

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4921167号

(P4921167)

(45) 発行日 平成24年4月25日 (2012. 4. 25)

(24) 登録日 平成24年2月10日 (2012. 2. 10)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 295/18 (2006. 01)

C O 7 D 295/18 C S P A

C O 7 D 213/74 (2006. 01)

C O 7 D 213/74

C O 7 D 317/58 (2006. 01)

C O 7 D 317/58

C O 7 D 239/42 (2006. 01)

C O 7 D 239/42

C O 7 D 251/46 (2006. 01)

C O 7 D 251/46

A

請求項の数 6 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-524410 (P2006-524410)
 (86) (22) 出願日 平成16年8月18日 (2004. 8. 18)
 (65) 公表番号 特表2007-503422 (P2007-503422A)
 (43) 公表日 平成19年2月22日 (2007. 2. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2004/003558
 (87) 国際公開番号 W02005/019194
 (87) 国際公開日 平成17年3月3日 (2005. 3. 3)
 審査請求日 平成19年8月17日 (2007. 8. 17)
 (31) 優先権主張番号 0319917.1
 (32) 優先日 平成15年8月23日 (2003. 8. 23)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 0328632.5
 (32) 優先日 平成15年12月10日 (2003. 12. 10)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 507404019
 ヴァーナリス アールアンドディー リミ
 テッド
 VERNALIS R&D LIMITE
 D
 イギリス、アールジー41 5ユーエー、
 パークシャー、ウィンナーシュ、リーディ
 ング ロード 613、オークディーン
 コート (番地なし)
 Oakdene Court, 613 R
 eading Road, Winners
 h, Berkshire, RG41 5U
 A, United Kingdom

最終頁に続く

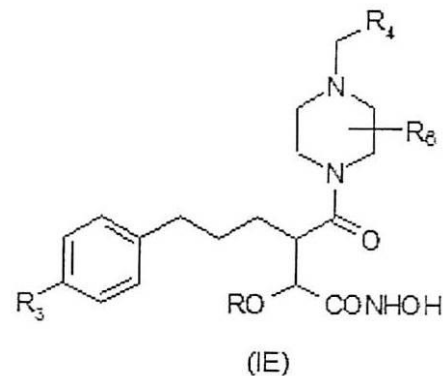
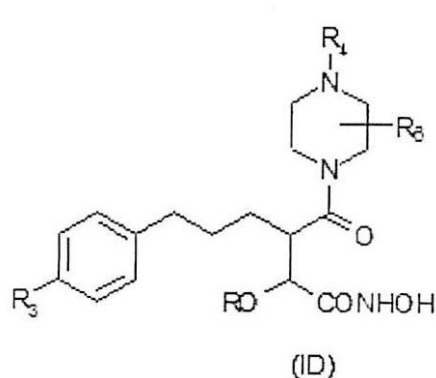
(54) 【発明の名称】 メタロプロテイナーゼ阻害剤としてのヒドロキサム酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (ID) または (IE) :

【化 1】



〔式中、

Rは水素またはメチルであり；

R₃はトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁-C₃アルコキシ、ヒドロキシ、ベンジルオキシまたはハロであり；R₄は、(i)-CO₂(C₁-C₄)アルキル、(ii)-SO₂R₅ (ここで、R₅は、(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₄)

アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁-C₃)アルキル、メルカプト、メルカプト(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₃)アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニルスルホニルで任意に置換されていてもよい、C₁-C₆アルキルもしくはフェニルもしくは5または6の環原子を有する単環式ヘテロアリールである)、または(iii)(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₃)アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁-C₃)アルキル、メルカプト、メルカプト(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₃)アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシで任意に置換されていてもよいフェニルもしくは5または6の環原子を有する単環式ヘテロアリールであり;

R₆は、水素、C₁-C₆アルキル、ベンジルまたはフェニルである]

の化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマーまたはそれらの塩、水和物もしくは溶媒和物。

10

【請求項2】

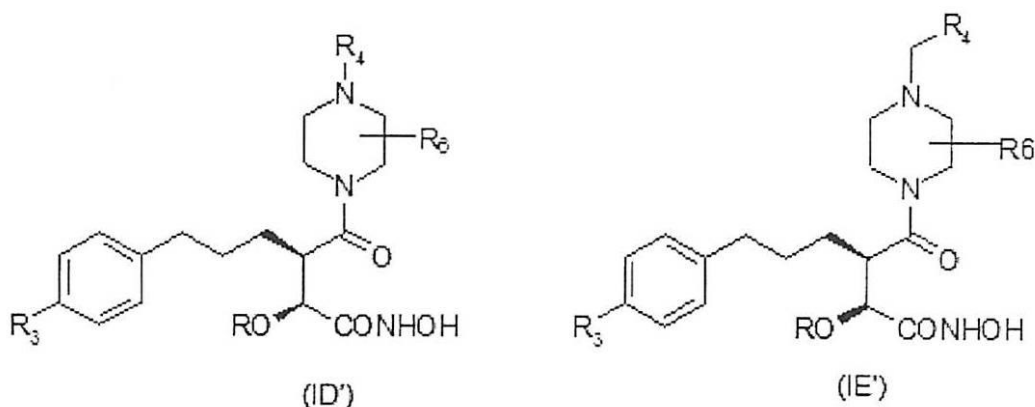
R₄が、(i)-CO₂(C₁-C₄)アルキル、(ii)-SO₂R₅ (ここで、R₅は、(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁-C₃)アルキル、メルカプト、メルカプト(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₃)アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、フェニルスルホニルで任意に置換されていてもよい、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、チエニルもしくはフラニルである)、または(iii)(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₃)アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁-C₃)アルキル、メルカプト、メルカプト(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₃)アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシで任意に置換されていてもよい、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、チエニルもしくはフラニルである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項3】

式(ID')または(IE'):

【化2】



30

(式中、R、R₃、R₄およびR₆は請求項1に記載の式(ID)または(IE)の化合物について定義されたとおりである)

で示される立体化学配置を有する、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

6-(4-メトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミドの化合物またはその医薬的に許容される塩。

40

【請求項5】

次の群から選択される、請求項1に記載の化合物:

6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、

6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(4-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、

6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、

6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-カルボ

50

- ニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ベンジルピペラジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(4-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-[4-(4,6-ジメトキシ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(4-ベンジル-3RS-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(3S,4-ジベンジル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(4-ベンジル-3RS-フェニル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
3R-(2S-ベンジル-4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(トルエン-4-スルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-[4-(5-ブromo-チオフエン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-[4-(5-ベンゼンスルホニル-チオフエン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-[4-(4-ブトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチル-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-[4-(3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-メトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-フルオロ-フェニル)-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-フルオロ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(4-ベンジル-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(4-ベンジル-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-メトキシ-フェニル)-2S-ヒ

ドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(4-ベンジル-2S-i-ブチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-メトキシ-フェニル)-2S-
 ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(4-ベンジル-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-フルオロ-フェニル)-2S-ヒ
 ドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(4-ベンジル-2S-i-ブチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-フルオロ-フェニル)-2S-
 ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 4-[5-(4-エトキシ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペン
 タノイル]-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、
 4-[5-(4-エトキシ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペン
 タノイル]-2S-i-ブチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、
 4-[5-(4-メトキシ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペン
 タノイル]-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、
 4-[5-(4-メトキシ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペン
 タノイル]-2S-i-ブチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、
 4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペン
 タノイル]-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、
 4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペン
 タノイル]-2S-i-ブチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-メトキシ-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カ
 ルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド。

【請求項6】

請求項1～5のいずれか1つに記載の化合物を、医薬的に許容される担体とともに含む医
 薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、治療的に活性なヒドロキサム酸誘導体、それらの製造法、それらを含む医薬
 組成物および医薬における該化合物の使用に関する。特に、これらの化合物はマトリック
 スメタロプロテイナーゼ阻害剤である。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) は、コラーゲン、プロテオグリカンおよび
 ゼラチンのような大きな生体分子を切断することができる亜鉛含有エンドペプチダーゼの
 ファミリーである。活性なMMPと内因性の阻害剤との不均衡は、過度の組織破壊に導く。

MMPの三つの主なグループは、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼおよびストロメリシンであ
 る。コラゲナーゼは、線維芽細胞コラゲナーゼ (MMP-1)、好中球コラゲナーゼ (MMP-8)
 およびコラゲナーゼ3 (MMP-3) を含む。ゼラチナーゼは、72kDaのゼラチナーゼ (ゼラチ
 ナーゼA; MMP-2)、92kDaのゼラチナーゼ (ゼラチナーゼB; MMP-9) を含む。ストロメリ
 シンは、ストロメリシン1 (MMP-3)、ストロメリシン2 (MMP-10) およびマトリリシン (M
 MP-7) を含む。しかしながら、上記のグループにきちんと組み込まれないMMPがある。例
 えばメタロエラスターゼ (MMP-12)、メンブランタイプのMMP (MT-MMPまたはMMP-14) お
 よびストロメリシン3 (MMP-11) である。

【0003】

MMPの過剰発現および活性化が、癌；リウマチ性関節炎；変形性関節炎；喘息、気管支
 炎および気腫のような慢性炎症疾患；アテローム性動脈硬化症のような循環器疾患；角膜
 潰瘍；歯肉炎および歯周病のような歯疾患；多発性硬化症および再狭窄のような神経疾患
 のような幅広い範囲の疾病に結び付けられている。例えば、マウスのタバコの煙誘発気腫
 の進展に、MMP-12が必要とされる (Science, 277, 2002 (1997))。それゆえ、MMPの阻害

は、上記の疾病の治療のための戦略である。しかしながら、マトリックスメタロプロテナーゼ活性の非選択的阻害は、用量を限定する副作用に導く正常な生理的過程に、影響を及ぼし得るとの証拠がある。MMP-12および／またはMMP-9の選択的な阻害は、炎症状態に干渉するための特に関連の深い戦略であると考えられている。

【0004】

いくつかのMMPは、前炎症性サイトカインの腫瘍壊死因子 α (TNF- α) の膜結合前駆体を加水分解することができる。この分解は、成熟した可溶性のTNF- α を生じ、MMPのいくつかの阻害はin vitroおよびin vivoの両方でTNF- α の産生を阻害することができる。この薬理学的作用が、このクラスの化合物の抗炎症作用に寄与する作用であろう。

【0005】

特許文献に示されているような最近のMMP阻害の総説は、Dohertyら、Therapeutic Developments in Matrix Metalloproteinase Inhibition; Expert Opinions on Therapeutic Patents, 2002, 12, 665-707を参照。

非常に多くの先行技術のMMP阻害剤は、ヒドロキサム酸金属結合基 (-ONHOH) を有している。

【発明の開示】

【0006】

発明の簡潔な記載

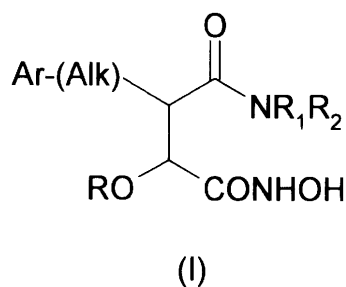
本発明は、コラゲナーゼおよびストロメリシンと比較して、一般的にMMP-12選択的阻害剤であるクラスの化合物を提供する。さらに、本発明の化合物は、MMP-9に対して選択的

【0007】

発明の詳細な記載

本発明によれば、式(I)：

【化1】



[式中、

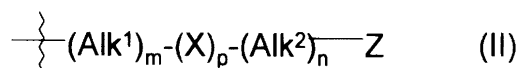
Arは、任意に置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、 C_3 - C_8 シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基を表し；

Rは、水素または C_1 - C_6 アルキルまたは C_3 - C_6 シクロアルキルを表し；

Alkは、2価の C_1 - C_5 アルキレンまたは C_2 - C_5 アルケニレン基を表し；

R_1 および R_2 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、第2の C_3 - C_8 シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環に任意に縮合していてもよい第1のヘテロシクロアルキル環を形成し、該第1および第2の環は、少なくとも1つの式(II)：

【化2】



(式中、

m、pおよびnは、独立して0または1であり；

Zは、水素または5～7の環原子を有する任意に置換されていてもよい炭素環もしくはヘテ

ロ環を表し、これらの環は5～7の環原子を有する任意に置換されていてもよいもう1つの炭素環もしくはヘテロ環に任意に縮合していてもよく；

Alk¹およびAlk²は、独立して、任意に置換されていてもよい2価のC₁-C₃アルキレン基を表し；

Xは、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O₂)-、-C(=O)-、-NH-、-NR₃-、-S(O₂)NH-、-S(O₂)NR₃-、-NH S(O₂)-または-NR₃S(O₂)-（ここで、R₃はC₁-C₃アルキルである）を表す）

の基で任意に置換されていてもよい]

の化合物、そのエナンチオマーもしくはジアステレオマー、またはそれらの塩、水和物もしくは溶媒和物が提供される。

【0008】

10

ここで用いられる「(C_a-C_b)アルキル」（ここで、aおよびbは整数である）の語は、aおよびbの値により、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、n-ペンチルおよびn-ヘキシルを含んで、a～bの炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル部分をいう。

【0009】

ここで用いられる「2価の(C_a-C_b)アルキレン基」（ここで、aおよびbは整数である）の語は、a～bの炭素原子および2つの非結合原子価を有する飽和の炭化水素鎖をいう。

ここで用いられる「(C_a-C_b)アルケニル」（ここで、aおよびbは整数である）の語は、a～bの炭素原子を有し、当てはまる場合はEまたはZのどちらかの立体化学の二重結合を少なくとも1つ有する直鎖または分枝鎖のアルケニル部分をいう。その語は、aおよびbの値により、例えば、ビニル、アリル、1-および2-ブテニルならびに2-メチル-2-プロベニルを含む。

20

ここで用いられる「2価の(C_a-C_b)アルケニレン基」の語は、a～bの炭素原子、少なくとも1つの二重結合および2つの非結合原子価を有する炭化水素鎖をいう。

【0010】

ここで用いられる「炭素環」または「炭素環式」の非限定な語は、全ての環原子が炭素であり、以下に定義されるような「アリール」、「シクロアルキル」および「シクロアルケニル」を含む、3～14の環原子の環または環システムをいう。

ここで用いられる「シクロアルキル」の非限定な語は、単環（例えばシクロヘキシル）または縮合多環（例えばノルボルニル）からなる、3～8の炭素原子を有する飽和の脂環式部分をいう。好ましいシクロアルキルは、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニル等を含む。

30

ここで用いられる「シクロアルケニル」の非限定な語は、3～8の炭素原子を有する不飽和の脂環式部分をいい、例えば、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルを含む。5～8の炭素原子のシクロアルケニル環の場合、その環は1以上の二重結合を含んでいてもよい。

【0011】

ここで用いられる「アリール」の非限定な語は、単環または縮合多環を有する、6～14の炭素原子の芳香族炭素環式基、および共有結合した2つの単環の芳香族炭素環式基をいう。アリールの例は、フェニル、ピフェニル等を含む。

40

ここで用いられる「ヘテロ環」または「ヘテロ環式」の非限定な語は、その環の一部にO、SおよびNから選択される1以上のヘテロ原子を含む環または環システムをいい、その語は以下に定義されるような「ヘテロアリール」および「ヘテロシクロアルキル」を含む。

【0012】

ここで用いられる「ヘテロシクロアルキル」の非限定な語は、その中の環炭素原子が3個まで、O、SおよびNから選択されるヘテロ原子で置き換えられた、上記で定義されたシクロアルキルをいう。好ましいヘテロシクロアルキルは、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、1-メチルピペラジン、モルホリン等を含む。

【0013】

ここで用いられる「ヘテロアリール」の非限定な語は、O、SおよびNから選択される1以

50

上のヘテロ原子を含む、単環式または縮合2環式もしくは3環式芳香環または環システム、およびそのようなヘテロ原子を1以上含む共有結合した2つの単環式芳香族環からなる群、ならびに1以上のヘテロ原子を含む単環式芳香族環に共有結合した単環式芳香族炭素環からなる群をいう。ヘテロ芳香族の具体的な例は、任意に置換されていてもよい、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、フリル、チエニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジニル、ベンゾフリル、[2,3-ジヒドロ]ベンゾフルリ、イソベンゾフルリ、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾ[1,2-c]ピリジル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリル、キナゾリニル、フタラジニル、キノキサリニル、シンノリル、ナフチリジニル、ピリド[3,4-c]ピリジル、ピリド[3,2-c]ピリジル、ピリド[4,3-c]ピリジル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリル、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、キサンテニルまたはベンゾキノリルを含む。

10

【0014】

特に限定がなければ、ここで適用される「置換された」の語は、いずれも例えば、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、メルカプト、メルカプト(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルチオ、ハロ（フルオロおよびクロロを含む）、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、ニトリル（-CN）、オキソ、フェニル、-COOH、-COOR^A、-COR^A、-SO₂R^A、-CONH₂、-SO₂NH₂、-CONHR^A、-SO₂NHR^A、-CONR^AR^B、-SO₂NR^AR^B、-NH₂、-NHR^A、-NR^AR^B、-OCONH₂、-OCONHR^A、-OCONR^AR^B、-NHCOR^A、-NHCOOR^A、-NR^BCOOR^A、-NHSO₂OR^A、-NR^BSO₂OR^A、-NHCONH₂、-NR^ACONH₂、-NHCONHR^B、-NR^ACONHR^B、-NHCONR^AR^Bまたは-NR^ACONR^AR^B（ここで、R^AおよびR^Bは、独立して(C₁-C₆)アルキルまたはフェニル基である）から選択される、少なくとも1つの置換基で置換されていることを意味する。

20

【0015】

ここで用いられる「塩」の語は、塩基付加塩、酸付加塩および4級塩を含む。酸性である本発明の化合物は、例えば水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化カルシウム、水酸化バリウムおよび水酸化マグネシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物のような塩基、例えばN-メチル-D-グルカミン、コリン トリス(ヒドロキシメチル)アミノ-メタン、L-アルギニン、L-リジン、N-エチルピペリジン、ジベンジルアミンなどのような有機塩基と、医薬的に許容される塩を含む塩を形成することができる。

30

塩基性である化合物(I)は、例えば、塩酸または臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸などのような無機酸、酢酸、酒石酸、コハク酸、ギ酸、マレイン酸、リンゴ酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、グルタミン酸、乳酸およびマンデル酸などのような有機酸と、医薬的に許容される塩を含む塩を形成することができる。

40

【0016】

適当な塩の総説は、StahlおよびWermuthによるHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)を参照。

「溶媒和物」の語は、本発明の化合物と、例えばエタノールのような医薬的に許容される1以上の溶媒分子を、化学量論量含む分子複合体を記述するために用いられる。

【0017】

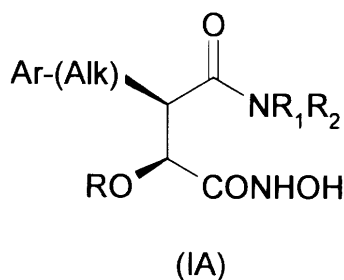
本発明に関し、不斉炭素原子または回転制限のために、1以上の立体異性体の形態で存在し得る本発明の化合物は、各キラル中心でのRもしくはSの立体化学を有する多くの立体異性体として、または各キラル軸でのRもしくはSの立体化学を有するアトロプ異性体として存在することができる。本発明は、そのようなエナンチオマーおよびジアステレオマー

50

ならびにそれらの混合物を全て含む。

特に、本発明は、立体化学配置(IA)：

【化 3】



10

を有する化合物を含む。

【0018】

本発明の化合物は、前記で定義されたように、式(I)の化合物を含み、後で定義されるような、それらの多形体および晶癖、それらのプロドラッグおよび異性体（光学、幾何および互変異性体を含む）、ならびに式(I)の同位元素でラベル化された化合物の全てを含む。

【0019】

基Ar

Arは、例えば、5または6員の単環式アリールもしくはヘテロアリール環であってよく、例えば6員環の場合は4位が、5員環の場合は2および／または3位が、(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₃)アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁-C₃)アルキル、メルカプト、メルカプト(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₃)アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、ニトリル(-CN)、-COOH、-COOR^A、-COR^A、-SO₂R^A、-CONH₂、-SO₂NH₂、-CONHR^A、-SO₂NHR^A、-CONR^AR^B、-SO₂NR^AR^B、-NH₂、-NHR^A、-NR^AR^B、-OCONH₂、-OCONHR^A、-OCOR^AR^B、-NHCOR^A、-NHCOOR^A、-NR^BCOOR^A、-NHCO₂OR^A、-NR^BSO₂OR^A、-NHCONH₂、-NR^ACONH₂、-NHCONHR^B、-NR^ACONHR^B、-NHCONR^AR^Bまたは-NR^ACONR^AR^B（ここで、R^AおよびR^Bは、独立してC₁-C₃アルキル、フェニルまたは5もしくは6員の単環式アリールもしくはヘテロアリール環である）から選択される、少なくとも1つの置換基で任意に置換されていてもよい。

20

30

【0020】

Arは、例えばフェニル、2-、3-もしくは4-ピリジル、2-もしくは3-チエニル、または2-もしくは3-フラニルであり、それらは式(I)に関して上記で定義したように、任意に置換されていてもよい。好ましくは、該置換基は、例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メルカプト、フルオロ、クロロまたはブロモであり得る。Arは4-(C₁-C₃アルコキシ)フェニルであるのが好ましく、特に好ましいのはエトキシフェニルである。

【0021】

基R

本発明の1つの具体例において、Rは水素である。

40

本発明のもう1つの具体例において、Rは、例えばエチル、n-プロピル、イソプロピル、n-、sec-またはtert-ブチルのような(C₁-C₆)アルキルである。好ましい具体例において、Rはメチルである。

本発明のさらにもう1つの具体例において、Rは、例えばシクロプロピルまたはシクロペンチルのようなC₃-C₆シクロアルキルである。

【0022】

Alk基

Alkは、例えば-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH=CH-、-CH₂CH=CH-、-CH₂CH=CHCH₂-または-CH=CHCH=CH-であり得る。ここで、Alkは-CH₂CH₂CH₂-であるのが好ましい。

50

【0023】

基-NR₁R₂

この基は、5～7原子の飽和または不飽和の炭素環式もしくはヘテロ環式の第2の環に任意に縮合していてもよい、5～7原子の飽和のヘテロ環式第1環である。該第1環および／または第2環は、以下に述べる式(II)の基で任意に置換されていてもよい。

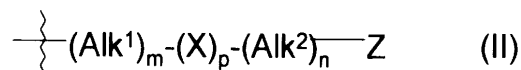
基-NR₁R₂のヘテロ原子の1つは、もちろん示された窒素であり、そして、それは環システムの中の唯一のヘテロ原子であってもよいし、その中に他の窒素、酸素または硫黄の環原子が存在していてもよい。

【0024】

基-NR₁R₂は、無置換であるか、または少なくとも1つの基(II)：

10

【化4】



で置換されていてもよい。

Alk¹またはAlk²のどちらかの任意の置換基はオキソであり得るので、カルボニル基がX要素に隣接して位置していてもよく、例えば、アミド、逆アミドおよびカルボキシ連結のような組合せを形成し得ることが分かるであろう。

【0025】

本発明の1つの具体例において、R₁およびR₂は、それらが結合している窒素原子と一緒に、式(II)の基の少なくとも1つで任意に置換されていてもよいモルホリニル基を形成する。

20

本発明のもう1つの具体例において、R₁およびR₂は、それらが結合している窒素原子と一緒に、式(II)の基の少なくとも1つで任意に置換されていてもよいチオモルホリニル基を形成する。

本発明のもう1つの具体例において、R₁およびR₂は、それらが結合している窒素原子と一緒に、式(II)の基の少なくとも1つで任意に置換されていてもよいピペリジニル基を形成する。

本発明のもう1つの具体例において、R₁およびR₂は、それらが結合している窒素原子と一緒に、式(II)の基の少なくとも1つで任意に置換されていてもよいピロリジニル基を形成する。

30

本発明のもう1つの具体例において、R₁およびR₂は、それらが結合している窒素原子と一緒に、式(II)の基の少なくとも1つで任意に置換されていてもよいピペラジニル基を形成する。

【0026】

本発明の1つの具体例において、基(II)は、pが0であり、Zが水素であり、nおよびmの少なくとも1つが1であるようなものである。このサブクラスにおいて、基(II)は、任意に置換されていてもよいC₁-C₆アルキルであり、それは-NR₁R₂基の環炭素または環窒素に結合し得る。例えば、-NR₁R₂がピペリジニルまたはピペラジニルであるとき、4-C（前者の場合）および4-N（後者の場合）は、メチル、エチルまたはn-もしくはiso-プロピルで置換されていてもよい。

40

【0027】

本発明の2つ目の具体例において、基(II)は、m、nおよびpが全て0であり、Zが、-NR₁R₂基の環炭素または環窒素に直接結合した炭素環またはヘテロ環であるようなものである。直接結合したZの例としては、シクロペンチルおよびシクロヘキシル、ならびに（好ましくは）フェニル、ピリジル、チエニル、フラニルおよびピリミジニルのような、アリールもしくはヘテロアリール環を含む。直接結合したこれらの環は、それら自体が、例えばメトキシ、エトキシ、n-もしくはiso-プロポキシ、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、メチル、エチル、n-もしくはイソプロピル、トリフルオロメチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチルスルホニル、フェニルスルホニル、またはモノ-も

50

しくはジ-(C₁-C₃)アルキルアミノのような任意の置換基で置換されていてもよい。

【0028】

本発明の3つ目の具体例において、基(II)は、pが0であり、mおよびnの少なくとも1つが1であり、Zが、Zと-NR₁R₂環の間のC₁-C₆アルキレンリンカーを介して、-NR₁R₂基の環炭素または環窒素に結合した炭素環もしくはヘテロ環であるようなものである。この場合、環Zは、基(II)の2つ目のサブクラスの場合に上記で述べられ、好ましいとされた、任意に置換されていてもよいZ環のいずれでもよい。しかし、Zは、任意に置換されていてもよい-CH₂-または-CH₂CH₂-基のようなC₁-C₆アルキレンリンカー基を介して、-NR₁R₂環に結合している。

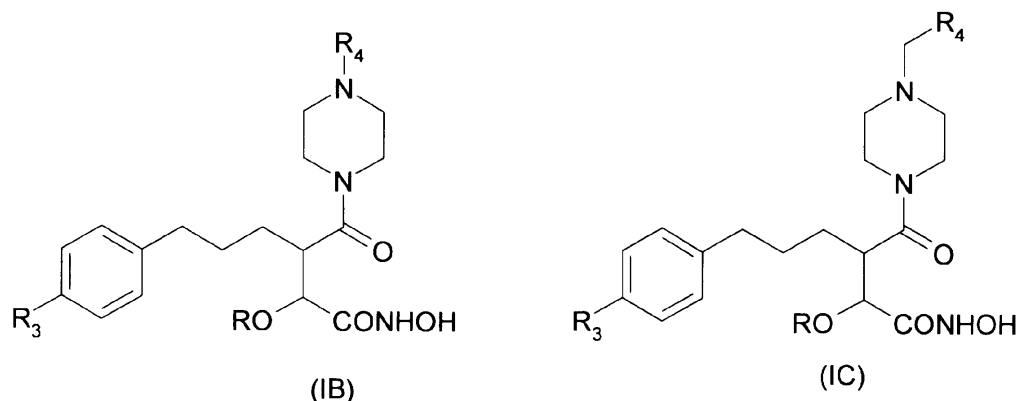
【0029】

本発明の4つ目の具体例において、基(II)は、基(II)がXヘテロ原子を含むように、pが1であるようなものである。明らかに、mが0のとき、Xは-NR₁R₂環に直接結合し、mおよびnの両方が1のとき、XはZと-NR₁R₂環の間のC₁-C₆アルキレンリンカーを中断し、そしてmおよびnの1つが1で、他方が0のとき、基(II)は、-NR₁R₂環に直接結合するか、またはC₁-C₃アルキレンリンカーを介して結合した、種々のO、SまたはN含有置換基を表す。

【0030】

本発明の特別な具体例は、式(IB)または(IC)；

【化5】



[式中、

Rは水素またはメチルであり；

R₃はトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁-C₃アルコキシ、ヒドロキシまたはハロであり；

R₄は、(i)-SO₂R₅または-COR₅（ここで、R₅は、(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₃)アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁-C₃)アルキル、メルカプト、メルカプト(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₃)アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシで任意に置換されていてもよい、C₁-C₆アルキルもしくはフェニルもしくは5または6の環原子を有する単環式ヘテロアリールである）、または(ii)(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₃)アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ(C₁-C₃)アルキル、メルカプト、メルカプト(C₁-C₃)アルキル、(C₁-C₃)アルキルチオ、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシで任意に置換されていてもよいフェニルもしくは5または6の環原子を有する単環式ヘテロアリールである]

の化合物、ならびにそれらの塩、水和物および溶媒和物、特に上記の式(IA)で示される立体配置を有する化合物である。

この具体例において、R₄の部分形成するヘテロアリール環の例は、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、チエニルおよびフラニルを含む。

【0031】

本発明の個々の具体例は、次の群から選択される化合物である：

6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(ピロリジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、

3R-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェ

ニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-
 カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(4-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-
 カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボ
 ニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-カルボ
 ニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(モルホリン-4-カルボニル)-ヘキサン酸ヒ
 ドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(2RS-メチル-モルホリン-4-カルボニル)-ヘ
 キサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(2,6-RS-ジメチル-モルホリン-4-カルボニ
 ル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(チオモルホリン-4-カルボニル)-ヘキサン
 酸ヒドロキシアミド、

10

【0032】

3R-(4-ベンジル-ピペリジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘ
 キサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキ
 シ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-
 カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ベンジルピペラジン-1-カルボニル)-ヘ
 キサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-カル
 ボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(4-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-
 イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-ピペラ
 ジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-[4-(4,6-ジメトキシ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-6-(4-エ
 トキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペ
 ラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-
 カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、

20

30

【0033】

3R-[4-(アセチル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシ-フェニル)-
 2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(メチル-プロピル-アミノ)-ピペリジン-
 1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(3S-ベンジル-モルホリン-4-カルボニル)-
 ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(3S-イソブチル-モルホリン-4-カルボニル)
 -ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(3S-フェニル-モルホリン-4-カルボニル)-
 ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(4-ベンジル-3RS-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒ

40

50

ドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(3S,4-ジベンジル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(4-ベンジル-3RS-フェニル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 4-(4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-2S,N-ジヒドロキシ-4-オキソ-3R-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ブチルアミド、
 3R-ベンジル-2S,N-ジヒドロキシ-4-モルホリン-4-イル-4-オキソ-ブチルアミド、

【0034】

3R-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-2S,N-ジヒドロキシ-4-オキソ-4-ピペリジン-1-イル-ブチルアミド、
 2S,N-ジヒドロキシ-3R-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-4-オキソ-4-ピペリジン-1-イル-ブチルアミド、
 4-(4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-3R-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-2S,N-ジヒドロキシ-4-オキソ-ブチルアミド、
 6-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(モルホリン-4-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(4-ベンジル-ピペリジン-1-カルボニル)-6-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-3R-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(ピロリジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(2S-ベンジル-4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、

【0035】

6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(トルエン-4-スルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-[4-(5-ブromo-チオフエン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-[4-(5-ベンゼンスルホニル-チオフエン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-[4-(4-ブトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチル-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-[4-(3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-メトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-メトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-フルオロ-フェニル)-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 6-(4-フルオロ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、

【0036】

3R-(4-ベンジル-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(4-ベンジル-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-メトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(4-ベンジル-2S-i-ブチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-メトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(4-ベンジル-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-フルオロ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 3R-(4-ベンジル-2S-i-ブチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-フルオロ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド、
 4-[5-(4-エトキシ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペンタノイル]-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、
 4-[5-(4-エトキシ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペンタノイル]-2S-i-ブチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、
 4-[5-(4-メトキシ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペンタノイル]-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、
 4-[5-(4-メトキシ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペンタノイル]-2S-i-ブチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、
 4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペンタノイル]-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、

10

20

【0037】

4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペンタノイル]-2S-i-ブチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、
 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-メトキシ-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド。

【0038】

上記のように、本発明の化合物は、MMP阻害剤として、特にMMP-1および他のコラゲナーゼやストロメリシンと比較して、MMP-12（および／またはMMP-9）の選択的阻害剤として活性であるので、ヒトまたは動物用の医薬として有用である。

30

したがって、もう1つの観点によれば、本発明は以下のことにも関する：

(i) 上記で定義された式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物、特にヒトのMMP-12および／またはMMP-9の阻害に応答する疾病または症状の処置（治療または予防）の方法；および

【0039】

(ii) ヒトまたは動物用医薬において、特にMMP-12および／またはMMP-9の阻害に応答する疾病または症状の処置（治療または予防）に用いられる、上記で定義された式(I)の化合物（MMP-12および／またはMMP-9の阻害に応答する疾病または症状は、骨吸収、腫瘍増殖もしくは2次転移による浸潤；リウマチ性関節炎、敗血症性関節炎、変形性関節炎、歯周炎、歯肉炎、角膜潰瘍、心肥大症、急性呼吸不全症候群、例えば多発性硬化症のような神経炎症性疾患；再狭窄；気腫；例えば放射線治療後の線維症、ケロイド癬痕化、肝線維症および嚢胞性線維症のような線維症；慢性閉塞性肺疾患；気管支炎；喘息；自己免疫疾患；移植拒絶（例えば、移植片対宿主疾患）；嚢胞性線維症；乾癬；乾癬性関節炎；変形性軟骨損失；例えばクローン病、炎症性腸疾患および潰瘍性大腸炎のような炎症性胃症状；アトピー性皮膚炎、水疱性表皮剥離症；表皮潰瘍；神経障害または例えば間質性腎炎、糸球体腎炎もしくは腎不全のような腎症；眼炎症；肝硬変、シェーグレン症候群；または神経系の炎症性症状を含む。）；および

40

【0040】

(iii) 医薬として用いられる式(I)の化合物；および

(iv) MMP-12および／またはMMP-9の阻害に応答する疾病または症状の処置（治療または予

50

防) 用医薬の製造における、上記で定義された式(I)の化合物の使用；および
(v) 多発性硬化症、気腫、気管支炎、喘息およびMMP-12および／またはMMP-9に関する疾病を含む炎症性疾患から選択される疾病の予防または治療用医薬を製造するための、式(I)の化合物の使用。

【0041】

本発明のさらなる観点によれば、上記で定義された式(I)の化合物を医薬的または動物薬的に許容される賦形剤もしくは担体とともに含む医薬または動物薬の組成物を提供する。

個々の患者に対する具体的な投与量レベルは、用いられる個々の化合物の活性、患者の年齢、体重、身体全体の健康、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、医薬の組合せならびに治療を受ける個々の疾病の重篤度を含む種々の因子に依存することが理解されるであろう。最適な投与量レベルと投与回数は臨床試験によって決定される。

【0042】

本発明に関する化合物は、それらの薬物動態の性質に矛盾しない、いずれの経路による投与用としても製造され得る。経口投与可能な組成物は、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、トローチ剤、経口用、局所用または無菌非経口用の溶液もしくは懸濁液のような液体もしくはゲル製剤の形態であり得る。

【0043】

経口投与用の錠剤およびカプセル剤は、単位投与量の形態であってもよく、それは、例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントガムまたはポリビニルピロリドンのような結合剤；例えば乳糖、砂糖、トウモロシ-デンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシンのような充填剤；例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカのような錠剤用滑沢剤；例えば馬鈴薯デンプンのような崩壊剤、あるいはラウリル硫酸ナトリウムのような許容される湿潤剤のような慣用の賦形剤を含み得る。錠剤は、標準の製薬の実務で周知の方法に従ってコーティングされ得る。

【0044】

経口用の液剤は、例えば水性もしくは油性の懸濁液、溶液、乳液、シロップまたはエリキシルの形態であるか、または使用前に水または他の適当な媒体で溶解する乾燥製品として存在し得る。上記の液剤は、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、硬化食用油脂のような懸濁化剤；例えばレシチン、オレイン酸ソルビタンまたはアラビアゴムのような乳化剤；例えばアーモンド脂、ヤシ油、グリセリンのような油状エステル、プロピレングリコールもしくはエチルアルコールのような非水性媒体（食用油を含み得る）；例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピル、またはソルビン酸のような保存剤、ならびに所望により慣用の香味剤または着色剤のような慣用の添加剤を含み得る。

【0045】

皮膚に対する局所適用のために、医薬はクリーム、ローションまたは軟膏にされ得る。そのような医薬のために使用されるクリームもしくは軟膏の製剤化は、例えば英国薬局方のような製剤学の標準的な教科書に記載されているような、当分野で周知慣用の製剤化である。

【0046】

目に局所適用するために、医薬は、適当な無菌の水性または非水性の媒体中で溶液または懸濁液にされ得る。それは、例えばメタ重亜硫酸ナトリウムまたはエデト酸ジナトリウムのような緩衝剤；酢酸もしくは硝酸フェニル水銀、塩化ベンザルコニウムまたはクロロヘキシジンのような殺菌および殺真菌剤を含む保存剤、ならびにヒプロメロース(hypromellose)のような粘稠化剤のような添加剤をも含み得る。

【0047】

活性成分は、無菌媒体中、非経口的にも投与され得る。用いられる媒体および濃度により、医薬は媒体に懸濁させるか、または溶解させることできる。有利に、局所麻酔剤のよ

10

20

30

40

50

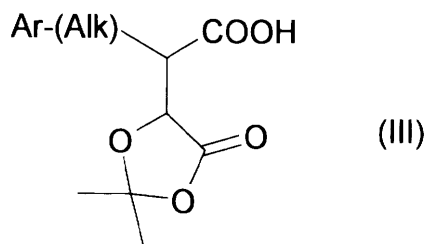
うな補助剤、保存剤および緩衝剤を媒体中に溶解することができる。

【0048】

式(I)の化合物は、以下の実施例で説明されるように、標準的な文献の方法により製造され得る。

一般的に、Rが水素である化合物は、ジオキソランで保護されたジ-カルボン酸である式(III)：

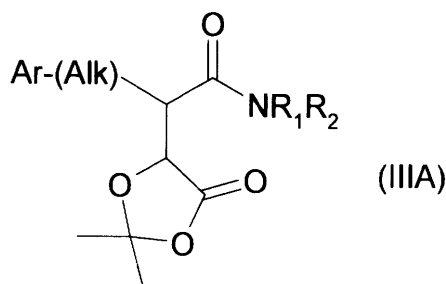
【化6】



10

を所望の環状アミン HNR_1R_2 とカップリングさせて、中間体(IIIA)：

【化7】



20

(ここで、 R_1 、 R_2 、ArおよびAlkは、式(I)に関して定義されたとおりである)を生成させ、次いで中間体(IIIA)をヒドロキシルアミンと反応させることにより製造され得る。

アミンをカルボン酸とカップリングさせてアミドを生成させる方法は、例えばペプチド合成の分野で極めて周知である。

30

【0049】

したがって、本発明は、

(vi) R_1 、 R_2 、ArおよびAlkが式(I)に関して定義されたとおりである、式(IIIB)の化合物、
(vii) R_1 、 R_2 、ArおよびAlkが式(I)に関して定義されたとおりである、上記で定義された式(IIIA)の化合物の脱保護および／または変換を含む、上記で定義された式(I)の化合物の製造方法、

(viii)式(III)の化合物を環状アミン HNR_1R_2 と反応させる工程を含む、式(IIIA)の化合物の製造方法(ここで、 R_1 、 R_2 、ArおよびAlkが式(I)に関して定義されたとおりである)をも含む。

【実施例】

40

【0050】

以下の実施例は、本発明による有用な化合物の製造法を記載している。

次の略号が実施例中で用いられる。

AcOEt — 酢酸エチル

CH_3CN — アセトニトリル

DNF — N,N-ジメチルホルムアミド

HOBT — 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

HOAT — 1-ヒドロシアゾベンゾトリアゾール

Pfp — ペンタフルオロフェノール

WSCDI — N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩

50

HCl — 塩酸

P(O-Tol)₃ — トリ-O-トリルホスフィン

THF — テトラヒドロフラン

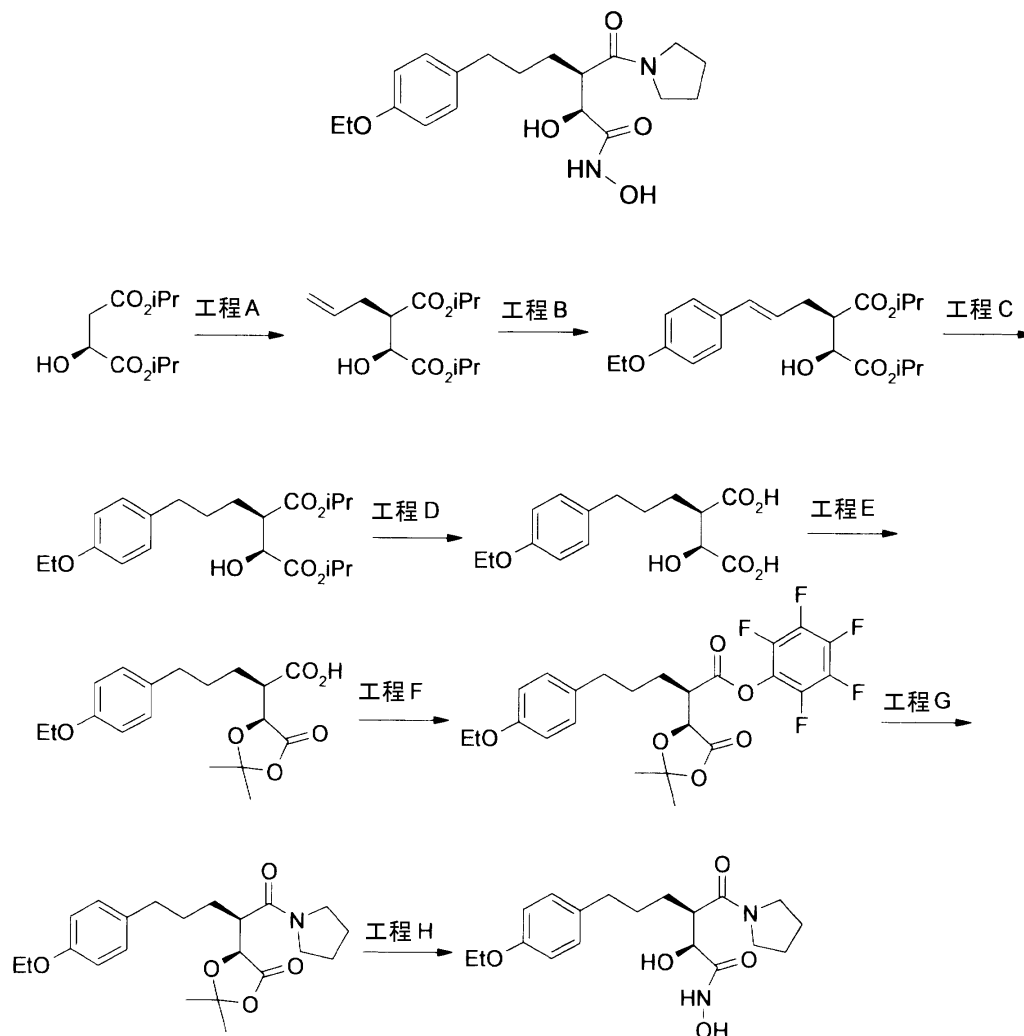
TFA — トリフルオロ酢酸

Z — ベンジルオキシカルボニル

【0051】

実施例1：6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(ピロリジン-1-カルボニル)-ヘキサ酸ヒドロキシアミド

【化8】



試薬および条件．A: LiHMDS, AllBr, THF, -78℃～室温；B: ArBr, P(o-Tol)₃, Pd(OAc)₂, NEt₃, CH₃CN；C: 10% Pd/C, H₂, MeOH；D: LiOH, MeOH, H₂O；E: CuCl₂, ジメトキシプロパン, アセトン；F: ペンタフルオロフェノール, WSCDI, HOAt, CH₂Cl₂；G: ピロリジン, NEt₃, CH₂Cl₂；H: aqNH₂OH, iPrOH

スキーム1

【0052】

実施例1は、以下に記載された手順で、スキーム1に示されたように行われた。

工程A：2R-アリル-3S-ヒドロキシ-コハク酸ジイソプロピルエステル

THF(35 ml)中の2S-ヒドロキシ-コハク酸ジイソプロピルエステル(19.70 ml, 95 mmol)の冷(-78℃)溶液に、LiHMDS(200 ml, 0.2 mol, 2.1当量)を滴下した。反応混合物を-78℃で2時間、次いで、-30℃で30分間攪拌した。次いで、反応混合物を-78℃に冷却し、臭化アリル(12.36 ml, 0.14 mol, 1.5当量)を滴下した。次いで、反応混合物を室温に温め一晩置いた。それをNH₄Cl飽和溶液/氷(200 ml)中に注いだ。AcOEt(3×200 ml)で抽出し、つ

いで水(50 ml)および食塩水(50 ml)で洗浄し、真空下に溶媒を除去したのち、黄色の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィーで精製し、無色の油状物として、2R-アリル-3S-ヒドロキシ-コハク酸ジイソプロピルエステル(7.76 g, de=80%, 収率40%)を得た。

【0053】

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3): 5.77-5.88 (1H, m), 4.98-5.21 (4H, m), 4.22 (1H, brs), 3.18 (1H, brs), 2.87-2.94 (1H, m), 2.56-2.65 (1H, m), 2.40-2.48 (1H, m), 1.29 (6H, d, $J=6.3$ Hz), 1.22 (6H, d, $J=6.3$ Hz)

LRMS: +ve ion 281 (M+Na)

【0054】

工程B: 2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-アリル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸ジイソプロピルエステル

10

CH_3CN (40 ml)中の2R-アリル-3S-ヒドロキシ-コハク酸ジイソプロピルエステル(4.79 g, 18.5 mmol)、4-ブロモフェネトール(3.19 ml, 22.2 mmol, 1.2当量)および NEt_3 (6.22 ml, 44.6 mmol, 2.4当量)の溶液に、 CH_3CN (5 ml)中の $\text{P}(\text{O-Tol})_3$ (0.57 g, 2.22 mmol, 0.1当量)および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (209 mg, 5%)の超音波処理(2分間)された懸濁液を加えた。反応混合物を2時間加熱還流した。真空下で CH_3CN を除去した。粗物質を AcOEt (3×200 ml)で抽出し、水(50 ml)および食塩水(50 ml)で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィーで精製して、所期の2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-アリル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸ジイソプロピルエステル(5.92 g, 収率84%)を得た。

【0055】

20

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3): 7.28 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.83 (2H, d, $J=8.8$), 6.46(1H, d, $J=15.7$ Hz), 6.02-6.12(1H, m), 4.98-5.13 (2H, m), 4.26(1H, dd, $J=7.1, 3.0$ Hz), 4.02 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.23 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 2.92-2.97 (1H, m), 2.68- 2.79 (1H, m), 2.49-2.62 (1H, m), 1.41 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.19-1.30 (12H, m)

LRMS: +ve ion 401 (M+Na)

【0056】

工程C: 2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-プロピル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸ジイソプロピルエステル

不活性雰囲気下、 MeOH (10ml)中の2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-アリル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸ジイソプロピルエステル(129 mg, 0.34 mmol)の溶液に、10% Pd/C (13 mg)を加えた。得られた懸濁液中に H_2 を30分間バブルした。次いで、反応混合物を1気圧の H_2 下で16時間攪拌した。 Pd/C を濾別し、溶媒を減圧下に除去して、2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-プロピル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸ジイソプロピルエステル(115 mg, 収率88%)を得た。

30

【0057】

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3): 7.08 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.81 (2H, d, $J=8.6$), 4.97-5.14 (2H, m), 4.20 (1H, dd, $J=7.3, 3.5$ Hz), 4.01 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.18 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 2.77-2.83 (1 H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 1.45-1.94 (4H, m), 1.40 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.12-1.30 (12H, m)

LRMS: +ve ion xx (M+Na)

40

【0058】

工程D: 2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-プロピル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸

THF /水(3: 1, 120 ml)中の2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-プロピル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸ジイソプロピルエステル(4.78 g, 12.6 mmol)の溶液に、 NaOH (1.66 g, 41.5 mmol, 5.5当量)を加えた。次いで、反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、1N HCl を加えて $\text{pH}=3$ に酸性化した。ヒドロキシジ酸を AcOEt で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧下に除去して、2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-プロピル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸(3.66 g, 収率85%)を得た。

【0059】

$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD): 7.07 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.79 (2H, d, $J=8.6$), 4.23 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 3.18 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 2.77-2.83 (1 H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 1.45-1.94 (4H, m), 1.40 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.12-1.30 (12H, m)

50

8 Hz), 3.98 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.76-2.81 (1H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 1.55-1.72 (4H, m), 1.35 (3H, t, J=7.0 Hz)

LRMS: +ve ion 319 (M+Na); -ve ion 295 (M-H)

【0060】

工程E: 2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタン酸

不活性雰囲気下、アセトン(50ml)中の2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-プロピル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸(3.66 g, 12.3mmol)の溶液に、ジメトキシプロパン(2.58 ml, 21 mmol, 1.7当量)および塩化銅(165 mg, 1.2 mmol, 0.1当量)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、真空下に溶媒を除去して、2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタン酸(4.03 g, 収率97%)を得た。

10

【0061】

¹H-NMR; δ (CDCl₃): 7.08 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.82 (2H, d, J=8.5), 4.48 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.01 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.91-2.98 (1H, m), 2.54-2.64 (3H, m), 1.23-2.20 (4H, m), 1.58 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.40 (3H, t, J=7.0 Hz)

LRMS: +ve ion 359 (M+Na); -ve ion 335 (M-H)

【0062】

工程F: 2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタン酸ペンタフルオロフェニルエステル

CH₂Cl₂(50 ml)中の2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタン酸(4.03g, 12mmol)およびペンタフルオロフェノール(2.43 g, 13.2 mmol, 1.1当量)の冷(0°C)溶液に、WSC(2.54 g, 13.2mmol, 1.1当量)を加えた。反応混合物を室温に温め一晩置いた。真空下にCH₂Cl₂を除去し、得られた粗反応混合物をAcOEt(200ml)に溶解した。有機層を水(50ml)、飽和NaHCO₃(20 ml)および最後に食塩水(20ml)で洗浄した。溶媒を減圧下に除去し、油状物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーで精製して、所期の2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタン酸ペンタフルオロフェニルエステル(3.94 g, 収率65%)を得た。

20

【0063】

¹H-NMR; δ (CDCl₃): 7.09 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.83 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.56 (1 H, d, J=6.0 Hz), 4.01 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.20-3.28 (1 H, m), 2.64 (2H, t, J=7.6 Hz), 1.98-2.08 (2H, m), 1.70-1.86 (2H, m), 1.62 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.40 (3H, t, J=7.0 Hz)

30

【0064】

工程G: 5-(4-エトキシ-フェニル)-2R-[(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)]-1-ピロリジン-1-イル-ペンタン-1-オン

CH₂Cl₂(10 ml)中の2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタン酸ペンタフルオロフェニルエステル(150 mg, 0.30 mmol)の溶液に、ピロリジン(30 μl, 0.36 mmol, 1.2当量)を加えた。反応混合物を16時間攪拌し、溶媒を真空下に除去した。粗物質をAcOEt(70 ml)中に採取し、水(10ml)、次いで飽和NaHCO₃(10ml)、最後に食塩水(10ml)で洗浄した。溶媒をMgSO₄で乾燥し、減圧下に除去して、所期の5-(4-エトキシ-フェニル)-2R-[(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)]-1-ピロリジン-1-イル-ペンタン-1-オン(116 mg, 定量的)を得た。

40

【0065】

¹H-NMR; δ (CDCl₃): 7.05 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.8 (2H, d, J=8.6 Hz), 4.55 (1 H, d, J=8.4 Hz), 3.99 (2H, m), 3.8-3.3(10H, m), 3.05 (1H, m), 2.55 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.1-1.7 (2H, m), 1.6 (3H, s), 1.5 (3H, s), 1.4 (3H, t, J=7.0 Hz)

LRMS: +ve ion 405 (M+H), 428 (M+Na)

【0066】

工程H: 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(ピロリジン-1-カルボニル)-ヘキサ

50

ン酸ヒドロキシアミド

i-PrOH(5 ml)中の5-(4-エトキシ-フェニル)-2R-[(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)]-1-ピロリジン-1-イル-ペンタン-1-オン(116 mg, 0.30 mmol)の溶液に、ヒドロキシルアミンの水溶液(50%, 99 μ l, 1.5 mmol, 5当量)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去すると油状物を生じ、それをプレパラティブ逆相クロマトグラフィーで精製して、所期の物質を得た。

【0067】

$^1\text{H-NMR}$; δ (CD_3OD): 7.05 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.8 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 4.0 (4H, m), 3.85 (1H, m), 3.7 (1H, m), 3.4 (2H, m), 3.1 (1H, m), 2.55 (2H, m), 1.9-1.5 (7H, m), 1.35 (3H, t, $J=7.0$ Hz)

LRMS: +ve ion 387 (M+Na); -ve ion 363 (M-H)

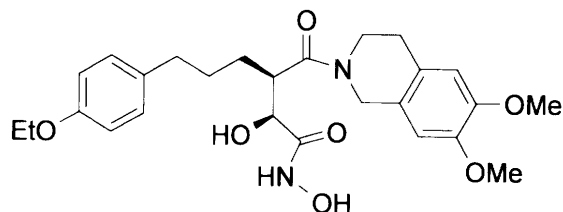
【0068】

実施例2~20の化合物は、工程Gにおいて適当なアミンを用い、並行合成による実施例1の方法により製造された。生成物はプレパラティブHPLCで精製された。

【0069】

実施例2: 3R-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化9】

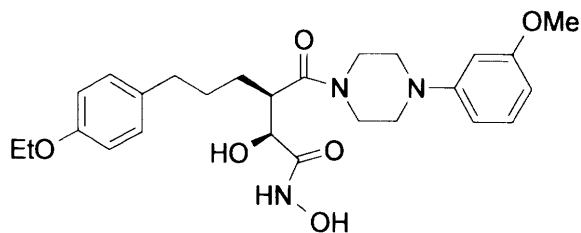


LRMS: +ve ion 487 (M+H), 509 (M+Na); -ve ion 485 (M-H)

【0070】

実施例3: 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(3-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化10】

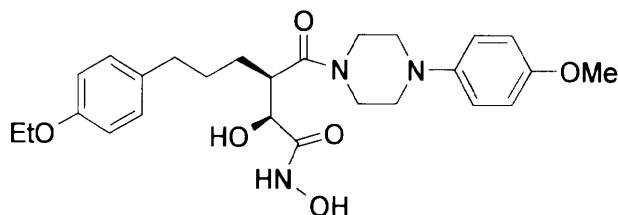


LRMS: +ve ion 486 (M+H), 508 (M+Na); -ve ion 484 (M-H)

【0071】

実施例4: 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(4-メトキシ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化11】

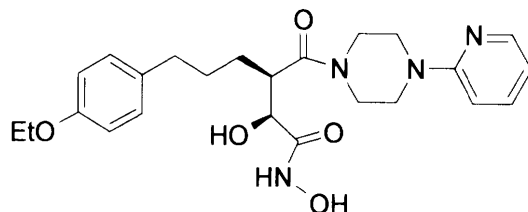


LRMS: +ve ion 486 (M+H), 508 (M+Na); -ve ion 484 (M-H)

【 0 0 7 2 】

実施例5：6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 1 2】



10

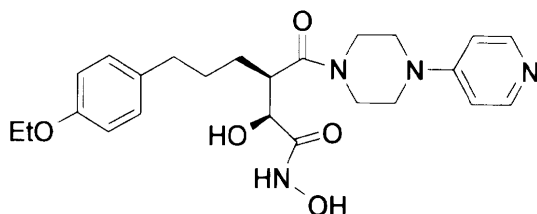
$^1\text{H-NMR}$; δ (CD_3OD) : 8.1 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 7.55 (1H, m), 7.05 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.9-6.6 (4H, m), 3.95 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 3.55 (4H, m), 2.55 (1H, m), 1.8-1.5 (6H, m), 1.35 (3H, m)

LRMS: +ve ion 457 (M+H); -ve ion 455 (M-H)

【 0 0 7 3 】

実施例6：6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 1 3】

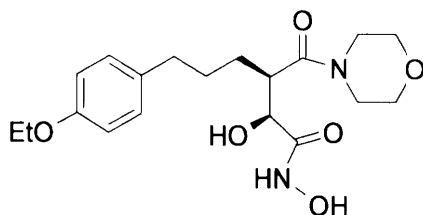


20

【 0 0 7 4 】

実施例7：6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(モルホリン-4-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 1 4】



30

$^1\text{H-NMR}$; δ (CD_3OD) : 7.05 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.8 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 4.05-3.90 (3H, m), 3.8-3.4 (8H, m), 2.55 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 1.75-1.4 (4H, m), 1.35 (3H, t, $J=7.0$ Hz)

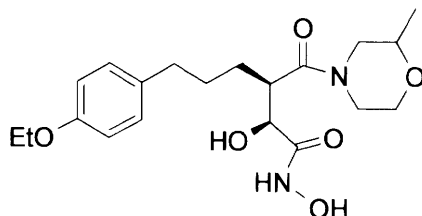
LRMS: +ve ion 403 (M+Na); -ve ion 379 (M-H)

【 0 0 7 5 】

実施例8：6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(2RS-メチル-モルホリン-4-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

40

【化 1 5】

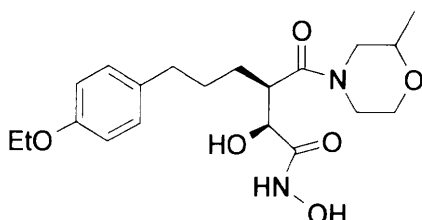


LRMS: +ve ion 417 (M+Na), 395 (M+H); -ve ion 393 (M-H)

【0076】

実施例9: 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(2,6-RS-ジメチル-モルホリン-4-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 1 6】

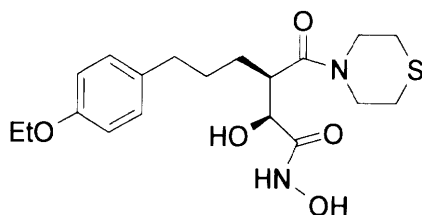


LRMS: +ve ion 431 (M+Na), 409 (M+H) ; -ve ion 407 (M-H)

【0077】

実施例10: 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(チオモルホリン-4-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 1 7】



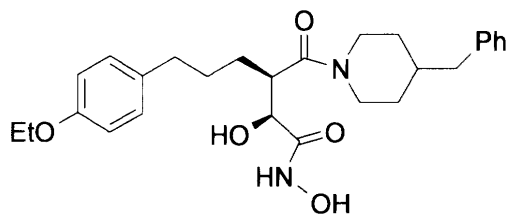
$^1\text{H-NMR}$; δ (CD_3OD): 7.05 (2H, d), 6.8 (2H, d), 4.0 (5H, m), 3.8-3.5 (2H, m), 2.9-2.4 (7H, m), 1.55 (4H, m) および 1.3 (3H, t)

LRMS: +ve ion 419 (M+Na). 397 (M+H); -ve ion 395 (M-H)

【0078】

実施例11: 3R-(4-ベンジル-ピペリジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 1 8】



$^1\text{H-NMR}$; δ (CD_3OD): 7.3-7.0 (8H, m), 6.8 (2H, m), 4.55 (1 H, d, $J=12.4$ Hz), 4.05 (2H, dd, $J=2.0$ Hz), 3.9 (2H, m), 2.9 (1 H, m), 2.6-2.4 (5H, m), 1.84 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 1.7-1.5 (6H, m), 1.35 (3H, t, $J=7.0$ Hz)

LRMS: +ve ion 491 (M+Na); -ve ion 467 (M-H)

【0079】

10

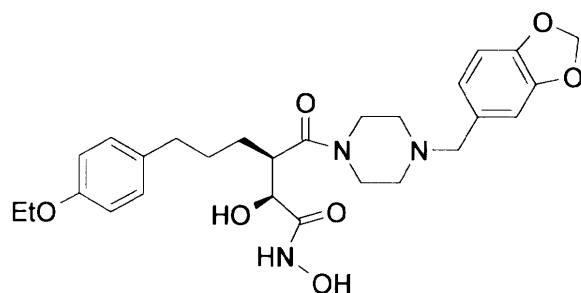
20

30

40

50

実施例12：3R-(4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド
【化19】



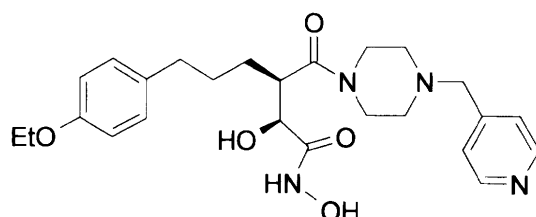
10

LRMS: +ve ion 514 (M+H); -ve ion 512 (M-H)

【0080】

実施例13：6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化20】



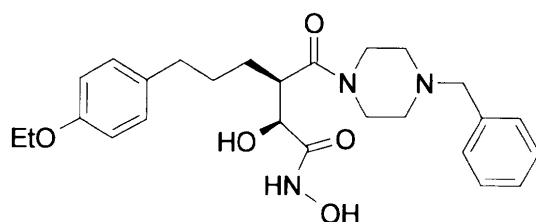
20

LRMS: +ve ion 471 (M+H); -ve ion 469 (M-H)

【0081】

実施例14：6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ベンジルピペラジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化21】



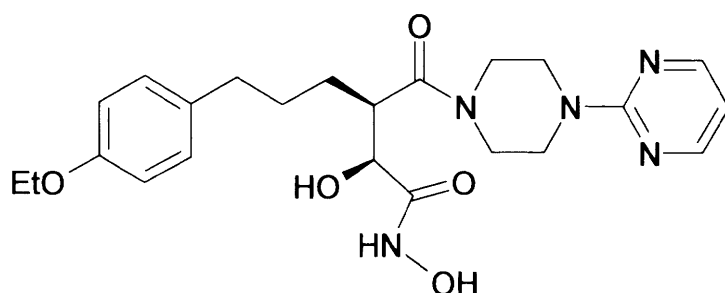
30

LRMS: +ve ion 471 (M+H); -ve ion 469 (M-H)

【0082】

実施例15：6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化22】



40

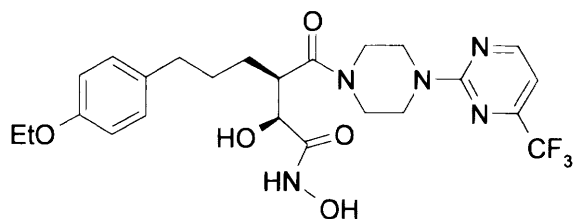
LRMS: +ve ion 458 (M+H); -ve ion 456 (M-H)

【0083】

50

実施例16：6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(4-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化23】



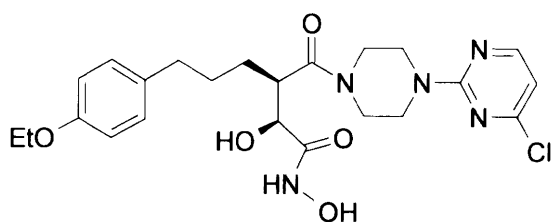
10

LRMS: +ve ion 526 (M+H), 548 (M+Na); -ve ion 524 (M-H)

【0084】

実施例17：6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化24】



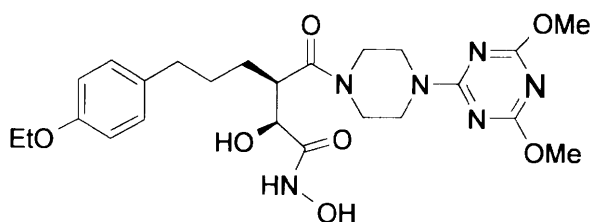
20

LRMS: +ve ion 492 (M+H); -ve ion 490 (M-H)

【0085】

実施例18：3R-[4-(4,6-ジメトキシ-[1,3,5]トリアジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化25】



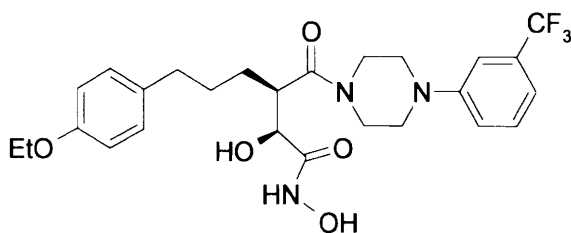
30

LRMS: +ve ion 519 (M+H); -ve ion 517 (M-H)

【0086】

実施例19：6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化26】



40

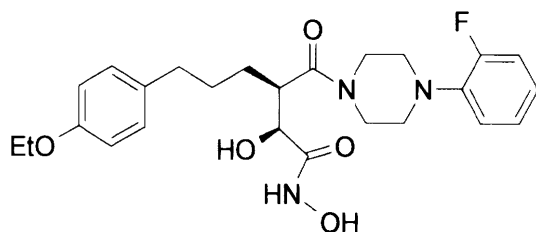
LRMS: +ve ion 524 (M+H); -ve ion 522 (M-H)

【0087】

実施例20：6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

50

【化 2 7】



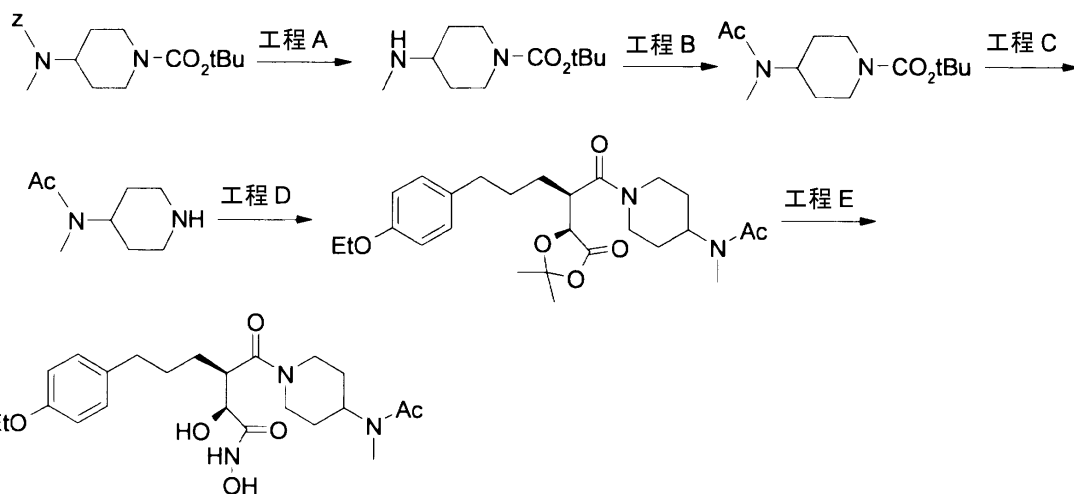
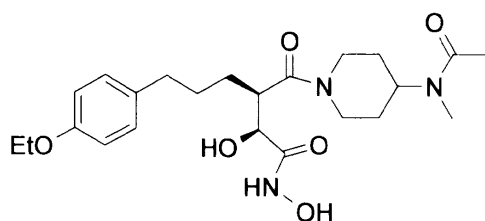
LRMS: +ve ion 474 (M+H); -ve ion 472 (M-H)

【0088】

実施例21: 3R-[4-(アセチル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシフェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサノ酸ヒドロキシアミド

実施例21の化合物は、次に記載された操作を用いて、スキーム2に示したように行われた。

【化 2 8】



試薬および条件: A: H_2 , Pd/C, MeOH; B: AcCl, NEt₃, CH₂Cl₂; C: TFA/CH₂Cl₂; D: PFP エステル, NEt₃; E: NH₂OH, iPrOH

スキーム2

【0089】

工程A: 4-メチルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

不活性雰囲気下、MeOH(30 ml)中の 4-(ベンジルオキシカルボニル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(5 g, 0.014 mmol)の溶液に、10% Pd/C (500 mg)を加えた。得られた懸濁液中に H_2 を2時間バブルした。次いで、反応混合物を、 H_2 の1気圧下で、2時間攪拌した。Pd/Cを濾別し、溶媒を減圧下に除去して、所期の4-メチルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(3.08 g, 定量的)を得た。

【0090】

工程B: 4-(アセチル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

CH₂Cl₂(25ml)中の4-メチルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(616 mg, 2.9 mmol)の溶液に、アセチルクロライド(215 μ l, 3.02 mmol, 1.05当量)を滴下し

10

20

30

40

50

た。反応混合物を室温で16時間攪拌した。粗反応混合物をCH₂Cl₂(2×50 ml)で抽出し、水(10 ml)および食塩水(10 ml)で洗浄した。溶媒を減圧下に除去して、所期の4-(アセチル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(708 mg, 収率96%)を得た。

¹H-NMR; δ(CDCl₃): 4.7-4.5 (1H, m), 4.1 (2H, br d, J=12.7 Hz), 2.8 (5H, m), 2.1 (5H, m), 1.6 (2H, m), 1.5 (9H, s)

LRMS: +ve ion 215 (M+H)

【0091】

工程C: N-メチル-N-ピペリジン-4-イル-アセトアミド

AcOEt(5 ml)中の 4-(アセチル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(525 mg, 2.05 mmol)の溶液に、3N HCl(4 ml)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、所期のN-メチル-N-ピペリジン-4-イル-アセトアミドをその塩酸塩(395 mg, 定量的)として得た。

¹H-NMR; δ(CD₃OD): 4.6 (1H, m), 3.5 (2H, br d, J=12.8 Hz), 3.2-3.1 (2H, m), 3.0-2.85 (3H, s), 2.2 (3H, s), 2.1-1.8 (4H, m)

LRMS: +ve ion 157 (M+H)

【0092】

工程D: N-[1-[2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタノイル]-ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アセトアミド

CH₂Cl₂(5 ml)中の2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタン酸ペンタフルオロフェニルエステル(230 mg, 0.46 mmol)の溶液に、N-メチル-N-ピペリジン-4-イル-アセトアミド(137 mg, 0.6 mmol, 1.3当量)、次いでNEt₃(257 μl, 1.83 mmol, 4当量)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂(2×20 ml)で抽出し、水(10 ml)、飽和NaHCO₃(5 ml)、最後に食塩水(10ml)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下に除去して、所期のN-[1-[2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタノイル]-ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アセトアミドを定量的な収率で得た。この化合物は、さらに精製することなく、次の工程に使用された。

【0093】

¹H-NMR; δ(CDCl₃): 7.05 (2H, d, J=7.2 Hz), 6.7 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.75 (2H, m), 4.55 (1 H, d, J=7.9 Hz), 4.0 (3H, m), 3.05 (1 H, m), 2.8 (1 H, m), 2.7-2.5 (4H, m), 2.1 (3H, s), 1.85 (3H, m), 1.75-1.5 (4H, m), 1.65 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.4 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.8 (3H, t, J=7.2 Hz)

LRMS: +ve ion 475 (M+H)

【0094】

工程E: 3R-[4-(アセチル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

i-PrOH(5ml)中の N-[1-[2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタノイル]-ピペリジン-4-イル]-N-メチル-アセトアミド(135 mg, 0.28 mmol)の溶液に、ヒドロキシルアミンの水溶液(50%, 94 μl, 1.43 mmol, 5当量)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去すると油状物が生じ、それをプレパラティブ逆相クロマトグラフィーで精製して、所期の3R-[4-(アセチル-メチル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミドを得た。

LRMS: +ve ion . (M+Na); -ve ion (M-H)

【0095】

実施例22; 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(メチル-プロピル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

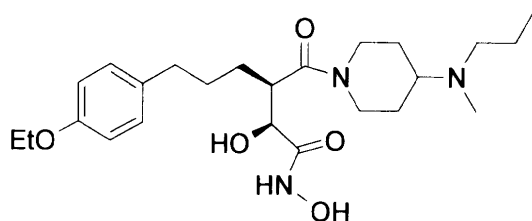
10

20

30

40

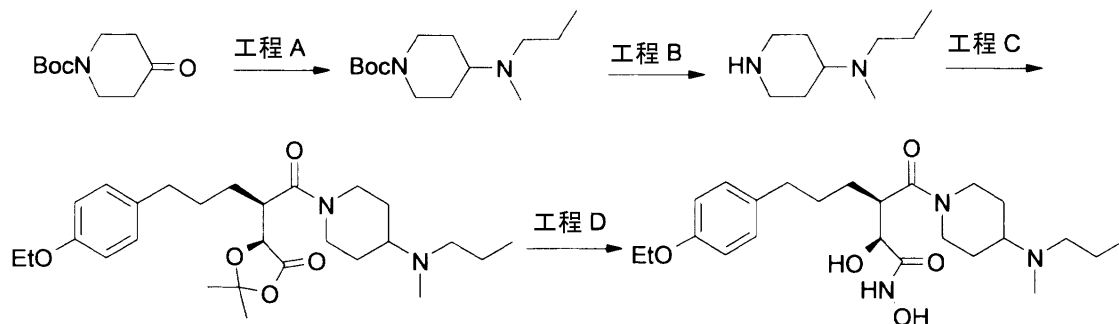
【化 29】



実施例22は、次に記載された手順で、スキーム3に示したように行われた。

【化 30】

10



試薬および条件：A：メチルプロピルアミン；B：TFA/CH₂Cl₂；C：PFPエステル，NEt₃；D：NH₂OH，iPrOH

20

スキーム3

【0096】

工程A：4-(メチル-プロピル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

MeOH(5 ml)中の 4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(100 mg, 0.5 mmol)の溶液に、NaBH₃CN(32 mg, 0.5 mmol, 1当量)を加えた。反応混合物のpHを、5N HClを加えて5.5に調整し、不活性雰囲気下、室温で48時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、粗物質をAcOEt(150 ml)に採取した。有機層をNaHCO₃(10 ml)および食塩水(10 ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を真空下に除去して、所期の4-(メチル-プロピル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(106 mg, 収率82%)を得た。

30

¹H-NMR；δ(CDCl₃): 4.14 (1H, br d, J=12.2 Hz), 3.8 (1H, m), 3.0 (1H, m), 2.8-2.3 (5H, m), 2.2 (3H, s), 1.9-1.7 (3H, m), 1.5 (11H, s), 0.9 (3H, t, J=3.4 Hz)

LRMS: +ve ion 257 (M+H)

【0097】

工程B：メチル-ピペリジン-4-イル-プロピル-アミン

AcOEt(10 ml)中の 4-(メチル-プロピル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(106 mg, 0.41 mmol)の溶液に、3N HCl(4 ml)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、所期のメチル-ピペリジン-4-イル-プロピル-アミン(87 mg, 収率92%)を得た。

¹H-NMR；δ(CD₃OD): 3.95 (1H, m), 3.6 (2H, d, J=13.9 Hz), 2.3 (2H, d, J=11.3 Hz), 2.05 (4H, m), 1.85 (4H, m), 1.05 (3H, t, J=7.3 Hz)

40

LRMS: +ve ion 157 (M+H)

【0098】

工程C：5S-[4-(4-エトキシ-フェニル)-1R-[4-(メチル-プロピル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボニル]-ブチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オン

CH₂Cl₂(5 ml)中の 2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタン酸ペンタフルオロフェニルエステル(175 mg, 0.35 mmol)の溶液に、メチル-ピペリジン-4-イル-プロピル-アミン(87 mg, 0.45 mmol, 1.3当量)、次いでNEt₃(197 μl, 1.39 mmol, 4当量)を加えた。反応混合物を16時間攪拌し、溶媒を真空下に除去した。粗物質をAcOEt(70ml)に採取し、水(10 ml)、次いで飽和NaHCO₃(10 ml)、

50

最後に食塩水(10 ml)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。シリカゲルで精製して、所期の5S-[4-(4-エトキシ-フェニル)-1R-[4-(メチル-プロピル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボニル]-ブチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オン(82 mg, 収率50%)を得た。

【0099】

¹H-NMR ; δ (CDCl₃): 7.0 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.7 (2H, d, J=8.3 Hz), 4.65 (1H, m), 4.5 (1H, m), 3.9 (2H, m), 3.05 (1H, m), 2.9 (1H, m), 2.5 (4H, d, J=7.7 Hz), 2.3 (2H, m), 2.15 (3H, dd, J=4.0, 13.8 Hz), 1.7 (4H, t, J=7.0 Hz), 1.55 (3H, s), 1.5 (3H, s), 1.45-1.3 (7H, m), 1.3 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.8 (3H, t, J=7.2 Hz)

LRMS: +ve ion 475 (M+H)

10

【0100】

工程D: 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(メチル-プロピル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

i-PrOH(3 ml)中の5S-[4-(4-エトキシ-フェニル)-1R-[4-(メチル-プロピル-アミノ)-ピペリジン-1-カルボニル]-ブチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オン(82 mg, 0.17 mmol)の溶液に、ヒドロキシルアミンの水溶液(50%, 57 μl, 0.87 mmol, 5当量)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、油状物を得、それをプレパラティブ逆相クロマトグラフィーで精製して、所期の物質を得た。

¹H-NMR ; δ (CH₃OD): 7.1 (2H, d), 6.8 (2H, d), 4.6 (1H, d), 4.1 (1H, d), 4.0 (2H, m), 3.35 (1H, m), 2.9-2.35 (8H, m), 2.3-2.2 (3H, s), 2.0-1.4 (10H, m), 1.35 (3H, t) および 0.9 (3H, t)

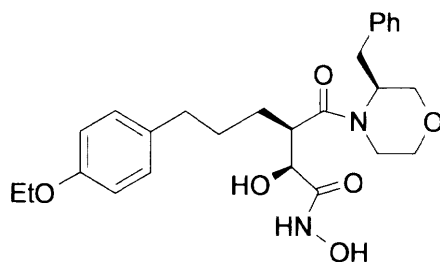
20

LRMS: +ve ion 450 (M+H); -ve ion 448 (M-H)

【0101】

実施例23: 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(3S-ベンジル-モルホリン-4-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化31】



30

実施例23~25の化合物は、スキーム1による実施例1の方法により、工程Aで適当なアミン (Tetrahedron, 36,409-415, 1980およびJournal of Organic Chemistry, 61, 4990-4998, 1996に記載された方法により合成された) を用いて製造された。生成物はプレパラティブHPLCで精製された。

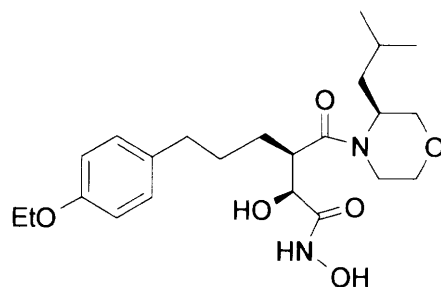
LRMS: +ve ion 471 (M+H); -ve ion 469 (M-H)

【0102】

40

実施例24: 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(3S-イソブチル-モルホリン-4-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 3 2】



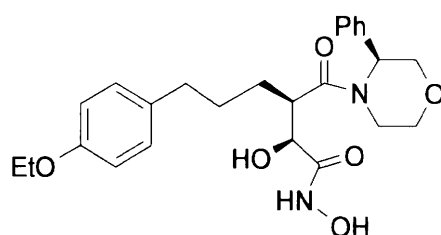
LRMS: +ve ion 437 (M+H); -ve ion 435 (M-H)

10

【 0 1 0 3】

実施例25：6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(3S-フェニル-モルホリン-4-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 3 3】



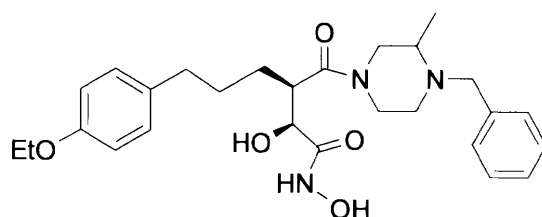
20

LRMS: +ve ion 457 (M+H), 479 (M+Na); -ve ion 455 (M-H)

【 0 1 0 4】

実施例26：3R-(4-ベンジル-3RS-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 3 4】



30

実施例26～28の化合物は、スキーム1による実施例1の方法により、工程Aで適当なピペラジン (Tetrahedron: Asymmetry, 12, 3319-3324, 2001; および Org. Prep. Proced. Int., 22, (6), 761-768, 1990 に記載された方法により合成された) を用いて製造された。生成物はプレパラティブHPLCで精製された。

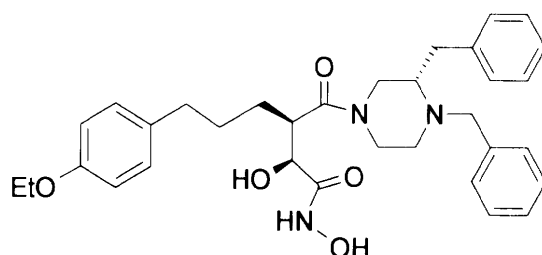
LRMS: +ve ion 484 (M+H)

【 0 1 0 5】

実施例27：3R-(3S,4-ジベンジル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

40

【化 3 5】



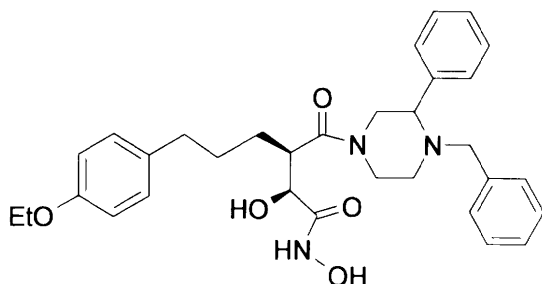
50

LRMS: +ve ion 560 (M+H)

【0106】

実施例28：3R-(4-ベンジル-3RS-フェニル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化36】



10

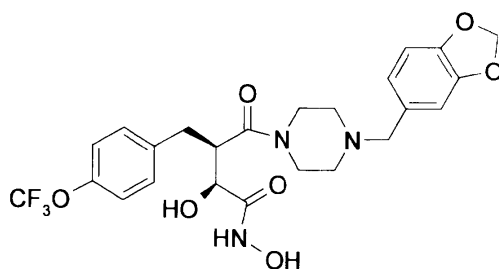
LRMS: +ve ion 546 (M+H)

【0107】

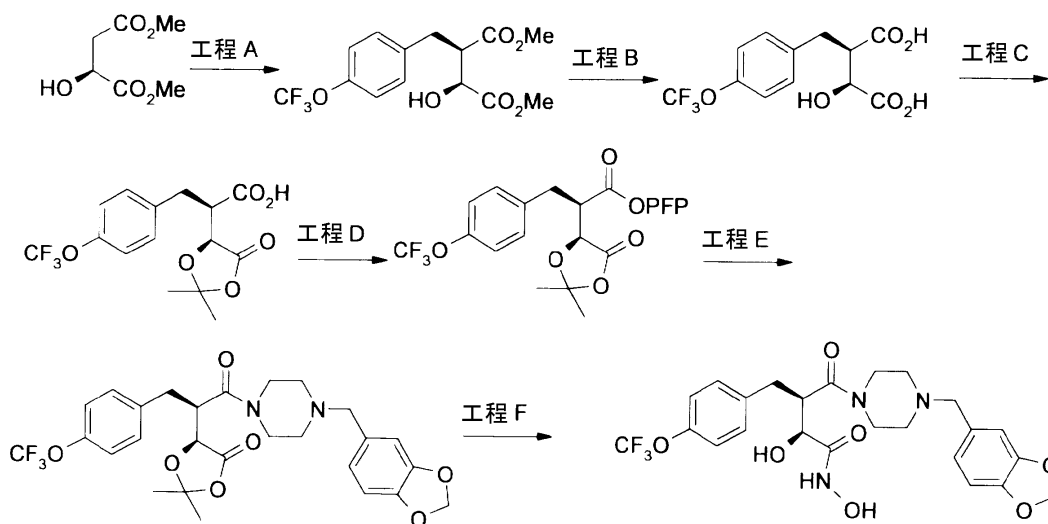
実施例29：4-(4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-2S,N-ジヒドロキシ-4-オキソ-3R-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ブチルアミド

実施例29は、次に記載された方法を用いて、スキーム4に示したようにして行われた。

【化37】



20



30

40

試薬および条件. A: LiHMDS, 4-OCF₃-C₆H₄-CH₂Br, THF, -78°C~室温; B: NaOH, THF, H₂O; C: CuCl₂, ジメトキシアセトン, アセトン; D: ペンタフルオロフェノール, WSC, HOAt, CH₂Cl₂; E: RNH₂, NEt₃CH₂Cl₂; F: HONH₂ aq., iPrOH

スキーム4

【0108】

工程A：2S-ヒドロキシ-3R-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-コハク酸ジメチルエステル

THF(100 ml)中の2S-ヒドロキシ-コハク酸-ジメチルエステル(3.0 g, 18.5 mmol)の冷(-

50

78℃)溶液に、LiHMDSの1N溶液(40.7 ml, 40.7 mmol, 2.2当量)を滴下した。反応混合物を-78℃で30分間、次いで-30℃で1時間攪拌した。温度を-78℃に下げ、1-ブロモメチル-4-トリフルオロメトキシ-ベンゼン(3.11 ml, 19.4 mmol, 1.05当量)を滴下した。反応混合物を室温で一晩放置し、次いで飽和NH₄Cl(50ml)中に注いだ。真空下にTHFを除去し、粗物質をAcOEt(150 ml)中に採取した。MgSO₄で乾燥する前に、有機層を水(2×20 ml)および食塩水(20 ml)で洗浄した。溶媒を減圧下に除去し、油状物を得、それをシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。所期の2S-ヒドロキシ-3R-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-コハク酸-ジメチルエステルを収率24%(1.50 g)で得た。

¹H-NMR; δ (CDCl₃): 7.31 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.12 (1H, d, J=6.5 Hz), 3.75 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.20 (2H, m), 3.01 (1 H, m)

LRMS: +ve ion 358 (M+Na)

【0109】

工程B: 2S-ヒドロキシ-3R-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-コハク酸

MeOH/水(3:1, 28 ml)中の2S-ヒドロキシ-3R-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-コハク酸-ジメチルエステル(1.50 g, 4.45 mmol)の冷(0℃)溶液に、水酸化リチウム(617 mg, 14.7 mmol, 3.3当量)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。1N HCl(5 ml)を加えて反応を止め、MeOHを減圧下に除去した。抽出をAcOEt(10 ml)で行なった。有機層を1N HCl(10 ml)、水(10 ml)、最後に食塩水(10 ml)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧下に除去して、所期の2S-ヒドロキシ-3R-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-コハク酸(1.36 g, 収率99%)を澄んだ油状物として得た。

¹H-NMR; δ (CDCl₃): 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.08 (1H, d, J=6.5 Hz), 3.25 (2H, s), 3.05 (3H, s)

LRMS: +ve ion 331 (M+Na), -ve ion 307 (M-H)

【0110】

工程C: 2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-プロピオン酸

不活性雰囲気下、アセトン(10 ml)中の2S-ヒドロキシ-3R-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-コハク酸(1.36 g, 4.4 mmol)の溶液に、ジメトキシプロパン(923 μl, 7.5 mmol, 1.7当量)および塩化銅(59 mg, 0.44 mmol, 0.1当量)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。次いで溶媒を真空下に除去して、2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-プロピオン酸(1.08 g, 収率70%)を得た。

¹H-NMR; δ (CDCl₃): 7.29 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.30 (1H, d, J=6.2 Hz), 3.21 (2H, m), 3.0 (1H, m), 1.61 (3H, s), 1.52 (3H, s)

LRMS: +ve ion 371 (M+Na), -ve ion 347 (M-H)

【0111】

工程D: 2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-プロピオン酸ペンタフルオロフェニルエステル

CH₂Cl₂(10 ml)中の2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-プロピオン酸(1.08 g, 3.1 mmol)およびペンタフルオロフェノール(685 mg, 3.7 mmol, 1.2当量)の冷(0℃)溶液に、WSC(714 mg, 3.7 mmol, 1.2当量)を加えた。反応混合物を室温に温めて一晩放置した。CH₂Cl₂を減圧下に除去し、得られた粗反応混合物をAcOEt(80 ml)に溶解した。有機層を水(20 ml)、飽和NaHCO₃(10 ml)および最後に食塩水(10 ml)で洗浄した。溶媒を減圧下に除去して油状物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーで精製して、所期の2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-プロピオン酸ペンタフルオロフェニルエステル(254 mg, 収率16%)を得た。

¹H-NMR; δ (CDCl₃): 7.29 (2H, bd, J=9.3 Hz), 7.21 (2H, bd, J=8.7 Hz), 4.45 (1 H, d, J=6.2 Hz), 3.51 (1 H, m), 3.3 (2H, m), 1.65 (3H, s), 1.58 (1 H, s)

LRMS: +ve ion 537 (M+Na)

【0112】

工程E: 5S-[2-(4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-1R-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-エチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オン

CH₂Cl₂(10 ml)中の2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-3R-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-プロピオン酸ペンタフルオロフェニルエステル(59 mg, 0.11 mmol)の溶液に、1-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-ピペラジン(28 mg, 0.13 mmol, 1.1当量)を加えた。反応混合物を16時間攪拌し、溶媒を真空中に除去した。粗生成物をAcOEt(50 ml)中に採取し、水(10 ml)、次いで飽和NaHCO₃(10 ml)および最後に食塩水(10 ml)で洗浄した。溶媒をMgSO₄で乾燥し、減圧下に除去し、油状物を得、それをプレ

10

パラティブ逆相クロマトグラフィーで精製して、所期の5S-[2-(4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-1R-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-エチル]-2, 2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オンを得た。

¹H-NMR; δ (CD₃OD): 7.27-7.12 (4H, m), 6.78-6.62 (3H, m), 5.93 (2H, s), 4.57 (1H, d, J=6.6 Hz), 3.85-2.9 (10H, m), 2.44-2.21 (2H, m), 2.05-1.91(1H, m), 1.69-1.42 (6H, m)

LRMS: +ve ion 551 (M+H)

【0113】

工程F: 4-(4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-2S,N-ジヒドロキシ-4-オキソ-3R-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ブチルアミド

20

i-PrOH(2 ml)中の5S-[2-(4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-1R-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-エチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オン(26 mg, 0.047 mmol)の溶液に、ヒドロキシルアミンの水溶液(50%, 16 μl, 0.24 mmol, 5当量)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、油状物を得、それをプレパラティブ逆相クロマトグラフィーで精製して、所期の4-(4-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-2S,N-ジヒドロキシ-4-オキソ-3R-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-ブチルアミドを得た。

¹H-NMR; δ (CD₃OD): 7.32-7.15 (4H), 6.79-6.65 (4H, m), 5.90 (2H, s), 4.13 (1H, d, J=6.8 Hz), 3.75-3.35 (4H, m), 3.30 (2H, s), 3.0-2.8 (4H, m), 2.5-2.25(2H, m), 1.90(1 H, m)

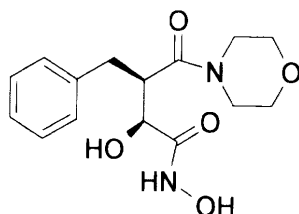
30

LRMS: +ve ion 526 (M+H); -ve ion 524 (M-H)

【0114】

実施例30: 3R-ベンジル-2S,N-ジヒドロキシ-4-モルホリン-4-イル-4-オキソ-ブチルアミド

【化38】



40

実施例30の化合物は、スキーム4に従って実施例29の方法により、工程Aでベンジルブロマイドおよび工程Eでモルホリンを用いて製造された。

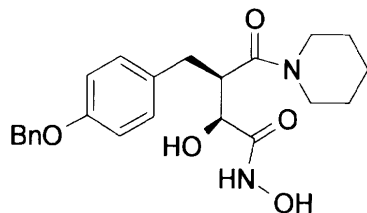
¹H-NMR; δ (CD₃OD): 7.32-7.18 (5H, m), 4.16 (1H, d, J=6.7 Hz), 3.59-2.67 (11H, m)

LRMS: +ve ion 331 (M+Na); -ve ion 307 (M-H)

【0115】

実施例31: 3R-(4-ベンジルオキシ-ベンジル)-2S,N-ジヒドロキシ-4-オキソ-4-ピペリジン-1-イル-ブチルアミド

【化 3 9】



実施例31の化合物は、スキーム4に従って実施例29の方法により、工程Aで1-ベンジルオキシ-4-ブロモメチル-ベンゼンを用い、工程Eでピペリジンを用いて製造された。

10

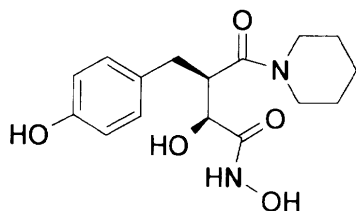
$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD): 7.41-7.26 (5H, m), 7.10-6.87 (4H, m), 5.05 (2H, s), 4.11 (1H, d, $J=6.1$ Hz), 3.57-3.48 (2H, m), 3.24-3.09 (3H, m), 2.89-2.69 (2H, m), 1.41-1.17 (5H, m) および 0.72-0.67 (1H, m)

LRMS: +ve ion 435 (M+Na); -ve ion 411 (M-H)

【0116】

実施例32: 2S, N-ジヒドロキシ-3R-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-4-オキソ-4-ピペリジン-1-イル-ブチルアミド

【化 4 0】

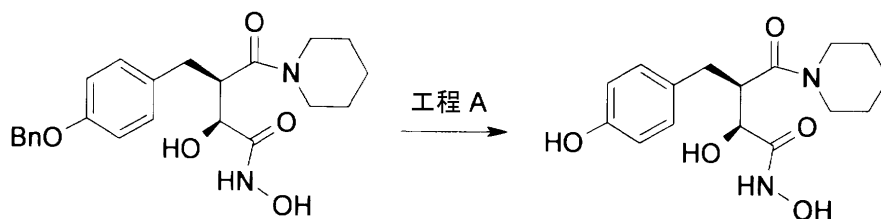


20

【0117】

実施例32は、スキーム5に示したように、次に記載の手順を用いて行われた。

【化 4 1】



30

試薬および条件: A: H_2 , Pd/C, MeOH

スキーム5

【0118】

工程A: 2S, N-ジヒドロキシ-3R-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-4-オキソ-4-ピペリジン-1-イル-ブチルアミド

不活性雰囲気下、MeOH(5 ml)中の2S, N-ジヒドロキシ-3R-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-4-オキソ-4-ピペリジン-1-イル-ブチルアミド(14 mg, 3.5×10^{-5} mol)の溶液に、10% Pd/C(1 mg)を加えた。得られた懸濁液に H_2 を2時間バブルした。Pd/Cを濾別し、溶媒を減圧下に除去して、2S, N-ジヒドロキシ-3R-(4-ヒドロキシ-ベンジル)-4-オキソ-4-ピペリジン-1-イル-ブチルアミド(10 mg, 定量的)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD): 7.02-6.67 (4H, 2d, $J=8.4$ Hz および $J=8.4$ Hz), 4.12 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 3.65-3.48 (2H, m), 3.27-3.12 (3H, m), 2.87-2.68 (2H, m), 1.47-1.26 (5H, m) および 0.83-0.78 (1H, m)

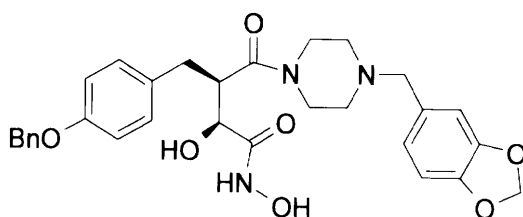
LRMS: +ve ion 345 (M+Na); -ve ion 321 (M-H)

【0119】

実施例33: 4-(4-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-3R-(4-ベ

50

ンジルオキシ-ベンジル)-2S,N-ジヒドロキシ-4-オキソ-ブチルアミド
【化 4 2】



実施例33の化合物は、スキーム4に従って実施例29の方法により、工程Aで1-ベンジルオキシ-4-ブロモメチル-ベンゼンを用いて製造された。

$^1\text{H-NMR}$; δ (DMSO): 9.80 (1H, s), 8.88 (1H, s), 7.48-7.31 (5H, m), 7.04- 6.90 (4H, m), 6.82-6.77 (2H, m), 6.67-6.62 (1H, m), 5.98 (2H, s), 5.45 (1 H, d), 5.09 (2H, s), 3.91 (1H, m), 3.56-3.44 (2H, m), 3.20-3.08 (6H, m), 2.78-2.60 (1 H, m), 2.30-2.08 (2H, m), 1.92-1.83 (1H, m) および 1.42-1.30 (1H, m)

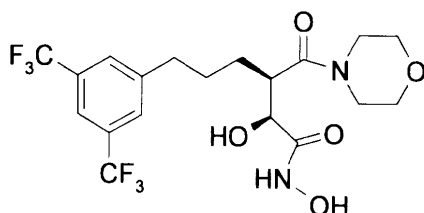
LRMS: +ve ion 548 (M+H); -ve ion 546 (M-H)

【0120】

実施例34: 6-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(モルホリン-4-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

実施例34~38の化合物は、並行合成により、スキーム1に従った実施例1の方法により、工程Gで適当なアミンを用いて製造された。この方法で、工程BのArBrは、1-ブロモメチル-3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゼンである。生成物は、プレパラティブHPLCで精製された。

【化 4 3】



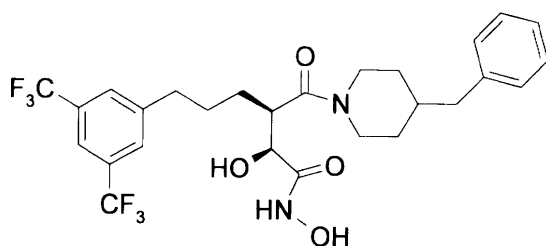
$^1\text{H-NMR}$; δ (CD_3OD): 7.79 (2H, s), 7.77(1H, s), 4.07(1H, d, $J=6.8$ Hz), 3.19-3.76 (9H, m), 2.73-2.98 (2H, m), 1.52-1.88 (4H, m)

LRMS: +ve ion 473 (M+H), 495 (M+Na); -ve ion 471 (M-H)

【0121】

実施例35: 3R-(4-ベンジル-ピペリジン-1-カルボニル)-6-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 4 4】



LRMS: +ve ion 561 (M+H), 583 (M+Na); -ve ion 559 (M-H)

【0122】

実施例36: 6-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

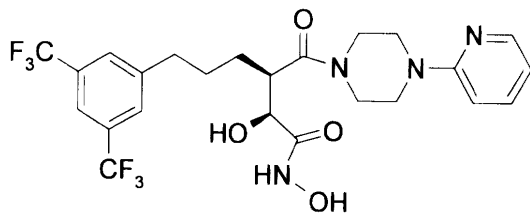
10

20

30

40

【化 4 5】



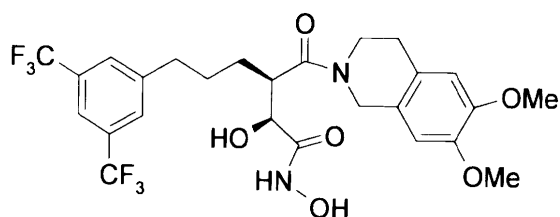
LRMS: +ve ion 549 (M+H); -ve ion 547 (M-H)

【 0 1 2 3 】

実施例37：6-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-3R-(6,7-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

10

【化 4 6】



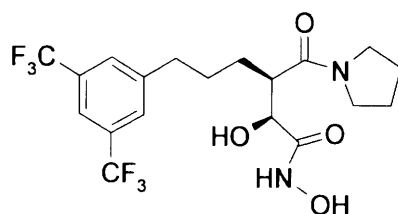
LRMS: +ve ion 601 (M+Na); -ve ion 577 (M-H)

20

【 0 1 2 4 】

実施例38：6-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(ピロリジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 4 7】



30

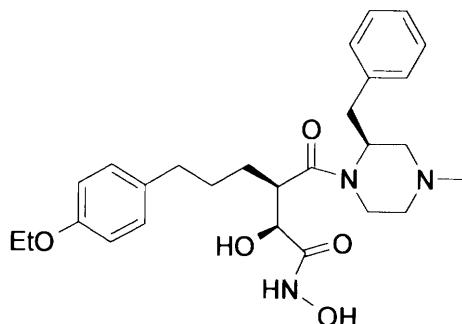
¹H-NMR ; δ (CD₃OD): 7.84 (2H, s), 7.79(1H, s), 4.06(1H, d, J=6.6 Hz), 3.71-3.81 (1H, m), 3.10-3.54 (5H, m), 2.75-2.83 (1H, m), 1.51-1.98 (7H, m)

LRMS: +ve ion 479 (M+Na); -ve ion 455 (M-H)

【 0 1 2 5 】

実施例39：3R-(2S-ベンジル-4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 4 8】



40

実施例39の化合物は、スキーム1に従って実施例1の方法により、工程Aにおいて（J. Heterocyclic Chem, 28, 1219-1224, 1991に記載された方法により合成された）適当なピペラジンをを用いて製造された。生成物はプレパラティブHPLCにより精製された。

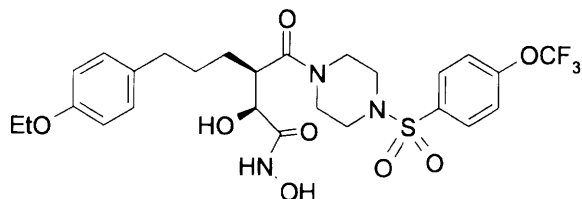
LRMS: +ve ion 484 (M+H)

50

【0126】

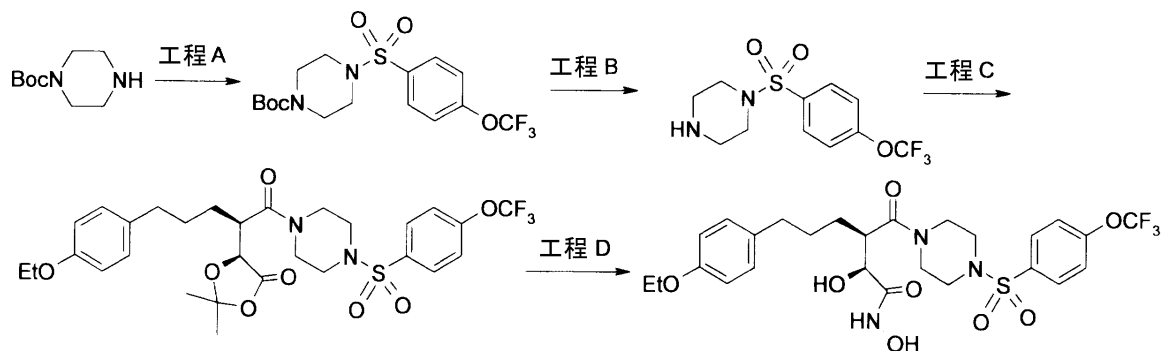
実施例40：6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化49】



10

【化50】



20

試薬および条件：A: RSO_2Cl 1.2当量, NEt_3 1.4当量, CH_2Cl_2 ; B: $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; C: LHS, EDAC , HOAt , CH_2Cl_2 ; D: $\text{H}_2\text{NOH aq.}$, iPrOH

スキーム6

実施例40は、スキーム6に示されたように、以下に記載の手順で行われた。

【0127】

工程A：4-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

DCM(6 ml)中のピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(521 mg, 2.8 mmol)の溶液に、 NEt_3 (547 μl , 3.92 mmol, 1.4当量)および4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニルクロライド(880 mg, 3.36 mmol, 1.2当量)を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。過剰のスルホニルクロライドをトリスアミン樹脂(150 mg)を加えてクエンチし、さらに2時間攪拌した。次いで樹脂を濾別し、飽和 NaHCO_3 (5 ml)を加えた。得られた混合物を疎水性のカートリッジを通して濾過し、次いで溶媒を減圧下に除去して、所期の4-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを定量的な収率で得た。

30

【0128】

工程B：1-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン

DCM(3 ml)中の4-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.15 g, 2.8 mmol)の冷(0°C)溶液に、 TFA (2 ml)を加えた。得られた溶液を1時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下に除去した。粗固形物を AcOEt (15 ml)中に採取し、飽和 NaHCO_3 (2×5 ml)、水(5 ml)および最後に食塩水(5 ml)で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、溶媒を真空中に除去して、所期の1-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン(753 mg, 収率87%)を白色の固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3): 7.80 (2H, m), 7.38 (2H, m), 3.01 (8H, m)

LRMS: +ve ion 311 (M+H)

【0129】

工程C：5-[4-(4-エトキシ-フェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ブチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-オン

DCM(6 ml)中の2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキサラン-4S-イル)-5-(4-エトキ

50

シ-フェニル)-ペンタン酸(91 mg, 0.27 mmol)、1-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン(100 mg, 0.325 mmol, 1.2当量)の冷(0°C)溶液に、WSCDI(62 mg, 0.325 mmol, 1.2当量)およびHOAt(触媒)を加えた。反応混合物を、その温度を20°Cに上げて16時間攪拌した。次いで、DCMを減圧下に除去し、得られた粗反応混合物をAcOEt(30 ml)中に採取した。有機層を水(2×10 ml)および食塩水(10 ml)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を真空下に除去して、所期の5-[4-(4-エトキシ-フェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ブチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オン(170 mg, 定量的)を得た。

LRMS: +ve ion 629 (M+H), 651 (M+Na)

【0130】

10

工程D: 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

iPrOH(5 ml)中の5-[4-(4-エトキシ-フェニル)-1-[4-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ブチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オン(170 mg, 0.27 mmol)の溶液に、H₂NOH水溶液(90 μl, 35 mmol, 5当量)を加えた。反応混合物を12時間攪拌し、溶媒を真空下に除去した。粗反応混合物をプレパラティブHPLCで精製して、所期の6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(4-トリフルオロメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミドを得た。

¹H-NMR; δ (CDCl₃): 7.79 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.01 (2H, m), 6.80 (2H, m), 4.06 (2H, q), 3.90 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.43-3.20 (3H, m), 3.19-3.00 (2H, t), 2.91-2.70 (2H, dt), 2.5 (2H, t), 1.8-1.5 (2H, m), 1.41 (3H, t)

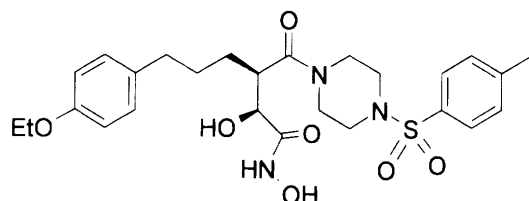
20

LRMS: +ve ion 604 (M+H), 651 (M+Na), -ve ion (602 (M-H).

【0131】

実施例41: 6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(トルエン-4-スルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化51】



30

実施例41~46の化合物は、スキーム6に従って実施例40の方法により、工程Aで適当なスルホニルクロライドを用いて製造された。

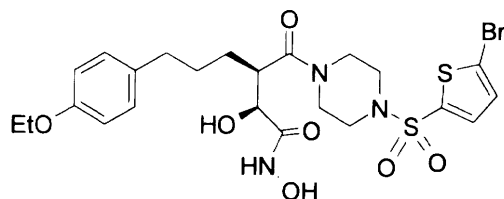
LRMS: +ve ion 534 (M+H), -ve ion 532 (M-H)

【0132】

実施例42: 3R-[4-(5-ブロモ-チオフェン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化52】

40



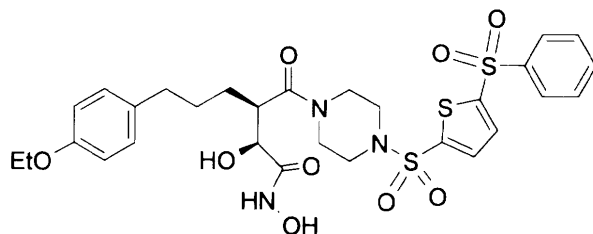
LRMS: +ve ion 605 (M+H), -ve ion 603 (M-H)

【0133】

実施例43: 3R-[4-(5-ベンゼンスルホニル-チオフェン-2-スルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

50

【化 5 3】



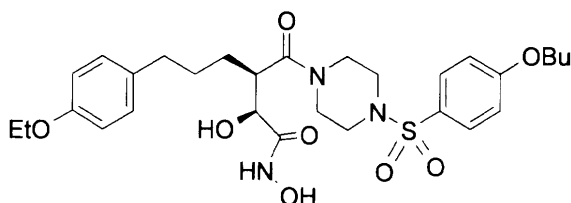
LRMS: +ve ion 666 (M+H), -ve ion 664 (M-H)

【0134】

10

実施例44：3R-[4-(4-ブトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 5 4】



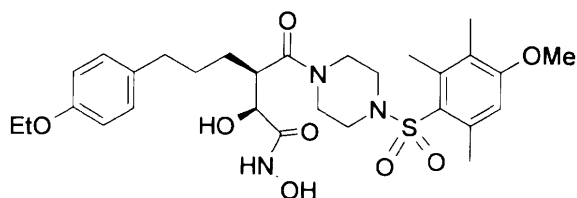
LRMS: +ve ion 592 (M+H), -ve ion 590 (M-H)

20

【0135】

実施例45：6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチル-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 5 5】



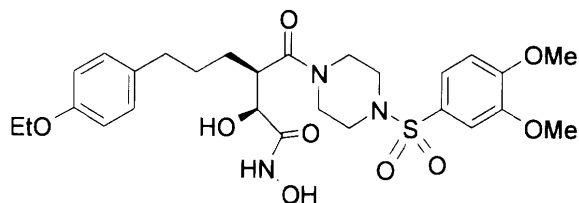
30

LRMS: +ve ion 592 (M+H), -ve ion 590 (M-H)

【0136】

実施例46：3R-[4-(3,4-ジメトキシ-ベンゼンスルホニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 5 6】



40

LRMS: +ve ion 580 (M+H), -ve ion 578 (M-H)

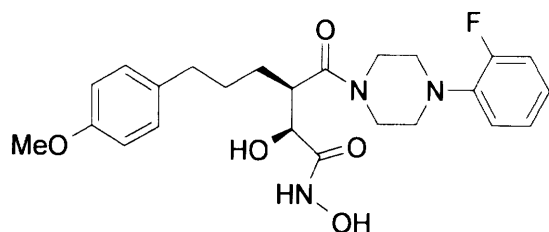
【0137】

実施例47～50の化合物は、実施例1の方法により、工程Bで適当なアリールブロマイドを用い、工程Gで適当なアミンを用いて、並行合成により製造された。生成物はプレパラティブHPLCで精製された。

【0138】

実施例47：6-(4-メトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 5 7】



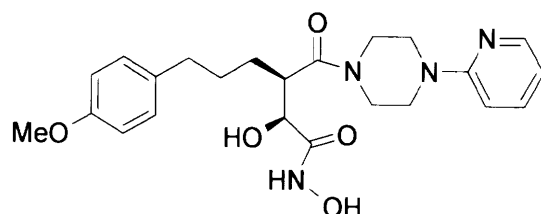
$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD): 7.20-7.00 (6H, m), 6.85 (2H, m), 4.15-4.10 (1H, m), 3.95-3.70 (6H, m), 3.45-3.35 (4H, m), 3.20-2.95 (3H, m), 2.65-2.55 (2H, m), 1.80-1.55 (3H, m) 10

LRMS: +ve ion 460 (M+H); -ve ion 458 (M-H)

【0139】

実施例48: 6-(4-メトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 5 8】



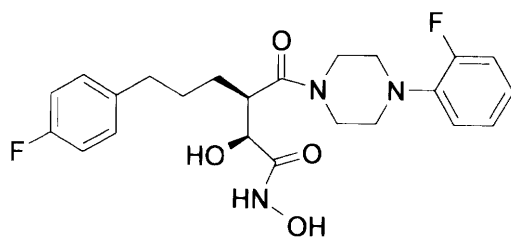
$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD): 8.15-8.10 (1H, m), 7.65-7.55 (1H, m), 7.15-7.05 (2H, m), 6.90-6.80 (3H, m), 6.80-6.70 (1H, m), 4.20-4.10 (1H, m), 3.95-3.35 (13H, m), 2.65-2.55 (2H, m), 1.80-1.55 (3H, m)

LRMS: +ve ion 443 (M+H).

【0140】

実施例49: 6-(4-フルオロ-フェニル)-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 5 9】



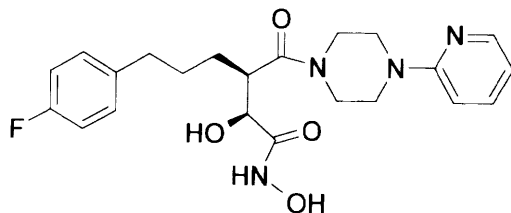
$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD): 7.2-6.9 (8H, m), 4.05 (1H, d), 3.9-3.6 (4H, m), 3.35 (2H, m), 3.1-2.9 (3H, m), 2.55 (2H, t), 1.8-1.5 (3H, m), 1.15 (1H, t) 40

LRMS: +ve ion 448 (M+H)

【0141】

実施例50: 6-(4-フルオロ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-3R-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-カルボニル)-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 6 0】



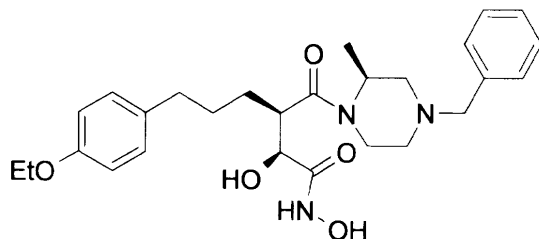
$^1\text{H-NMR}$; δ (MeOD): 8.1(1H, d), 7.55 (1H, t), 7.15 (2H, m), 6.9 (2H, m), 6.8 (1H, d), 6.7(1 H, m), 4.05 (1H, d), 3.85 (2H, m), 3.7-3.3 (6H, m), 3.05(1H, t), 2.55 (2H, t), 1.8 (4H, m), 1.15(1H, t)

LRMS: +ve ion 431 (M+H)

【 0 1 4 2】

実施例51: 3R-(4-ベンジル-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

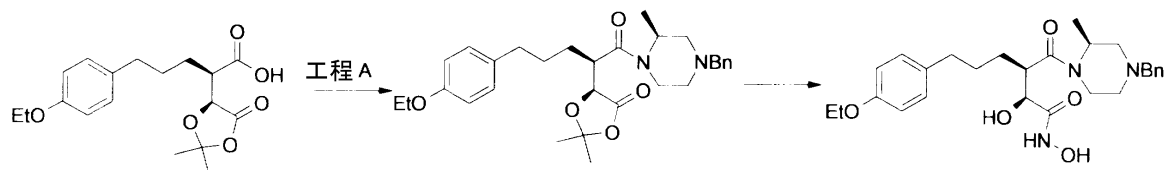
【化 6 1】



実施例51は、スキーム7に示したように、次に記載の手順により行われた。

スキーム7の工程Aで用いられたピペラジン中間体は、Journal of Organic Chemistry, 60, 4177-4183, 1995に記載された方法により製造された。

【化 6 2】



試薬および条件: 工程A: 1-ベンジル-3S-メチル-ピペラジン, WSC, HOAt, CH_2Cl_2 ; 工程B: H_2NOH aq, iPrOH

スキーム7

【 0 1 4 3】

工程A: 5S-[1-(4-ベンジル-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-4R-(4-エトキシ-フェニル)-ブチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オン

2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタン酸(80 mg, 2.38×10^{-4} mol)および1-ベンジル-3S-メチル-ピペラジン(54 mg, 2.84×10^{-4} mol, 1.2当量)の冷(0°C)混合物に、WSC(55 mg, 2.84×10^{-4} mol, 1.2当量)およびHOAt(触媒)を加えた。次いで、 CH_2Cl_2 (5 ml)を加えて希釈する前に、反応混合物を室温で16時間攪拌した。有機層を水(3 ml)で洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下に除去して、所期の5S-[1-(4-ベンジル-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-4R-(4-エトキシ-フェニル)-ブチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オンを得、これをさらに精製することなく、次の工程で用いた。

【 0 1 4 4】

工程B: 3R-(4-ベンジル-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

iPrOH(4 ml)中の5S-[1-(4-ベンジル-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-4R-(4-エト

キシ-フェニル)-ブチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オン(120 mg, 2.38×10^{-4} mol)の冷(0℃)溶液に、 H_2NOH (100 ml, 1.19×10^{-3} mol, 5当量)を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物をプレパラティブHPLCで精製して、所期の3R-(4-ベンジル-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミドを白色の固体として得た。

LRMS: +ve ion 484 (M+H).

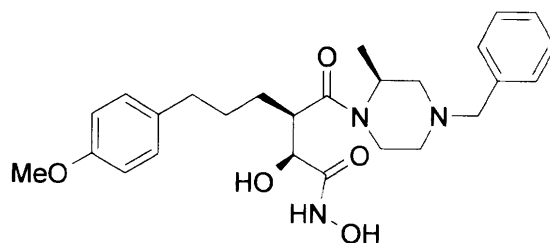
【0145】

実施例52～61の化合物は、スキーム7に従い、適当なピペラジンをを用いて、実施例51の方法により製造された。

実施例52: 3R-(4-ベンジル-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-メトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

10

【化63】



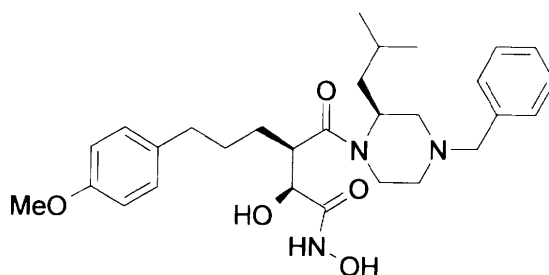
LRMS: +ve ion 470 (M+H)

20

【0146】

実施例53: 3R-(4-ベンジル-2S-i-ブチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-メトキシ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化64】



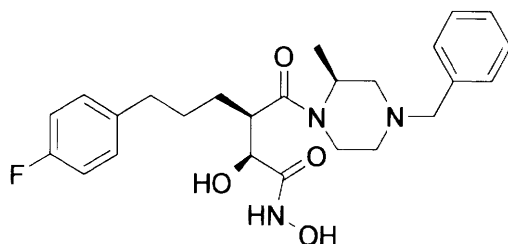
30

LRMS: +ve ion 512 (M+H)

【0147】

実施例54: 3R-(4-ベンジル-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-フルオロ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化65】



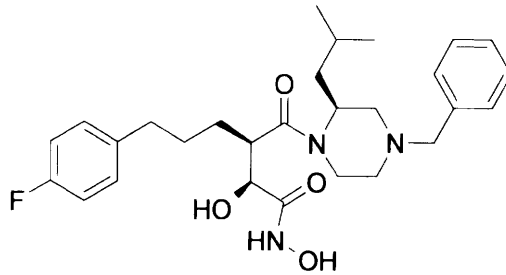
40

LRMS: +ve ion 458 (M+H)

【0148】

実施例55: 3R-(4-ベンジル-2S-i-ブチル-ピペラジン-1-カルボニル)-6-(4-フルオロ-フェニル)-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 6 6】



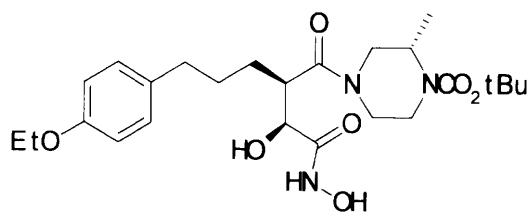
LRMS: +ve ion 500 (M+H)

10

【 0 1 4 9】

実施例56：4-[5-(4-エトキシ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペンタノイル]-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化 6 7】



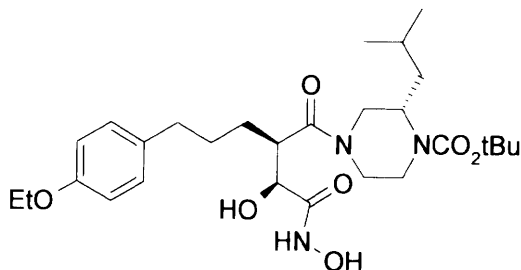
20

LRMS: +ve ion 494 (M+H)

【 0 1 5 0】

実施例57：4-[5-(4-エトキシ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペンタノイル]-2S-i-ブチル-ピペラジン-1-カルボン酸ter-ブチルエステル

【化 6 8】



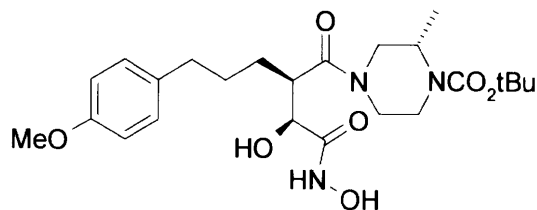
30

LRMS: +ve ion 536 (M+H)

【 0 1 5 1】

実施例58：4-[5-(4-メトキシ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペンタノイル]-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化 6 9】



40

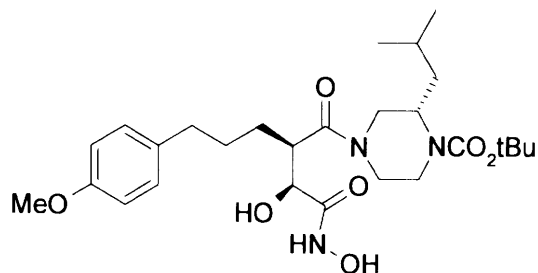
LRMS: +ve ion 480 (M+H)

【 0 1 5 2】

実施例59：4-[5-(4-メトキシ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペンタノイル]-2S-i-ブチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

50

【化 7 0】



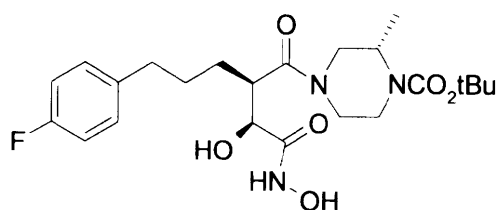
LRMS: +ve ion 522 (M+H)

10

【 0 1 5 3】

実施例60：4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペンタノイル]-2S-メチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化 7 1】



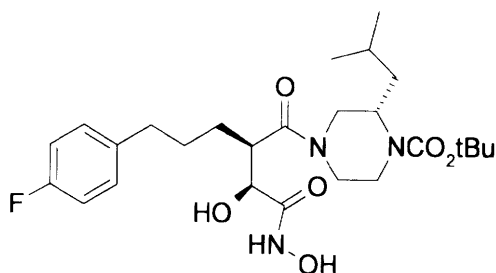
LRMS: +ve ion 468 (M+H)

20

【 0 1 5 4】

実施例61：4-[5-(4-フルオロ-フェニル)-2R-(1S-ヒドロキシ-ヒドロキシカルバモイル-メチル)-ペンタノイル]-2S-i-ブチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化 7 2】



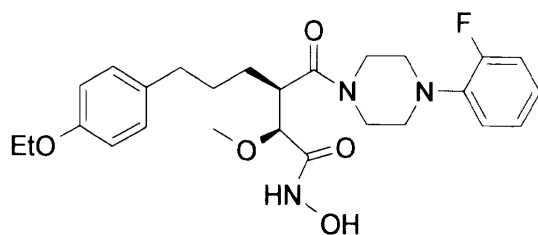
LRMS : +ve ion 510 (M+H)

30

【 0 1 5 5】

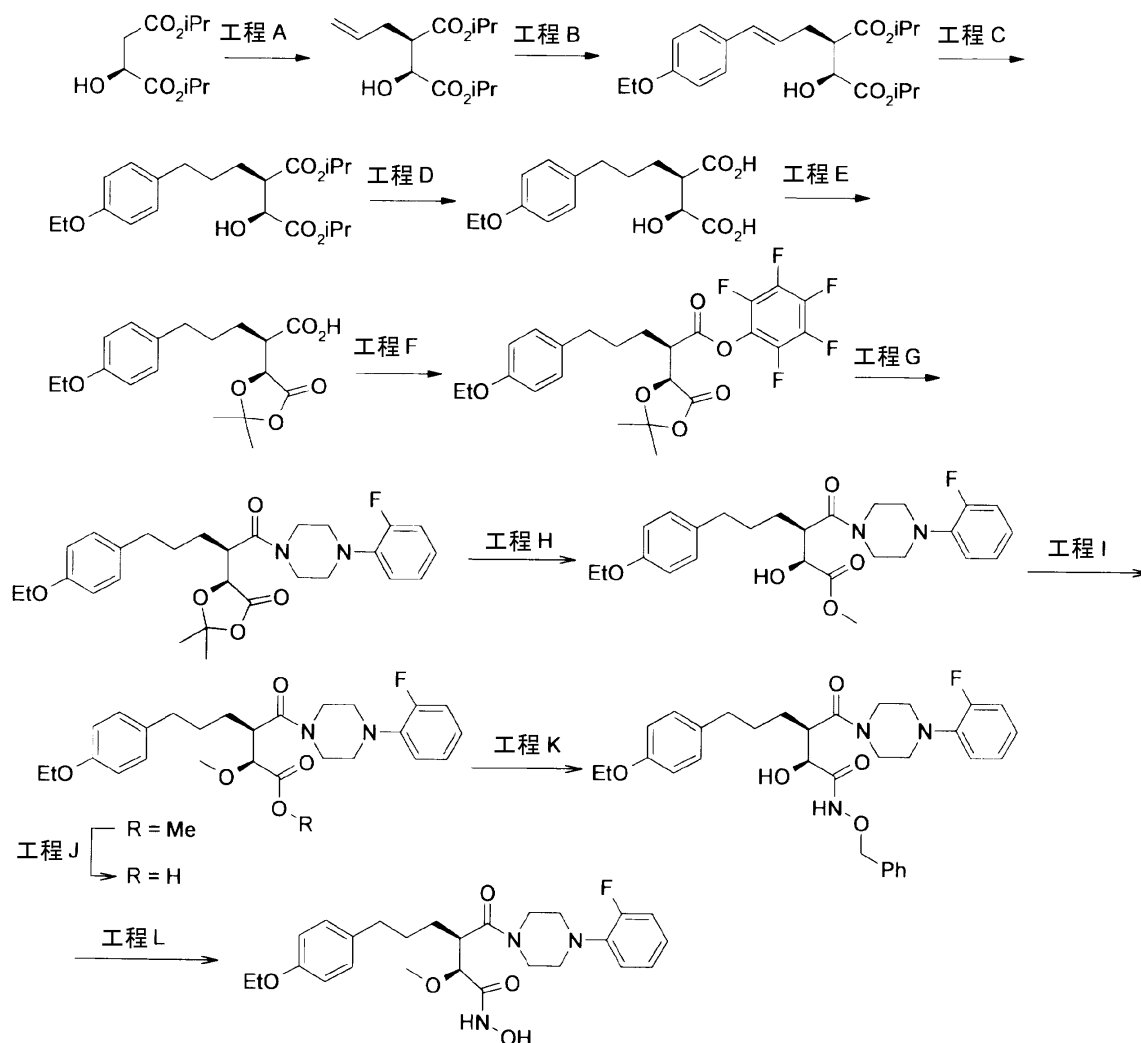
実施例62：6-(4-エトキシ-フェニル)-2S-メトキシ-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

【化 7 3】



40

【化 7 4】



試薬および条件. A: LiHMDS, AllBr, THF, -78°C ~室温; B: ArBr, $\text{P}(\text{o-Tol})_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, NEt_3 , CH_3CN ; C: 10% Pd/C , H_2 , MeOH ; D: LiOH , MeOH , H_2O ; E: CuCl_2 , ジメトキシプロパン, アセトン; F: ペンタフルオロフェノール, WSCDI, HOAt, CH_2Cl_2 ; G: 1-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン, NEt_3 , CH_2Cl_2 ; H: チオニルクロライド, メタノール; I: NaH , ヨウ化メチル, DMF ; J: NaOH , MeOH , 水; K: BnONH_2 , WSC, HOBT, DMF ; L: H_2 , Pd/C , エタノール

スキーム1

【0156】

この実施例62の化合物は、スキーム1に示したように、以下に記載の手順により製造された。

工程A: 2R-アリル-3S-ヒドロキシ-コハク酸-ジイソプロピルエステル

THF(35 ml)中の2S-ヒドロキシ-コハク酸-ジイソプロピルエステル(19.70 ml, 95 mmol)の冷(-78°C)溶液に、LiHMDS(200 ml, 0.2 mol, 2.1当量)を滴下した。反応混合物を -78°C で2時間、次いで -30°C で30分間攪拌した。次いで反応混合物を -78°C に冷却し、アリルブロマイド(12.36 ml, 0.14 mol, 1.5当量)を滴下した。次いで、反応混合物を室温に温め一晩放置した。それを飽和 NH_4Cl 溶液/氷(200ml)中に注いだ。AcOEt(3×200 ml)で抽出し、次いで水(50 ml)および食塩水(50ml)で洗浄し、溶媒を真空下に除去し、黄色の油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィーで精製して、2R-アリル-3S-ヒドロキシ-コハク酸ジイソプロピルエステル(7.76 g, de = 80%, 収率40%)を無色の油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$; δ (CDCl_3): 5.77-5.88 (1 H, m), 4.98-5.21 (4H, m), 4.22 (1 H, brs), 3.18 (1 H, brs), 2.87-2.94 (1 H, m), 2.56-2.65 (1 H, m), 2.40-2.48 (1 H, m), 1.29 (6

H, d, J=6.3 Hz), 1.22 (6H, d, J=6.3 Hz)

LRMS: +ve ion 281 (M+Na)

【0157】

工程B: 2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-アリル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸-ジイソプロピルエステル

CH₃CN(40 ml)中の2R-アリル-3S-ヒドロキシ-コハク酸-ジイソプロピルエステル(4.79 g, 18.5 mmol), 4-ブロモフェネトール(3.19 ml, 22.2 mmol, 1.2当量)およびNEt₃(6.22 ml, 44.6 mmol, 2.4当量)の溶液に、CH₃CN(5ml)中のP(O-Tol)₃(0.57 g, 2.22 mmol, 0.1当量)およびPd(OAc)₂(209 mg, 5%)の、超音波処理した(2分間)懸濁液を加えた。反応混合物を2時間加熱還流した。CH₃CNを真空下に除去した。粗生成物をAcOEt(3×200 ml)で抽出し、水(50ml)および食塩水(50ml)で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィーで精製して、所期の2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-アリル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸-ジイソプロピルエステル(5.92 g, 収率84%)を得た。

¹H-NMR; δ (CDCl₃): 7.28 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.83 (2H, d, J=8.8), 6.46 (1H, d, J=15.7 Hz), 6.02-6.12 (1H, m), 4.98-5.13 (2H, m), 4.26 (1H, dd, J=7.1, 3.0 Hz), 4.02 (2H, q, J=7.0 Hz): 3.23 (1 H, d, J=7.1 Hz), 2.92-2.97 (1H, m), 2.68-2.79 (1H, m), 2.49-2.62 (1H, m), 1.41 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.19-1.30 (12H, m)

LRMS: +ve ion 401 (M+Na)

【0158】

工程C: 2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-プロピル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸-ジイソプロピルエステル

不活性雰囲気下、MeOH(10 ml)中の2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-アリル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸-ジイソプロピルエステル(129 mg, 0.34 mmol)の溶液に、10% Pd/C(13 mg)を加えた。得られた懸濁液にH₂を30分間バブルした。次いで、反応混合物をH₂の1気圧下で16時間攪拌した。Pd/Cを濾別し、溶媒を減圧下に除去して、2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-プロピル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸-ジイソプロピルエステル(115 mg, 収率88%)を得た。

¹H-NMR; δ (CDCl₃): 7.08 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.6), 4.97-5.14 (2H, m), 4.20 (1H, dd, J=7.3, 3.5 Hz), 4.01 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.18 (1H, d, J=7.3 Hz), 2.77-2.83 (1 H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 1.45-1.94 (4H, m), 1.40 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.12-1.30 (12H, m)

LRMS: +ve ion xx (M+Na)

【0159】

工程D: 2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-プロピル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸

THF/水(3:1, 120 ml)中の2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-プロピル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸-ジイソプロピルエステル(4.78 g, 12.6 mmol)の溶液にNaOH(1.66 g, 41.5 mmol, 5.5当量)を加えた。次いで、反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、1N HClを加え、pH=3に酸性化した。ヒドロキシジ酸をAcOEtで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下に濃縮して、所期の2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-プロピル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸(3.66 g, 収率85%)を得た。

¹H-NMR; δ (MeOD): 7.07 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.79 (2H, d, J=8.6), 4.23 (1 H, d, J=5.8 Hz), 3.98 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.76-2.81 (1H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 1.55-1.72 (4H, m), 1.35 (3H, t, J=7.0 Hz)

LRMS: +ve ion 319 (M+Na); -ve ion 295 (M-H)

【0160】

工程E: 2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキサラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタン酸

不活性雰囲気下、アセトン(50 ml)中の2R-[3-(4-エトキシ-フェニル)-プロピル]-3S-ヒドロキシ-コハク酸(3.66 g, 12.3 mmol)の溶液に、ジメトキシプロパン(2.58 ml, 21 mmol, 1.7当量)および塩化銅(165 mg, 1.2 mmol, 0.1当量)を加えた。反応混合物を室温で16

10

20

30

40

50

時間攪拌した。次いで、溶媒を真空下に除去して、2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタン酸(4.03 g, 収率97%)を得た。

¹H-NMR; δ (CDCl₃): 7.08 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.82 (2H, d, J=8.5), 4.48(1H, d, J=4.8 Hz), 4.01 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.91-2.98 (1H, m), 2.54-2.64 (3H, m), 1.23-2.20 (4H, m), 1.58 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.40 (3H, t, J=7.0 Hz)

LRMS: +ve ion 359 (M+Na); -ve ion 335 (M-H).

【0161】

工程F. 2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタン酸ペンタフルオロフェニルエステル

2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタン酸(4.03g, 12 mmol)およびペンタフルオロフェノール(2.43 g, 13.2 mmol, 1.1当量)のCH₂Cl₂(50 ml)中の冷(0°C)溶液に、WSC(2.54 g, 13.2 mmol, 1.1当量)を加えた。反応混合物を室温に温め一晩放置した。CH₂Cl₂を真空下に除去し、得られた粗反応混合物をAcOEt(200 ml)に溶解した。有機層を水(50 ml)、飽和NaHCO₃(20 ml)および最後に食塩水(20 ml)で洗浄した。溶媒を減圧下に除去して油状物を得、それをフラッシュクロマトグラフィーで精製して、所期の2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1,3]ジオキソラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタン酸ペンタフルオロフェニルエステル(3.94 g, 収率65%)を得た。

¹H-NMR; δ (CDCl₃): 7.09 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.83 (2H, d, J=8.4 Hz), 4.56 (1H, d, J=6.0 Hz), 4.01 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.20-3.28 (1H, m), 2.64 (2H, t, J= 7.6 Hz), 1.98-2.08 (2H, m), 1.70-1.86 (2H, m), 1.62 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.40 (3H, t, J=7.0 Hz).

【0162】

工程 G. 5-[4-(4-エトキシ-フェニル)-1-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ブチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オン

CH₂Cl₂(10 ml)中の2R-(2,2-ジメチル-5-オキソ-[1, 3]ジオキソラン-4S-イル)-5-(4-エトキシ-フェニル)-ペンタン酸ペンタフルオロフェニルエステル(150 mg, 0.30 mmol)の溶液に、1-(2-フルオロフェニル)-4-ピペラジン(65 mg, 0.36 mmol, 1.2当量)を加えた。反応混合物を16時間攪拌し、溶媒を真空下に除去した。粗生成物をAcOEt(70 ml)中に採取し、水(10 ml)、次いで飽和NaHCO₃(10 ml)、最後に食塩水(10 ml)で洗浄した。溶媒をMgSO₄で乾燥し、減圧下に除去して、所期の5-[4-(4-エトキシ-フェニル)-1-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ブチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オン(97 mg, 収率65%)を得た。

¹H-NMR; δ (CDCl₃):

【0163】

工程 H: 6-(4-エトキシ-フェニル)-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸メチルエステル

メタノール(5 ml)中の5-[4-(4-エトキシ-フェニル)-1-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-ブチル]-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-オン(482 mg, 0.95 mmol)の冷(0°C)溶液に、塩化チオニル(0.078 ml, 1.06 mmol, 1.1当量)を滴下した。反応混合物を室温で攪拌し、次いで3時間加熱還流した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、減圧下に蒸発させた。粗反応混合物をAcOEt(2×50 ml)で抽出し、1M Na₂CO₃(50 ml)および食塩水(50 ml)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、フラッシュクロマトグラフィーで精製して、6-(4-エトキシ-フェニル)-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸メチルエステル (200 mg, 収率44%)を無色の油状物として得た。

¹H-NMR; δ (CDCl₃): 7.12 (2H, d, J=6.5 Hz), 7.08 (4H, m), 6.81 (2H, d, J=6.3 Hz), 5.00 (1 H, d, J=6.1 Hz), 3.98 (2H, q, 5.3, 8.9 Hz), 3.75 (3H, s), 3.40- 3.65 (4 H, m), 3.21 (1H, m), 2.99 (4H, bm), 2.64 (2H, m), 1.90-1.65 (4H, m), 1.45 (3H, m)

LRMS: +ve ion 473 (M+H)

【0164】

工程I: 6-(4-エトキシ-フェニル)-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2S-メトキシ-ヘキサン酸メチルエステル

無水DMF中の6-(4-エトキシ-フェニル)-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸メチルエステル(200 mg, 0.44 mmol)の冷(0°C)溶液に、水素化ナトリウム(20 mg, 0.48 mmol, 1.1当量, 60%分散体)を加えた。反応混合物を30分間攪拌し、ヨウ化メチル(0.04 ml, 0.60 mmol, 1.2当量)を加えた。反応混合物を室温に温め、16時間攪拌した。粗反応混合物を減圧下に蒸発させ、AcOEt(2×50 ml)で抽出し、水および食塩水(50 ml)で洗浄した。フラッシュクロマトグラフィーで精製して、所期の6-(4-エトキシ-フェニル)-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2S-メトキシ-ヘキサン酸メチルエステル(125 mg, 収率61 %)を無色油状物として得た。

¹H-NMR; δ (CDCl₃): 7.12 (2H, d, J=6.5 Hz), 7.08 (4H, m), 6.81 (2H, d, J=6.3 Hz), 5.00 (1 H, d, J=6.1 Hz), 3.98 (2H, q, 5.3, 8.9 Hz), 3.75 (3H, s), 3.40-3.65 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.21 (1H, m), 3.05 (4H, bm), 2.64 (2H, m), 1.80-1.65 (4H, m), 1.39 (3H, t, J=7.0 Hz)

LRMS: +ve ion 487 (M+H)

【0165】

工程J: 6-(4-エトキシ-フェニル)-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2S-メトキシ-ヘキサン酸

メタノール/水(3:1, 10 ml)中の6-(4-エトキシ-フェニル)-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2S-メトキシ-ヘキサン酸メチルエステル(125 mg, 0.26 mmol)の溶液に、NaOH(11 mg, 0.28 mmol, 1.1当量)を加えた。次いで、反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、1N HClを加えpH=3に酸性化した。メトキシ酸をAcOEtで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下に除去して、所期の6-(4-エトキシ-フェニル)-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2S-メトキシ-ヘキサン酸(101 mg, 収率83%)を得た。

¹H-NMR; δ (CDCl₃): 7.12 (2H, d, J=6.5 Hz), 7.08 (4H, m), 6.81 (2H, d, J=6.3 Hz), 4.01 (1H, d, J=6.5 Hz), 3.98 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.30-2.85 (8H, m), 2.64 (2H, m), 1.80-1.65 (4H, m), 1.39 (3H, t, J=7.0Hz)

LRMS: +ve ion 473.2 (M+H).

【0166】

工程K: 6-(4-エトキシ-フェニル)-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ベンジルオキシ-アミド

DMF(2ml)中の6-(4-エトキシ-フェニル)-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2S-メトキシ-ヘキサン酸(101 mg, 0.21 mmol)の冷溶液(0°C)に、ベンジルヒドロキシルアミン(39 mg, 0.32 mmol)、WSC(49 mg, 0.26 mmol)および最後にHOBT(2 mg, 0.043 mmol)を加えた。次いで、反応混合物を室温に温め、16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。粗反応物をAcOEt(30 ml)中に採取し、水(10ml)、次いで飽和NaHCO₃(10 ml)、最後に食塩水(10 ml)で洗浄した。溶媒をMgSO₄で乾燥し、減圧下に除去し、カラムクロマトグラフィーで精製して、所期の6-(4-エトキシ-フェニル)-3-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-ヒドロキシ-ヘキサン酸ベンジルオキシ-アミド(38 mg, 収率31 %)を白色の固体として得た。

LRMS: +ve ion 578.2 (M+H)

【0167】

工程L: 6-(4-エトキシ-フェニル)-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2S-メトキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド

不活性雰囲気下、メタノール(10 ml)中の6-(4-エトキシ-フェニル)-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2S-ヒドロキシ-ヘキサン酸ベンジルオキシ-アミド(38 mg, 0.007 mmol)の溶液に、10% Pd/C(5 mg)を加えた。得られた懸濁液に、H₂を30

10

20

30

40

50

分間バブルした。次いで、反応混合物をH₂の1気圧下で3時間攪拌した。Pd/Cを濾別し、溶媒を減圧下に除去した。プレパラティブHPLCで精製して、6-(4-エトキシ-フェニル)-3R-[4-(2-フルオロ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2S-メトキシ-ヘキサン酸ヒドロキシアミド(5 mg, 収率40%)を白色の固体として得た。

【0168】

生物学的結果

A. 酵素阻害測定

本発明の化合物は、MMP9、MMP12およびMMP1の阻害剤としての活性を評価するために試験がされた。

【0169】

MMP9測定プロトコール

本発明の化合物は、クマリン-ラベル化ペプチド基質の(7-メトキシクマリン-4-イル)アセチル-Pro-Leu-Gly-Leu-(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 (McaPLGLDpaAR) (Knightら, FEBS Lett. 1992; 263-266)を用いた測定で、92kDaゼラチナーゼ(MMP9)に対する阻害活性について試験がされた。

【0170】

保存溶液は次のようにして調製された。

測定緩衝液: 100mM NaCl、10mM CaCl₂および0.05% ブリッジ35を含む100mM Tris-HCl pH 7.6

基質: 100% DMSO中での0.4mM McaPLGLDpaAR (Bachemから) (0.437mg/ml)保存液(-20°C 保存)。測定緩衝液で8 μMに希釈。

酵素: 測定緩衝液で適当に希釈された組換えヒト92kDaゼラチナーゼ (MMP-9; 必要に応じて、APMA(酢酸4-アミノフェニル水銀)-活性化)。

【0171】

試験化合物は、初めは、100% DMSO中での10mM化合物溶液として調製され、100% DMSO中で1mMに希釈され、次いで、96-ウェル マイクロタイタープレートアッセイのカラム1~10に亘って、100 μM (カラム1)~ 5.1nM (カラム10)の濃度範囲で、100% DMSOで3倍連続希釈された。

【0172】

測定は、96-ウェル マイクロタイタープレート中、ウェル当り全体積100 μlで行なわれた。活性化された酵素(20 μl)、次いで測定緩衝液20 μlがウェルに加えられた。次いで、DMSOの10 μlで希釈された適当な濃度の試験化合物、次いでMcaPLGLDpaAR (8 μM, 測定緩衝液でDMSO保存液を希釈して調製)の50 μlが加えられた。各測定に対して、試験化合物の10濃度が2重で試験された。対照ウェルは、酵素または試験化合物のどちらかがないものである。反応は、37°Cで2時間インキュベートされた。反応を停止しないで、320nmの励起を用いて、405nmでの蛍光が直ちにSLT Fluostar蛍光光度計(SLT Labinstruments GmbH、グロディヒ(Grodig)、オーストリア)により測定された。

【0173】

試験化合物の効果は、阻害剤の2重の10濃度により得られる用量反応曲線から測定された。

IC₅₀ (酵素活性を50%減少させるために必要とされる化合物の濃度)は、式 $Y = a + (b - a) / (1 + (c/X)^d)$ (Y = 特定の用量で得られる阻害; X = nMでの用量; a = 最小値 yもしくはは0% 阻害; b = 最大値 yもしくはは100% 阻害; c = IC₅₀; d = 傾き) にデータを当てはめることにより得られた。結果は、1つの有効数字に四捨五入された。

【0174】

MMP12測定プロトコール

本発明の化合物は、クマリン-ラベル化ペプチド基質の(7-メトキシクマリン-4-イル)アセチル-Pro-Leu-Gly-Leu-(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 (McaPLGLDpaAR) (Knightら, FEBS Lett. 1992; 263-266)を用いた測定で、メタロエラスターゼ(MMP12)に対する阻害活性について試験された。この測定のプロトコール

は、上記のMMP9の測定で記載されたとおりであった。

【0175】

MMP1測定プロトコール

本発明の化合物は、クマリン-ラベル化ペプチド基質の(7-メトキシクマリン-4-イル)アセチル-Pro-Leu-Gly-Leu-(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 (McaPLGLDpaAR) (Knightら, FEBS Lett. 1992; 263-266)を用いた測定で、コラゲナーゼ(MMP1)に対する阻害活性について試験された。この測定のプロトコールは、上記のMMP9の測定で記載されたとおりであった。

【0176】

結果：

10

測定データに対する評価

範囲	A	<100nM
	B	100-1000nM
	C	1000-10,000nM
	D	>10,000nM

例えば、実施例のいくつかの化合物の、MMP-12、MMP-9、MMP-2およびMMP-1に対する阻害活性が、次の表に示される。

【表1】

実施例 番号	MMP-9 (nM)	MMP-2 (nM)	MMP-1 (nM)	MMP-12 (nM)
4	A	A	D	A
5	A	A	D	A
6	B	B	D	A
12	A	A	D	A
13	A	A	D	A
14	A	A	D	A
20	A	A	D	A
62	A	A	D	A

20

30

【0177】

B. 生物学的測定：マウスのリンパ球のIL2誘発腹膜漸増
プロトコール

試験分子の投与15分後に、C3Hマウス(Elevage Janvier)(8週齢、n=6)にIL2(SPRI, 20 μg/kg, 40ml/kg, ip)が与えられた。24時間後に動物を殺し、PBS-1mM EDTA(+4℃)(3×5 ml)で腹腔の洗浄を行なった。遠心分離(3000 rpmで10分間)後、ペレットを1 mlのPBSに再懸濁した。腹膜細胞をBeckman/Coulterカウンターを用いてカウントした。IL2は生理食塩水に溶解された。本発明の試験化合物は、0.5% カルボキシメチルセルロース(CMC)/0.25% ツイーン-20に溶解されるか、または懸濁され、経口投与された。デキサメタゾン(0.1 mg/kg, po)が参照化合物として用いられた。

40

【0178】

例えば、特定の実施例の化合物を用いることによる、IL2誘発腹膜漸増の阻害は、次の表に示すとおりであった。

【表 2】

IL2 誘発腹膜増

	投与量(mg/kg)	投与ルート	阻害%
実施例 4	3	po	34%
実施例 5	3	po	50%
実施例 6	3	po	33%
実施例 13	3	po	47%
実施例 14	3	po	30%
実施例 20	3	po	57%
デキサメタゾン	1	sc	76%

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 241/12	(2006.01)	C 0 7 D 241/12	
C 0 7 D 333/34	(2006.01)	C 0 7 D 333/34	
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/53	(2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	

(73)特許権者 506063271

ラボラトワール セロノ エス. エー.

LABORATOIRES SERONO S. A.

スイス、シーエイチー１１７０ オウボンヌ、ゼット. アイ. デ ロウリエッタツ (番地なし)

Z. I. de l'Ouriettaaz, CH-1170 Aubonne, Switzerland

(74)代理人 100065248

弁理士 野河 信太郎

(72)発明者 ペイン, ジル

イタリア、アイー２００９１ ブレッツ、ヴィア ルドヴィコ アリオスト ２１、ニューロン
ファーマシューティカルズ エス. ピー. エー.

(72)発明者 デイヴィス, スティーブン, ジョン

イギリス、オックスフォードシャー オーエックス１４ ４アールワイ、アビンドン、ミルトン
パーク ９２、クローマ テラピューティックス リミテッド

(72)発明者 ボンブルン, アグネス

フランス、エフー７４５６０ モネティアーモルネックス、ルート ドゥ サレヴェ １１５３

審査官 岡山 太一郎

- (56)参考文献 特表2003-505320 (JP, A)
特表2002-500215 (JP, A)
米国特許第05917090 (US, A)
米国特許第05703092 (US, A)
国際公開第2003/070711 (WO, A1)
特開平07-291938 (JP, A)
国際公開第95/029892 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 295/00
C07D 213/00
C07D 239/00
C07D 241/00
C07D 251/00
C07D 317/00
C07D 333/00
A61K 31/00
CAPLUS/REGISTRY(STN)