

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4256095号
(P4256095)

(45) 発行日 平成21年4月22日 (2009. 4. 22)

(24) 登録日 平成21年2月6日 (2009. 2. 6)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 213/74 (2006. 01)	C O 7 D 213/74
A 6 1 K 31/4545 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4545
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

請求項の数 7 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-562524 (P2001-562524)	(73) 特許権者	391008951
(86) (22) 出願日	平成13年2月15日 (2001. 2. 15)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(65) 公表番号	特表2003-524005 (P2003-524005A)		A S T R A Z E N E C A A K T I E B O
(43) 公表日	平成15年8月12日 (2003. 8. 12)		L A G
(86) 国際出願番号	PCT/GB2001/000624		スウェーデン国エスエー-151 85セ
(87) 国際公開番号	W02001/062742		ーデルテイエ
(87) 国際公開日	平成13年8月30日 (2001. 8. 30)	(74) 代理人	100062144
審査請求日	平成16年4月12日 (2004. 4. 12)		弁理士 青山 稔
(31) 優先権主張番号	00400467.7	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成12年2月21日 (2000. 2. 21)		弁理士 岩崎 光隆
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(72) 発明者	ベルナル・クリストフ・バルラーム
			フランス、エフ-51689ランス・セデ
			ックス2、ブワト・ポスタル1050、ゾ
			ーヌ・アンデュストリエル・ラ・ポンベ
			ル
			最終頁に続く

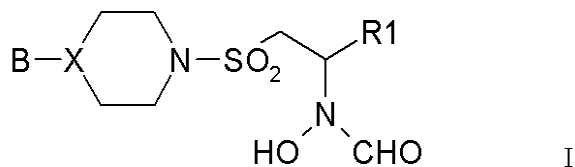
(54) 【発明の名称】 メタロプロテイナーゼの阻害剤としてのピペリジン-およびピペラジン置換N-ヒドロキシホルムアミド類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

【化1】



〔式中、

B は 4 位、5 位、または 6 位がトリフルオロメチルによって一置換された 2 - ピリジル基

X は炭素または窒素原子；

R 1 は 3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、3 - ピリジル、2 - ピリジルプロピル、2 - または 4 - ピリミジニルエチル(所望によりフッ素により一置換)、2 - または 4 - ピリミジニルプロピル、2 - (2 - ピリミジニル)プロピル(所望によりフッ素により一置換)から選択される〕

の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項2】

Xが窒素原子である、請求項1に記載の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項3】

Bが5-トリフルオロメチル-2-ピリジルである、請求項1に記載の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R1が2-ピリジニルプロピル、2-(2-ピリジニル)プロピル(所望によりフッ素により一置換)または5-フルオロ-2-ピリジニルエチルである、請求項1に記載の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項5】

化合物が

N-[(1S)-1-({[4-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)ピペラジノ]スルホニル}メチル)-3-(ピリミジン-2-イル)プロピル]-N-ヒドロキシホルムアミド、

N-[(1R)-1-({[4-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)ピペラジノ]スルホニル}メチル)-3-(ピリミジン-2-イル)プロピル]-N-ヒドロキシホルムアミドおよび

N-[(1S)-1-({[4-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)ピペラジノ]スルホニル}メチル)-4-(ピリミジン-2-イル)ブチル]-N-ヒドロキシホルムアミドから選択される、請求項1に記載の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩。

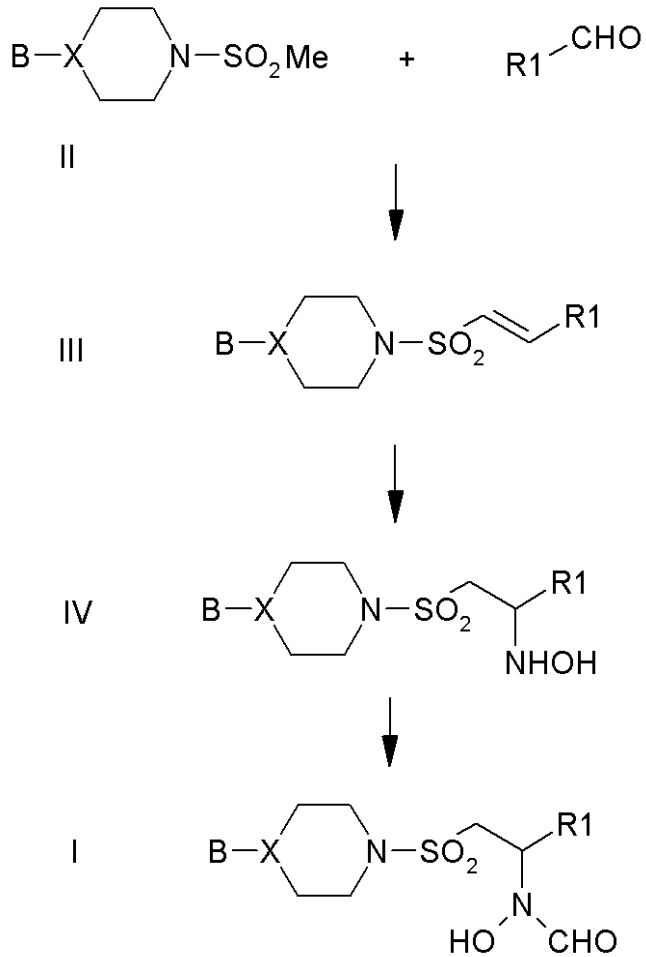
【請求項6】

式IIの化合物と、式R1CHOの化合物を反応させ、式IIIのアルケンを得、該アルケンを式IVの化合物に変換し、次いで式IVの化合物を式Iの化合物に変換し、そして所望によりその後式Iの化合物の薬学的に許容される塩を形成することを含む、請求項1に記載の式Iの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩の製造法：

10

20

【化2】



10

20

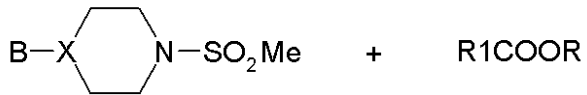
【請求項7】

式IIの化合物を、式R₁COORの化合物と反応させ、式VIIIの化合物を得、式VIIIの化合物を式IXの化合物に変換し、式IXの化合物を式IIIのアルケンに変換し、該アルケン

を式IVの化合物に変換し、次いで式IVの化合物を式Iの化合物に変換し、所望により、その後式Iの化合物の薬学的に許容される塩を形成させることを含む、請求項1に記載の式Iの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩の製造法：

30

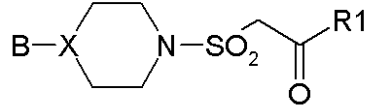
【化 3】



II



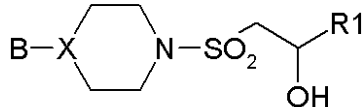
VIII



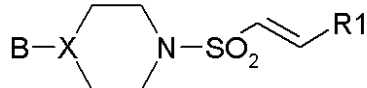
10



IX



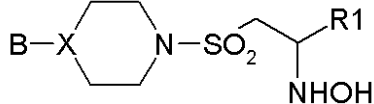
III



20



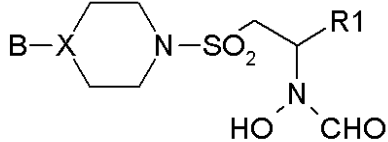
IV



30



I



【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と、特にこれらの化合物を含む医薬組成物と、その使用に関する。

40

【0002】

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

50

、TACE)のような、セクレターゼおよびシェダーゼを含むレプロリシン、アダマライシン、またはMDCファミリー；コラーゲン前駆体プロセッシングプロテイナーゼ(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。

【0003】

メタロプロテイナーゼは、胎児の発育、骨形成、月経の間の子宮の再構成のような、組織の再構成を含む、多血症の生理学的な疾患のプロセス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、フィブロンectinのような広範囲のマトリックス基質の開裂を行い得ることに基づく。メタロプロテイナーゼはまた、腫瘍壊死因子(TNF)のような生物学的に重要な細胞の媒介物のプロセッシングまたは分泌；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 ら、(1997) *Biochem J.* 321:265-279 参照のこと)の翻訳後のタンパク質分解過程または切断において、重要であると信じられている。

10

【0004】

メタロプロテイナーゼは、多くの病状と関連している。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、これらの病状、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、潰瘍性胃炎)、皮膚の炎症(特に乾癬、湿疹、皮膚炎)のような様々な炎症性およびアレルギー性疾患；腫瘍の転移または浸潤；骨関節炎のような細胞外マトリックスの無制御の分解；骨の再吸収性疾患(骨粗鬆症、ページェット病)；侵入性血管新生と関連した疾患；糖尿病、歯周病(歯肉炎など)と関連した、コラーゲンの再構築の亢進；角膜の潰瘍、皮膚の潰瘍、手術後の状態(結腸の吻合口など)、皮膚の創傷治療；中枢および末梢神経系の髄鞘を破壊する疾患(多発性硬化症など)；アルツハイマー病；再狭窄、アテローム性動脈硬化症などの心血管疾患において観測される、細胞外マトリックスの再構成；慢性閉塞性肺疾患、COPD(例えば、MMP12がAnderson & Shinagawa, 1999, *Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs*, 1(1): 29-38 で議論されているような、MMPの役割)；において、十分有益になり得る。

20

【0005】

メタロプロテイナーゼの阻害剤の多くが知られている；異なるクラスの化合物は、様々なメタロプロテイナーゼの阻害において、異なる程度の効果と選択性を有し得る。我々はメタロプロテイナーゼの阻害剤である新しいクラスの化合物と、その化合物がMMP-13とMMP-9を阻害する際、特に興味深いことを見出した。本発明の化合物は、有利な効力および/または薬物動力学的な性質を有する。

30

【0006】

MMP13、またはコラゲナーゼ3は、胸部の腫瘍から得たcDNAライブラリーから初めてクローン化された [J. M. P. Freije ら、(1994) *Journal of Biological Chemistry* 269(24):16766-16773]。広範囲の組織由来のRNAのPCR-RNA分析は、胸部繊維腺腫、正常もしくは休止乳腺、胎盤、肝臓、卵巣、子宮、前立腺、耳下腺または乳癌細胞腺(T47-D、MCF-7、ZR75-1)では発見されなかったことから、MMP13の発現が胸部の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 ら、(1997) *Cell Growth Differ.* 8(2):243-250]、扁平上皮細胞癌 [N. Johansson ら、(1997) *Am. J. Pathol.* 151(2):499-508]、および表皮細胞の腫瘍 [K. Airola ら、(1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(2):225-231]において検出された。これらの結果は、MMP13が形質転換した上皮細胞によって分泌され、特に胸部の癌の損傷や、皮膚の発癌における悪性の上皮細胞成長において観測されるような、転移に関連している細胞外マトリックスの分解と、細胞-マトリックス相互作用に関与し得ることを示唆する。

40

【0007】

50

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いて、MMP 13の基質特異性と優先性に一致して [P. G. Mitchell ら、(1996) *J. Clin. Invest.* 97(3):761-768; V. Knauper ら、(1996) *The Biochemical Journal* 271:1544-1550]、MMP 13は、一次骨形成と骨格の再構築の間に [M. Stahle-Backdahl ら、(1997) *Lab. Invest.* 76(5):717-728; N. Johansson ら、(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 ら、(1996) *J. Rheumatol.* 23:590-595; P. G. Mitchell ら、(1996) *J. Clin. Invest.* 97(3):761-768; O. Lindy ら、(1997) *Arthritis Rheum* 40(8):1391-1399] ; および人工股関節の無菌状態の緩和の間に [S. Imai ら、(1998) *J. Bone Joint Surg. Br.* 80(4):701-710]、ある役割を果たすと推定された。MMP 13はまた、慢性的に炎症を起こしている歯肉組織の粘膜の上皮細胞に局在する [V. J. Uitto ら、(1998) *Am. J. Pathol* 152(6):1489-1499] ことから、成人の慢性歯周炎および慢性的な損傷を受けているコラーゲン・マトリックスの再構成 [M. Vaalamo ら、(1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(1):96-101] に関する。

【 0 0 0 8 】

MMP 9 (ゼラチナーゼ B ; 9 2 k D a タイプ IV コラゲナーゼ ; 9 2 k D a ゼラチナーゼ)は、始めに単離され、クローン化され、1989年に配列決定された、分泌性タンパク質である (S.M. Wilhelmら、(1989) *J. Biol Chem.* 264(29): 17213-17221、訂正の発表 *J. Biol Chem.* (1990) 265(36): 22570)。MMP 9の近年のレビューは、このタンパク質についての詳細な情報と参考文献の、優れた情報源である : T.H. Vu & Z. Werb (1998) (*Matrix Metalloproteinases* (1998) W.C. Parks & R.P. Mecham 編 pp115-148. Academic Press. ISBN 0-12-545090-7)。下記の事項は、T.H. Vu & Z. Werb (1998) によるレビューから引用する。

【 0 0 0 9 】

MMP 9の発現は、一般的に、トロホプラスト、破骨細胞、好中球、マクロファージを含む幾つかの細胞のタイプに制限される。しかし、それらの発現は、同じおよび他の細胞タイプにおいて、成長因子またはサイトカニンに細胞が曝されることを含み、幾つかの媒体によって誘発される。これらは、しばしば炎症応答の発生に関するものと同じ媒体である。他の分泌されたMMPと同様に、MMP 9は、不活性な酵素前駆体として放出され、続いて切断され、酵素的に活性な酵素を形成する。このインビボでの活性化に要するプロテアーゼは、知られていない。活性なMMP 9と不活性な酵素のバランスは、さらに天然に生じたタンパク質である、TIMP - 1 (メタロプロテイナーゼ - 1の組織阻害剤)との相互作用によって調節される。TIMP - 1は、MMP 9のC末端領域に結合し、MMP 9の触媒ドメインの阻害を引き起こす。MMP 9前駆体の誘発発現のバランス、前駆体の活性なMMP 9への切断、およびTIMP - 1の存在が組み合わさって、局所に存在する触媒的に活性なMMP 9の量を決定する。タンパク質分解的に活性なMMP 9は、ゼラチン、エラスチン、および野生型のタイプ IV コラーゲンおよびタイプ V コラーゲンを含む基質を攻撃し ; 野生型のタイプ I コラーゲン、プロテオグリカン、またはラミニンに対して活性を持たない。

【 0 0 1 0 】

様々な生理学的な、および病理学的なプロセスにおいて、MMP 9の役割に関わるデータは増大している。生理学的な役割は、胚の着床の初期段階における、子宮の上皮を通じての胚のトロホプラストの浸潤 ; 骨の成長と発達における幾つかの役割 ; および炎症性の細胞の、血管から組織への移動を含む。MMP 9の発現の増大は、特定の治療の条件において観測され、それによって関節炎、腫瘍の転移、アルツハイマー病、多発性硬化症、および心筋梗塞のような急性の冠動脈の状態を引き起こすような、アテローム性動脈硬化症における血小板破壊などの病気の進行においてMMP 9が関与している。

【 0 0 1 1 】

WO - 99 / 3 8 8 4 3 は、一般式

$$B - X - (CH_2)_m - (CR^1R^2)_n - W - COY$$

の化合物の、マトリックスメタロプロテイナーゼが関連する状態の処置または要望のための医薬の製造における使用を請求している。具体的に記載されているのは、化合物 N - { 1 S - [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。

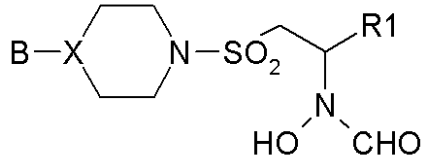
【 0 0 1 2 】

我々は、新規の MMP 1 3 の阻害剤であり、かつ望ましい活性プロフィールを有する化合物を見出した。

【 0 0 1 3 】

本発明の第 1 の態様は、式 I :

【化 4】



I

〔式中、Bは、3位または4位が、ハロゲンまたはトリフルオロメチルによって、一置換されたフェニル基、または3位および4位が、ハロゲン(同じであっても異なってもよい)によって、二置換されたフェニル基を表すか；

またはBは、4位、5位、または6位が、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、もしくはC 1 - 4アルキルによって、一置換された2 - ピリジル基もしくは2 - ピリジルオキシ基を表すか；

またはBは、6位がハロゲンまたはC 1 - 4アルキルによって任意に置換された4 - ピリミジニル基を表し；

Xは、炭素原子または窒素原子を表し；

R 1は、トリメチル - 1 - ヒダントイン C 2 - 4アルキル、またはトリメチル - 3 - ヒダントイン C 2 - 4アルキル基；3位または4位が、ハロゲン、トリフルオロメチル、チオもしくはC 1 - 3アルキル、またはC 1 - 3アルコキシによって、一置換されたフェニル基もしくはC 2 - 4アルキルフェニル基；フェニル - S O 2 N H C 2 - 4アルキル；2 - ピリジルまたは2 - ピリジル C 2 - 4アルキル；3 - ピリジルまたは3 - ピリジル C 2 - 4アルキル；2 - ピリミジン - S C H 2 C H 2；ハロゲン、トリフルオロメチル、C 1 - 3アルキル、C 1 - 3アルキルオキシ、ハロゲンまたはハロゲンによって任意に置換された2 - ピラジニル C 2 - 4アルキルによって任意に置換された2 - ピラジニルのうちの一つによって、任意に一置換された2 - または4 - ピリミジニル C 2 - 4アルキルを表す〕

の化合物を提供する。

【 0 0 1 4 】

上記の何れかのアルキル基は、直鎖または枝分かれしていてもよい。

【 0 0 1 5 】

本発明の好ましい化合物は、式中、

Bは、4 - クロロフェニル、4 - フルオロフェニル、4 - ブロモフェニルまたは4 - トリフルオロフェニル；4位または5位が置換された2 - ピリジルまたは2 - ピリジルオキシ、例えば5 - クロロ - 2 - ピリジル、5 - ブロモ - 2 - ピリジル、5 - フルオロ - 2 - ピリジル、5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジル、5 - シアノ - 2 - ピリジル、5 - メチル - 2 - ピリジルなど；特に4 - フルオロフェニル、5 - クロロ - 2 - ピリジルまたは5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルを表し；

Xは窒素原子を表し；

R 1は3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、3 - ピリジル、2 - ピリジルプロピル、2 - または4 - ピリミジニルエチル(所望によりフッ素により一置換)、2 - または4 - ピリミジニルプロピル、2 - (2 - ピリミジニル)プロピル(所望によりフッ素により一置換)；特に2 - ピリミジニルプロピル、2 - (2 - ピリミジニル)プロピル(所望によりフッ

10

20

30

40

50

素により一置換)または5 - フルオロ - 2 - ピリミジニルエチルである
の1個以上が当てはまるものである。

【0016】

式Iの化合物において、特定のサブグループは、

Bは、3位または4位が、ハロゲンまたはトリフルオロメチルによって、一置換されたフェニル基、または3位および4位が、ハロゲン(同じであっても異なってもよい)によって、二置換されたフェニル基であるか；

またはBは、5位または6位が、ハロゲン、トリフルオロメチル、またはシアノによって一置換された2 - ピリジル基もしくは2 - ピリジロキシ基であるか；

またはBは、6位がハロゲンまたはC1 - 4アルキルによって、任意に置換された4 - ピリミジニル基であり；

Xは、炭素原子または窒素原子であり；

R1は、トリメチル - 1 - ヒダントイン C2 - 4アルキル基、またはトリメチル - 3 - ヒダントイン C2 - 4アルキル基であるか；

またはR1は、3位または4位が、ハロゲン、トリフルオロメチル、チオもしくはC1 - 3アルキル、またはC1 - 3アルコキシによって、一置換されたフェニル基もしくはC2 - 4アルキルフェニル基であるか；

またはR1は、フェニル - SO₂NHC2 - 4アルキルであるか；

またはR1は、2 - ピリジル、または2 - ピリジル C2 - 4アルキルであるか；

またはR1は、3 - ピリジル、または3 - ピリジル C2 - 4アルキルであるか；

またはR1は、2 - ピリミジン - SCH₂CH₂であるか；

またはR1は、ハロゲン、トリフルオロメチル、C1 - 3アルキル、C1 - 3アルキルオキシ、2 - ピラジニルまたは2 - ピラジニル C2 - 4アルキルのうちの一つによって、任意に一置換された2 - または4 - ピリミジニル C2 - 4アルキルであり；

何れのアルキルも直鎖または枝分かれしている
によって表される化合物である。

【0017】

Bおよび/またはR1での特定の置換基と置換基の数は、立体的に望ましくない結合を避けるように選ばれる。

各々の例示された化合物は、本発明の特定の態様および独立の態様である。

【0018】

式Iの化合物に光学活性な中心が存在する場合、我々は、本発明の個々の特定の具体的な態様として、全ての個々の光学活性な形態と結合、および相当するラセミ体を開示している。ラセミ体は、既知の方法(Advanced Organic Chemistry: 第3版: 著者 J. March, p104-107 参照)、例えば、次に補助の種が分離し次いで切断するのに便利な光学活性な種を有する、ジアステレオマー誘導体の形成を含む方法を用いて個々の光学活性な形態に分離してもよい。

【0019】

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。式Iの化合物における1個またはそれ以上の不斉中心(キラル中心)は、立体異性体を生じ得、各々の場合において本発明は全てのエナンチオマーおよびジアステレオマーを含む立体異性体と、ラセミ体を含む混合物に広がると解する。

【0020】

実施例において、我々はあるエナンチオマーの単離および特徴付けを記載する。エナンチオマーは、キラル補助基とのラセミ体物質の反応、クロマトグラフィーを使用した形成されたジアステレオマーの分離、続くキラル補助基の開裂により製造し得る。カラム(本明細書に記載の条件で)から2番目に溶出され、続いて開裂させたジアステレオマーが、試験した場合、より活性である。各場合、我々は、活性エナンチオマーがS立体化学を有すると考えるが、この最初の決定に制限されることは望まない。活性エナンチオマーは、分離カラムから2番目に溶出されることにより特徴付けられる。異なる式Iの化合物、別の

10

20

30

40

50

カラムおよび/または異なる溶媒の使用は最も活性なエナンチオマーの溶出順序に影響し得る。

【0021】

実施例において、我々はあるジアステレオマーの単離および特徴付けを記載する。クロマトグラフィー分離および続く試験は、より活性なジアステレオマーが最初に分離カラムから溶出することを確認する(すなわち、より活性なジアステレオマーは、分離カラムから最初に溶出されることにより特徴付けられる)。異なる式Iの化合物、別のカラムおよび/または異なる溶媒の使用は最も活性なジアステレオマーの溶出順序に影響し得る。

【0022】

二つのキラル中心を有する式Iの化合物に関して、我々は活性エナンチオマーがS,S立体化学を有すると考えるが、この最初の決定に制限されることは望まない。

10

【0023】

式I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。

【0024】

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の化合物における上記の適応症は、それぞれ本発明の独立の具体的態様および特定の具体的態様を表す。我々が理論的考察によって拘束されることを望んでいないが、本発明の化合物は、何れのMMP1の阻害活性と比較しても、上記の適応症の何れか一つに選択的な阻害を示すと考えられ、実施例に制限されないで、何れのMMP1の阻害活性よりも100-1000倍の選択性を示し得る。

20

【0025】

本発明の特定の化合物は、アグリカナーゼ阻害剤、すなわちアグリカンの分解の阻害剤として、特定の用途を有する。本発明の特定の化合物は、MMP9および/またはMMP12の阻害剤として特定の用途を有する。

【0026】

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、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などの酸付加塩を含む。別の態様において、適切な塩は、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、例えばトリエチルアミンなどの有機アミン塩といった塩基性塩である。

30

【0027】

本発明の化合物はまた、インビボ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薬し、次に試験動物の体の体液を調べることによって同定し得る。適切なインビボで加水分解され得るカルボキシは、メトキシメチルを含み、ヒドロキシは、ホルミルおよびアセチル、特にアセチルを含む。

【0028】

式Iの化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、またはそのインビボで加水分解し得るエステルを、ヒトを含む哺乳類の治療上の処置(予防的処置を含む)に使用するためには、通常、医薬組成物として標準的な製薬手段に従って製剤される。

40

【0029】

従って、別の態様において、本発明は式Iの化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、またはそのインビボ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。

【0030】

本発明の医薬組成物は、処置が望まれる病状に対して、例えば経口、局所、非経腸、口内、鼻、腔、または直腸の投薬によって、または吸入によってなどの、標準的な方法で投薬し得る。これらの目的のために、本発明の化合物は、例えば、錠剤、カプセル、水溶液ま

50

たは油溶液、懸濁液、乳液、クリーム、軟膏、ゲル、鼻用スプレー、坐薬、微粉碎した粉末、または吸入用エアゾールの形態で、および非経腸(静脈、筋肉、または点滴)の使用のための滅菌処理した水溶液または油溶液または懸濁液、または滅菌処理した乳液の形態で、当業界で既知の方法によって処方され得る。

【0031】

本発明の化合物に加え、本発明の医薬組成物はまた、ここで記載の1またはそれ以上の病状を処置する際に、重要な1個またはそれ以上の薬理的薬剤を含んでもよく、またはそれと共に(同時または連続して)投薬してもよい。

【0032】

本発明の医薬組成物は、通常ヒトに投薬され、例えば一日の用量は、0.5から75mg/kg体重(好ましくは0.5から30mg/kg体重)を摂取する。1日の用量は、必要があれば分割して与えてもよく、投薬を受けた本化合物の正確な量と投薬方法は、当業界で既知の方針に従って、処置すべき患者の体重、年齢、性別に依存し、かつ処置すべき特定の病状に依存する。

10

【0033】

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。

従って、さらなる態様において、本発明は、ヒトまたは動物の治療上の処置方法において使用するために、式Iの化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、またはそのインビボで加水分解されたエステルを提供する。特に、我々はMMP13および/またはアグリカナーゼおよび/またはMMP9および/またはMMP12が介在する疾患または状態の処置における使用を開示する。

20

【0034】

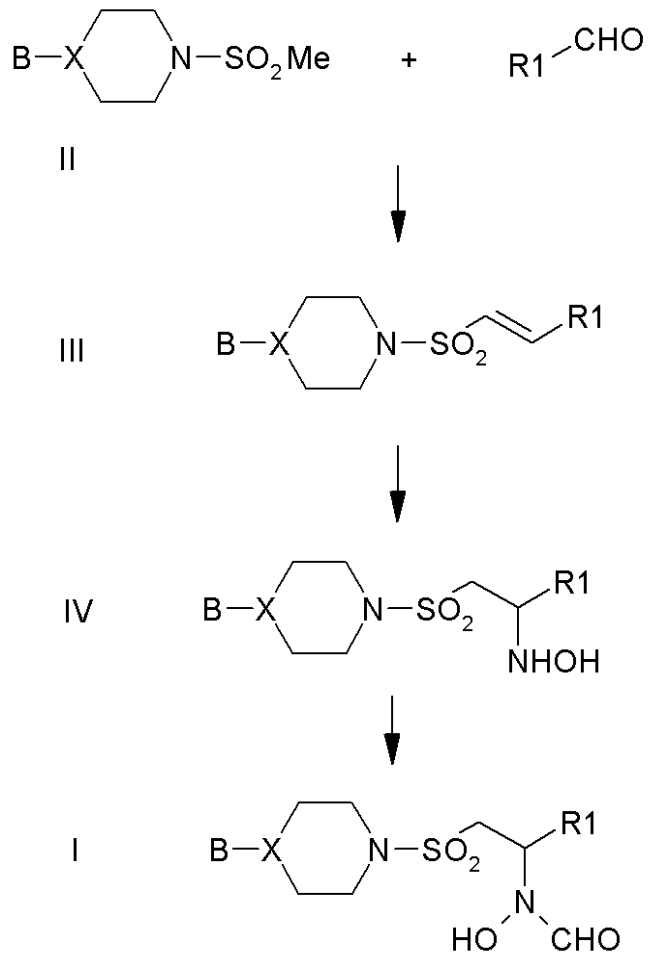
さらなる態様において、本発明は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、またはそのインビボで加水分解され得るエステルを、恒温動物に治療上効果的な量投薬することからなる、メタロプロテイナーゼが介在する病状を処置する方法を提供する。メタロプロテイナーゼ介在疾患は、関節炎(骨関節炎など)、アテローム性動脈硬化症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)を含む。

【0035】

他の態様において、本発明は、下記のような、式IIの化合物と、式R1CHOの適当な化合物を反応させ、式IIの化合物を得、それを次いで式Iの化合物の前駆体である式IVの化合物に変換し、所望によりその後式Iの化合物の薬学的に許容される塩またはインビボ加水分解可能エステルを形成することを含む、式Iの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩またはインビボ加水分解可能エステルの製造法を提供する：

30

【化5】



10

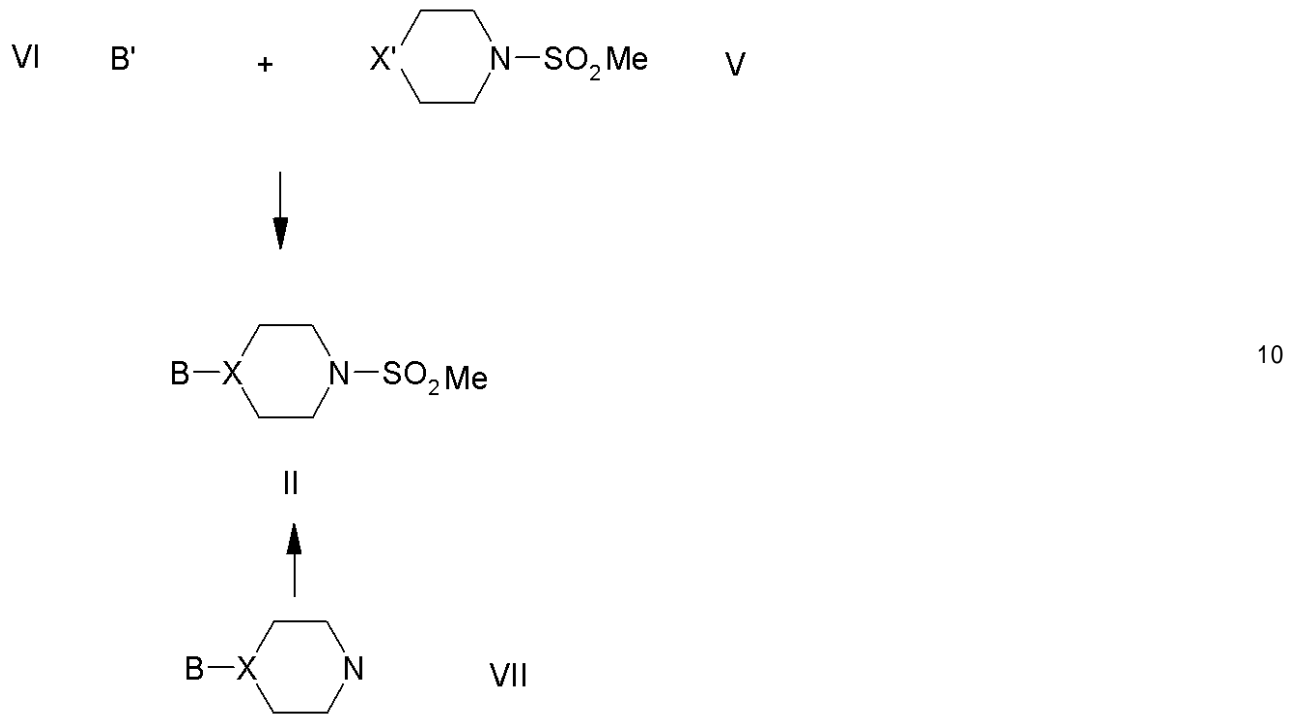
20

【 0 0 3 6 】

式IIの化合物は、簡便には、式Vの化合物と式VIの化合物(式中、B'はBの前駆体およびX'はXまたはXの前駆体である、またはB'との反応に適切なXの活性形である)の反応により製造できる。IIはまた、下記のように、化合物VIIから製造し得る：

30

【化6】



【 0 0 3 7 】

多くの関連する出発物質が商品として入手可能であることは認められる。加えて、以下の表はアルデヒド中間体の詳細およびChemical Abstractsにおける対応する記載番号を示す。

【表 1】

R CHO	Chemical Abstracts 記載番号
3-(2-ヒ°リミジ°ニルチオ)-プロピ°オンアルデ°ヒト°	155957-56-5
3-(2-ヒ°ラジ°ニル)プロ°チルアルデ°ヒト°	177615-94-0
3-フェニルスルホニルアミト°-プロ°パ°ナル	57483-28-0
4-(4-メトキシフェニル)-プロ°チルアルデ°ヒト°	160093-24-3
4-(3-メトキシフェニル)-プロ°チルアルデ°ヒト°	113504-55-5

【 0 0 3 8 】

Chemical Abstracts記載番号無しのアルデヒド

3 - (2 - ピリミジル)プロピオンアルデヒド。2 - プロモピリミジン(7.95 g、0.05 M)のアセトニトリル(150 mL)に、プロパルギルアルコール(4.2 g、0.075 M)、ビス - (トリフェニルホスフィン) - パラジウム(II)クロライド(750 mg、1 mM)、ヨウ化銅(100 mg、0.5 mM)およびトリエチルアミン(25 mL、0.25 M)を添加し、混合物を攪拌し、70 °Cで2時間加温した。更なる量のプロパルギルアルコール(2.1 g、0.038 M)、ビス - (トリフェニルホスフィン) - パラジウム(II)クロライド(375 mg、0.5 mM)およびヨウ化銅(50 mg、0.25 mM)を次いで反応混合物に添加し、それを攪拌し、70 °Cで更に1時間攪拌した。

【 0 0 3 9 】

反応混合物を蒸発乾固し、シリカに予備吸着させた残渣をクロマトグラフィーした。酢酸エチルでの溶出により、3 - (2 - ピリミジル)プロパ - 2 - イン - 3 - オールを黄色固体

4.45 g (66%)として得た。NMR(CDC1₃) 2.9(1H, t)、4.5(2H, d)、7.3(1H, d)、8.8(2H, t)、MS実測値MH⁺ 135。

【0040】

3-(2-ピリミジル)プロパン-2-イン-1-オール(4.45 g、0.033 M)を酢酸エチル(140 mL)に溶解し、10% Pd/C(890 mg)を添加し、混合物を水素雰囲気下で6時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を蒸発させて3-(2-ピリミジル)プロパン-1-オールを黄色油状物、4.15 g(91%)として得た。NMR(CDC1₃) 2.1(2H, M)、3.2(2H, t)、3.8(2H, t)、7.2(1H, t)、8.7(2H, d) MS実測値MH⁺ 139。

【0041】

3-(2-ピリミジル)プロパン-1-オールを、以下のSwern条件を使用して酸化して3-(2-ピリミジル)プロピオンアルデヒドを得た。ジクロロメタン(700 ml)に溶解した塩化オキサリル(14.3 ml)にDMSO(21.3 ml)を添加し、-60 以下の温度を維持した。15分後、ジクロロメタン(20 ml)に溶解したそのアルコール(20.8 g)を、ゆっくり添加し、30分後、トリエチルアミン(125 ml)を続いて添加した。15分反応混合物室温に暖め、そのとき水(100 ml)を添加した。溶媒を分離し、有機層を水(3×150 ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、蒸発させて油状物とし、それを酢酸エチル/メタノール(5%)で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物(8.71 g、43%)を油状物として得る。NMR CDC1₃ 3.0(2H, t)、3.4(2H, t)、7.1(1H, t)、8.7(2H, d)、9.9(1H, s)。

【0042】

上記の方法を使用して、以下のアルデヒドを製造した：

4-(2-ピリミジル)ブチルアルデヒド、3-ブチン-1-オールをプロパルギルアルコールの代わりに使用して

NMR CDC1₃ 9.8(1H, s)、8.6(2H, M)、7.15(1H, M)、3.0(2H, M)、2.5(2H, M)、2.2(2H, M)。

【0043】

3-(2-ピラジニル)プロピオンアルデヒド、2-プロモピラジンを2-プロモピリミジンの代わりに使用して

NMR(d6-DMSO) 9.77(s, 1H)、8.61(d, 1H)、8.54(dd, 1H)、8.46(d, 1H)、3.10(t, 2H)、2.92(t, 2H)。

【0044】

4-(2-ピラジニル)ブチルアルデヒド、2-プロモピラジンを2-プロモピリミジンの代わりにおよび3-ブチン-1-オールをプロパルギルアルコールの代わりに使用して

NMR(d6-DMSO) 9.68(s, 1H)、8.56(m, 2H)、8.49(m, 1H)、2.80(t, 2H)、2.5(m, 2H)、1.96(m, 2H)。

【0045】

4-(4-トリフルオロメチルピリミジン-2-イル)ブタナール、2-クロロ-4-トリフルオロピリミジン[CAS記載番号33034-67-2]を2-プロモピリミジンの代わりにおよび3-ブチノ-1-オールをプロパルギルアルコールの代わりに使用して

¹H NMR(CDC1₃): 9.80(s, 1H)、8.92(d, 1H, J = 5.0 Hz)、7.47(d, 1H, J = 5.0 Hz)、3.11(dd, 2H, J = 7.5, 7.5 Hz)、2.60(dd, 2H, J = 6.1, 6.1 Hz)、2.21(m, 3H)。

【0046】

4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ブタナール、2-クロロ-5-フルオロピリミジン[CAS記載番号62802-42-0]を2-プロモピリミジンの代わりにおよび3-ブチノ-1-オールをプロパルギルアルコールの代わりに使用して

¹H NMR(CDC1₃): 9.90(s, 1H)、8.52(s, 2H, J = 5.0 Hz)、7.47、.3.47(m, 2H)、3.33(dd, 2H, J = 6.8, 6.8 Hz)、3.02(m, 2H)。

10

20

30

40

50

【0047】

4 - (4 - メトキシピリミジン - 2 - イル)ブタナール、2 - クロロ - 4 - メトキシ - ピリミジン[CAS記載番号22536 - 63 - 6]を2 - ブロモピリミジンの代わりにおよび3 - ブチノ - 1 - オールをプロパルギルアルコールの代わりに使用して

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 9.80 (s, 1H)、8.34 (d, 1H, $J = 5.0\text{ Hz}$)、6.55 (d, 1H, $J = 5.0\text{ Hz}$)、3.97 (s, 3H)、2.91 (dd, 2H, $J = 6.8$ 、6.8 Hz)、2.58 (m, 2H)、2.20 (m, 2H)

【0048】

4 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル)ブタナール、2 - クロロ - 5 - エチル - ピリミジン[CAS記載番号111196 - 81 - 7]を2 - ブロモピリミジンの代わりにおよび3 - ブチノ - 1 - オールをプロパルギルアルコールの代わりに使用して

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 9.79 (s, 1H)、8.51 (s, 2H)、2.99 (dd, 2H, $J = 7.4$ 、7.4 Hz)、2.54 (m, 4H)、2.17 (p, 1H, $J = 7.4\text{ Hz}$)、1.04 (t, 2H, $J = 7.2\text{ Hz}$)。 10

【0049】

5 - (2 - ピリミジル)ペンタナール、2 - ブロモピリミジンおよび4 - ペンチン - 1 - オールをプロパルギル(propargyl)アルコールの代わりに使用して: $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ 9.8 (1H, s)、8.65 (2H, M)、7.1 (1H, M)、3.0 (2H, M)、2.5 (2H, M)、1.9 (2H, M)、1.7 (2H, M)。 20

【0050】

3 - (5 - ブロモピリミジン - 2 - イル)プロパナール、2 - ヨード - 5 - ブロモピリミジンを2 - ブロモピリミジンの代わりに使用して

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 9.90 (s, 1H)、8.70 (s, 2H)、3.30 (dd, 2H)、3.0 (dd, 2H)。 20

【0051】

4 - (4 - ピリミジル) - ブタン - 1 - アール。2, 4 - ジクロロ(Dicloro)ピリミジン(4.47 g、0.03 M)をトリエチルアミン(250 ml)にアルゴン下で溶解する。(Ph₃P)₂PdCl₂(420 mg、0.006 M、CuI(28 mg、0.00015 M)および3 - ブチン - 1 - オール(2.36 ml、0.03 M)を添加し、混合物を環境温度で18時間撹拌した。蒸発乾固の後、水(250 ml)を添加し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、蒸発乾固した。残った油をクロマトグラフィーにかけ、イソヘキサン/酢酸エチル1:1で溶出して、4 - (2 - クロロ - 4 - ピリミジル) - 3 - ブチン - 1 - オールを油状物(3.3 g)として得た。 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ d 8.5、(d 1H); 7.3、(d 1H); 3.9、(t 2H); 2.8、(m 2H); 1.6、(s 1H)。マススペクトル実測値MH⁺ 183。この物質を上記のように、しかし、1当量のトリエチルアミンの存在下で水素化し、必要な飽和アルコールを得、それを先に記載のSwern酸化により酸化して、必要な4 - (4 - ピリミジル) - ブタン - 1 - アールを得た。 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ d 9.8、(s 1H); 9.1;(s 1H); 8.5、(d 1H); 7.1、(d 1H); 2.8、(t 2H); 2.5、(t 2H); 2.1、(m 2H)。マススペクトル実測値MH⁻ 149。 30 40

【0052】

3 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)プロパナール。(E) - 1 - エトキシ - 3 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)プロパ - 2 - エニルエチルエーテルおよび(Z) - 1 - エトキシ - 3 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)プロパ - 2 - エニルエチルエーテル(9.7 g、43 mmol)の乾燥エタノール(100 ml)中の撹拌した溶液に、室温でアルゴンの雰囲気下、10%パラジウム活性炭素(1.0 g)を添加した。反応フラスコを次いで排気し、水素ガスを充たした。混合物を次いで18時間室温で撹拌した。反応物を次いでセライトのパッドを通して濾過し、減圧下で蒸発させて黄色油状物(8.7 g、89%)を得た。この油状物(15 g、66 mmol)のTHF(200 ml)溶液に、室温で塩酸(2 M溶液36 ml、72 mmol)の水溶液を添加し、反応物を室温で3時間撹拌した。反応物を次いで 50

酢酸エチル(100ml)で希釈し、混合物のpHを、炭酸水素ナトリウム溶液(飽和、100ml)水溶液の添加によりpH = 9にした。層を次いで分離し、水性相を酢酸エチル(3 × 100ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を次いで乾燥(Na_2SO_4)させ、濾過し、減圧下で蒸発させて3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)プロパナール(16g)を得、それを更に精製することなく使用した。 ^1H NMR(CDCl_3): 9.90(s, 1H)、8.50(s, 2H)、3.33(dd, 2H, $J = 6.9, 6.9\text{ Hz}$)、3.00(dd, 2H, $J = 6.9, 6.9\text{ Hz}$)。

【0053】

出発物質を以下の方法で得た：2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン[CAS記載番号62802-42-0](9.0g、68mmol)および1-トリブチルスタニル-3,3-ジエトキシプロパ-1-エン(42.8g、102mmol、E:Z異性体の5:1混合物)の乾燥DMF(140ml)溶液に、乾燥アルゴンの雰囲気下、連続的に固体炭酸カリウム(9.4g、68mmol)、テトラエチルアンモニウムクロライド(11.2g、68mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(2.4g、3.4mmol)を添加した。得られた混合物を次いで120℃に3時間加熱した。反応物を次いで室温に冷却し、水(100ml)およびジエチルエーテル(150ml)で希釈した。この混合物を次いでセライトのパッドを通して濾過した。層を分離し、水性相をジエチルエーテル(3 × 100ml)で抽出した。合わせた有機抽出物を次いで乾燥(MgSO_4)させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。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%酢酸エチル)により、次いで生成物を明黄色油状物およびE:Z異性体の3:1混合物として(9.7g、63%)得た。

【0054】

E-異性体： ^1H NMR(CDCl_3): 8.53(s, 2H)、6.99(dd, 1H, $J = 15.4, 4.1\text{ Hz}$)、6.86(d, 1H, $J = 15.4\text{ Hz}$)、5.14(d, 1H, $J = 4.1\text{ Hz}$)、3.56(m, 4H)、1.24(t, 6H, $J = 7.1\text{ Hz}$)
Z-異性体： ^1H NMR(CDCl_3): 8.57(s, 2H)、6.65(d, 1H, $J = 12.1\text{ Hz}$)、6.49(d, 1H, $J = 7.5\text{ Hz}$)、6.09(dd, 1H, $J = 12.1, 7.5\text{ Hz}$)、3.70(m, 4H)、1.21(t, 6H, $J = 7.1\text{ Hz}$)

【0055】

同様の方法を使用して、以下のアルデヒドを適当に置換した2-クロロ-ピリミジンを使用して製造した：

3-(4-メトキシピリミジン-2-イル)プロパナール ^1H NMR(CDCl_3): 9.82(s, 1H)、8.34(d, 1H, $J = 8.4\text{ Hz}$)、6.55(d, 1H, $J = 7.4\text{ Hz}$)、3.91(s, 3H)、3.28(dd, 2H, $J = 7.4, 7.4\text{ Hz}$)、2.99(dd, 2H, $J = 7.4, 7.4\text{ Hz}$)。

【0056】

3-(4-トリフルオロメチルピリミジン-2-イル)プロパナール ^1H NMR(CDCl_3): 9.92(s, 1H)、8.90(d, 1H, $J = 5.0\text{ Hz}$)、7.47(d, 1H, $J = 5.0\text{ Hz}$)、3.43(dd, 2H, $J = 6.8, 6.8\text{ Hz}$)、3.07(dd, 2H, $J = 6.8, 6.8\text{ Hz}$)。

【0057】

3-(5-エチルピリミジン-2-イル)プロパナール ^1H NMR(CDCl_3): 9.91(s, 1H)、8.49(s, 2H)、3.31(dd, 2H, $J = 6.9, 6.9\text{ Hz}$)、2.98(dd, 2H, $J = 6.9, 6.9\text{ Hz}$)、2.61(q, 2H, $J = 7.6\text{ Hz}$)、1.26(t, 3H, $J = 7.6\text{ Hz}$)。

【0058】

3,5,5-トリメチル-1-プロパナールヒダントイン

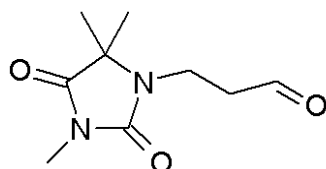
【化7】

10

20

30

40



3,5,5 - トリメチルヒダントイン [CAS (6345 - 19 - 3)] (3.5 g、0.025 mol)、2 - (2 - プロモエチル) - 1,3 - ジオキソラン (4.8 ml、0.041 mol)、 K_2CO_3 (8.5 g、0.062 mol)、ベンジルトリメチルアンモニウムクロライド (2.23 g、0.012 mol) の MeCN (100 ml) 溶液を、共に 24 時間還流した。反応物を RT に冷却させ、濾過し、濾液を真空で蒸発させた。残渣を DCM に取り、次いで水 (×3) で洗浄し、その後真空で蒸発させた。残渣をトルエン (×3) と共沸させ、黄色油状物 (5.4 g) を得た。油状物を次いで THF (30 ml) 中、濃 HCl (4 ml) と RT で 20 時間攪拌した。水性 $NaHCO_3$ で中和し、DCM (×8) で抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空で蒸発させて黄色油状物 (4.3 g) を得た。

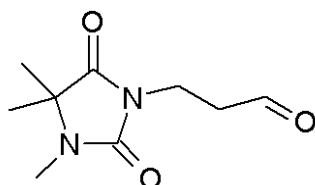
10

1H NMR (CDCl₃): 9.82 (s、1H)、3.62 (t、2H)、3.04 (s、3H)、2.90 (m、2H)、1.37 (s、6H)。

【0059】

1,5,5 - トリメチル - 3 - プロパナルヒダントイン

【化8】



20

1,5,5 - トリメチルヒダントイン [CAS (6851 - 81 - 6)] (5.0 g、35.0 mol) を、 $NaOEt$ (0.02 g、0.298 mmol、触媒的) および $EtOH$ (8 ml) の混合物に添加し、アルゴン下で攪拌した。混合物を 30 に暖め、その後アクロレイン (2.35 ml) をゆっくり添加し、反応は 45 に発熱した。反応物を RT に冷却させ、更に 2 時間攪拌した。 $AcOH$ (0.136 ml、2.4 mmol) およびシリカゲル (3.5 g) を混合物に添加し、その後真空で蒸発させた。シリカ上の生成物をシリカカラム (溶離剤: 5% アセトン / DCM) でクロマトグラフィーし、透明油状物 (6.2 g) を得た。残渣のアルミナ (溶離剤: DCM) での更なる精製により、透明油状物 (2.7 g) を得た、 1H NMR (CDCl₃): 9.78 (s、1H)、3.88 (t、2H)、2.86 (s、3H)、2.82 (m、2H)、1.37 (s、6H)。

30

【0060】

同様の方法で、1,5,5 - トリメチル - 3 - ブタナルヒダントインを製造した [M + H 213]。

【0061】

3 - (3 - クロロフェニル) プチルアルデヒド。3 - クロロヨードベンゼン (2.38 g)、酢酸パラジウム (20 mg)、炭酸水素ナトリウム (1.01 g) およびクロチルアルコール (1.28 ml) の混合物の *N* - メチルピロリドン (4 ml) 溶液を、130 で 2 時間、攪拌し、加熱した。反応混合物を冷却させ、水 (50 ml) を添加し、混合物をジエチルエーテル (2 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ溶媒の除去により得られた残渣を酢酸エチルおよび塩化メチレン (1 : 20) の混合物で溶出するシリカを通したクロマトグラフィーにより精製した、収量 519 mg、M - H = 181

40

【0062】

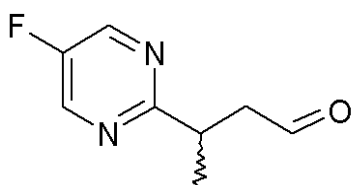
3 - (2 - ピリジル) プチルアルデヒド。対応するアルコールの Swern 酸化により製造 (CAS 90642 - 86 - 7)。

【0063】

50

3 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)ブタナール

【化 9】



濃塩酸 (1 ml) を、攪拌した 2 - [2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - メチルエチル] - 5 - フルオロピリミジン (1.1 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に環境温度で添加し、3 時間攪拌し、次いで固体炭酸水素ナトリウムを中性 pH まで添加した。混合物を Chemelute カートリッジ (carrtridge) 上に注ぎ、酢酸エチル (3 × 20 ml) で洗浄し、合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空で蒸発させて 3 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)ブタナール (300 mg、35%) を得、それを更に精製することなく使用した。

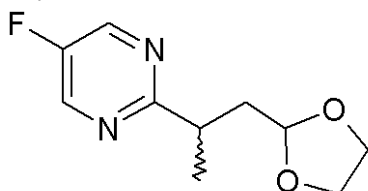
10

【0064】

出発物質は下記のように製造した：

2 - [2 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 1 - メチルエチル] - 5 - フルオロピリミジン

【化 10】



20

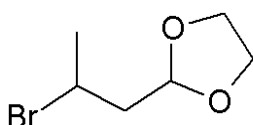
攪拌した活性化 “Rieke” 亜鉛のテトラヒドロフラン (21 ml、1.53 M) 懸濁液に、2 - (2 - プロモプロピル) - 1, 3 - ジオキソラン (6.6 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) を添加し、温度の 21 から 40 への上昇が観察され、40 で 1 時間加熱し、次いで環境温度に冷却し、その後 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン (3 g) および [1, 2 - ビス(ジフェニルホスフィノ) - プロパン]ジクロロニッケル(II)クロライド (368 mg) を添加した。混合物を環境温度で 4 時間攪拌し、次いでセライトのパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン - ヘキサン中 25% 酢酸エチル)で、次いで生成物を明黄色油状物 (1.1 g) として得た；¹H NMR (d6 - DMSO) : 8.81 (s、2H)、4.73 (dd、1H)、3.66 - 3.87 (m、4H)、3.21 - 3.30 (m、1H)、2.19 (ddd、1H)、1.83 (ddd、1H)、1.27 (d、3H)；m/z 213 (M + 1)。

30

【0065】

2 - (2 - プロモプロピル) - 1, 3 - ジオキソラン

【化 11】



40

クロトンアルデヒド (9.18 g、108 mmol) を、攪拌したプロモトリメチルシラン (24 g、156 mmol) の溶液に 0 で滴下し、1 時間、0 で攪拌し、次いで室温に暖め、更に 1 時間攪拌した。エチレングリコール (9.5 g、156 mmol) および p - トルエンスルホン酸 (100 mg) を添加し、溶液を加熱還流し、水をディーン・スターク装置の使用により除去した。完了したら、混合物を室温に冷却し、炭酸水素ナトリウム水溶液 (飽和、2 × 50 ml) で洗浄した。残渣を真空蒸留により精製し、2 - (2 - プロモプロピル) - 1, 3

50

- ジオキソラン(18.8 g、40 - 42 @ 1 mmHg、89%)を得た。

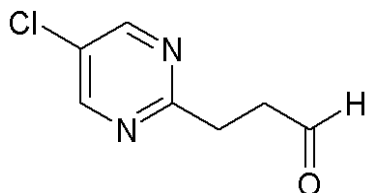
^1H NMR(CDCl_3): 5.05 (dd、1H)、4.18 - 4.33 (m、1H)、3.84 - 4.0 (m、4H)、2.25 (ddd、1H)、2.03 (ddd、1H)、1.75 (d、3H)。

【0066】

類似の方法を使用して、以下のアルデヒドを適当に置換された2-クロロ-ピリミジンおよび1,3-ジオキソランを使用して製造した：

3-(5-クロロピリミジン-2-イル)プロパナール

【化12】



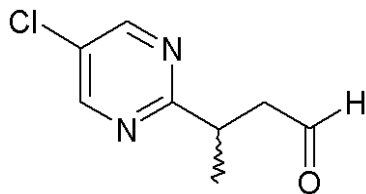
10

^1H NMR(CDCl_3): 9.90 (s、1H)、8.60 (s、2H)、3.32 (dd、2H)、3.04 (dd、2H)。

【0067】

3-(5-クロロピリミジン-2-イル)ブタナール

【化13】



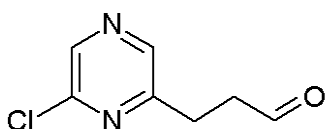
20

^1H NMR(CDCl_3): 9.85 (s、1H)、8.60 (s、2H)、3.65 (m、1H)、3.14 (dd、1H)、2.75 (dd、1H)、1.39 (d、3H)。

【0068】

3-[2-(6-クロロピラジニル)]プロパナール

【化14】



30

3-[2-(6-クロロピラジニル)]プロパナールジエチルアセタール(200 mg、0.82 mmol)を2N塩酸(450 μl)のテトラヒドロフラン(2.5 ml)溶液で、室温で18時間処理した。pHを8に飽和水性炭酸水素ナトリウムを使用して調節した後、反応物を酢酸エチル($\times 3$)で抽出し、有機物を乾燥させ(無水硫酸ナトリウム)、濾過し、真空で濃縮して表題化合物を暗褐色油状物として得た(137 mg、98%)。この物質を更に精製することなく使用した。

40

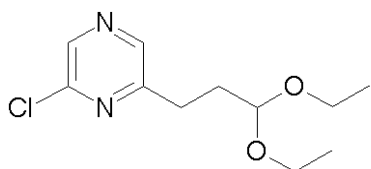
^1H NMR(CDCl_3) 9.85 (1H、s); 8.4 (2H、2 \times s); 3.5 (2H、t); 3.0 (2H、t)。

【0069】

出発物質を以下の方法で得た：

3-[2-(6-クロロピラジニル)]プロパナールジエチルアセタール

【化15】



3 - [2 - (6 - クロロピラジニル)]プロピナルジエチルアセタール、(5.5 g、22.9 mmol)のエタノール(55 ml)溶液を、アルゴンで脱気し、酸化プラチナ(IV)(52 mg、0.23 mmol)を添加した。反応容器を排気し、水素の雰囲気を入れた。2日後、反応混合物を真空で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製し、0 - 50%酢酸エチルのイソヘキサン溶液で溶出して、3 - [2 - (6 - クロロピラジニル)]プロピナルジエチルアセ

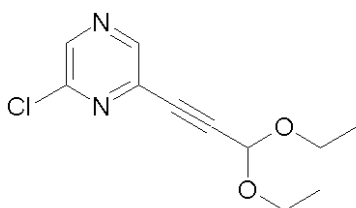
10

タールを明黄色油状物(1.17 g、21%)として得た。
 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.4(1H, s); 8.35(1H, s); 4.5(1H, t); 3.75 - 3.55(2H, M); 3.55 - 3.4(2H, M); 2.9(2H, dd); 2.1(2H, dd); 1.2(6H, t)。

【0070】

3 - [2 - (6 - クロロピラジニル)]プロピナルジエチルアセタール

【化16】



20

2,6 - ジクロロピラジン(1 g、6.7 mmol)およびプロピオンアルデヒドジエチルアセタール(1.1 ml、7.4 mmol)のアセトニトリル(10 ml)溶液に、室温でアルゴン雰囲気下、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド(94 mg、0.13 mmol)およびヨウ化銅(I)(51 mg、0.27 mmol)、続いてトリエチルアミン(4.7 ml、33.6 mmol)を添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。溶媒を真空で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、10 - 20%酢酸エチルのイソヘキサン溶液で溶出し、3 - [2 - (6 - クロロピラジニル)]プロピナルジエチルアセタールを黄色油状物(660 mg、41%)として得た。

30

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 8.6(1H, s); 8.55(1H, s); 5.5(1H, s); 3.9 - 3.75(2H, M); 3.7 - 3.4(2H, M); 1.25(6H, t) m/s(EI+) 241/243(MH⁺)。

【0071】

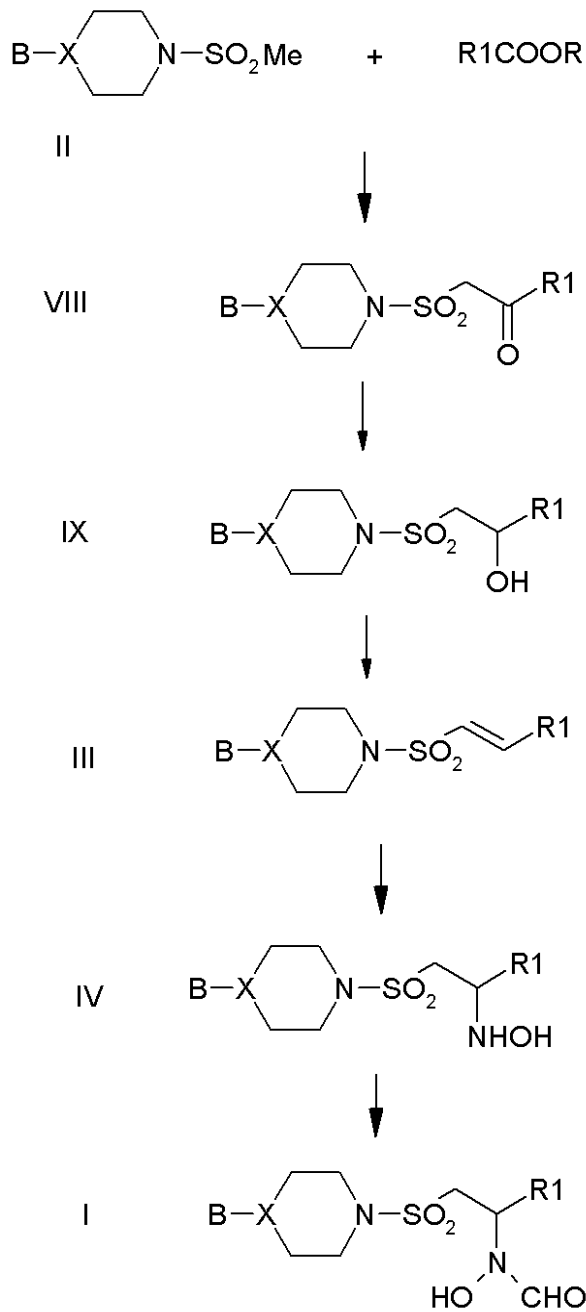
式Iの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩またはインビボ加水分解可能エステルを製造するための別法は、式IIの化合物を、式R1COORの化合物と反応させ、式VIIIの化合物を得、これを式IXの化合物に変換し、式IXの化合物を式IIIのアルケンに変換させ、次いでそれを式Iの化合物の前駆体である式IVの化合物に変換し、所望により、その後式Iの化合物の薬学的に許容される塩またはインビボ加水分解可能エステルを形成させることを含む。

40

【0072】

式R1COORの適当なエステルは商品として入手可能であるか、他に入手可能であるか、または例えば、実施例10に記載のものと類似の方法を使用して製造し得る。任意の式R1COOR(式中、R1は先に定義の通り)：-Rは、例えば、アルキル、アラキル、ヘテロアリール等を含む任意の基であり得る)のエステルを使用できることが認められる。

【化17】



10

20

30

本発明の化合物は、例えば、以下のアッセイにより評価し得る：

【0073】

単離した酵素のアッセイ

例えば 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

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 ら、(1996) *The Biochemical Journal* 271:1544-1550 (1996)]。精製した酵素は、下記のように阻害剤の活性をモニターするのに使い得る：

21 で、1mM アミノフェニル水銀酸 (APMA) を用いて、精製した MMP 13 前駆体を 20 時間活性化する；活性化した MMP 13 (アッセイ当たり 11.25 ng) は、35 で、0.1 M NaCl、20mM CaCl₂、0.02mM ZnCl₂、0.05% (w/v) ブリジ 35 を含む、緩衝液のアッセイ (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 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

40

50

ーセント阻害は下記のように計算する：

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

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

【0074】

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

本化合物がTNFコンバーターゼ前駆体を阻害することができるかは、K. M. Mohler ら、(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し得る。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、緩衝液(0.1%(w/v)トリトン X-100および2mM CaCl₂を含む50mM Tris HCl、pH7.4)のアッセイ中の、基質4'

,5'-ジメトキシフルオレセイニル Ser . Pro . Leu . Ala . Gln . Ala . Val . Arg . Ser . Ser . Ser . Arg . Cys(4-(3-スクシンイミド

-1-イル)-フルオレsein)-NH₂を用いて、一部精製した酵素を18時間26℃で

インキュベートすることによって測定される。阻害の量は、ex 490nm、em 530nmを用いた他は、MMP13と同様に測定される。基質は、下記のように合成される。基

質のペプチド部分は、少なくとも4倍または5倍過剰なFmoc-アミノ酸とHBTUと共に、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、手動で、または自動ペプチド合成装置でのどちらかで、Fmoc-NH-リンク-MBHA-ポリスチレン樹脂で集めた。Ser¹とPro²

を二重にカップリングする。下記の側鎖の保護方法を用いた；Ser¹(But)、Gln⁵(Trityl)、Arg^{8,12}(Pmc またはPbf)、Ser^{9,10,11}(Trityl)、Cys¹³(Trityl)。

結合後、N末端のFmoc保護基は、Fmoc-ペプチドの樹脂をDMFで処理することによって除いた。得られたアミノ-ペプチド-樹脂は、1.5-2当量の、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、4',5'-ジメトキシフルオレsein-4(5)-カルボン酸 [Khanna & Ullman,

(1980) Anal Biochem. 108:156-161] 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して、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-ペプチドを蒸留し、ジエチルエーテルで研磨し、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中の、4-(N-マレイミド)-フルオレsein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。

【0075】

天然基質

アグリカンの分解の阻害剤としての、本発明の化合物は、例えば E. C. Arner ら、(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してもよい。コラゲナーゼに対して阻害剤として作用する化合物の効力は、T. Cawston and A. Barrett (1979) Anal. Biochem. 99:340-345 に記載されたように決定し得る。

【0076】

活性に基づく細胞/組織におけるメタロプロテイナーゼ活性の阻害

TNFコンバーターゼのような膜シェダーゼを阻害する薬剤としてのテスト

本発明の化合物がTNFの生成の細胞内のプロセッシングを阻害することができるかは、本質的に、THP-1細胞において、ELISAを用いて、K. M. Mohler ら、(1994) Nature 370:218-220 に記載されたように、遊離したTNFを検出することによって査定

10

20

30

40

50

し得る。似た方法で、N. M. Hooper ら、(1997) *Biochem. J.* 321:265-279 に記載されたような他の膜分子のプロセッシングまたはシェディングを、適切な細胞腺と、シェット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。

【0077】

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 ら、(1987) *Cancer Research* 47:3239-3245 に記載されたように測定し得る。

【0078】

全血液のTNFシエダーゼ活性を阻害する薬剤としてのテスト

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

【0079】

インビトロ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 ら、(1997) *Biochem J.* 323:483-488 に記載されたように評価し得る。

【0080】

薬動力学テスト

本発明の化合物のクリアランス性と生物学的利用可能性を評価するために、エキソピボでの薬力学テストを、合成基質アッセイ、またはHPLCもしくはマス・スペクトル分析を利用して行った。これは、化合物のクリアランス速度を、ある範囲の種にわたって推定するために用い得る一般的なテストである。動物(例えばラット、マーマセット)は、化合物の可溶性の製剤(20% w/v DMSO、60% w/v PEG 400など)で、静脈でまたは経口で投薬され、連続した時間点(例えば5、15、30、60、120、240、480、720、1220分)で、血液のサンプルを適切な容器から10U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。30分間-20 で、遠心分離によっ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 を用いて減圧乾固する。沈殿物を緩衝液のアッセイ中で再構成し、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。簡単に言えば、化合物濃度 - 応答曲線を化合物の受けた査定に対して構成する。再構成した血漿抽出物の連続希釈液の活性を査定し、元の血漿試料中に存在する化合物の量を、全血漿の希釈因子を考慮して、濃度 - 応答曲線を用いて計算する。

【0081】

インビボでの査定

抗TNF薬としてのテスト

本発明の化合物がエキソピボでTNF 阻害剤となり得るかは、ラットにおいて評価する。簡単には、オスのWistar Alderley Park (AP) ラット(180 - 210g)のグループに、化合物(ラット6匹)、または薬剤の賦形剤(ラット10匹)を、適切な経路、例えば経口(p.o.)、腹腔内(i.p.)、皮下(s.c.)によって投薬する。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、下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 ウェルプレート中のフォーマット・パターン・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人の血液を、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・ウェルは、25 μl の溶媒のみでインキュベートする。次に、プレートを 10 分間 2000 rpm で遠心分離し、200 μl の上清を 96 ウェルプレートに移し、次に ELISA によって TNF の濃度を分析するために、-20 で凍らせた。

10

【0082】

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：

【式1】

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

【0083】

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は、D. E. Trentham ら、(1977) J. Exp. Med. 146, : 857 で定義された通りに、コラーゲン誘発関節炎(CIA)で試験する。このモデルは、酸に可溶性タイプIIコラーゲンが、フロインド不完全アジュバントで投薬したときに、ラットにおいて多発性関節炎を引き起こす。同条件下で、マウスと霊長類の関節炎を誘発するために使い得る。

20

【0084】

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 細胞腺を用いて(B. Hibner ら、Abstract 283 p75 10th NCI-EORTC Symposium, Amsterdam 1998年6月16日 - 19日に記載)、査定し得る。

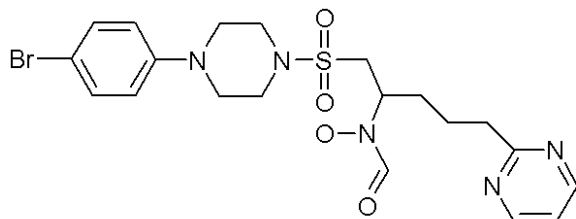
30

【0085】

実施例 1

N - [1 - ([4 - (4 - ブロモフェニル)ピペラジノ]スルホニルメチル) - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル] - N - ヒドロキシホルムアミド

【化18】



40

THF (5.0 ml) と蟻酸 (2.5 ml) 中の、N - [1 - ([4 - (4 - ブロモフェニル)ピペラジノ]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ン (497 mg、1.0 mmol) を、攪拌しながら 0 に冷却し、予め作っておいた無水酢酸 (566 μl、6.0 mmol) と蟻酸 (2.0 ml) の混合物を加えた。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、室温まで昇温させた。溶媒をロータリーエバポレーターによって除去し、残渣をクロマトグラフィ (50 g、Silica Bond Elute、溶出：0 - 15% メタノール/ジクロロメタン) で精製し、純粋なフラクションを蒸留し、熱酢酸エチルで結晶化し、N - [1 - ([4 - (4 - ブロモフェニル)ピペラジノ]スルホニルメチル) - 4 - ピリミジン - 2 - イルブチル] - N - ヒ

50

ドロキシホルムアミドを、白色の結晶状の粉末として得た(262mg、51%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、DMSO- d_6) / ppm : 9.87 (s, 1H^{*}), 9.55 (s, 1H^{*}), 8.70 (m, 2H), 8.29 (s, 1H^{*}), 7.98 (s, 1H^{*}), 7.33 (m, 3H), 6.92 (dd, 2H), 4.68 (m, 1H^{*}), 4.13 (m, 1H^{*}), 3.55 - 3.31 (m, 5H, 一部妨害されている), 3.25 - 3.09 (m, 7H, 一部妨害されている), 1.80 - 1.50 (m, 4H)

* 旋光性異性体のシグナル

MS : ES⁺, (M + H)⁺ = 512, 514 (Br 同位体パターン)

【0086】

出発物質は、以下のように合成した：

i) ジクロロメタン(100ml)中の、1-(4-ブロモフェニル)ピペラジン塩酸塩(5.09g、18.3mmol)と、トリエチルアミン(7.67ml)に、塩化メタンスルホニル(2.83ml、36.3mmol)を滴下した。混合物を1時間室温で攪拌し、次いでジクロロメタン(100ml)を加えた。有機物を水で(2×)と、塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、真空下で蒸留し、黄色の固体を得た。これをエタノールで結晶化しジエチルエーテルで洗浄し、1-(4-ブロモフェニル)-4-(メタンスルホニル)ピペラジン(4.74g、収率81%)を、白色の綿状の粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) : / ppm : 7.38 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 3.21 (m, 8H), 2.89 (s, 3H)

MS : ES⁺, (M + H)⁺ = 318, 320 (Br 同位体パターン)

【0087】

ii) 窒素下で、1-(4-ブロモフェニル)-4-(メタンスルホニル)ピペラジン(902mg、2.0mmol)を、無水THF(15ml)に懸濁し、-20から-30の間まで冷却し、続いてリチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0M THF溶液、4.0ml)と、クロロトリメチルシラン(217mg、2.0mmol、253μl)と、4-ピリミジン-2-イルブタナール(butanal)(300mg、2.0mmol)を加えた。混合物を-20で1時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、環境温度で一晩放置した。溶媒を真空下で除去し、残渣をジクロロメタン(15ml)と、水(5ml)の層間に分配し、有機層を分離し、クロマトグラフィー(50g、Silica Bond Elute、溶出：0 100%酢酸エチル/ヘキサン濃度勾配)にかけ、2-(5-[4-(4-ブロモフェニル)ピペラジノ]スルホニルペンタ-4-エニル)ピリミジンを、白色結晶として得た(759mg、収率84%)。

MS : ES⁺, (M + H)⁺ = 451, 453 (Br 同位体パターン)

【0088】

iii) THF(10ml)中で、2-((E)-5-[4-(4-ブロモフェニル)ピペラジノ]スルホニルペンタ-4-エニル)ピリミジン(451mg、1.0mmol)に、攪拌しながらヒドロキシルアミン(50%水溶液、500μl)を加え、混合物を一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去し、トルエンで共沸し(3×)、N-[1-([4-(4-ブロモフェニル)ピペラジノ]スルホニルメチル)-4-ピリミジン-2-イルブチル]ヒドロキシルアミン(497mg、定量的)を得た。

MS : ES⁺, (M + H)⁺ = 484, 486 (Br 同位体パターン)

【0089】

実施例 2

N-[1-([4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジノ]スルホニルメチル)-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)プロピル]-N-ヒドロキシホルムアミド

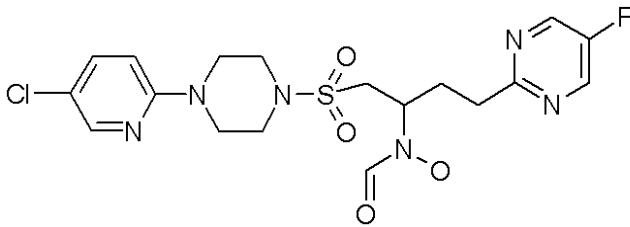
【化19】

10

20

30

40



無水酢酸(0.5 ml)を、直接0 に冷却した蟻酸(2.0 ml)に加え、次いでテトラヒドロフラン(1 ml)中の、2-[4-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジノ]スルホニル-3-(ヒドロキシアミノ)ブチル]-5-フルオロピリミジン(0.485 g)を加えた。溶液を室温で3時間攪拌し、次いで真空下で乾固し、得られた残渣をトルエンで共沸し、次いでメタノールに溶解し、40 で30分間加熱した。溶液を蒸留して乾固し、次いでジエチルエーテルを加え、室温で10分間攪拌し、固体を濾過し、真空下で乾燥し、N-[1-([4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジノ]スルホニルメチル)-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)プロピル]-N-ヒドロキシホルムアミドを得た(0.218 g)、融点：154-155。

NMR(d₆-DMSO, 373°K): 2.20 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.23 (dd, 1H), 3.30 (m, 4H), 3.49 (dd, 1H), 3.60 (m, 4H), 4.42 (vbs, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 8.05 (vbs, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.71 (s, 2H), 9.40 (vbs, 1H);
m/z: 473 (M+1)

【0090】

出発物質は、以下のように合成した：

(i)アルゴン下で、無水テトラヒドロフラン(22 ml)中の、1-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-(メチルスルホニル)ピペラジン(0.600 g)を攪拌し、-10 に冷却した後、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(4.8 ml、1.0 Mテトラヒドロフラン溶液)を加えた。混合物を-10 で30分間攪拌し、ジエチルクロロリン酸(0.345 ml)の溶液を加えた。混合物を-10 で15分間攪拌し、3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)プロパナール(propanal)(0.334 g)を加え、-10 でさらに30分間攪拌した。混合物を室温まで温め、次いで塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥した。

残渣は、シリカで、70%酢酸エチル/30%ヘキサンで溶出して精製し、2-((E)-4-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジノ]スルホニルブタ-3-エニル)-5-フルオロピリミジンと、2-((Z)-4-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジノ]スルホニルブタ-3-エニル)-5-フルオロピリミジンの、6:4の混合物を得た(0.44 g)。

¹H NMR(CDC1₃): 8.55 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), *6.45 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), *6.03 (d, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), *2.81 (m, 2H);

MS(ES⁺): 412.3 (MH⁺)

* 少ない方の同位体を表す

【0091】

(ii)テトラヒドロフラン(5 ml)中の、2-((E)-4-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジノ]スルホニルブタ-3-エニル)-5-フルオロピリミジンと、2-((Z)-4-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジノ]スルホニルブタ-3-エニル)-5-フルオロピリミジン(0.44 g)に、ヒドロキシルアミン(1.0 ml、50%水溶液)を加えた。混合物を18時間攪拌し、ついでEtOAc(10 ml)で希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液(10 ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、真空下で蒸留し、2-[4-[4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジノ]スルホニル-3-(ヒドロキシアミノ)ブチル]-5-フルオロピリミジンを得た(0.483 g)。

¹H NMR(CDC1₃): 8.45 (s, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H)

), 5.76 (bs, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.46 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.82 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.01 (m, 1H);

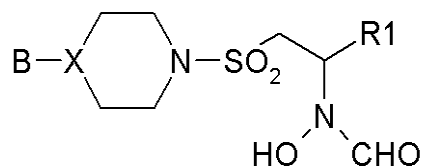
MS (ESI⁺): 445.3 (MH⁺)

【0092】

実施例 3

下記の化合物を合成した。

【化20】



10

【表2】

B	X	R1	融点	M+H	実施例の方法に従って合成
5-Cl-2-ピリジン	N	1,5,5-トリメチル-3-ビダントイン CH ₂ CH ₂		517.3	2
(5-Cl-2-ピリジン)オキシ	C	4-Cl-フェニル		474.3	1
5-Cl-2-ピリジン	N	3,5,5-トリメチル-1-ビダントイン CH ₂ CH ₂		517.3	1
(5-Cl-2-ピリジン)オキシ	C	2-ピリジニル CH ₂ CH ₂		470.3	1
5-Cl-2-ピリジン	N	2-ピリジン-SCH ₂ CH ₂		487	1
(5-Br-2-ピリジン)オキシ	C	2-ピリジニル CH ₂ CH ₂ CH ₂		528.2	1
5-Cl-2-ピリジン	N	3-(OCH ₂ Ph)-Ph		531	1

20

30

【0093】

【表3】

3,4-ジ ^o Cl-フェニル	N	2-ヒ ^o リミジ ^o ニル CH ₂ CH ₂ CH ₂		502	1
4-Cl-フェニル	N	2-ヒ ^o リミジ ^o ニル CH ₂ CH ₂ CH ₂		468	1
5-Cl-2-ヒ ^o リジ ^o ル	N	3-CF ₃ -Ph		493	1
4-Cl-フェニル	N	3-ヒ ^o リジ ^o ル		397.4	2
5-Cl-2-ヒ ^o リジ ^o ル	N	4-CF ₃ -Ph		493	1
5-Cl-2-ヒ ^o リジ ^o ル	N	3-チオフェニル		431	1
5-Cl-2-ヒ ^o リジ ^o ル	N	2-ヒ ^o ラシ ^o ニル CH ₂ CH ₂ CH ₂		469	2
5-Cl-2-ヒ ^o リジ ^o ル	N	2-ヒ ^o ラジ ^o ニル CH ₂ CH ₂		455.4	2

10

【 0 0 9 4 】

20

【 表 4 】

3-Cl-フェニル	N	2-ヒ ^o リミジ ^o ニル CH ₂ CH ₂ CH ₂		468.4	2
6-Me-4-ヒ ^o リミジ ^o ニル	N	2-ヒ ^o リミジ ^o ニル CH ₂ CH ₂ CH ₂		450.5	2
5-シアノ-2-ヒ ^o リジ ^o ル	N	2-ヒ ^o ラシ ^o ニル CH ₂ CH ₂ CH ₂		460.5	2
5-シアノ-2-ヒ ^o リジ ^o ル	N	2-ヒ ^o ラジ ^o ニル CH ₂ CH ₂		446.5	2
4-F-Ph	N	2-ヒ ^o リミジ ^o ニル CH ₂ CH ₂		438	1
5-CF ₃ -2-ヒ ^o リジ ^o ル	N	2-ヒ ^o リミジ ^o ニル CH ₂ CH ₂		489	1
5-シアノ-2-ヒ ^o リジ ^o ル	N	2-ヒ ^o リミジ ^o ニル CH ₂ CH ₂		446	1

30

【 0 0 9 5 】

【 表 5 】

40

5-CF ₃ -2- ^o リジン	N	2- ^o リジンニル CH ₂ CH ₂ CH ₂		503	1
5-Cl-2- ^o リジン	N	4- ^o リジンニル CH ₂ CH ₂ CH ₂		469	1
4-F-Ph	C	2- ^o リジンニル CH ₂ CH ₂ CH ₂		451	2
4-F-Ph	C	2- ^o リジンニル CH ₂ CH ₂		437	2
5-Cl-2- ^o リジン	N	2-(4-MeO- ^o リジンニル) CH ₂ CH ₂		485	2
5-Cl-2- ^o リジン	C	2- ^o リジンニル CH ₂ CH ₂ CH ₂		468	2

10

20

【 0 0 9 6 】

【 表 6 】

5-Cl-2- ^o リジン	C	2- ^o リジンニル CH ₂ CH ₂		454	2
5-Cl-2- ^o リジン	N	2-(4-CF ₃ - ^o リジンニル) -CH ₂ CH ₂		523	2
5-Cl-2- ^o リジン	N	2-(5-エチル- ^o リジンニル) CH ₂ CH ₂		483	2
5-Cl-2- ^o リジン	N	2-(4-MeO- ^o リジンニル) CH ₂ CH ₂ CH ₂		499	2
5-シアノ-2- ^o リジン	N	2-(4-MeO- ^o リジンニル) CH ₂ CH ₂ CH ₂		490	2
5-Cl-2- ^o リジン	N	2-(5-F- ^o リジンニル) CH ₂ CH ₂ CH ₂		487	2

30

40

【 0 0 9 7 】

【 表 7 】

5-Br-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(4-CF3-ヒ°リミジ°ニ ル)CH ₂ CH ₂ CH ₂		583	2
5-Cl-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(4-CF3-ヒ°リミジ°ニ ル)CH ₂ CH ₂ CH ₂		537	2
5-シアノ-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(4-CF3-ヒ°リミジ°ニ ル)CH ₂ CH ₂ CH ₂		528	2
5-Cl-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(5-エチル-ヒ°リミジ°ニ ル)CH ₂ CH ₂ CH ₂		497	2
5-Br-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(5-エチル-ヒ°リミジ°ニ ル)CH ₂ CH ₂ CH ₂		541/543	2
5-シアノ-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(5-エチル-ヒ°リミジ°ニ ル)CH ₂ CH ₂ CH ₂		488	2

10

20

【 0 0 9 8 】

【 表 8 】

4-F-Ph	N	PhSO ₂ NHCH ₂ CH ₂		515	1
5-Cl-2-ヒ°リジ°ル	C	PhCH(Me)CH ₂	64-65		2
4-F-Ph	N	1,5,5-トリメチル-3- ヒダ°ントイン CH(Me)CH ₂	85		1
4-F-Ph	N	4-MeO-PhCH(Me)CH ₂		480	1
4-F-Ph	N	3-MeO-PhCH(Me)CH ₂		480	1
4-F-Ph	C	1,5,5-トリメチル-3- ヒダ°ントイン CH(Me)CH ₂	77-79		1
4-Cl-Ph	N	3-Cl-PhCH(Me)CH ₂		500,502	1
6-Cl-2-ヒ°リミジ°ニ ル	N	2-ヒ°ラジ°ニ ル CH(Me)CH ₂	79-81	470	1

30

40

【 0 0 9 9 】

【 表 9 】

5-Cl-2-ヒ°リジ°ル	N	2-ヒ°リジ°ル CH(Me)CH ₂		468	2
5-シアノ-2-ヒ°リジ°ル	N	2-ヒ°リジ°ル CH(Me)CH ₂		459	2
5-シアノ-2-ヒ°リジ°ル	N	2-ヒ°ラジ°ニル CH(Me)CH ₂	80	460	2
5-CN-2-ヒ°リジ°ル	N	2-ヒ°リジ°ニル CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		474.5	1
4-Cl-フェニル	N	2-ヒ°リジ°ニル CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		482.45	1
5-Cl-2-ヒ°リジ°ル	N	2-ヒ°リジ°ニル CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		483.4	1
5-Cl-2-ヒ°リジ°ル	N	4-Cl-フェニル		459.3	1

10

20

【 0 1 0 0 】

【 表 1 0 】

5-F-2-ヒ°リジ°ル	N	2-ヒ°リジ°ニル CH ₂ CH ₂ CH ₂		453.2	2
5-F-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(5-F-ヒ°リジ°ニル) CH ₂ CH ₂		457.1	2
5-Br-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(5-F-ヒ°リジ°ニル) CH ₂ CH ₂		517/519	2
4-Cl-フェニル	N	2-(5-F-ヒ°リジ°ニル) CH ₂ CH ₂		472.1	2
5-CN-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(5-F-ヒ°リジ°ニル) CH ₂ CH ₂		464.18	2

30

40

【 0 1 0 1 】

【 表 1 1 】

50

5-CF ₃ -2-ヒ°リジ°ル	N	2-(5-F-ヒ°リジ°ニル) CH ₂ CH ₂		507.14	2
5-Cl-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(5-Br-ヒ°リジ°ニル) CH ₂ CH ₂		533/535	2
5-F-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(5-Br-ヒ°リジ°ニル) CH ₂ CH ₂		517/519	2
4-F-フェニル	N	2-(5-Br-ヒ°リジ°ニル) CH ₂ CH ₂		516/518	2
5-F-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(5-Me-ヒ°リジ°ニル) CH ₂ CH ₂		453.4	2
4-Cl-フェニル	N	2-(5-Me-ヒ°リジ°ニル) CH ₂ CH ₂		468.4	1

10

20

【 0 1 0 2 】

【 表 1 2 】

5-Br-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(5-Me-ヒ°リジ°ニル) CH ₂ CH ₂		513/515	2
5-CF ₃ -2-ヒ°リジ°ル	N	2-(5-Me-ヒ°リジ°ニル) CH ₂ CH ₂		503.4	2
5-F-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(4-CF ₃ -ヒ°リジ°ニル) CH ₂ CH ₂		507.06	2
4-Cl-フェニル	N	2-(4-CF ₃ -ヒ°リジ°ニル) CH ₂ CH ₂		521.9	2
5-CF ₃ -2-ヒ°リジ°ル	N	2-(4-CF ₃ -ヒ°リジ°ニル) CH ₂ CH ₂		556.95	2

30

40

【 0 1 0 3 】

【 表 1 3 】

5-Br-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(4-CF3-ヒ°リジ°ニル) CH2CH2		566/568	2
5-Cl-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(5-Cl-ヒ°リジ°ニル) CH2CH2		489/491	2
5-Br-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(5-Cl-ヒ°リジ°ニル) CH2CH2		532/534	2
5-F-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(5-Cl-ヒ°リジ°ニル) CH2CH2		473	2
4-F-フェニル	N	2-(5-Cl-ヒ°リジ°ニル) CH2CH2		472	2
4-Cl-フェニル	N	2-(5-Cl-ヒ°リジ°ニル) CH2CH2		488/490	2

10

20

【 0 1 0 4 】

【 表 1 4 】

5-Br-2-ヒ°リジ°ル	N	2-(5-Br-ヒ°リジ°ニル) CH2CH2		576/578/ 580	2
4-Cl-フェニル	N	2-(5-Br-ヒ°リジ°ニル) CH2CH2		531/533/ 535	2
5-CN-2-ヒ°リジ°ル	N	3-(5-ヒ°リジ°ル)CH2CH2		479/481	2
4-CF3-フェニル	N	2-ヒ°リジ°ニル CH2CH2 CH2		502	2
4-Br-フェニル	N	2-(5-F-ヒ°リジ°ニル) CH2CH2		518.3	2
3,4-ジ° Cl-フェニル	N	2-(5-F-ヒ°リジ°ニル) CH2CH2		506.34	2

30

40

【 0 1 0 5 】

【 表 1 5 】

3-Cl-フェニル	N	2-(5-F-ヒ°リジニル) CH ₂ CH ₂		472.88	2
4-CF ₃ -フェニル	N	2-(5-F-ヒ°リジニル) CH ₂ CH ₂		506.4	2
4-F-Ph	N	2-ヒ°リジニル CH ₂ CH ₂	87-89		1
3,4-ジ°-Cl-Ph	N	2-ヒ°リジニル CH ₂ CH ₂		489	1
4-Cl-Ph	N	2-ヒ°リジニル CH ₂ CH ₂		455	1
5-Me-2-ヒ°リジニル	N	2-ヒ°リジニル CH ₂ CH ₂ CH ₂		449	1
5-Me-2-ヒ°リジニル	N	2-ヒ°リジニル CH ₂ CH ₂		435	1

10

【 0 1 0 6 】

20

【 表 1 6 】

4-F-Ph	N	2-ヒ°ラジニル CH ₂ CH ₂ CH ₂		452	1
4-F-Ph	N	(6-Cl-2-ヒ°ラジニル) CH ₂ CH ₂	91-92		2
4-F-Ph	N	5-F-2-ヒ°リジニル CH (CH ₃)CH ₂	143-4		2
4-Cl-Ph	N	2-ヒ°ラジニル CH(CH ₃) CH ₂		468	1
4-F-Ph	C	5-F-2-ヒ°リジニル CH (CH ₃)CH ₂		469	1

30

【 0 1 0 7 】

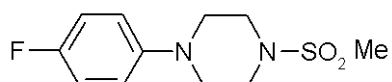
化合物の合成に要した出発のピペラジンとピペリジン スルホンアミドは、市販されていたか、下記のように合成した：

40

【 0 1 0 8 】

1 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (メタンスルホニル) ピペラジン

【 化 2 1 】



0 で、乾燥ジクロロメタン(200ml)中の、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(35g、194mmol)と、ピリジン(17.5ml)に、塩化メタンスルホニル(20ml、258mmol)を滴下した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物を水で洗浄し、ジクロロメ

50

タン(2 × 100 ml)で抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、真空下で蒸留した。残渣を研磨し、メタノールで洗浄し、1-(4-フルオロフェニル)-4-(メタンシルホニル)ピペラジン(39.35 g)を、白色結晶として得た。

¹H NMR(CDC1₃): 7.00 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 2.83 (s, 3H)

【0109】

出発物質として用いたアリアル/ヘテロアリアルピペラジンおよびピペリジンは、市販されていたが、科学文献に記載されている。

【0110】

1-(6-クロロピリミジン-4-イル)-4-メシルピペラジン

10

エタノール(500 ml)中の、4,6-ジクロロピリミジン(39.4 g)と、1-メシルピペラジン塩酸塩(55.7 g)と、トリエチルアミン(116 ml)を、還流が起こる温度で4時間攪拌した。次いで、混合物を室温で12時間攪拌した。分離した固体を濾過して集め、スラリーをエタノール(2 × 80 ml、160 ml)で、次にジエチルエーテル(150 ml)で洗浄し、乾燥し、1-(6-クロロピリミジン-4-イル)-4-メシルピペラジンを、クリーム状の固体として得た(71.9 g)、融点: 200 - 202。

NMR (d6-DMSO): 2.88 (s, 3H), 3.18 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 8.38 (m, 1H);

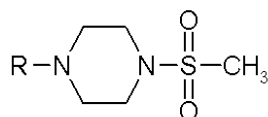
m/z: 277.3 (M+1)

【0111】

20

類似の製法を用いて、1-メシルピペラジン塩酸塩 CAS(161357-89-7)を適当なクロロピリジンと反応させ、下記の化合物を得た:

【化22】



【表17】

R	m/z (M+1)
5-C1-2-ピリジル	276
5-CF3-2-ピリジル	310
5-CN-2-ピリジル	267
5-Br-2-ピリジル	320/322

30

【0112】

2-(4-ピペリジニルオキシ)-5-クロロピリジン

40

i) アルゴン下で、NaH(2.88 g、66 mmol、55%、ミネラル・オイル中に分散)を、乾燥DME(200 ml)中で攪拌した。2,5-ジクロロピリジン(8.87 g、60 mmol)と、4-ヒドロキシピペリジン(6.67 g、66 mmol)の混合物を、乾燥DME(200 ml)に溶解し、NaH懸濁液に30分にわたって滴下した。加え終わった後、反応物を82

で48時間加熱し、アルゴン気流中に保持した。反応物を水でゆっくりとクエンチした後、THFをほとんど除去した。水層をDCM(x3)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、真空下で蒸留し、2-(4-ピペリジニルオキシ)-5-クロロピリジンを、黄色の油状物として得た(12.7 g、定量的)。

¹H NMR(DMSO): 8.17 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.96 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.46 (m, 2H);

50

MS (ES⁺): 213.3 (MH⁺), 225.3 (MNa⁺)

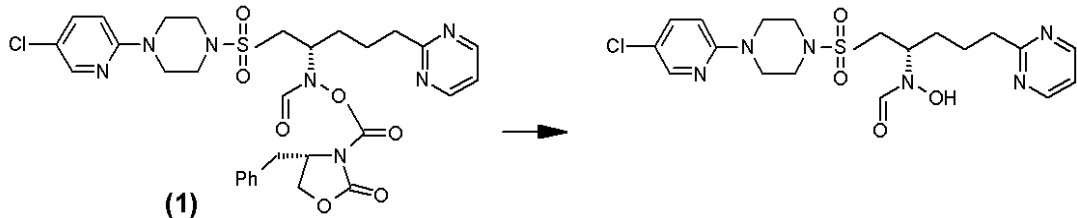
類似の方法で、2-(4-ピペリジニルオキシ)-5-ブロモピリジンを合成した(MH⁺: 257.3)。

【0113】

実施例4 - 分析

N-[(1S)-1-({[4-(5-クロロピリジン-2-イル)ピペラジノ]スルホニル}メチル)-4-(ピリミジン-2-イル)ブチル]-N-ヒドロキシホルムアミド

【化23】



10

THF (76 ml)に溶解したカルバメート(1)(3.8 g、5.66 mmol)に、メタノール(76 ml)と、次に水(38 ml)を加え、そしてこの溶液に水酸化リチウム一水和物(2.37 g、56.6 mmol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を水(250 ml)に溶解し、酢酸エチル(200 ml)でと、ジエチルエーテル(2 × 250 ml)で洗浄した。飽和塩化アンモニウム水溶液を水層が約pH 8になるまで加え、ついでジクロロメタン(3 × 250 ml)で抽出した。合わせたジクロロメタン抽出液を、乾燥(MgSO₄)し、蒸留し、白色粉末として生成物を得た(2.2 g、83%)。Chiralpak ASカラムを用いて、キラルなHPLCにかけ、96% eeの生成物を単離した(S配置のものだと考えられる)。

20

融点(EtOH由来) 124.5 - 126.5 ;

[α]_D²⁵ = -17.2 (MeOH);

NMR(CDCl₃): δ 9.9 (br s, 1H)*; 8.7 (m, 2H); 8.5 (s, 1H)*; 8.1 (br s, 1H); 8.0 (s, 1H)*; 7.5 (dd, 1H); 7.2 (m, 1H); 6.6 (d, 1H); 4.9 (m, 1H)*; 4.2 (m, 1H)*; 3.7 - 3.5 (m, 4H); 3.5 (m, 1H)*; 3.4 - 3.2 (m, 4H); 3.3 (m, 1H)*; 3.1 - 2.9 (m, 3H); 2.0 - 1.6 (m, 4H)

30

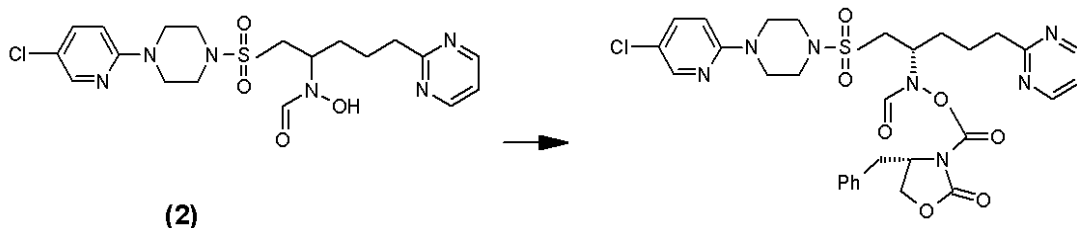
* 旋光性異性体のシグナル

MS (M+H): 計算値 469 (C₁₉H₂₅ClN₆O₄S), 実測値 469

【0114】

段階A

【化24】



40

ジクロロメタン(300 ml)に溶解し、0 に冷却したヒドロキサム酸(2)(18.76 g、40 mmol)に、トリエチルアミン(10.4 ml、75 mmol)と、次に(4S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-カルボニル塩化物(10.55 g、44 mmol)[CAS番号139149-49-8]を加えた。-3 ~ 0 で3時間攪拌した後、水(250 ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸留し、ベージュ色の泡沫を得た(27.1 g)。ジアステレオマーは、分取用hplcを用い、酢酸エチル/EtOH(5%)で溶出した。より極性の高いジアステレオマーを収率35%で単離した。

MS (M+H): 計算値 672 (C₃₀H₃₄ClN₇O₇S)、実測値 672

50

【 0 1 1 5 】

化合物(2)は、実施例2の製法を用いて合成した：

(M + H : 469)、融点：131 - 134 ；

NMR(DMSO) : 9.8 (1H, br), 8.7 (2H, m), 8.3 and 7.9 (1H, s), 8.1 (2H, s), 7.6 (1H, m), 6.9 (1H, m), 4.1 (1H, br m), 3.6 (4H, m), 3.2 (6H, m), 2.8 (2H, m), 1.8 (4H, m)

【 0 1 1 6 】

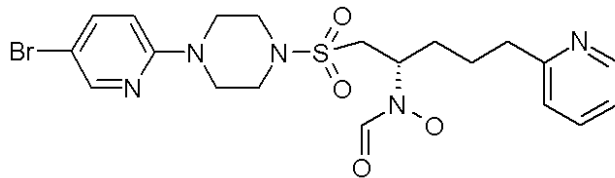
実施例5

実施例4に記載の製法と類似した製法で、下記の化合物を製造した：

N - [(1S) - 1 - ({[4 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル)ピペラジノ]スルホニル}メチル) - 4 - (ピリジン - 2 - イル)ブチル] - N - ヒドロキシホルムアミド

10

【化25】



NMR(CDCl₃) : d 11.9 (br s, 1H)* ; 8.5 (s, 1H)* ; 8.5 - 8.4 (m, 1H) ; 8.2 (m, 1H) ; 8.1 (s, 1H)* ; 7.8 - 7.7 (m, 1H) ; 7.6 (m, 1H) ; 7.3 - 7.2 (m, 2H) ; 6.6 (m, 1H) ; 5.0 - 4.9 (m, 1H)* ; 4.3 - 4.2 (m, 1H)* ; 3.7 - 3.6 (m, 4H) ; 3.6 (m, 1H)* ; 3.4 - 3.3 (m, 4H) ; 3.3 (m, 1H)* ; 3.1 (dd, 1H)* , 2.9 (m, 1H)* , 2.9 - 2.8 (m, 2H) ; 2.1 - 1.6 (m, 4H)

20

* 旋光性異性体のシグナル

MS(M + H) : 計算値 514 (C₂₀H₂₆BrN₅O₄S), 実測値 514

[α]_D²⁵ = -14 (c = 2.3, MeOH)

ラセミ体の出発物質は、実施例2に記載の方法を用いて合成した。

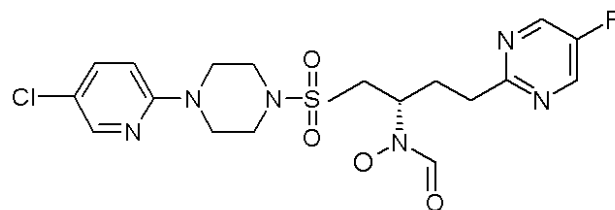
M + H = 512 / 514

【 0 1 1 7 】

N - [(1S) - 1 - ({[4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)ピペラジノ]スルホニル}メチル) - 3 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)プロピル] - N - ヒドロキシホルムアミド

30

【化26】



¹H NMR(DMSO, 373K) : 9.44 (br s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.10 (d, 1H, J = 2.6Hz), 8.05 (br s, 1H), 7.57 (dd, 1H, J = 9.1, 2.6Hz), 6.86 (d, 1H, J = 9.1Hz), 4.40 (br s, 1H), 3.59 (dd, 4H, J = 5.3, 5.0Hz), 3.47 (dd, 1H, J = 14.6, 7.4Hz), 3.28 (dd, 4H, J = 5.3, 5.0Hz), 3.24 (dd, 1H, J = 14.6, 4.3Hz), 2.93 (m, 2H), 2.16 (m, 2H)

40

MS(ESI) : 473 (MH⁺)

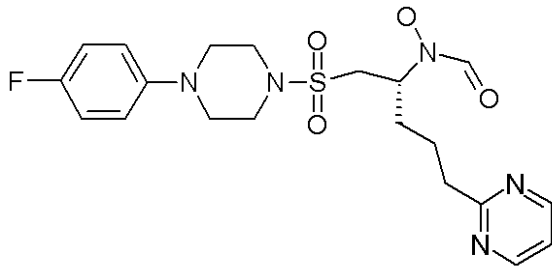
α = -11.03 (MeOH, c = 1.242)

ラセミ体の出発物質は、実施例2で合成した。

【 0 1 1 8 】

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

【化27】



M + H : 4 5 2 . 4 4 ;

NMR (CDCl₃) : d 9.9 (br s, 1H)* ; 8.7 (m, 2H) ; 8.5 (s, 1H)* ; 8.05 (s, 1H)* ; 7.2 (m, 1H) ; 7.0 - 6.9 (m, 4H) ; 4.9 (m, 1H)* ; 4.2 (m, 1H)* ; 3.5 - 3.4 (m, 4H) ; 3.5 (m, 1H)* ; 3.2 - 3.1 (m, 4H) ; 3.3 (m, 1H)* ; 3.1 - 2.9 (m, 3H) ; 2.0 - 1.6 (m, 4H)

* 旋光性異性体のシグナル

ラセミ体の出発物質は、実施例 3 に記載の方法を用いて合成した。

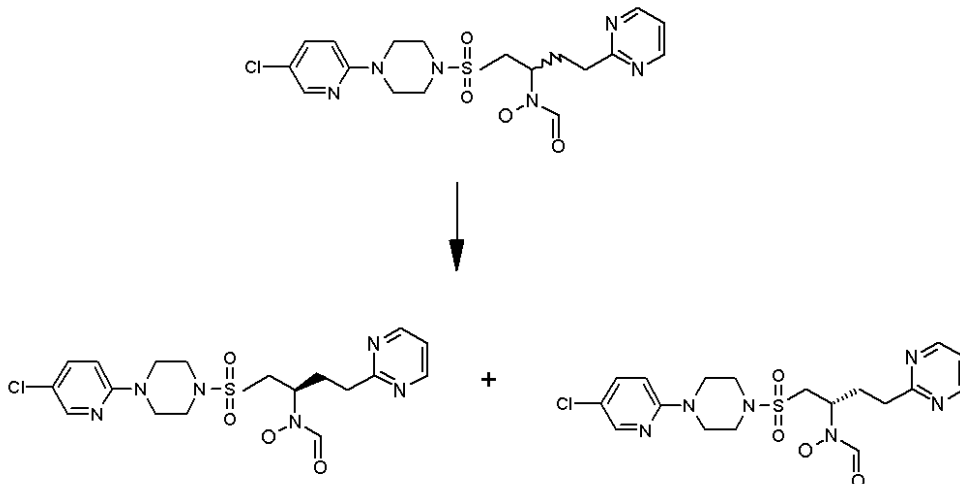
NMR (DMSO) : 10.0 (1H, br s) , 8.6 (2H, m) , 8.2 (1H, d) , 7.2 (1H, m) , 6.9 (4H, m) , 4.9 と 4.2 (1H, br) , 3.4 (6H, m) , 3.0 (6H, m) , 1.9 (4H, m)

【 0 1 1 9 】

実施例 6 - クロマトグラフによる分析

N - [(1S) - 1 - ({[4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)ピペラジノ]スルホニル}メチル) - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)プロピル] - N - ヒドロキシホルムアミドと、N - [(1R) - 1 - ({[4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)ピペラジノ]スルホニル}メチル) - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)プロピル] - N - ヒドロキシホルムアミド

【化 2 8】



ラセミ体の形態で合成した、N - [1 - ({[4 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル)ピペラジノ]スルホニル}メチル) - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)プロピル] - N - ヒドロキシホルムアミドを、充填剤から無(Chiralpak AD No. AD00CJ - HK002)によるクロマトグラフィーの分離によって、一方のエナンチオマーに分離し、エタノールで溶出した。生物学的活性は、二番目にカラムから溶出した化合物(S配置であると推定される)において見られた。

1 番目に溶出したエナンチオマー : MH + 4 5 5

1 番目に溶出したエナンチオマー : MH + 4 5 5

ラセミ体の出発物質は、実施例 2 に記載の方法を用いて合成した。

MH + = 4 5 5

NMR (DMSO) : 9.9 , 9.6 (1H br s) , 8.6 (2H, m) , 8.3 and 7.9 (1H, s) , 8.1 (1H, dd) , 7.3 (1H, m) , 6.9 (1H, d) , 4.7 と 4.2 (1H, ブロード m) , 3.6 (4H, m) , 3.4 - 3.2 (6H, m) , 2.8 (2H, m) , 2.1 (2H, m)

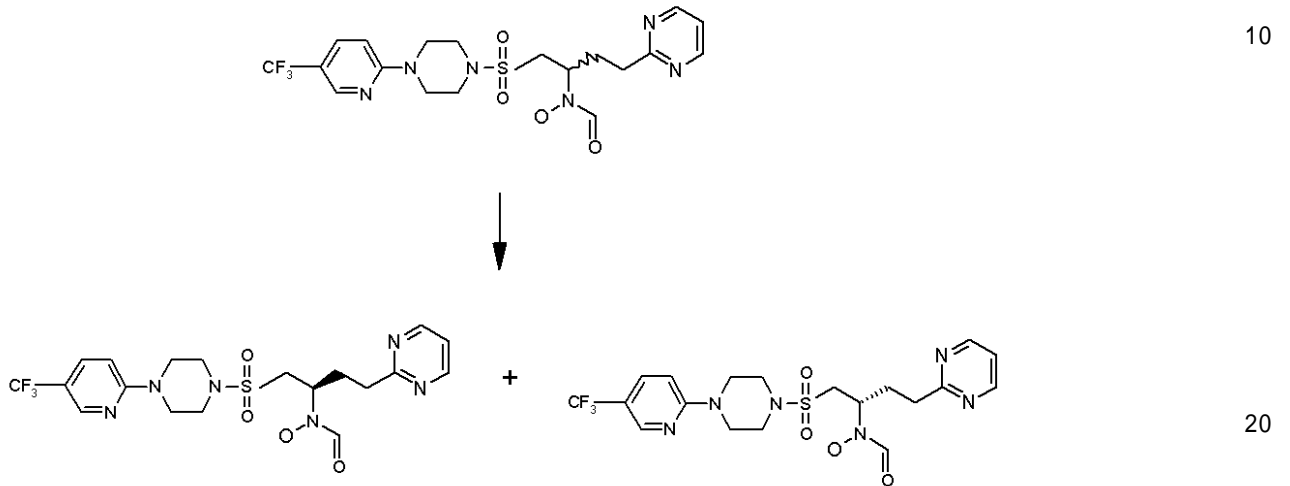
【 0 1 2 0 】

実施例 7 - クロマトグラフによる分析のさらなる実施例

下記の化合物は、実施例 6 に記載の条件を用いて分析した：

N - [(1 S) - 1 - ({[4 - (5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル)ピペラジノ]スルホニル}メチル) - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)プロピル] - N - ヒドロキシホルムアミドと、N - [(1 R) - 1 - ({[4 - (5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - イル)ピペラジノ]スルホニル}メチル) - 3 - (ピリミジン - 2 - イル)プロピル] - N - ヒドロキシホルムアミド

【化 2 9】



1 番目に溶出したエナンチオマー：M + H 489.5

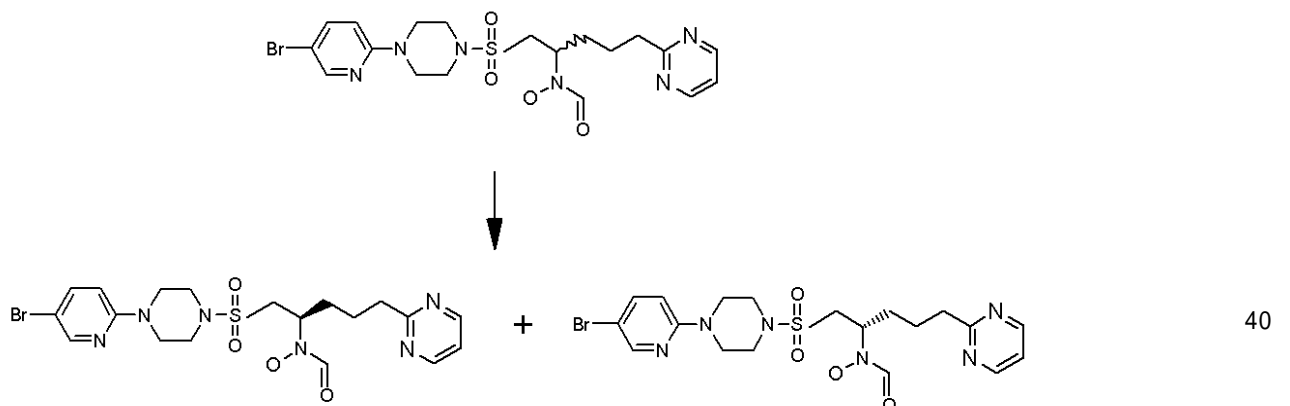
2 番目に溶出したエナンチオマー：M + H 489.5

ラセミ体の出発物質は、実施例 3 で合成した。

【0121】

N - [(1 S) - 1 - ({[4 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル)ピペラジノ]スルホニル}メチル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル)ブチル] - N - ヒドロキシホルムアミドと、N - [(1 R) - 1 - ({[4 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル)ピペラジノ]スルホニル}メチル) - 4 - (ピリミジン - 2 - イル)ブチル] - N - ヒドロキシホルムアミド

【化 3 0】



1 番目に溶出したエナンチオマー：M + H 513 / 515

2 番目に溶出したエナンチオマー：M + H 513 / 515

ラセミ体の出発物質は、実施例 2 に概略した方法を用いて合成した：

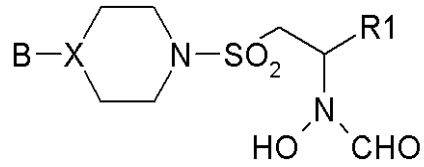
M + H 513 / 515

【0122】

実施例 8

下記の化合物を合成した。

【化 3 1】



【表 1 8】

B	X	R1	融点	M+H	実施例の方法に従って合成
(5-Cl-2-ピリジニル)オキシ	C	2-ピリジニル CH ₂ CH ₂ CH ₂ (S エンチオマー)		484	4
5-CF ₃ -2-ピリジニル	N	2-ピリジニル CH ₂ CH ₂ CH ₂ (S エンチオマー)	141- 142	503	4
4-F-フェニル	N	2-(5-F-ピリジニル)CH ₂ CH ₂ (S エンチオマー)		456.2 4	6**
4-F-フェニル	N	2-(5-F-ピリジニル)CH ₂ CH ₂		456.2	2
4-Br-Ph	N	2-ピラジニル CH(CH ₃)CH ₂ 混合ジアステロマー 3:1(A:B)		512	1
4-Cl-Ph	C	2-ピラジニル CH(CH ₃)CH ₂ ジアステロマー A		467	1

10

20

30

【 0 1 2 3】

【表 1 9】

4-Cl-Ph	C	2-ヒ°ラジ°ニル CH(CH ₃)CH ₂ 混合ジ°アステレオマー 1:2(A:B)		467	1
4-Br-Ph	C	2-ヒ°ラジ°ニル CH(CH ₃)CH ₂ 混合ジ°アステレオマー 3:1(A:B)		511	1
5-Cl-2-ヒ°リジ°ル	N	5-F-2-ヒ°リミシ°ニル CH(CH ₃)CH ₂ 混合ジ°アステレオマー 1:2(A:B)		487	1
4-Cl-Ph	N	5-F-2-ヒ°リミシ°ニル CH(CH ₃)CH ₂ ジ°アステレオマー A	157- 9		1
4-Cl-Ph		5-F-2-ヒ°リミシ°ニル CH(CH ₃)CH ₂ ジ°アステレオマー B	164- 7		1
4-Br-Ph	N	5-F-2-ヒ°リミシ°ニル CH(CH ₃)CH ₂ ジ°アステレオマー A	167- 9		1
4-Br-Ph	N	5-F-2-ヒ°リミシ°ニル CH(CH ₃)CH ₂ ジ°アステレオマー B	183- 5		1

10

20

30

【 0 1 2 4 】

【 表 2 0 】

40

4-Cl-Ph	C	5-F-2-ヒ°リミシ°ニル CH(CH3)CH2 ジ°アステレオマー-A	195- 8		1
4-Cl-Ph	C	5-F-2-ヒ°リミシ°ニル CH(CH3)CH2 ジ°アステレオマー-B	155- 8		1
3,4-ジ°-Cl-Ph	N	5-F-2-ヒ°リミシ°ニル CH(CH3)CH2 ジ°アステレオマー-A	172- 8		1
3,4-ジ°-Cl-Ph	N	5-F-2-ヒ°リミシ°ニル CH(CH3)CH2 ジ°アステレオマー-B	172- 8		1
5-CN-2-ヒ°リシ°ル	N	5-F-2-ヒ°リミシ°ニル CH(CH3)CH2 ジ°アステレオマー-A		478	1
4-F-Ph	N	(S)-5-F-2-ヒ°リミシ°ニル CH(CH3)CH2 (S エナンチオマー)		470	7
4-F-Ph	N	(R,S)-ヒ°ラジ°ニル CH(CH3)CH2 (S エナンチオマー)		452	4

10

20

30

【 0 1 2 5 】

上記の表において：

**：化合物(S配置のエナンチオマー)は、実施例6に記載の方法を用いて合成し、Chiralpak AD (250mm×4.6mm) No. ADooCE - JJ122 のカラムを用いて、MeOH / MeCN 15 / 85 で溶出したことを示す；

40

ジ°アステレオマー-AとBは、シリカゲルのカラムから、ジクロロメタン中、3 - 5%のエタノールで溶出した順番を言う(ジ°アステレオマー-Aは、1番目に溶出したフラクション、ジ°アステレオマー-Bは2番目に溶出したフラクションである)

【 0 1 2 6 】

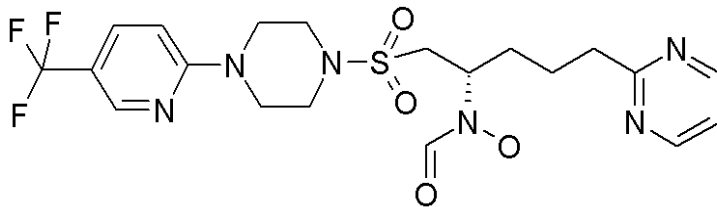
実施例9

我々は、実施例8でリストに挙げた下記の化合物のNMRデータを提供する：

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

【化32】

50



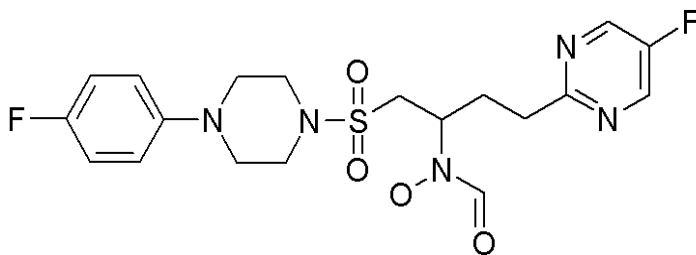
$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$: 10.1 (br s, 1H)*; 8.7 (m, 2H); 8.5 (s, 1H)*; 8.4 (br s, 1H); 8.1 (s, 1H)*; 7.7 (dd, 1H); 7.2 (m, 1H); 6.7 (d, 1H); 4.9 (m, 1H)*; 4.2 (m, 1H)*; 3.9 - 3.7 (m, 4H); 3.6 (m, 1H)*; 3.4 - 3.2 (m, 4H); 3.3 (m, 1H)*; 3.1 - 2.9 (m, 3H); 2.0 - 1.6 (m, 4H)

* 旋光性異性体のシグナル

【0127】

N - ({[4 - フルオロフェニルピペラジノ]スルホニル}メチル) - 3 - [(5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)プロピル] - N - ヒドロキシホルムアミド

【化33】

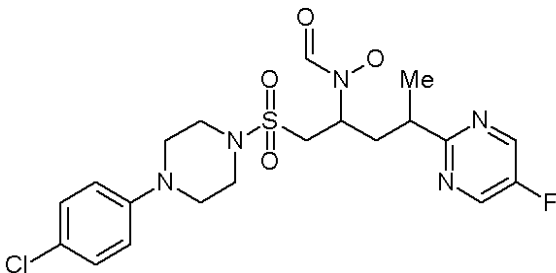


$^1\text{H NMR (DMSO, 373K)}$: 9.46 (br s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.08-6.96 (m, 4H), 4.42 (br s, 1H), 3.50 (dd, $J = 14.8, 7.5$ Hz, 1H), 3.35 (m, 4H), 3.28 (dd, $J = 14.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.21 (m, 2H)

【0128】

N - [(1 R または 1 S) - ({[4 - クロロフェニルピペラジノ]スルホニル}メチル) - 3 - [(3 R または 3 S) - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)ブチル] - N - ヒドロキシホルムアミド (ジアステレオマー A 単独)

【化34】



$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ (2つの旋光性異性体は、ほぼ等しい割合であった): 8.72 (s, 0.5H), 8.57 (d, 2H), 8.25 (s, 0.5H), 7.89 (s, 0.5H), 7.23 (dd, 2H), 6.83 (dd, 2H), 4.94 (sext, 0.5H), 4.30 (m, 0.5H), 3.57 (dd, 0.5H), 3.44 (m, 2H), 3.37 (m, 2.5H), 3.16 (m, 5.5H), 3.02 (dd, 0.5H), 2.52 (ddd, 0.5H), 2.35 (ddd, 0.5H), 2.02 (dt, 0.5H), 1.89 (ddd, 0.5H), 1.40 (dd, 3H);

【0129】

N - [(1 R または 1 S) - ({[4 - ブロモフェニルピペラジノ]スルホニル}メチル) - 3 - [(3 R または 3 S) - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)ブチル] - N - ヒドロキシホルムアミド (ジアステレオマー A 単独)

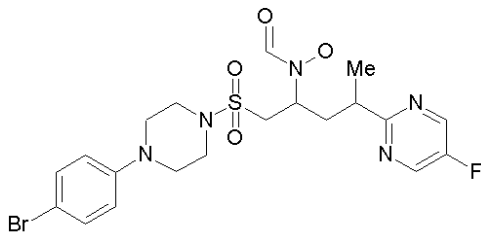
【化35】

10

20

30

40

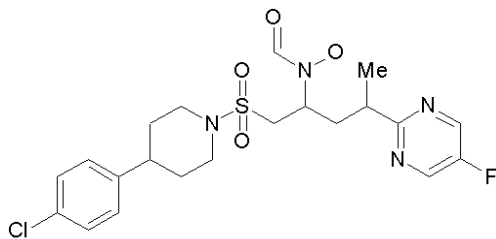


¹H NMR (CDCl₃) (2つの旋光性異性体は、ほぼ等しい割合) : 8.72 (s, 0.5H), 8.57 (d, 2H), 8.25 (s, 0.5H), 7.89 (s, 0.5H), 7.38 (dd, 2H), 6.80 (dd, 2H), 4.94 (sext, 0.5H), 4.30 (m, 0.5H), 3.57 (dd, 0.5H), 3.44 (m, 2H), 3.37 (m, 2.5H), 3.16 (m, 5.5H), 3.02 (dd, 0.5H), 2.52 (ddd, 0.5H), 2.35 (ddd, 0.5H), 2.02 (dt, 0.5H), 1.89 (dt, 0.5H), 1.40 (dd, 3H);

【0130】

N-[(1Rまたは1S)-({[4-クロロフェニルピペリジノ]スルホニル}メチル)-3-[(3Rまたは3S)-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ブチル]-N-ヒドロキシホルムアミド(ジアステレオマーA単独)

【化36】

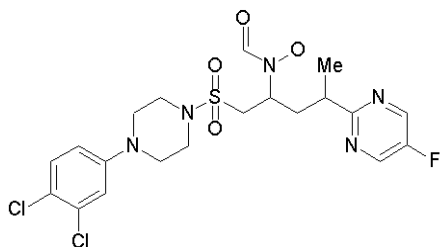


¹H NMR (CDCl₃) (2つの旋光性異性体は、ほぼ等しい割合) : 8.69 (s, 0.5H), 8.57 (d, 2H), 8.25 (s, 0.5H), 7.89 (s, 0.5H), 7.27 (妨害されている), 7.13 (dd, 2H), 4.91 (sext, 0.5H), 4.30 (m, 0.5H), 3.87 (m, 2H), 3.57 (dd, 0.5H), 3.35 (dd, 0.5H), 3.18 (m, 1.5H), 3.00 (dd, 0.5H), 2.85 (m, 2H), 2.55 (m, 1.5H), 2.35 (ddd, 0.5H), 2.06 (dt, 0.5H), 1.88 (m, 2.5H), 1.7 (妨害されている), 1.40 (dd, 3H);

【0131】

N-[(1Rまたは1S)-({[3,4-ジクロロフェニルピペラジノ]スルホニル}メチル)-3-[(3Rまたは3S)-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ブチル]-N-ヒドロキシホルムアミド(ジアステレオマーA単独)

【化37】



¹H NMR (CDCl₃) (2つの旋光性異性体は、ほぼ等しい割合) : 8.62 (s, 0.5H), 8.55 (d, 2H), 8.22 (s, 0.5H), 7.86 (s, 0.5H), 7.28 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.92 (sext, 0.5H), 4.30 (m, 0.5H), 3.57 (dd, 0.5H), 3.44 (m, 2H), 3.37 (m, 2.5H), 3.16 (m, 5.5H), 3.02 (dd, 0.5H), 2.52 (ddd, 0.5H), 2.37 (ddd, 0.5H), 2.04 (dt, 0.5H), 1.89 (dt, 0.5H), 1.40 (dd, 3H);

【0132】

N-[(1Rまたは1S)-({[4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペラジノ]スルホニル}メチル)-3-[(3Rまたは3S)-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ブチル]-N-ヒドロキシホルムアミド(ジアステレオマーA単独)

10

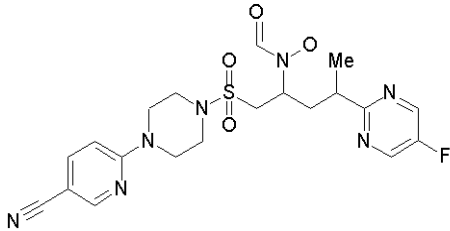
20

30

40

50

【化38】

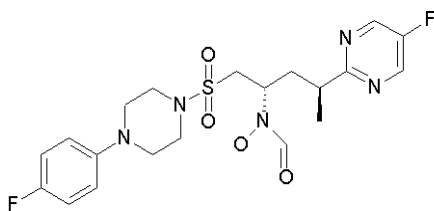


¹H NMR (CDCl₃) (2つの旋光性異性体は、ほぼ等しい割合) : 8.72 (s, 0.5H), 8.55 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (s, 0.5H), 7.86 (s, 0.5H), 7.65 (m, 1H), 6.61 (dd, 1H), 4.92 (m, 0.5H), 4.30 (m, 0.5H), 3.78 (m, 4H), 3.57 (dd, 0.5H), 3.38 (m, 2H), 3.30 (m, 2.5H), 3.16 (m, 1.5H), 3.02 (dd, 0.5H), 2.52 (m, 0.5H), 2.37 (m, 0.5H), 2.04 (dt, 0.5H), 1.84 (dt, 0.5H), 1.40 (dd, 3H);

【0133】

N-[(1S)-({[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジノ]スルホニル}メチル)-3-[(3S)-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ブチル]-N-ヒドロキシホルムアミド

【化39】



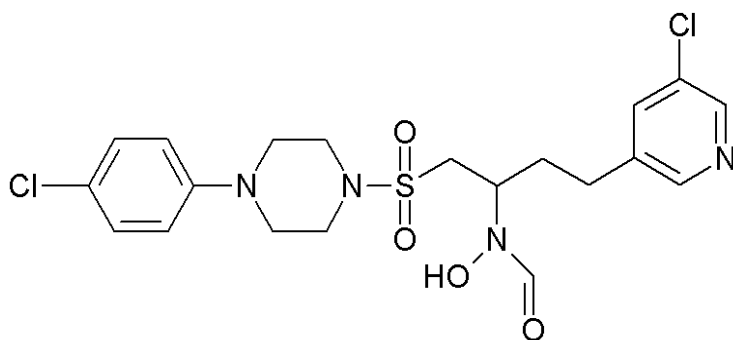
¹H NMR (DMSO-d₆) : 9.9, 9.53 (2s, 1H), 8.78 (s, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.12-6.91 (m, 4H), 4.8, 4.17 (2s, 1H), 3.13 (m, 4H), 3.0 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.22 (m, 3H)

【0134】

実施例10

1-({[4-(4-クロロフェニル)ピペラジノ]スルホニル}メチル)-3-(5-クロロピリジン-3-イル)プロピル(ヒドロキシ)ホルムアミド

【化40】



0 で、蟻酸(400 μl、10.8 mmol)に、無水酢酸(102 μl、1.1 mmol)を加え、混合物を室温で15分間攪拌した。混合物を、0 に冷却し、THF中の1-(4-クロロフェニル)-4-{{[4-(5-クロロピリジン-3-イル)-2-(ヒドロキシアミノ)ブチル]スルホニル}ピペラジノ}(100 mg、0.22 mmol)を、シリンジで滴下した。室温で1.5時間攪拌した後、揮発性成分を真空下で除去し、残渣をトルエン(2 mL)で共沸した。次いで残渣をメタノール(5 mL)に溶解し、40 で1時間攪拌した。室温に冷却した後、溶媒を蒸留し、残渣をメタノール(0.5 mL)に溶解した。次いでジエチルエーテル(5 mL)を加え、濁った懸濁液を室温で1時間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥し、灰白色の固体として表題化合物を得た(48 mg、0.099 mmol)。

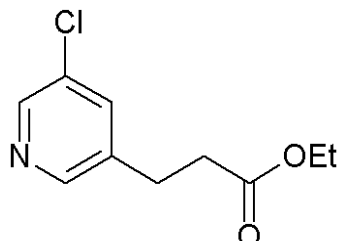
^1H NMR (DMSO, 373 K): 9.55 (br s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 4.35 (br s, 1H), 3.49 (dd, 1H), 3.34 (m, 4H), 3.25 (m, 5H), 2.67 (m, 2H), 2.02 (m, 2H)
MS (ESI): 487.06, 489.04, 490.08 ($\text{MH}^+ 2 \times \text{C1}$)

【0135】

出発物質は、下記のように合成した：

(i) 3-(5-クロロピリジン-3-イル)プロパン酸エチル

【化41】



10

アルゴン雰囲気下、 0°C で、乾燥エタノール(10 mL)中の、(2E)-3-(5-クロロピリジン-3-イル)プロパ-2-エン酸エチル(338 mg、1.6 mmol)[CAS番号 163083-45-2]に、固体の水素化ホウ素ナトリウム(67 mg、1.75 mmol)を、攪拌しながら加えた。反応混合物を室温まで温め、4時間攪拌し、さらに水素化ホウ素ナトリウム(67 mg、1.75 mmol)を加えた。さらに18時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)を加えた。揮発性成分を真空下で除去し、残渣を水(10 mL)と酢酸エチル(10 mL)の層間に分配した。層を分離し、水相を酢酸エチル(3 × 10 mL)で抽出した。次いで、合わせた有機抽出物を乾燥し(MgSO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。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%から100%の酢酸エチル)によって、表題化合物(132 mg、0.62 mmol)と、飽和アルコール(70 mg)を得た。

20

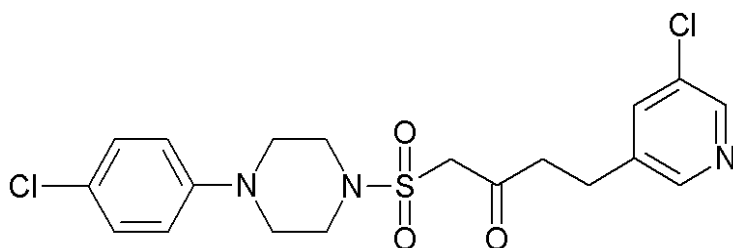
^1H NMR (CDCl_3): 8.43 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 2.96 (dd, 2H), 2.63 (dd, 2H)

【0136】

(ii) 1-{{[4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]スルホニル}-4-(5-クロロピリジン-3-イル)ブタン-2-オン

30

【化42】



アルゴン雰囲気下、 -10°C で、乾燥THF(7.5 mL)中の1-(4-クロロフェニル)-4-(メチルスルホニル)ピペラジン(235 mg、0.85 mmol)に、LiHMDS(1.0 M THF溶液 1.71 mL、1.71 mmol)を、攪拌しながら4分間にわたって滴下した。この温度で溶液を40分間攪拌した。次に、THF(1 mL)中の、3-(5-クロロピリジン-3-イル)プロパン酸エチル(201 mg、0.94 mmol)を、カニューレで5分間にわたって滴下した。 -10°C で反応物をさらに30分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)でクエンチした。揮発性成分を真空下で除去し、残渣を CH_2Cl_2 (3 × 5 mL)で抽出した。合わせた有機抽出液を、水(10 mL)でと、塩水(10 mL)で洗浄した後、乾燥し(MgSO_4)濾過し、真空下で濃縮した。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%酢酸エチル)にかけ、表題化合物を得て(228 mg、0.52 mmol)、3-(5-クロロピリジン-3-イル)プロパン酸エチル(74 mg、0.35 mmol)を回収した。

40

50

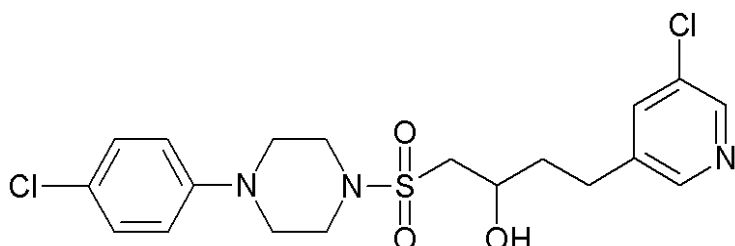
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.46 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.17 (m, 6H), 2.95 (dd, 2H)

MS(ESI): 442.07, 444.06, 445.1 ($\text{MH}^+ 2 \times \text{Cl}$)

【0137】

(iii) 1 - {[4 - (4 - クロロフェニル)ピペラジン - 1 - イル]スルホニル} - 4 - (5 - クロロピリジン - 3 - イル)ブタン - 2 - オール

【化43】



10

室温で、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ (1 : 1、5 mL)の混合溶媒中の、1 - {[4 - (4 - クロロフェニル)ピペラジン - 1 - イル]スルホニル} - 4 - (5 - クロロピリジン - 3 - イル)ブタン - 2 - オン (228 mg、0.51 mmol)に、固体の水素化ホウ素ナトリウムを、撹拌しながら一度に加えた。反応物を40分間撹拌した後、塩酸 (1 M、2 mL)でクエンチした。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (3 × 5 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルのプラグで濾過し、ヘキサン中50%の酢酸エチルで溶出し、表題化合物を得た (111 mg、0.25 mmol)

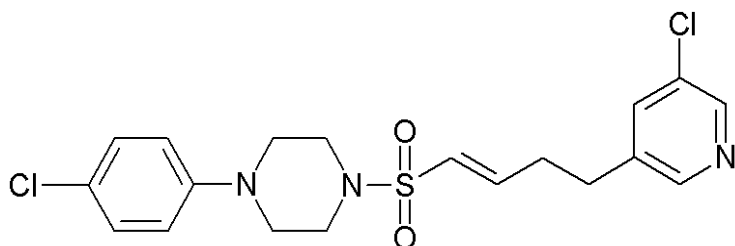
20

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.47 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 1.89 (m, 2H)

【0138】

(iv) 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - {[(1 E) - 4 - (5 - クロロピリジン - 3 - イル)ブタ - 1 - エニル]スルホニル}ピペラジン

【化44】



30

アルゴン雰囲気下、室温で、乾燥 CH_2Cl_2 (2.5 mL)中の、1 - {[4 - (4 - クロロフェニル)ピペラジン - 1 - イル]スルホニル} - 4 - (5 - クロロピリジン - 3 - イル)ブタン - 2 - オール (111 mg、0.25 mmol)に、トリメチルアミン塩酸塩 (2 mg、0.02 mmol)と、トリエチルアミン (52 μl 、0.25 mmol)と、次いで塩化メタンスルホニル (21 μl 、0.25 mmol)を、撹拌しながら加えた。反応物を室温で30分間撹拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL)を加えてクエンチした。層を分離し、水相を酢酸エチル (3 × 6 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (2.5 mL)に溶解し、トリエチルアミン (100 μl 、1.36 mmol)で処理した。30分後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL)を加えて、反応をクエンチした。層を分離し、水相を酢酸エチル (3 × 6 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を次の段階に用いた。

40

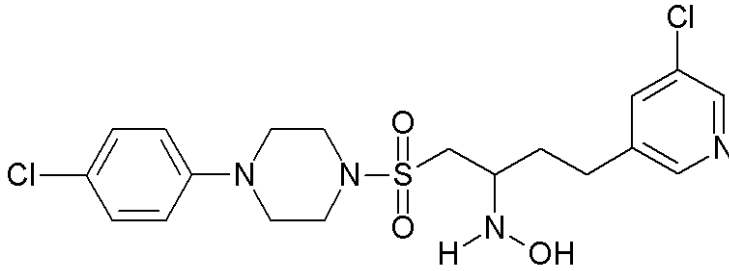
MS(ESI): 446.06, 428.06, 430.07 ($\text{MH}^+ 2 \times \text{Cl}$)

【0139】

50

(v) 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [4 - (5 - クロロピリジン - 3 - イル) - 2 - (ヒドロキシアミノ) プチル] スルホニル } ピペラジン

【化 4 5】



10

室温で、THF (10 mL) 中の、1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - { [(1 E) - 4 - (5 - クロロピリジン - 3 - イル) ブタ - 1 - エニル] スルホニル } ピペラジン (段階 iv の粗生成物) に、ヒドロキシルアミン (2 mL、50% 水溶液) を加えた。反応物を室温で 3 時間攪拌した後、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。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、100% 酢酸エチル) で生成し、表題化合物を得た (100 mg、0.22 mmol)。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	9/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/08
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D	213/61 (2006.01)	C 0 7 D 213/61
C 0 7 D	239/26 (2006.01)	C 0 7 D 239/26
C 0 7 D	295/22 (2006.01)	C 0 7 D 295/22 A
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D	233/74 (2006.01)	C 0 7 D 233/74

- (72)発明者 ロバート・イアン・ダウエル
イギリス、エスケイ 1 0 ・ 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
- (72)発明者 モーリス・レイモンド・パーショイル・フィンレイ
イギリス、エスケイ 1 0 ・ 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
- (72)発明者 ニコラス・ジョン・ニュークーム
イギリス、エスケイ 1 0 ・ 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
- (72)発明者 ハワード・タッカー
イギリス、エスケイ 1 0 ・ 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
- (72)発明者 デイビッド・ウォーターソン
イギリス、エスケイ 1 0 ・ 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

審査官 齋藤 恵

- (56)参考文献 国際公開第 9 9 / 0 3 8 8 4 3 (W O , A 1)
特表 2 0 0 2 - 5 2 3 4 9 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 213/00-74
A61K 31/00-506
C07D 239/00-26
C07D 295/00-22
C07D 401/00-14
C07D 233/00-74
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)