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/US02/01436

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Bolivian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BI, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, BI,
BS, FI, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR),
OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) International Filing Date: 8 August 2002 (08.08.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0119474.5 9 August 2001 (09.08.2001) GB

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, IS, LT, LU, JV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, PH, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent
(AT, BF, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)(71) Applicant (for all designated States except US): As-
trazeneca AB (SE/SE); S-151 85 Söderälje (SE).

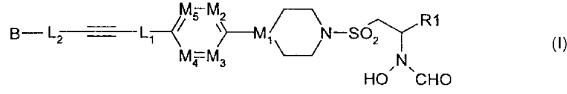
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/014111 A1

(54) Title: ARYLPIPERAZINES AND ARYLPIPERIDINES AND THEIR USE AS METALLOPROTEINASE INHIBITING
AGENTS

(57) Abstract: Compounds of the formula I useful as metalloproteinase inhibitors, especially as inhibitors of MMP 13.

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

ARYLPIPERAZINES AND ARYLPYPERIDINES AND THEIR USE AS METALLOPROTEINASE INHIBITING AGENTS

COMPOUNDS

The present invention relates to compounds useful in the inhibition of metalloproteinases and in particular to pharmaceutical compositions comprising these, as well as their use. In particular, the compounds of this invention are inhibitors of matrix metalloproteinase 13 (MMP13), known also as collagenase 3.

Metalloproteinases are a superfamily of proteinases (enzymes) whose numbers in recent years have increased dramatically. Based on structural and functional considerations these enzymes have been classified into families and subfamilies as described in N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354:1-6. Examples of metalloproteinases include the matrix metalloproteinases (MMPs); the reprodysin or adamalysin or MDC family which includes the secretases and sheddases such as TNF converting enzymes (ADAM10 and TACE); the astacin family which include enzymes such as procollagen processing proteinase (PCP); and other metalloproteinases such as aggrecanase, the endothelin converting enzyme family and the angiotensin converting enzyme family.

Metalloproteinases are believed to be important in a plethora of physiological disease processes that involve tissue remodelling such as embryonic development, bone formation and uterine remodelling during menstruation. This is based on the ability of the metalloproteinases to cleave a broad range of matrix substrates such as collagen, proteoglycan and fibronectin. Metalloproteinases are also believed to be important in the processing, or secretion, of biological important cell mediators, such as tumour necrosis factor (TNF); and the post translational proteolysis processing, or shedding, of biologically important membrane proteins, such as the low affinity IgE receptor CD23 (for a more complete list see N. M. Hooper *et al.*, (1997) Biochem J. 321:265-279).

Metalloproteinases have been associated with many diseases or conditions. Inhibition of the activity of one or more metalloproteinases may well be of benefit in these diseases or conditions, for example: various inflammatory and allergic diseases such as, inflammation of the joint (especially rheumatoid arthritis, osteoarthritis and gout), inflammation of the gastro-intestinal tract (especially inflammatory bowel disease, ulcerative colitis and gastritis), inflammation of the skin (especially psoriasis, eczema, dermatitis); in tumour metastasis or invasion; in disease associated with uncontrolled

degradation of the extracellular matrix such as osteoarthritis; in bone resorptive disease (such as osteoporosis and Paget's disease); in diseases associated with aberrant angiogenesis; the enhanced collagen remodelling associated with diabetes, periodontal disease (such as gingivitis), corneal ulceration, ulceration of the skin, post-operative conditions (such as colonic anastomosis) and dermal wound healing; demyelinating diseases of the central and peripheral nervous systems (such as multiple sclerosis); Alzheimer's disease; extracellular matrix remodelling observed in cardiovascular diseases such as restenosis and atherosclerosis; and chronic obstructive pulmonary diseases, COPD (for example, the role of MMPs such as MMP12 is discussed in Anderson & Shinagawa, 1999, Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs, 1(1): 29-38).

The matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of structurally-related zinc-containing endopeptidases which mediate the breakdown of connective tissue macromolecules. The mammalian MMP family is composed of at least twenty enzymes, classically divided into four sub-groups based on substrate specificity and domain structure [Alexander & Werb (1991) in Hay, E.D. ed. "Cell Biology of the Extracellular Matrix", New York, Plenum Press, 255-302; Murphy & Reynolds (1993) in Royce, P.M. & Steinman, B. eds. "Connective Tissue and its Heritable Disorders", New York, Wiley-Liss Inc., 287-316; Birkedal-Hansen (1995) Curr. Opin. Cell Biol. 7:728-735]. The sub-groups are the collagenases (such as MMP1, MMP8, MMP13), the stromelysins (such as MMP3, MMP10, MMP11), the gelatinases (such as MMP2, MMP9) and the membrane-type MMPs (such as MMP14, MMP15, MMP16, MMP17). Enzyme activity is normally regulated *in vivo* by tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs).

Because of their central role in re-modelling connective tissue, both as part of normal physiological growth and repair and as part of disease processes, there has been substantial interest in these proteins as targets for therapeutic intervention in a wide range of degenerative and inflammatory diseases, such as arthritis, atherosclerosis, and cancer (Whittaker *et al* (1999) Chem. Rev. 99:2735-2776).

A number of MMP inhibitor compounds are known and some are being developed for pharmaceutical uses (see for example the review by Beckett & Whittaker (1998) Exp. Opin. Ther. Patents, 8(3):259-282). Different classes of compounds may have different

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

degrees of potency and selectivity for inhibiting various MMPs. Whittaker M. *et al* (1999, Chem. Rev. 99:2735-2776) review a wide range of known MMP inhibitor compounds.

They state that an effective MMP inhibitor requires a zinc binding group or ZBG (functional group capable of chelating the active site zinc(II) ion), at least one functional group which provides a hydrogen bond interaction with the enzyme backbone, and one or more side chains which undergo effective van der Waals interactions with the enzyme subsites. Zinc binding groups in known MMP inhibitors include hydroxamic acids (-C(O)NHOH), reverse hydroxamates (-N(OH)CHO), thiols, carboxylates and phosphonic acids.

We have discovered a new class of compounds that are inhibitors of metalloproteinases and are of particular interest in inhibiting MMP13. The compounds of this invention have beneficial potency and/or pharmacokinetic properties. In particular they show selectivity for MMP13.

MMP13, or collagenase 3, was initially cloned from a cDNA library derived from a breast tumour [J. M. P. Freije *et al.* (1994) Journal of Biological Chemistry 269(24):16766-16773]. PCR-RNA analysis of RNAs from a wide range of tissues indicated that MMP13 expression was limited to breast carcinomas as it was not found in breast fibroadenomas, normal or resting mammary gland, placenta, liver, ovary, uterus, prostate or parotid gland or in breast cancer cell lines (T47-D, MCF-7 and ZR75-1). Subsequent to this observation MMP13 has been detected in transformed epidermal keratinocytes [N. Johansson *et al.*, (1997) Cell Growth Differ. 8(2):243-250], squamous cell carcinomas [N. Johansson *et al.*, (1997) Am. J. Pathol. 151(2):499-508] and epidermal tumours [K. Airola *et al.*, (1997) J. Invest. Dermatol. 109(2):225-231]. These results are suggestive that MMP13 is secreted by transformed epithelial cells and may be involved in the extracellular matrix degradation and cell-matrix interaction associated with metastasis especially as observed in invasive breast cancer lesions and in malignant epithelia growth in skin carcinogenesis.

Recent published data implies that MMP13 plays a role in the turnover of other connective tissues. For instance, consistent with MMP13's substrate specificity and preference for degrading type II collagen [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 has been hypothesised to serve a role during primary ossification and skeletal

- remodelling [M. Stahle-Backdahl *et al.*, (1997) Lab. Invest. 76(5):717-728; N. Johansson *et al.*, (1997) Dev. Dyn. 208(3):387-397], in destructive joint diseases such as rheumatoid and osteo-arthritis [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]; and during the aseptic loosening of hip replacements [S. Imai *et al.*, (1998) J. Bone Joint Surg. Br. 80(4):701-710]. MMP13 has also been implicated in chronic adult periodontitis as it has been localised to the epithelium of chronically inflamed mucous human gingival tissue [V. J. Uitto *et al.*, (1998) Am. J. Pathol. 152(6):1489-1499] and in remodelling of the collagenous matrix in chronic wounds [M. Vaalamo *et al.*, (1997) J. Invest. Dermatol. 109(1):96-101].

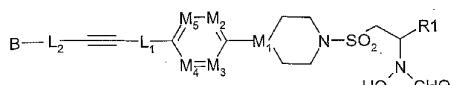
US 6100266 and WO-99/38843 disclose compounds of the general formula



for use in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a condition associated with matrix metalloproteinases. Specifically disclosed is the compound N-[1S-[4-(4-Chlorophenyl) piperazine-1-sulfonylmethyl]-2-methylpropyl]-N-hydroxyformamide. WO-00/12478 discloses arylpiperazines that are matrix metalloproteinase inhibitors, including compounds with an hydroxamic acid zinc binding group and compounds with a reverse hydroxamate zinc binding group.

We have now discovered compounds that are potent MMP13 inhibitors and have desirable activity profiles.

In a first aspect of the invention we now provide a compound of the formula I



I

wherein

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

B is selected from H, C₁₋₆alkyl, up to C12 cycloalkyl, up to C12 aryl, and up to C12 heteroaryl;

B is optionally substituted by up to three groups independently selected from OH, NO₂, CF₃, CN, halogen, SC₁₋₄alkyl, SOC₁₋₄alkyl, SO₂C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy;

5 **L**₁ and **L**₂ are each independently selected from a direct bond and C₁₋₄alkyl;

M₁, **M**₂, **M**₃, **M**₄ and **M**₅ are each independently selected from N and C;

R1 is the group -X-Y;

X is C₁₋₆alkyl;

Y is selected from up to C10 cycloalkyl, up to C10 aryl, and up to C10 heteroaryl;

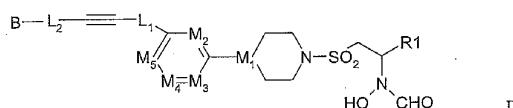
10 Y is optionally substituted by up to three groups independently selected from OH, NO₂, CF₃, CN, halogen, SC₁₋₄alkyl, SOC₁₋₄alkyl, SO₂C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy;

Any alkyl group outlined above may be straight chain or branched;

Any heteroaryl group outlined above is an aromatic ring containing one or more heteroatoms independently selected from N, O, S.

15

In a further aspect of the invention we provide compounds of the formula II



wherein **B**, **L**₁, **L**₂, **M**₁, **M**₂, **M**₃, **M**₄, **M**₅, **R1**, X and Y are as defined above for the 20 compound of formula I.

Preferred compounds of the formulae I or II are those wherein any one or more of the following apply:

B is selected from H, C₁₋₆alkyl, C6 aryl, and up to C6 heteroaryl; preferably **B** is H, 25 C₂₋₄alkyl, C6 aryl, and up to C6 heteroaryl; most preferably **B** is up to C6 heteroaryl;

B is not substituted or is substituted by at least one group selected from CF₃, CN, halogen (preferably fluoro or chloro), C₁₋₄alkyl;

At least one of L_1 and L_2 is a direct bond; preferably each of L_1 and L_2 is a direct bond;

M_1 is N;

At least one of M_2 , M_3 , M_4 , M_5 is C, and at least one of M_2 , M_3 , M_4 , M_5 is N;

s preferably each of M_4 and M_5 is C, and at least one of M_2 and M_3 is N; most preferably each of M_4 and M_5 is C, M_2 is C or N and M_3 is N;

X is C_{2-5} alkyl; preferably X is C_{2-3} alkyl;

Y is C6 aryl or C6 heteroaryl; preferably Y is phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl; most preferably Y is pyrimidinyl;

10 Y is not substituted or is substituted by at least one halogen group (preferably fluoro or chloro).

For example, preferred compounds of the invention include those wherein B is phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, or thiienyl.

15 Other preferred compounds include those wherein L_1 is a direct bond, L_2 is a direct bond, M_1 is N, M_2 is C or N, M_3 is N, M_4 is C, and M_5 is C.

Other preferred compounds include those wherein R1 is 3- or 4- chlorophenylethyl, 3- or 4- chlorophenylpropyl, 2- or 3-pyridylethyl, 2- or 3-pyridylpropyl, 2- or 4-

20 pyrimidinylethyl (optionally monosubstituted by fluoro or chloro), 2- or 4- pyrimidinylpropyl (optionally monosubstituted by fluoro or chloro), 2-(2-pyrimidinyl)ethyl (optionally monosubstituted by fluoro or chloro), 2-(2-pyrimidinyl)propyl (optionally monosubstituted by fluoro or chloro). Particularly preferred compounds include those wherein R1 is 2-pyrimidinylpropyl, 2-pyrimidinylethyl or 5-fluoro-2-pyrimidinylethyl.

25 It will be appreciated that the particular substituents and number of substituents on B and/or R1 are selected so as to avoid sterically undesirable combinations.

Each exemplified compound represents a particular and independent aspect of the invention.

Where optically active centres exist in the compounds of formulae I or II, we disclose 30 all individual optically active forms and combinations of these as individual specific embodiments of the invention, as well as their corresponding racemates.

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

It will be appreciated that the compounds according to the invention can contain one or more asymmetrically substituted carbon atoms. The presence of one or more of these asymmetric centres (chiral centres) in a compound of formulae I or II can give rise to stereoisomers, and in each case the invention is to be understood to extend to all such stereoisomers, including enantiomers and diastereomers, and mixtures including racemic mixtures thereof.

Where tautomers exist in the compounds of formulae I or II, we disclose all individual tautomeric forms and combinations of these as individual specific embodiments of the invention.

As previously outlined the compounds of the invention are metalloproteinase inhibitors, in particular they are inhibitors of MMP13. Each of the above indications for the compounds of the formulae I or II represents an independent and particular embodiment of the invention. Whilst we do not wish to be bound by theoretical considerations, the compounds of the invention are believed to show selective inhibition for any one of the above indications relative to any MMP1 inhibitory activity, by way of non-limiting example they may show 100-1000 fold selectivity over any MMP1 inhibitory activity.

The compounds of the invention may be provided as pharmaceutically acceptable salts. These include acid addition salts such as hydrochloride, hydrobromide, citrate and maleate salts and salts formed with phosphoric and sulphuric acid. In another aspect suitable salts are base salts such as an alkali metal salt for example sodium or potassium, an alkaline earth metal salt for example calcium or magnesium, or organic amine salt for example triethylamine.

They may also be provided as *in vivo* hydrolysable esters. These are pharmaceutically acceptable esters that hydrolyse in the human body to produce the parent compound. Such esters can be identified by administering, for example intravenously to a test animal, the compound under test and subsequently examining the test animal's body fluids. Suitable *in vivo* hydrolysable esters for carboxy include methoxymethyl and for hydroxy include formyl and acetyl, especially acetyl.

In order to use a compound of the formulae I or II or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof for the therapeutic treatment (including

prophylactic treatment) of mammals including humans, it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition.

Therefore in another aspect the present invention provides a pharmaceutical composition which comprises a compound of the formulae I or II or a pharmaceutically acceptable salt or an *in vivo* hydrolysable ester and pharmaceutically acceptable carrier.

The pharmaceutical compositions of this invention may be administered in standard manner for the disease or condition that it is desired to treat, for example by oral, topical, parenteral, buccal, nasal, vaginal or rectal administration or by inhalation. For these purposes the compounds of this invention may be formulated by means known in the art into the form of, for example, tablets, capsules, aqueous or oily solutions, suspensions, emulsions, creams, ointments, gels, nasal sprays, suppositories, finely divided powders or aerosols for inhalation, and for parenteral use (including intravenous, intramuscular or infusion) sterile aqueous or oily solutions or suspensions or sterile emulsions.

In addition to the compounds of the present invention the pharmaceutical composition of this invention may also contain, or be co-administered (simultaneously or sequentially) with, one or more pharmacological agents of value in treating one or more diseases or conditions referred to hereinabove.

The pharmaceutical compositions of this invention will normally be administered to humans so that, for example, a daily dose of 0.5 to 75 mg/kg body weight (and preferably 0.5 to 30 mg/kg body weight) is received. This daily dose may be given in divided doses as necessary, the precise amount of the compound received and the route of administration depending on the weight, age and sex of the patient being treated and on the particular disease or condition being treated according to principles known in the art.

Typically unit dosage forms will contain about 1 mg to 500 mg of a compound of this invention.

Therefore in a further aspect, the present invention provides a compound of the formulae I or II or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof for use in a method of therapeutic treatment of the human or animal body. In particular we disclose use in the treatment of a disease or condition mediated by MMP13.

In yet a further aspect the present invention provides a method of treating a metalloproteinase mediated disease or condition which comprises administering to a warm-

WO 03/014111

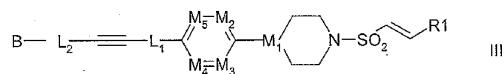
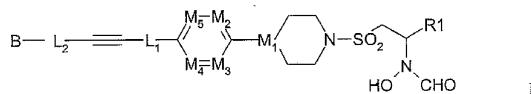
PCT/SE02/01436

blooded animal a therapeutically effective amount of a compound of the formulae I or II or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof. Metalloproteinase mediated diseases or conditions include arthritis (such as osteoarthritis), atherosclerosis, chronic obstructive pulmonary diseases (COPD).

5

In another aspect the present invention provides a process for preparing a compound of the formulae I or II or a pharmaceutically acceptable salt or *in vivo* hydrolysable ester thereof which process is outlined below.

10 A compound of the formula I can be prepared from a compound of the formula III by reaction with hydroxylamine followed by formylation.



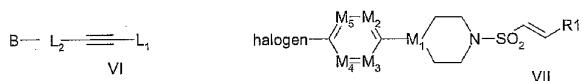
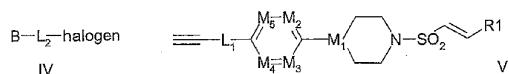
15 A compound of the formula III can be prepared from a compound of the formula IV and a compound of the formula V or from a compound of the formula VI and a compound of the formula VII. A compound of the formula V may be prepared from a compound of the formula VII.

20

WO 03/014111

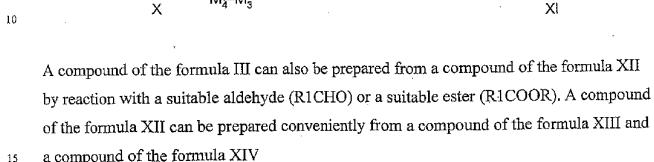
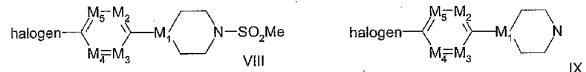
PCT/SE02/01436

10



A compound of the formula VII may be prepared from a compound of the formula VIII by reaction with a suitable aldehyde ($R_1\text{CHO}$) or a suitable ester ($R_1\text{COOR}$). A

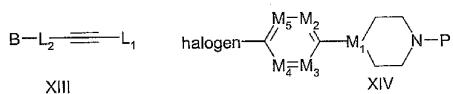
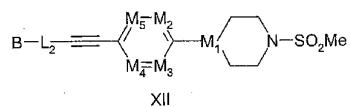
- 5 compound of formula VIII may be conveniently prepared from a compound of formula IX. A compound of the formula IX can be prepared conveniently from a compound of the formula X and a compound of the formula XI (where P is hydrogen or a suitable protecting group and M₁' is hydrogen or a suitably reactive group).



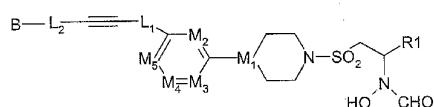
WO 03/014111

PCT/SE02/01436

11



A compound of the formula II may be prepared from a compound of the formula XV by similar methodology to that described for compound I above.



It will be appreciated that many of the relevant starting materials are commercially available or may be made by any convenient method as described in the literature or known to the skilled chemist or described in the Examples herein.

The compounds of the invention may be evaluated for example in the following assays:

Isolated Enzyme AssaysMatrix Metalloproteinase family including for example MMP13.

Recombinant human proMMP13 may be expressed and purified as described by Knauper *et al.* [V. Knauper *et al.*, (1996) The Biochemical Journal 271:1544-1550 (1996)]. The purified enzyme can be used to monitor inhibitors of activity as follows: purified proMMP13 is activated using 1mM amino phenyl mercuric acid (APMA), 20 hours at 21°C; the activated MMP13 (11.25ng per assay) is incubated for 4-5 hours at 35°C in assay buffer (0.1M Tris-HCl, pH 7.5 containing 0.1M NaCl, 20mM CaCl₂, 0.02 mM ZnCl₂ and 0.05% (w/v) Brij 35 using the synthetic substrate 7-methoxycoumarin-4-yl)acetyl.Pro.Leu.Gly.Leu.N-3-(2,4-dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyl.Ala.Arg.NH₂ in the presence or absence of inhibitors. Activity is determined by measuring the fluorescence at λ_{ex} 328nm and λ_{em} 393nm. Percent inhibition is calculated as follows: % Inhibition is equal to the [Fluorescence_{plus inhibitor} - Fluorescence_{background}] divided by the [Fluorescence_{minus inhibitor} - Fluorescence_{background}].

A similar protocol can be used for other expressed and purified pro MMPs using substrates and buffers conditions optimal for the particular MMP, for instance as described in C. Graham Knight *et al.*, (1992) FEBS Lett. 296(3):263-266.

Adamalysin family including for example TNF convertase

The ability of the compounds to inhibit proTNF α convertase enzyme may be assessed using a partially purified, isolated enzyme assay, the enzyme being obtained from the membranes of THP-1 as described by K. M. Mohler *et al.*, (1994) Nature 370:218-220. The purified enzyme activity and inhibition thereof is determined by incubating the partially purified enzyme in the presence or absence of test compounds using the substrate 4',5'-Dimethoxy-fluoresceinyl Ser.Pro.Leu.Ala.Gln.Ala.Val.Arg.Ser.Ser.Arg.Cys(4-(3-succinimid-1-yl)-fluorescein)-NH₂ in assay buffer (50mM Tris HCl, pH 7.4 containing 0.1% (w/v) Triton X-100 and 2mM CaCl₂), at 26°C for 18 hours. The amount of inhibition is determined as for MMP13 except λ_{ex} 490nm and λ_{em} 530nm were used. The substrate was synthesised as follows. The peptidic part of the substrate was assembled on Fmoc-NH-Rink-MBHA-polystyrene resin either manually or on an automated peptide synthesiser

by standard methods involving the use of Fmoc-amino acids and O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) as coupling agent with at least a 4- or 5-fold excess of Fmoc-amino acid and HBTU. Ser¹ and Pro² were double-coupled. The following side chain protection strategy was employed; Ser¹(But),
5 Glu⁵(Trityl), Arg^{8,12}(Pmc or Pbf), Ser^{9,10,11}(Trityl), Cys¹³(Trityl). Following assembly, the N-terminal Fmoc-protecting group was removed by treating the Fmoc-peptidyl-resin with 20% piperidine in DMF. The amino-peptidyl-resin so obtained was acylated by treatment for 1.5-2hr at 70°C with 1.5-2 equivalents of 4',5'-dimethoxy-fluorescein-4(5)-carboxylic acid [Khanna & Ullman, (1980) Anal Biochem. 108:156-161] which had been preactivated
10 with diisopropylcarbodiimide and 1-hydroxybenzotriazole in DMF]. The dimethoxyfluoresceinyl-peptide was then simultaneously deprotected and cleaved from the resin by treatment with trifluoroacetic acid containing 5% each of water and triethylsilane. The dimethoxyfluoresceinyl-peptide was isolated by evaporation, trituration with diethyl ether and filtration. The isolated peptide was reacted with 4-(N-maleimido)-fluorescein in
15 DMF containing diisopropylethylamine, the product purified by RP-HPLC and finally isolated by freeze-drying from aqueous acetic acid. The product was characterised by MALDI-TOF MS and amino acid analysis.

Natural Substrates

20 The activity of the compounds of the invention as inhibitors of aggrecan degradation may be assayed using methods for example based on the disclosures of E. C. Arner *et al.*, (1998) Osteoarthritis and Cartilage 6:214-228; (1999) Journal of Biological Chemistry, 274 (10), 6594-6601 and the antibodies described therein. The potency of compounds to act as inhibitors against collagenases can be determined as described by T. Cawston and A.
25 Barrett (1979) Anal. Biochem. 99:340-345.

Inhibition of metalloproteinase activity in cell/tissue based activity**Test as an agent to inhibit membrane sheddases such as TNF convertase**

30 The ability of the compounds of this invention to inhibit the cellular processing of TNFα production may be assessed in THP-1 cells using an ELISA to detect released TNF essentially as described K. M. Mohler *et al.*, (1994) Nature 370:218-220. In a similar

fashion the processing or shedding of other membrane molecules such as those described in N. M. Hooper *et al.*, (1997) Biochem. J. 321:265-279 may be tested using appropriate cell lines and with suitable antibodies to detect the shed protein.

5 **Test as an agent to inhibit cell based invasion**

The ability of the compound of this invention to inhibit the migration of cells in an invasion assay may be determined as described in A. Albini *et al.*, (1987) Cancer Research 47:3239-3245.

10 **Test as an agent to inhibit whole blood TNF sheddase activity**

The ability of the compounds of this invention to inhibit TNF α production is assessed in a human whole blood assay where LPS is used to stimulate the release of TNF α . Heparinized (10Units/mL) human blood obtained from volunteers is diluted 1:5 with medium (RPMI1640 + bicarbonate, penicillin, streptomycin and glutamine) and incubated 15 (160 μ L) with 20 μ L of test compound (triplicates), in DMSO or appropriate vehicle, for 30 min at 37°C in a humidified (5%CO₂/95%air) incubator, prior to addition of 20 μ L LPS (*E. coli* 0111:B4; final concentration 10 μ g/mL). Each assay includes controls of diluted blood incubated with medium alone (6 wells/plate) or a known TNF α inhibitor as standard. The plates are then incubated for 6 hours at 37°C (humidified incubator), centrifuged 20 (2000rpm for 10 min; 4°C), plasma harvested (50-100 μ L) and stored in 96 well plates at -70°C before subsequent analysis for TNF α concentration by ELISA.

Test as an agent to inhibit *in vitro* cartilage degradation

25 The ability of the compounds of this invention to inhibit the degradation of the aggrecan or collagen components of cartilage can be assessed essentially as described by K. M. Bottomley *et al.*, (1997) Biochem J. 323:483-488.

Pharmacodynamic test

30 To evaluate the clearance properties and bioavailability of the compounds of this invention an ex vivo pharmacodynamic test is employed which utilises the synthetic substrate assays above or alternatively HPLC or Mass spectrometric analysis. This is a

generic test which can be used to estimate the clearance rate of compounds across a range of species. Animals (e.g. rats, marmosets) are dosed iv or po with a soluble formulation of compound (such as 20% w/v DMSO, 60% w/v PEG400) and at subsequent time points (e.g. 5, 15, 30, 60, 120, 240, 480, 720, 1220 mins) the blood samples are taken from an appropriate vessel into 10U heparin. Plasma fractions are obtained following centrifugation and the plasma proteins precipitated with acetonitrile (80% w/v final concentration). After 30 mins at -20°C the plasma proteins are sedimented by centrifugation and the supernatant fraction is evaporated to dryness using a Savant speed vac. The sediment is reconstituted in assay buffer and subsequently analysed for compound content using the synthetic substrate assay. Briefly, a compound concentration-response curve is constructed for the compound undergoing evaluation. Serial dilutions of the reconstituted plasma extracts are assessed for activity and the amount of compound present in the original plasma sample is calculated using the concentration-response curve taking into account the total plasma dilution factor.

15 **In vivo assessment**

Test as an anti-TNF agent

The ability of the compounds of this invention as *ex vivo* TNF α inhibitors is assessed in the rat. Briefly, groups of male Wistar Alderley Park (AP) rats (180-210g) are dosed with compound (6 rats) or drug vehicle (10 rats) by the appropriate route e.g. peroral (p.o.), intraperitoneal (i.p.), subcutaneous (s.c.). Ninety minutes later rats are sacrificed using a rising concentration of CO₂ and bled out via the posterior vena cavae into 5 Units of sodium heparin/mL blood. Blood samples are immediately placed on ice and centrifuged at 2000 rpm for 10 min at 4°C and the harvested plasmas frozen at -20°C for subsequent assay of their effect on TNF α production by LPS-stimulated human blood. The rat plasma samples are thawed and 175 μ l of each sample are added to a set format pattern in a 96 well plate. Fifty μ l of heparinized human blood is then added to each well, mixed and the plate is incubated for 30 min at 37°C (humidified incubator). LPS (25 μ l; final concentration 10 μ g/mL) is added to the wells and incubation continued for a further 5.5 hours. Control wells are incubated with 25 μ l of medium alone. Plates are then centrifuged

for 10 min at 2000 rpm and 200 μ l of the supernatants are transferred to a 96 well plate and frozen at -20°C for subsequent analysis of TNF concentration by ELISA.

Data analysis by dedicated software calculates for each compound/dose:

$$5 \text{ Percent inhibition of TNF}\alpha = \frac{\text{Mean TNF}\alpha \text{ (Controls)} - \text{Mean TNF}\alpha \text{ (Treated)}}{\text{Mean TNF}\alpha \text{ (Controls)}} \times 100$$

Test as an anti-arthritis agent

Activity of a compound as an anti-arthritis is tested in the collagen-induced arthritis 10 (CIA) as defined by D. E. Trentham *et al.*, (1977) J. Exp. Med. 146, 857. In this model acid soluble native type II collagen causes polyarthritis in rats when administered in Freunds incomplete adjuvant. Similar conditions can be used to induce arthritis in mice and primates.

15 **Test as an anti-cancer agent**

Activity of a compound as an anti-cancer agent may be assessed essentially as described in I. J. Fidler (1978) Methods in Cancer Research 15:399-439, using for example the B16 cell line (described in B. Hibner *et al.*, Abstract 283 p75 10th NCI-EORTC Symposium, Amsterdam June 16 – 19 1998).

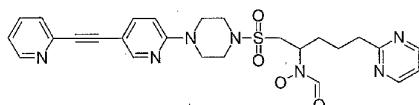
20

The invention will now be illustrated but not limited by the following Examples:

25

EXAMPLE 1

hydroxy-{1-[{4-[5-(pyridin-2-ylethynyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl]methyl}-4-pyrimidin-2-ylbutyl}formamide



To formic acid (1.5 mL, 39 mmol) at 0 °C was added acetic anhydride (375 µL, 3.9 mmol) and the mixture was stirred at RT for 10 minutes. The reaction was then recooled to 0 °C, and a solution of 2-[4-(hydroxyamino)-5-(4-[5-(pyridin-2-ylethynyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl]pentyl]pyrimidine (403 mg, 0.79 mmol) in THF (8 mL) was added. The reaction was brought to RT and stirred for one hour. Volatiles were then removed *in vacuo*, and the residue azeotroped with toluene (2 x 5 mL). The residue was then dissolved in MeOH (10 mL) and heated to 40 °C for one hour. The solution was then cooled to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography (silica gel, 10% MeOH in EtOAc) to give the title compound as a pale yellow foam (231 mg, 0.43 mmol, 54%).

¹H NMR (DMSO-D₆, 373K) : 9.41 (br s, 1 H), 8.65 (d, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.36 (d, 1 H), 8.11 (br s, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.28 (dd, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 3.72 (m, 4 H), 3.45 (dd, 1 H), 3.32 (m, 4 H), 3.17 (dd, 1 H), 2.92 (m, 3 H), 1.77 (m, 4 H)
MS (ESI): 536.45 (M⁺)

The starting material was prepared as follows:

To a stirred solution of 2-chloro-5-iodo-pyridine (CAS number 69045-79-0, 10.52 g, 43.9 mmol) and diisopropylethylamine (11.5 mL, 65.9 mmol) in DMA (200 mL) was added piperazine (15.14 g, 0.176 mol). The mixture was then heated to 120°C for 20 hours. The solid precipitate was then filtered off, and the filtrate evaporated *in vacuo*. The residue

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

was partitioned between EtOAc (100 mL) and water (100 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was then extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*, to give 1-(5-iodopyridin-2-yl)piperazine as a yellow solid (10.42 g, 36 mmol, 82%).

⁵
 ^1H NMR (CDCl_3) : 8.30 (d, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 3.46, (t, 4 H), 2.97 (t, 4 H).
MS (ESI): 290.29 (MH^+)

To a stirred solution of 1-(5-iodopyridin-2-yl)piperazine (CAS number 219635-89-9, 10.42 g, 36 mmol), in CH_2Cl_2 (150 mL) at 0°C was added a solution of BOC-O-BOC (7.87 g, 26 mmol). The reaction was allowed to warm to RT and was stirred for 18 hours. Volatiles were removed *in vacuo*, and the residue was dissolved in EtOAc (200 mL). The solution was washed with water (100 mL), and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*, to give *tert*-butyl 4-(5-iodopyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate as a yellow solid (14 g, 36 mmol, 99%).

^1H NMR (CDCl_3) : 8.31 (d, 1 H), 7.08 (dd, 1 H), 6.46 (d, 1 H), 3.50 (s, 8H), 1.48 (s, 9 H).
MS (ESI): 390.37 (MH^+)

²⁰
To a stirred solution of *tert*-butyl 4-(5-iodopyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (4.087 g, 10.5 mmol) in DMA (75 mL) at RT was added 2-ethynylpyridine, (CAS number 1945-84-2, 1.17 mL, 11.5 mmol), triethylamine (4.4 mL, 31.5 mmol), CuI (800 mg, 4.2 mmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.21 g, 1.05 mmol). After stirring for 30 minutes, the DMA was removed *in vacuo*, and the residue diluted with EtOAc (100 mL). The dark solution was then washed with water (100 mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography (silica gel, 50% EtOAc in hexanes) to give *tert*-butyl 4-[5-(pyridin-2-ylethynyl)pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate as a brown oil (3.8 g, 10.5 mmol, 99%).

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

¹H NMR (CDCl₃) : 8.62 (m, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 7.68 (m, 2 H), 7.49 (d, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 3.61 (m, 8 H), 1.51 (s, 9 H).

MS (ESI): 364.94 (MH⁺)

- 5 To a stirred solution of *tert*-butyl 4-[5-(pyridin-2-ylethynyl)pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate (3.8 g, 10.4 mmol) in CH₂Cl₂ (35 mL) at 0°C was added trifluoroacetic acid (17.2 mL). The reaction was brought to room temperature and stirred for 30 minutes. Volatiles were removed *in vacuo*, and the residue was azeotroped with toluene (2 x 10 mL). The residue was then dissolved in CH₂Cl₂ and washed with aqueous sodium hydroxide solution (2M, 2 x 20 mL). The layers were then separated and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL), and cooled to 0°C and treated sequentially with triethylamine (1.5 mL, 16.7 mmol) and methanesulfonyl chloride (1.1 mL, 13.5 mmol). The reaction was brought to RT and stirred for 1 hour. The reaction was then quenched with water (50 mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography (silica gel, 10% MeOH in EtOAc) to give 1-(methylsulfonyl)-4-[5-(pyridin-2-ylethynyl)pyridin-2-yl]piperazine as a brown solid (3.5 g, 10.2 mmol, 98%).

¹H NMR (CDCl₃) : 8.60 (d, 1 H), 8.46 (d, 1 H), 7.69, (m, 2 H), 7.52 (d, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 3.79 (m, 4 H), 3.35 (m, 4 H), 2.83 (s, 3 H).

MS (ESI): 342.83 (MH⁺)

- 25 To a stirred suspension of 1-(methylsulfonyl)-4-[5-(pyridin-2-ylethynyl)pyridin-2-yl]piperazine (456 mg, 1.33 mmol) in THF (10 mL) at -20°C, was added dropwise a solution of LiHMDS in THF (3.0 mL, 1.0M solution, 3.0 mmol). The resulting suspension was stirred at -20°C for 30 minutes before being treated with diethyl chlorophosphate (212 µL, 1.46 mmol). The solution was then maintained at -20°C for 15 minutes before being treated with a solution of 4-pyrimidin-2-ylbutanal (220 mg, 1.46 mmol, CAS number

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

20

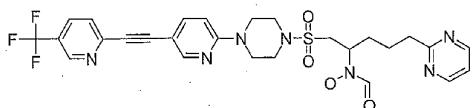
260441-10-9) in THF (3 mL). The solution was stirred at -20°C for a further 20 minutes before being quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to give [(4E/Z)-5-(4-[5-(pyridin-2-ylethynyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl]pent-4-enyl]pyrimidine. This material was used crude in the next step.

MS (ESI): 474.97 (MH^+)

- 10 To a stirred solution of 2-[(4E/Z)-5-(4-[5-(pyridin-2-ylethynyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl]pent-4-enyl]pyrimidine (crude from previous step), in THF (15 mL) at RT was added a solution of hydroxylamine (3 mL, 50% aqueous solution in water). The reaction was stirred for 3 hours at RT before being quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution (5 mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography (silica, 10% MeOH in ethyl acetate) to give 2-[4-(hydroxyamino)-5-(4-[5-(pyridin-2-ylethynyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl]pentyl]pyrimidine (403 mg, 0.79 mmol).
- 15

MS (ESI): 508.22 (MH^+)**EXAMPLE 2**

- 25 hydroxy[4-pyrimidin-2-yl-1-((4-[5-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)ethynyl]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)sulfonyl]methyl]butyl]formamide



To formic acid (0.36 mL, 9.5 mmol) at 0 °C was added acetic anhydride (90 µL, 0.95 mmol) and the mixture was stirred at RT for 10 minutes. The reaction was then recooled to 0 °C, and added to a solution of 2-(4-(hydroxyamino)-5-[{4-(5-([5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]ethynyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl]pentyl)pyrimidine (403 mg, 0.79 mmol) and formic acid (0.36 mL, 9.5 mmol) in THF (3 mL) at 0 °C. The reaction was brought to RT and stirred for one hour. Volatiles were then removed *in vacuo*, and the residue azeotroped with toluene (2 x 5 mL). The residue was then dissolved in MeOH (10 mL) and heated to 40 °C for one hour. The solution was then cooled to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography (silica gel, 10% MeOH in EtOAc) to give the title compound as a pale yellow foam (66 mg, 0.11 mmol, 58%).

¹H NMR (DMSO-D₆, 373K) : 9.38 (br s, 1 H), 8.90 (d, 1 H), 8.67 (d, 2 H), 8.42 (d, 1 H), 8.15 (dd, 1 H), 8.14 (br s, 1 H), 7.73 (m, 2 H), 7.27 (t, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 3.71 (m, 4 H), 3.42 (dd, 1 H), 3.30 (m, 4 H), 3.16 (dd, 1 H), 2.88 (m, 3 H), 1.76 (m, 3 H), 1.66 (m, 1H)
MS (ESI): 604.39 (MH⁺)

The starting material was prepared as follows:

To a stirred solution of *tert*-butyl 4-(5-iodopyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (1.0 g, 2.57 mmol, prepared as in Example 1), trimethylsilyl acetylene (0.73 mL, 5.14 mmol), triethylamine (1.1 mL, 7.71 mmol), and cuprous iodide (196 mg, 1.03 mmol) in DMA (20 mL) at 25°C was added tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (149 mg, 5mol%). The reaction was stirred for 10 minutes. Volatiles were removed *in vacuo*. The residue was then dissolved in ethyl acetate (250 mL) and washed with water (100 mL). The layers were then separated and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (250 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography (silica gel, 10% EtOAc in hexanes) to give *tert*-butyl 4-{5-[(trimethylsilyl)ethynyl]pyridin-2-yl}piperazine-1-carboxylate as a pale brown solid (652 mg, 1.81 mmol, 70%).

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

22

¹H NMR (CDCl₃) : 8.28 (d, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 3.57 (m, 8 H), 1.49 (s, 9 H), 0.25 (s, 9H).

MS (ESI): 360.51 (MH⁺)

- 5 To a stirred solution of *tert*-butyl 4-{5-[(trimethylsilyl)ethynyl]pyridin-2-yl}piperazine-1-carboxylate (637 mg, 1.77 mmol), in THF (8 mL) at 25°C was added tetrabutylammonium fluoride (1.77 mL, 1.0M in THF). The reaction was stirred for 1 hour. Water (5 mL) was then added and product extracted with ethyl acetate (2 x 5 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to give *tert*-butyl 4-(5-ethynylpyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate as an orange solid (509 mg, 1.77 mmol, 100%).
- 10 ¹H NMR (CDCl₃) : 8.30 (d, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 3.56 (m, 8H), 3.07 (s, 1 H), 1.49 (s, 9H).
- 15 To a stirred solution of *tert*-butyl 4-(5-ethynylpyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (509 mg, 1.77 mmol), 2-Bromo-5-trifluoromethyl pyridine (400mg, 1.77 mmol), triethylamine (0.74 mL, 5.31 mmol), and cuprous iodide (135mg, 0.71 mmol) in DMA (20 mL) at 25°C was added tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) (102 mg, 5 mol%). The reaction was then stirred for 1 hour. Volatiles were removed *in vacuo*, and the residue was azeotroped 20 with toluene (2 x 10 mL). The residue was then dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL) and washed with water (10 mL). The layers were then separated and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ (2x 100 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography (silica gel, 25% EtOAc in hexanes) to give *tert*-butyl 4-(5-[(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)ethynyl]pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate as a yellow solid (729 mg, 1.68 mmol, 95%).
- 25

¹H NMR (CDCl₃) : 8.83 (d, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 7.88, (dd, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 3.60 (m, 4 H), 3.53 (m, 4 H), 1.50 (s, 9H).

30 MS (ESI): 433.49 (MH⁺)

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

23

To a stirred solution of *tert*-butyl 4-(5-{{[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]ethynyl}pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate (724 mg, 1.67 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) at 0°C was added trifluoroacetic acid (4 mL). The reaction was brought to room temperature and stirred for 30 minutes. Volatiles were removed *in vacuo*. The residue was then dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL) and washed with aqueous sodium hydroxide solution (2M, 2 x 20 mL). The layers were then separated and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (50 mL), and cooled to 0°C and treated sequentially with triethylamine (0.25 mL, 1.75 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.14 mL, 13.5 mmol). The reaction was brought to RT and stirred for 1 hour. The reaction was then quenched with water (50 mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to give 1-(methylsulfonyl)-4-(5-{{[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]ethynyl}pyridin-2-yl)piperazine as an orange solid (445 mg, 1.08 mmol, 65%).

¹H NMR (CDCl₃) : 8.85 (d, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 7.90, (dd, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 3.79 (m, 4 H), 3.35 (t, 4 H), 2.80 (s, 3 H).

MS (ESI): 411.12 (MH⁺)

To a stirred suspension of 1-(methylsulfonyl)-4-(5-{{[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]ethynyl}pyridin-2-yl)piperazine (437 mg, 1.06 mmol) in THF (10 mL) at -20°C, was added dropwise a solution of LiHMDS in THF (2.34 mL, 1.0M solution, 2.34 mmol). The resulting suspension was stirred at -20°C for 30 minutes before being treated with diethyl chlorophosphate (0.17 mL, 1.17 mmol). The solution was then maintained at -20°C for 15 minutes before being treated with a solution of 4-pyrimidin-2-ylbutanal (159 mg, 1.06 mmol, CAS number 260441-10-9) in THF (3 mL). The solution was stirred at -20°C for a further 20 minutes before being quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to give 2-((4E/Z)-5-{{[4-(5-{{[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

24

yl]ethynyl}pyridin-2-yl)piperazin-1-yl}sulfonyl}pent-4-enyl)pyrimidine. This was used crude in the next step.

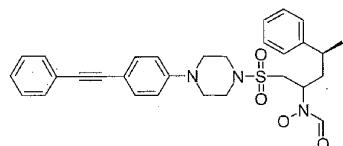
MS (ESI): 543.19 (MH^+)

To a stirred solution of 2-((4E/Z)-5-{{[4-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]ethynyl}pyridin-2-yl}sulfonyl}pent-4-enyl)pyrimidine (235 mg, 0.43 mmol), in THF (5 mL) at RT was added a solution of hydroxylamine (0.5 mL, 50% aqueous solution in water). The reaction was stirred for 3 hours at RT before being quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution (5 mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography (silica, 10% MeOH in ethyl acetate) to give 2-(4-(hydroxyamino)-5-{{[4-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]ethynyl}pyridin-2-yl)piperazin-1-yl}sulfonyl}pentyl)pyrimidine (126 mg, 51 mmol).

MS (ESI): 576.35 (MH^+)

EXAMPLE 3

hydroxy{(3*S*)-3-phenyl-1-[(4-[4-(phenylethyynyl)phenyl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]butyl}formamide



To formic acid (2.5 mL, 65 mmol) at 0 °C was added acetic anhydride (500 μL , 5.2 mmol) and the mixture was stirred at 0 °C for 10 minutes. This was added to a solution of 1-{{(4*S*)-2-(hydroxyamino)-4-phenylpentyl}sulfonyl}-4-[4-(phenylethyynyl)phenyl]piperazine

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

25

(345 mg, 0.685 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) cooled to 0 °C. The reaction was brought to RT and stirred for one hour. Volatiles were then removed *in vacuo*. The residue was then precipitated in MeOH (10 mL) and heated to 40 °C for two hours, dissolving. The solution was then cooled to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography (silica gel, 1-2% MeOH in CH₂Cl₂) to give the title compound as a white foam (330 mg, 0.621 mmol, 91%).

¹H NMR (CDCl₃) : complex mixture of 4 rotameric diastereomers.

MS (ESI): 532 (MH⁺)

10

The starting material was prepared as follows:

To a solution of 1-(4-bromophenyl)piperazine hydrochloride (5.09 g, 18.3 mmol, CAS number 68104-62-1) and triethylamine (7.67 mL), in CH₂Cl₂ was added methanesulfonyl chloride (2.83 mL, 36.3 mmol) dropwise. The mixture was stirred for one hour at RT, then CH₂Cl₂ (100 mL) was added. The organics were washed with water (2 x 100 mL), and evaporated *in vacuo* to give a yellow solid which crystallised from ethanol and was washed with ether to give 1-(methylsulfonyl)-4-(4-bromophenyl)piperazine as a white powder (4.74 g, 81%).

¹H NMR (CDCl₃) : 7.38 (d, 2 H), 6.91 (d, 2 H), 3.21 (m, 8 H), 2.89 (s, 3 H).

MS (ESI): 318, 320 (MH⁺ Br isotope pattern).

To a stirred suspension of 1-(methylsulfonyl)-4-(4-bromophenyl)piperazine (5.77 g, 18.1 mmol), phenyl acetylene (3.97 mL, 36.1 mmol), Copper (I) iodide (38 mg, 0.2 mmol) and triphenylphosphine (95 mg, 0.36 mmol) in piperidine (72 mL) at 20°C was added dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (38 mg, 54 μmol). The reaction was warmed to 105 °C and stirred for 14 hours under an inert atmosphere. Volatiles were removed *in vacuo*, and the solid residue was dissolved in CH₂Cl₂ (200 mL) and washed with aqueous hydrochloric acid (2M) to pH 2. The layers were then separated and the organic extract dried, (sat. Brine and MgSO₄), filtered and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

26

was triturated in CH₂Cl₂, and filtered to give 1-(methylsulfonyl)-4-[4-(phenylethyynyl)phenyl]piperazine as a flaky white solid (1.99 g, 5.86 mmol, 32 %).

¹H NMR (CDCl₃) : 7.5 (dd, 2 H), 7.45 (d, 2 H), 7.33, (m, 3 H), 6.86 (d, 2 H); 3.38 (d, 8 H), 2.82 (s, 3 H).
MS (ESI): 341 (MH⁺)

To a stirred suspension of 1-(methylsulfonyl)-4-[4-(phenylethyynyl)phenyl]piperazine (511 mg, 1.5 mmol) in THF (10 mL) at -40°C, was added dropwise a solution of LiHMDS in THF (3.3 mL, 1.0M solution, 3.3 mmol). The resulting suspension was stirred at -40°C for 10 minutes before being treated with chlorotrimethylsilane (189 µL, 1.5 mmol). The solution was then maintained at -40°C for 10 minutes before being treated with a solution of (3*S*)-3-phenylbutanal (267 mg, 1.8 mmol, CAS-number 53531-19-4) in THF (6 mL). The solution was allowed to warm to -15 °C over 1 hour before being quenched with a solution of hydroxylamine (3 mL, 50% aqueous solution in water). The reaction was stirred for 3 hours at RT. The reaction was partitioned between ethyl acetate (30 mL) and water (30 mL). The combined organic extracts were then dried (sat. brine and MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography (silica, 35 - 55 % ethyl acetate in iHexane) to give 1-[(4*S*)-2-(hydroxyamino)-4-phenylpentyl]sulfonyl}-4-[4-(phenylethyynyl)phenyl]piperazine (351 mg, 0.697 mmol).

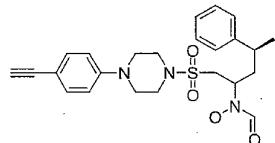
¹H NMR (CDCl₃) : diastereomeric: 7.48 (m, 4 H), 7.25 (m, 8 H + CHCl₃), 6.87 (q, 2 H), 3.35 (t, 4 H), 3.23 (m, 5.5 H), 2.92 (m, 1 H), 2.76 (m, 0.5 H), 2.02 (m, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 1.33 (d, 3 H).
MS (ESI): 504 (MH⁺)

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

EXAMPLE 4

hydroxy[(3*S*)-3-phenyl-1-((4-(4-ethynylphenyl)piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]butyl]formamide



To formic acid (3.75 mL, 98 mmol) at 0 °C was added acetic anhydride (750 µL, 7.8 mmol) and the mixture was stirred at 0 °C for 10 minutes. This was added to a solution of 1-{{(4*S*)-2-(hydroxymino)-4-phenylpentyl}sulfonyl}-4-[4-(trimethylsilylethylnyl)phenyl]piperazine (720 mg, 94 wt %, 1.35 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) cooled to 0 °C. The reaction was brought quickly to RT and stirred for 20 minutes. Volatiles were then removed *in vacuo*, and the residue azeotroped with toluene (3 x 5 mL). The residue was then dissolved in MeOH (10 mL) and heated to 40 °C for two hours. The solution was then cooled to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography (silica gel, 40 - 85% EtOAc in *n*-Hexane) and evaporated *in vacuo*. The solid was dissolved in ether/ CH₂Cl₂ and the insoluble contaminant removed by filtration to give the title compound as a pink foam (90 mg, 0.171 mmol, 15%).

¹H NMR (CDCl₃) : complex mixture of 4 rotameric diastereomers.

MS (ESI): 456 (MH⁺)

The starting material was prepared as follows:

To a stirred suspension of 1-(methylsulfonyl)-4-(4-bromophenyl)piperazine (4.79 g, 15 mmol, prepared as in example 3), trimethylsilylacetylene (4.15 mL, 30 mmol), Copper (I) iodide (31 mg, 0.17 mmol) and triphenylphosphine (80 mg, 0.3 mmol) in piperidine (60 mL) at 20°C was added dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) (31 mg, 45 µmol).

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

The reaction was warmed to 105 °C and stirred for 8 hours under an inert atmosphere.

After cooling, the suspension was filtered and washed with toluene. The solid was dissolved in CH₂Cl₂, washed with water and filtered through silica, washing with CH₂Cl₂.

The filtrate was concentrated and the resulting suspension filtered, washing well with CH₂Cl₂/iHexane to give 1-(methylsulfonyl)-4-[4-(trimethylsilylethynyl)phenyl]piperazine as a white powder (3.05 g, 9.06 mmol, 60 %).

¹H NMR (CDCl₃) : 7.3 (d, 2 H), 6.9 (d, 2 H), 3.33 (t, 4 H), 3.22 (t, 4 H), 2.9 (s, 3 H), 0.2 (s, 9H).

MS (ESI): 337 (MH⁺)

To a stirred suspension of 1-(methylsulfonyl)-4-[4-(trimethylsilylethynyl)phenyl]piperazine (673 mg, 2 mmol) in THF (13 mL) at -40°C, was added dropwise a solution of LiHMDS in THF (4.5 mL, 1.0M solution, 4.5 mmol). The resulting suspension was stirred at -40°C for 10 minutes before being treated with chlorotrimethylsilane (254 μL, 2 mmol). The solution was then maintained at -40°C for 10 minutes before being treated with a solution of (3*S*)-3-phenylbutanal (385 mg, 2.6 mmol, CAS number 53531-19-4) in THF (8 mL). The solution was allowed to warm to -15 °C over 1 hour before being quenched with a solution of hydroxylamine (1.23 mL, 50% aqueous solution in water, 20 mmol). The reaction was stirred for 3 hours at RT. The reaction was partitioned between ethyl acetate (30 mL) and water (30 mL). The combined organic extracts were then dried, (sat. brine and MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography (silica, 30 - 40 % ethyl acetate in iHexane) to give 1-[(4*S*)-2-(hydroxyamino)-4-phenylpentyl]sulfonyl)-4-[4-(trimethylsilylethynyl)phenyl]piperazine (720 mg, 1.44 mmol, 68 % @ 94 wt %).

¹H NMR (CDCl₃) : diastereomeric: 7.39 (d, 2 H), 7.27 (m, 5 H + CHCl₃), 6.82 (q, 2 H), 3.37 (b, 4.5 H), 3.25 (b, 3 H), 3.18 (b, 2 H), 2.92 (m, 1 H), 2.75 (m, 0.5 H), 2.02 (m, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 1.33 (d, 3 H), 0.26 (s, 9H).

MS (ESI): 500 (MH⁺)

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

EXAMPLE 5

The following compounds were also prepared.

B	R1	M+H	Prepared using method in example	
H	2-PyrimidinylCH2CH2CH2	531.6	2	
2-Pyridyl	2-PyrimidinylCH2CH2CH2	536.4	1	
<i>tert</i> -butyl	2-PyrimidinylCH2CH2CH2	515.5	1	
<i>n</i> -propyl	2-PyrimidinylCH2CH2CH2	501.5	1	
2-Pyridyl	5-F-2-PyrimidinylCH2CH2	539.8	1	
5-(CF ₃)-2-Pyridyl	2-PyrimidinylCH2CH2CH2	604.4	2	
2-Pyridyl	2-PyrimidinylCH2CH2	522.1	1	
3-Pyridyl	2-PyrimidinylCH2CH2CH2	536.3	1	
4-Pyridyl	2-PyrimidinylCH2CH2CH2	536.3	1	
2-Pyrimidinyl	2-PyrimidinylCH2CH2CH2	537.5	7	
2-Pyridyl	5-Cl-2-PyrimidinylCH2CH2	556.21	1	

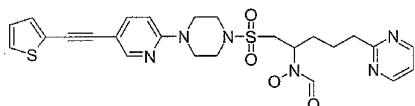
WO 03/014111

PCT/SE02/01436

30

EXAMPLE 6

hydroxy{4-pyrimidin-2-yl-1-[(4-[5-(thien-2-yethynyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl]methyl}butyl}formamide



To formic acid (0.3 mL, 8 mmol) at 0 °C was added acetic anhydride (75 µL, 0.8 mmol) and the mixture was stirred at RT for 10 minutes. The reaction was then recooled to 0 °C, and a solution of 2-[4-(hydroxyamino)-5-(4-[5-(thien-2-yethynyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl]pentyl]pyrimidine (84 mg, 0.16 mmol) in THF (8 mL) was then added. The reaction was brought to RT and stirred for one hour. Volatiles were then removed *in vacuo*, and the residue azeotroped with toluene (2 x 5 mL). The residue was then dissolved in MeOH (10 mL) and heated to 40 °C for one hour. The solution was then cooled to RT and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography (silica gel, 10% MeOH in EtOAc) to give the title compound as an off-white foam (87 mg, 0.16 mmol, 54%).

¹H NMR (DMSO-D₆, 373K) : 9.38 (br s, 1 H), 8.68 (d, 2H), 8.30 (d, 1 H), 8.12 (br s, 1 H), 7.64 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.28 (dd, 1 H), 7.22 (t, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.85 (d, 1 H), 3.68 (m, 4 H), 3.41 (dd, 1 H), 3.23 (m, 4 H), 3.12 (dd, 1 H), 2.85 (m, 3 H), 1.70 (m, 4 H)

MS (ESI): 541.46 (MH⁺)

The starting material was prepared as follows:

To a stirred solution of 2-chloro-5-iodo-pyridine (CAS number 69045-79-0, 10.52 g, 43.9 mmol) and diisopropylethylamine (11.5 mL, 65.9 mmol) in DMA (200 mL) was added piperazine (15.14 g, 0.176 mol). The mixture was heated to 120°C for 20 hours. The solid precipitate was then filtered off, and the filtrate evaporated *in vacuo*. The residue was partitioned between EtOAc (100 mL) and water (100 mL) and the layers were

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

separated. The aqueous layer was then extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo*, to give 1-(5-iodopyridin-2-yl)piperazine as a yellow solid (10.42 g, 36 mmol, 82%).

5 ^1H NMR (CDCl_3) : 8.30 (d, 1 H), 7.65 (dd, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 3.46, (t, 4 H), 2.97 (t, 4 H).
MS (ESI): 290.29 (MH^+)

To a stirred solution of 1-(5-iodopyridin-2-yl)piperazine (CAS number 219635-89-9, 5.083 g, 17.6 mmol), and triethylamine (4.91 mL, 35.2 mmol) in CH_2Cl_2 (75 mL) at 0°C
10 was added methane sulfonyl chloride (2.04 mL, 26.4 mmol) dropwise and the resulting suspension stirred for 30 mins at room temperature. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 (200 mL) and washed twice with water (2 x 200 mL). The organic phase was washed with saturated brine solution (1 x 200 mL), dried (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to give a dark yellow solid. This was triturated with ether, filtered
15 and dried to give 1-(5-iodopyridin-2-yl)-4-(methylsulfonyl)piperazine as a yellow solid (5.378 g, 83%).

19 ^1H NMR (CDCl_3) : 8.33 (d, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 6.48 (d, 1 H), 3.63, (t, 4 H), 3.30 (t, 4 H),
20 2.80 (s, 3 H).
MS (ESI): 367.99 (MH^+)

To a stirred suspension of 1-(5-iodopyridin-2-yl)-4-(methylsulfonyl)piperazine (7.760
25 g, 21.1 mmol) in THF (150 mL) at -20°C, was added dropwise a solution of LiHMDS in THF (46.4 mL, 1.0M solution, 46.4 mmol). The resulting suspension was stirred at -20°C for 30 minutes before being treated with diethyl chlorophosphate (3.35 mL, 23.2 mmol). The solution was then maintained at -20°C for 15 minutes before being treated with a solution of 4-pyrimidin-2-ylbutanal (3.48 g, 23.2 mmol, CAS number 260441-10-9) in
30 THF (20 mL). The solution was stirred at -20°C for a further 20 minutes before being quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution (100 mL). The layers were

separated and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3 x 500 mL). The combined organic extracts were then dried, ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. This was purified by bond-elut chromatography eluting with 25% EtOAc/hex to 50% EtOAc/hex to 100% EtOAc to give 2-((4E/Z)-5-{{[4-(5-iodopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}pent-4-enyl}pyrimidine.

MS (ESI): 500.20(MH^+)

To a stirred solution of 2-((4E/Z)-5-{{[4-(5-iodopyridin-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}pent-4-enyl}pyrimidine (1.906 g, 3.82 mmol) in DMA (35 mL) at RT was added trimethylsilyl acetylene, (CAS number 1066-54-2, 1.08 mL, 7.64 mmol), triethylamine (1.60 mL, 11.5 mmol), CuI (291 mg, 1.53 mmol) and $Pd(PPh_3)_4$ (442 mg, 0.38 mmol). After stirring for 30 minutes, the DMA was removed *in vacuo*, and the residue diluted with EtOAc (100 mL). The dark solution was then washed with water (100 mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic extracts were then dried, ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography (silica gel, 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc) to give 2-((4E/Z)-5-{{[4-(5-[(trimethylsilyl)ethynyl]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]sulfonyl}pent-4-enyl}pyrimidine as a yellow foam (1.609 g, 3.43 mmol, 90%). This material was used semi-crude in the next step.

To a stirred solution of 2-((4E/Z)-5-{{[4-(5-[(trimethylsilyl)ethynyl]pyridin-2-yl)sulfonyl]pent-4-enyl}pyrimidine (1.605 g, 3.42 mmol) in THF (50 mL) was added TBAF (3.42 mL, 1 M solution, 3.42 mmol) and stirred at room temperature for 30 mins. The reaction mixture was then partitioned between water (200 mL) and EtOAc (200mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted twice with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organics were then washed with brine (200 mL) dried, ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by bond-elut chromatography eluting with 25% EtOAc/hex to 50% EtOAc/hex to 100% EtOAc to give

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

2-((4E/Z)-5-{{[4-(5-ethynyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl}pent-4-enyl)pyrimidine as a pale orange solid (1.065 g, 2.68 mmol, 78%).

MS (ESI): 398.10

5 To a stirred solution of 2-((4E/Z)-5-{{[4-(5-ethynyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl}pent-4-enyl)pyrimidine (487 mg, 1.23 mmol) in DMA (20 mL) at RT was added 2-iodothiophene, (CAS number 516-12-1, 0.17 mL, 1.48 mmol), triethylamine (0.52 mL, 3.69 mmol), CuI (94 mg, 0.49 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (142 mg, 0.13 mmol).
10 After stirring for 1 hour, the DMA was removed *in vacuo*, and the residue diluted with EtOAc (100 mL). The dark solution was then washed with water (100 mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by flash chromatography (silica gel, 50% EtOAc in hexanes to EtOAc)
15 to give 2-[(4E/Z)-5-{{[4-(thien-2-ylethylnyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl}pent-4-enyl]pyrimidine as a pale brown oil (371 mg, 0.69 mmol, 56%). This material was used semi-crude in the next step.

20 To a stirred solution of 2-[(4E/Z)-5-{{[4-(thien-2-ylethylnyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl}pent-4-enyl]pyrimidine (371 mg, 0.69 mmol) in THF (4 mL) was added hydroxylamine (0.4 mL, 50% aqueous solution in water) and stirred for 24 hours at room temperature. The reaction was partitioned between ethyl acetate (30 mL) and water (30 mL). The combined organic extracts were then dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by bond elut chromatography (silica gel, EtOAc to
25 10% MeOH/EtOAc) to give 2-[4-(hydroxyamino)-5-{{[4-(thien-2-ylethylnyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl}pentyl]pyrimidine (84 mg, 0.16 mmol, 23%). Also recovered some isomerised SM (220mg, 0.46 mmol, 66%) presumably formed from TBAF deprotection of 2-((4E/Z)-5-{{[4-(5-ethynyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl}pent-4-enyl)pyrimidine.

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

34

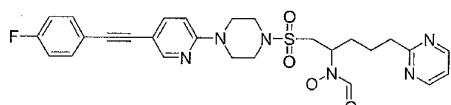
¹H NMR (CDCl₃) : 8.66 (m, 2 H), 8.32 (d, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.28 (m, 2 H), 7.17 (dd, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 6.63 (m, 1 H), 5.80 (br s, 1 H), 3.74 (m, 4 H), 3.46 (m, 2 H), 3.41 (m, 4 H), 3.19 (m, 1 H), 3.04 (m, 1 H), 2.81 (m, 1 H), 2.00 (m, 2 H), 1.69 (m, 2 H).
 MS (ESI): 513.41 (MH⁺)

5

EXAMPLE 7

1-{[(4-{S-[4-(4-fluorophenyl)ethynyl]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)sulfonyl]methyl}-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamide

10



To formic acid (1.85 mL, 49.0 mmol) at 0 °C was added acetic anhydride (0.46 mL, 4.9 mmol) and the mixture was stirred at RT for 10 minutes. The reaction was then recooled to 0 °C, and a solution of 2-[5-{[(4-{S-[4-(4-fluorophenyl)ethynyl]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)sulfonyl]-4-(hydroxyamino)pentyl]pyrimidine (515 mg, 0.98 mmol) in THF (10 mL) was then added. The reaction was brought to RT and stirred for one hour. Volatiles were then removed *in vacuo*, and the residue azeotroped with toluene (2 x 5 mL). The residue was then dissolved in MeOH (10 mL) and heated to 40 °C for one hour. The solution was then cooled to RT and concentrated *in vacuo*. The white solid which precipitates upon cooling to room temperature was filtered off and dried (258 mg, 0.47 mmol, 48%).

¹H NMR (DMSO-D6, 373K) : 9.40 (br s, 1 H), 8.67 (d, 2H), 8.31 (d, 1 H), 8.12 (br s, 1 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.24 (t, 1 H), 7.19 (t, 2 H), 6.87 (d, 1 H), 4.34 (br s, 1 H), 3.67 (t, 4 H), 3.45 (dd, 1 H), 3.29 (t, 4 H), 3.13 (dd, 1 H), 2.89 (t, 2 H), 1.72 (m, 4 H)
 25 MS (ESI): 553.54 (MH⁺)

The starting material was prepared as follows:

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

To a stirred solution of ((4E/Z)-5-[(4-(5-iodopyridin-2-yl)piperazin-1-yl)sulfonyl]pent-4-enyl)pyrimidine (988 mg, 1.98 mmol, prepared as in example 6) in DMA (25 mL) at RT was added 4-ethynylfluorobenzene, (CAS number 766-98-3, 476 mg, 3.96 mmol), triethylamine (0.83 mL, 5.94 mmol), CuI (151 mg, 0.8 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (229 mg, 0.2 mmol). After stirring for 60 minutes, the DMA was removed *in vacuo*, and the residue diluted with EtOAc (100 mL). The dark solution was then washed with water (100 mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by bond elut chromatography (silica gel, 50% EtOAc in hexanes to 100% EtOAc) to give 2-((4E/Z)-5-[(4-(5-[(4-

fluorophenyl)ethynyl]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)sulfonyl]pent-4-enyl)pyrimidine as a pale brown solid (765 g, 1.56 mmol, 79%). This was used semi-crude in the next step.

To a solution of 2-(4EZ)-5-[(4-(5-[(4-fluorophenyl)ethynyl]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)sulfonyl]pent-4-enyl)pyrimidine (760 mg, 1.55 mmol) in THF (10 mL) was added a solution of hydroxylamine (2 mL, 50% aqueous solution in water). The reaction was stirred for 2 hours at RT before being quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution (5 mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was then purified by bond elut (silica, EtOAc to 10% MeOH in ethyl acetate) to give 2-[5-[(4-(5-[(4-fluorophenyl)ethynyl]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)sulfonyl]-4-(hydroxyamino)pentyl]pyrimidine (518 mg, 0.99 mmol, 64%).

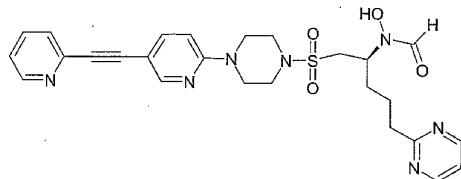
MS (ESI): 525.33 (M⁺)

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

EXAMPLE 8

hydroxy{(1*S*)-1-[({4-[5-(pyridin-2-ylethynyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl}formamide



5 The racemic mixture, prepared as in example 1, was separated by chiral HPLC (on a Daicel Chiraldpak AD column, 1 micron, 2cm x 25cm, 20%MeOH/MeCN eluent, flow rate 9 mL/min) to give hydroxy{(1*S*)-1-[({4-[5-(pyridin-2-ylethynyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl}formamide as a white solid.

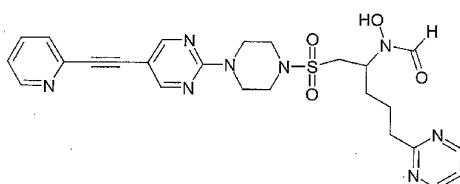
10 ¹H NMR (DMSO-D₆, 373K) : 9.41 (br s, 1 H), 8.65 (d, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.36 (d, 1 H), 8.11 (br s, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.28 (dd, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 3.72 (m, 4 H), 3.45 (dd, 1 H), 3.32 (m, 4 H), 3.17 (dd, 1 H), 2.92 (m, 3 H), 1.77 (m, 4 H)
MS (ESI): 536.45 (MH⁺)

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

EXAMPLE 9

hydroxy{1-[({4-[5-(pyridin-2-ylethyanyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl}formamide



5

Formic acid (1.8 mL, 50 mmol) and acetic anhydride (0.5mL, 5 mmol) were mixed together at 0°C for 30 minutes, before being added to a solution 2-(4-{[2-(hydroxyamino)-5-pyrimidin-2-ylpentyl]sulfonyl}piperazin-1-yl)-5-(pyridin-2-ylethyanyl)pyrimidine (190 mg, 0.37 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) and formic acid (1.8 mL) at 0°C. The reaction was allowed to reach room temperature and was stirred for 45 minutes. The reaction was then evaporated *in vacuo*, and azeotroped with toluene (2 x 5 mL). The residue was then dissolved in MeOH and heated to 45°C for one hour. The solution was evaporated *in vacuo*, and the residue triturated with Et₂O to give a white solid which was collected by filtration, washed with Et₂O and dried *in vacuo* to give hydroxy{1-[({4-[5-(pyridin-2-ylethyanyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl}formamide as a white solid. (64 mg, 32%).

¹H NMR (d6-DMSO@373k) δ 9.50 (br, s, 1 H), 8.64 (m, 2 H), 8.61 (m, 3H), 8.17 (br, s, 1 H), 7.84 (ddd, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.29 (dd, 1 H), 4.33 (br, s, 1 H), 3.96 (m, 4 H), 3.48 (dd, 1 H), 3.33 (m, 4 H), 3.20 (dd, 1 H), 2.96 (m, 2 H), 1.74 (m, 4H).
MS (ESI): 537.07 (M⁺)

The starting material was prepared as follows :

25

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

To a stirred solution of 5-iodo-2-piperazin-1-ylpyrimidine (7.0 g, 24.1 mmol, CAS number 95847-41-9) and triethylamine (10 mL, 72 mmol) in dichloromethane (70 mL) at 0°C was added methanesulfonyl chloride (1.93 mL, 138 mmol) dropwise over 10 minutes. The reaction was then stirred for 30 minutes at 0°C, before being allowed to warm to room temperature and stirred for an additional 30 minutes. The reaction was then quenched with water (70 mL) and the layers were separated. The organic phase was washed with water (100 mL) and the organics were dried (MgSO_4), filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was then triturated with ethyl acetate and the solid residue filtered and dried *in vacuo* to give 5-iodo-2-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidine as an off white solid (8.85g, 24 mmol, 99%).

¹H NMR (d6-DMSO) : 8.54 (s, 2 H), 3.82 (m, 4 H), 3.17, (m, 4 H), 2.87 (s, 3 H)
MS (ESI): 369.01 (MH^+)

To a stirred suspension of 5-iodo-2-[4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidine (5.52g, 15 mmol) in THF (50 mL) at -10°C, was added dropwise a solution of LiHMDS in THF (31.5 mL, 1.0M solution, 31.5 mmol). The resulting suspension was stirred at -10°C for 20 minutes before being treated with diethyl chlorophosphate (2.24 mL, 15.5 mmol). The solution was then maintained at -20°C for 20 minutes before being treated with a solution of 4-pyrimidin-2-ylbutanal (2.31 g, 15.5 mmol) in THF (5 mL). The solution was then maintained at -20 °C for one hour before being quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution (50 mL). The layers were separated and the aqueous phase extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic extracts were then dried, (MgSO_4), filtered and concentrated *in vacuo* to give a brown soild which was purified by flash chromatography (silica gel, 20% to 50% to 100% EtOAc in hexanes) to give 5-iodo-2-(4-[(1E/Z)-5-pyrimidin-2-ylpent-1-enyl]sulfonyl)piperazin-1-yl]pyrimidine as a yellow solid (5.14g, 68%, E:Z 1.7:1).

¹H NMR (CDCl_3) : 8.58 (m, 2 H), 8.33 (m, 2 H), 7.18, (m, 1 H), 6.73 (ddd, 1 H), 6.42 (ddd)*, 6.04 (d, 1H), 5.93 (d)*, 3.82 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 2.63 (m)*, 2.29 (m, 2H), 1.94 (m, 2H)

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

* minor geometrical isomer.

MS (ESI): 501.26 (MH^+).

A stirred solution of 5-iodo-2-(4- $\{(1E/Z)-5\text{-pyrimidin-2-ylpent-1-enyl}\}$ sulfonyl)piperazin-1-yl)pyrimidine, (500 mg, 1 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{Cl}_2$ (35 mg, 0.05 mmol), CuI (76 mg, 0.4 mmol), triethylamine (0.4 mL, 3 mmol) and 2-ethynylpyridine (206 mg, 2 mmol) in THF (20 mL) was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was then evaporated *in vacuo*, and the residue purified by flash chromatography (silica gel, 1% to 2% MeOH in EtOAc) to give 5-(pyridin-2-ylethylnyl)-2-(4- $\{(1E/Z)-5\text{-pyrimidin-2-ylpent-1-enyl}\}$ sulfonyl)piperazin-1-yl)pyrimidine as a white solid (224 mg, 47%).

MS (ESI): 476.39 (MH^+)

To a stirred solution of give 5-(pyridin-2-ylethylnyl)-2-(4- $\{(1E/Z)-5\text{-pyrimidin-2-ylpent-1-enyl}\}$ sulfonyl)piperazin-1-yl)pyrimidine (220 mg, 0.46 mol) in THF (10 mL) at room temperature was added 50% aqueous hydroxylamine (2 mL) and the mixture stirred rapidly for 2 hours. The reaction was quenched by the addition of saturated ammonium chloride solution (5 mL) and the layers were then separated. The aqueous phase was then extracted with EtOAc (3 x 5 mL) and the combined organic extracts were then dried (MgSO_4), filtered and evaporated *in vacuo*. The white solid obtained was then purified by flash chromatography (silica gel, 50% to 100% EtOAc in hexanes), to give 5-(4- $\{[2\text{-}(hydroxyamino)-5\text{-pyrimidin-2-ylpentyl]\}$ sulfonyl)piperazin-1-yl)-5-(pyridin-2-ylethylnyl)pyrimidine as a white solid (195 mg, 0.385 mmol, 83%).

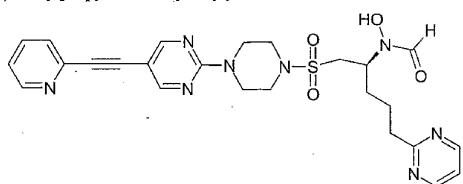
MS (ESI): 507.06 (MH^+)

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

EXAMPLE 10

hydroxy{(1*S*)-1-[({4-[5-(pyridin-2-ylethyynyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl}formamide



The racemic mixture, prepared as in example 9, was separated by chiral HPLC (on a Merck Chiralpak AS-V column, 20 μ m, 5cm x 25cm, flow rate 50 mL / min, eluent = 100% MeOH) to give hydroxy{(1*S*)-1-[({4-[5-(pyridin-2-ylethyynyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl}formamide as a white solid.

10

^1H NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$ @373k) δ 9.50 (br, s, 1 H), 8.64 (m, 2 H), 8.61 (m, 3H), 8.17 (br, s, 1 H), 7.84 (ddd, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.29 (dd, 1 H), 4.33 (br, s, 1 H), 3.96 (m, 4 H), 3.48 (dd, 1 H), 3.33 (m, 4 H), 3.20 (dd, 1 H), 2.96 (m, 2 H), 1.74 (m, 4H).
MS (ESI): 537.07 (MH^+)

15

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

EXAMPLE 11

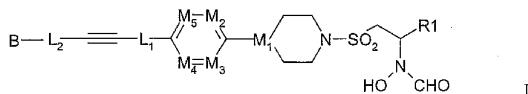
The following compounds were also prepared.

B	R1	M+H	Prepared using method in example
4-F-Ph	2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂ CH ₂	554.40	9
4-Cl-Ph	2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂ CH ₂	570.39	9
3-Pyridyl	2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂ CH ₂	537.39	9
3-Pyridyl	5-F-2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂	541.36	9
4-F-Ph	5-F-2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂	558.32	9
2-Pyridyl	5-F-2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂	541.37	9
4-Cl-Ph	5-F-2-PyrimidinylCH ₂ CH ₂	574.20	9

CLAIMS:

What we claim is:

1. A compound of the formula I or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof



wherein

B is selected from H, C₁₋₆alkyl, up to C12 cycloalkyl, up to C12 aryl, and up to C12 heteroaryl;

10 L_1 and L_2 are each independently selected from a direct bond and C₁₋₆alkyl;

M_1 , M_2 , M_3 , M_4 and M_5 are each independently selected from N and C;

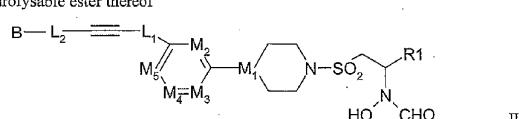
R_1 is the group -X-Y;

15 X is C₁₋₆alkyl;

Y is selected from up to C10 cycloalkyl, up to C10 aryl, and up to C10 heteroaryl;

Y is optionally substituted by up to three groups independently selected from OH, NO₂, CF₃, CN, halogen, SC₁₋₄alkyl, SOC₁₋₄alkyl, SO₂C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy.

- 20 2. A compound of the formula II or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof



wherein

B is selected from H, C₁₋₆alkyl, up to C12 cycloalkyl, up to C12 aryl, and up to C12

25 heteroaryl;

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

B is optionally substituted by up to three groups independently selected from OH, NO₂, CF₃, CN, halogen, SC₁₋₄alkyl, SOC₁₋₄alkyl, SO₂C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy;

L₁ and L₂ are each independently selected from a direct bond and C₁₋₆alkyl;

M₁, M₂, M₃, M₄ and M₅ are each independently selected from N and C;

R₁ is the group -X-Y;

X is C₁₋₆alkyl;

Y is selected from up to C10 cycloalkyl, up to C10 aryl, and up to C10 heteroaryl;

Y is optionally substituted by up to three groups independently selected from OH, NO₂, CF₃, CN, halogen, SC₁₋₄alkyl, SOC₁₋₄alkyl, SO₂C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy.

10

3. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein **B** is selected from H, C₁₋₆alkyl, C6 aryl, and up to C6 heteroaryl.

15

4. A compound as claimed in claim 3 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein **B** is selected from H, C₂₋₄alkyl, C6 aryl, and up to C6 heteroaryl.

20

5. A compound as claimed in claim 4 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein **B** is up to C6 heteroaryl.

25

6. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 or claim 3 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein **B** is not substituted or **B** is substituted by at least one group selected from CF₃, CN, halogen, C₁₋₄alkyl.

30

7. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein at least one of L₁ and L₂ is a direct bond.

35

8. A compound as claimed in claim 7 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein each of L₁ and L₂ is a direct bond.

WO 03/014111

PCT/SE02/01436

9. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein M_1 is N.
10. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein at least one of M_2 , M_3 , M_4 , M_5 is C, and at least one of M_2 , M_3 , M_4 , M_5 is N.
11. A compound as claimed in claim 10 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein each of M_4 and M_5 is C, and at least one of M_2 and M_3 is N.
12. A compound as claimed in claim 11 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein M_2 is C or N and M_3 is N.
13. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein X is $C_{2,3}$ alkyl.
14. A compound as claimed in claim 13 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein X is $C_{2,3}$ alkyl.
15. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein Y is C6 aryl or C6 heteroaryl.
16. A compound as claimed in claim 15 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein Y is selected from phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, or pyrazinyl.
17. A compound as claimed in claim 1 or claim 2 or claim 15 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein Y is not substituted or Y is substituted by at least one halogen group.

18. A compound as claimed in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein the compound of the formula I is as exemplified herein.

19. A compound as claimed in claim 18 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof wherein the compound is selected from hydroxy-{1-[({4-[5-(pyridin-2-yethynyl)pyridin-2-yl]sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl}formamide, hydroxy[4-pyrimidin-2-yl-1-({[4-{5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]ethynyl}pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}sulfonyl)methyl]butyl]formamide, hydroxy{({3S)-3-phenyl-1-[(4-[4-(phenylethyynyl)phenyl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]butyl}formamide, hydroxy[({3S)-3-phenyl-1-({[4-(4-ethynylphenyl)piperazin-1-yl]sulfonyl)methyl]butyl}formamide, hydroxy{4-pyrimidin-2-yl-1-[(4-[5-(thien-2-yethynyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]butyl}formamide, 1-{[({4-{5-([4-fluorophenyl)ethynyl]pyridin-2-yl}piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl}(hydroxy)formamide, hydroxy{({1S)-1-[(4-[5-(pyridin-2-yethynyl)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-yl}piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]4-pyrimidin-2-ylbutyl}formamide, hydroxy{1-[(4-[5-(pyridin-2-yethynyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl}formamide, and hydroxy{({1S)-1-[(4-[5-(pyridin-2-yethynyl)pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl)sulfonyl)methyl]-4-pyrimidin-2-ylbutyl}formamide.

20

20. A pharmaceutical composition which comprises a compound of the formula I as claimed in claim 1 or a compound of the formula II as claimed in claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or an in vivo hydrolysable ester thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

21

21. A compound of the formula I as claimed in claim 1 or a compound of the formula II as claimed in claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof for use in a method of therapeutic treatment of the human or animal body.

22. A compound of the formula I as claimed in claim 1 or a compound of the formula II as claimed in claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof for use as a therapeutic agent.
- 5 23. A method of treating a metalloproteinase mediated disease or condition which comprises administering to a warm-blooded animal a therapeutically effective amount of a compound of the formula I as claimed in claim 1 or a compound of the formula II as claimed in claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable ester thereof.
- 10 24. A method of treating a metalloproteinase mediated disease or condition as claimed in claim 23 which comprises treating a disease or condition mediated by MMP13.
- 15 25. The use of a compound of the formula I as claimed in claim 1 or a compound of the formula II as claimed in claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable precursor thereof in the preparation of a medicament for use in the treatment of a disease or condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes.
- 20 26. The use of a compound of the formula I as claimed in claim 1 or a compound of the formula II as claimed in claim 2 or a pharmaceutically acceptable salt or in vivo hydrolysable precursor thereof in the preparation of a medicament for use in the treatment of arthritis.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/01436
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 401/12, C07D 401/14, C07D 295/26, A61K 31/496, A61K 31/506, A61P 19/02 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC7: C07D, A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. CHEM. ABS. DATA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0012478 A1 (ZENECA LIMITED), 9 March 2000 (09.03.00) --	1-26
X	US 6100266 A (MONTANA ET AL), 8 August 2000 (08.08.00) --	1-26
P,X	WO 0162742 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 August 2001 (30.08.01) --	1-26
P,X	WO 0162751 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 August 2001 (30.08.01) --	1-26
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"T" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T'" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 25 November 2002	Date of mailing of the international search report 26-11-2002	
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer SOLVEIG GUSTAVSSON/BS Telephone No. +46 8 782 25 00	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/01436
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 0187870 A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED), 22 November 2001 (22.11.01) --	1-26

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT					
International application No. PCT/SE02/01436					
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)					
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 23-24 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see next sheet 2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 					
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)					
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 					
<p>Remark on Protest</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; vertical-align: top; padding-right: 10px;"> <input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</td> </tr> <tr> <td style="width: 15%; vertical-align: top; padding-right: 10px;"> <input type="checkbox"/></td> <td>No protest accompanied the payment of additional search fees.</td> </tr> </table>		<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.				
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.				

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/SE02/01436
<p>Claims 23-24 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule. 39.1.(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.</p>	

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (July1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

28/10/02

International application No.
PCT/SE 02/01436

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0012478 A1	09/03/00	AU 5524799 A BG 105369 A BR 9913255 A CA 2339761 A CN 1324347 T EE 200100106 A EP 1109787 A GB 9919776 D HU 0103344 A JP 2002523493 T NO 20011023 A PL 346344 A SK 2702001 A TR 200100605 T	21/03/00 31/12/01 22/05/01 09/03/00 28/11/01 17/06/02 27/06/01 00/00/00 28/02/02 30/07/02 25/04/01 11/02/02 06/08/01 00/00/00
US 6100266 A	08/08/00	AU 2291499 A BR 9908215 A EP 1051395 A GB 9802073 D GB 9819574 D NO 20003868 A WO 9938843 A AU 735929 B AU 739466 B AU 8349498 A BR 9811004 A CA 2317455 A CN 1289322 T EP 0996445 A HU 0002643 A HU 0100597 A IL 133908 D IL 137146 D JP 2001510155 T JP 2002501943 T NO 20000169 A NZ 502201 A PL 337996 A PL 342184 A US 6372763 B ZA 9900731 A	16/08/99 28/11/00 15/11/00 00/00/00 00/00/00 28/07/00 05/08/99 19/07/01 11/10/01 10/02/99 19/09/00 05/08/99 28/03/01 03/05/00 28/10/01 28/08/01 00/00/00 00/00/00 31/07/01 22/01/02 13/01/00 21/12/01 25/09/00 21/05/01 16/04/02 31/01/00
WO 0162742 A1	30/08/01	AU 3385501 A US 2002022628 A	03/09/01 21/02/02
WO 0162751 A1	30/08/01	AU 3385401 A	03/09/01
WO 0187870 A1	22/11/01	AU 5854001 A GB 0011721 D US 2002037900 A GB 0029393 D	26/11/01 00/00/00 28/03/02 00/00/00

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/14	A 6 1 P 43/00	1 2 3
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 D 401/14	
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 レイモンド・フィンレイ

イギリス、エスケイ10・4ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク
、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・オルダリー

(72)発明者 ハワード・タッカー

イギリス、エスケイ10・4ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク
、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・オルダリー

(72)発明者 ディビッド・ウォーターソン

イギリス、エスケイ10・4ティジー、チェシャー、マックルズフィールド、オルダリー・パーク
、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・オルダリー

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB07 CC29 CC92 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 GA04 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14
NA15 ZA96 ZB15 ZB26 ZC20