

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-500355

(P2004-500355A)

(43) 公表日 平成16年1月8日(2004.1.8)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 207/48

A61K 31/40

A61K 31/401

A61K 31/403

A61K 31/437

F I

C07D 207/48

A61K 31/40

A61K 31/401

A61K 31/403

A61K 31/437

テーマコード (参考)

4C036

4C054

4C063

4C069

4C072

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 365 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-541871 (P2001-541871)

(86) (22) 出願日 平成12年12月1日 (2000.12.1)

(85) 翻訳文提出日 平成14年6月3日 (2002.6.3)

(86) 国際出願番号 PCT/US2000/032679

(87) 国際公開番号 W02001/040185

(87) 国際公開日 平成13年6月7日 (2001.6.7)

(31) 優先権主張番号 60/168, 246

(32) 優先日 平成11年12月1日 (1999.12.1)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 300018286

アゴウロン・ファーマスーティカルス・インコーポレーテッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92037、ラ・ヨルラ、ノース・トレイ・パインズ・ロード 10350

(74) 代理人 100086586

弁理士 安富 康男

(72) 発明者 チュアンシン・グオ

アメリカ合衆国 92024 カリフォルニア州 エンシニタス ガーデナ コート 561

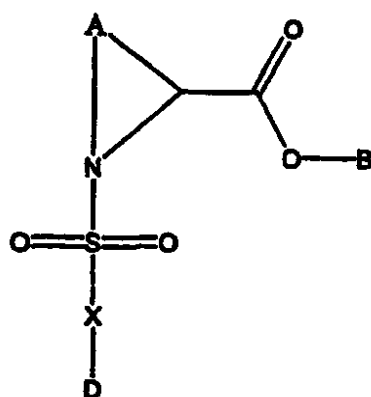
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ニューロンの生長及び伸長を刺激する化合物、組成物及び方法

(57) 【要約】

本発明は式 (I) :

【化 1】



(I)

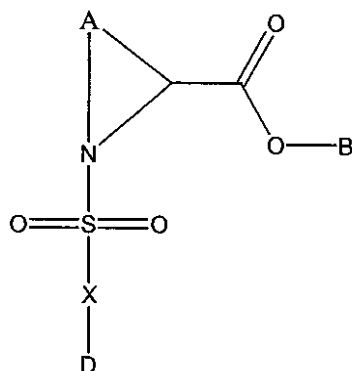
(式中の A、B、X、D は請求項 1 に定義している) の化合物、及び、神経再生につながる神経細胞におけるニューロン生長を刺激するための前記化合物を含有する医薬組成物に関する。これらの方法、化合物及び組成物は結合タンパク質に関係するロータマーゼ酵素

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

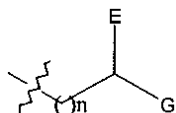
式中、

A は、1 個又はそれ以上の好適な置換基で任意に置換された $C_3 \sim C_5$ アルキレンであり、アルキレン基の CH_2 基のいずれか 1 つは O、S、SO 又は SO_2 で任意に置換されていてもよく；

B は、

20

【化 2】

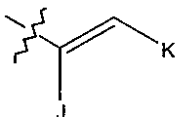


であり、

E 及び G は独立に、Ar、H、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニル、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニル、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルケニルで置換された $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニル、又は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニルで置換された Ar であり、各場合において、アルキル又はアルケニル鎖の 1 個又は 2 個の CH_2 基は、酸素、硫黄、SO、 SO_2 及び

30

【化 3】



からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよく；

J は、H、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル、又は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニルであり；

40

K は、Ar、又は、3 位及び 4 位において、H、OH、 $-O-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-O-(CH_2)_m$ -（式中、m は 1 ~ 4 である）アルケニル及びカルボニルからなる群から独立に選択される置換基で置換された 5 ~ 7 員のシクロアルキルである；

Ar は、非置換及び置換のフェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、並びに、各環が O、N 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を任意に含有する 5 個又は 6 個の環原子を有する単環式及び二環式の複素環系からなる群から選択され、置換されている場合は、置換基は、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖又は分枝鎖アルキル、 $C_2 \sim C_6$ 直鎖又は分枝

50

鎖アルケニル、O - (C₁ ~ C₄ 直鎖又は分枝鎖アルキル)、O - (C₂ ~ C₄ 直鎖又は分枝鎖アルケニル)、O - ベンジル、O - フェニル、1, 2 - メチレンジオキシ、アミノ、カルボキシル及びフェニルからなる群から独立に選択される1個 ~ 3個の置換基であり；

n は、0 ~ 4 の整数であり；

D は、C₁ ~ C₆ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル、C₁ ~ C₆ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニル、C₅ ~ C₇ シクロアルキル、C₁ ~ C₄ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はC₁ ~ C₄ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニルで置換されたC₅ ~ C₇ シクロアルケニル、[(C₂ ~ C₄) - アルキル若しくは(C₂ ~ C₄) - アルケニル] - Ar、又は、Arであり；

X は、NR¹⁰ (R¹⁰ は、H、C₁ ~ C₄ アルキル又はC₁ ~ C₄ アルケニルである) 又はOである； 10

の化合物、又は、その医薬的に許容される塩、溶媒和物、医薬的に許容されるプロドラッグ若しくは医薬的に活性な代謝物。

【請求項2】

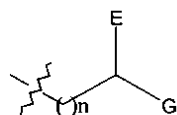
請求項1記載の化合物、医薬的に許容される塩又は溶媒和物。

【請求項3】

A は、アルキレン基のCH₂基のいずれか1つがSによって任意に置換されている非分枝のC₃ ~ C₅ アルキレン基から選択され；

B は、

【化4】



であり、

E は、H、ベンジル、3 - ピリジル、2 - フェニルエチル及び3 - フェニルプロピルから選択され；

G は、フェニル、3 - ピリジル、3 - フェニルプロピル、3 - フェノキシフェニル及び4 - フェノキシフェニルから選択され；

n は0 ~ 4であり；

D は、フェニル、4 - メチルフェニル、4 - メトキシフェニル、2 - チエニル、2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル、4 - フルオロフェニル、3 - メトキシフェニル、2 - メトキシフェニル、3, 5 - ジメトキシフェニル、3, 4, 5 - トリメトキシフェニル、メチル、1 - ナフチル、8 - キノリル、1 - (5 - N, N - ジメチルアミノ) - ナフチル、4 - ヨードフェニル、2, 4, 6 - トリメチルフェニル、ベンジル、4 - ニトロフェニル、2 - ニトロフェニル、4 - クロロフェニル、1, 1 - ジメチルプロピル及びE - スチレニルから選択され；

X は、NH及びOから選択される；

請求項1記載の化合物、医薬的に許容される塩又は溶媒和物。

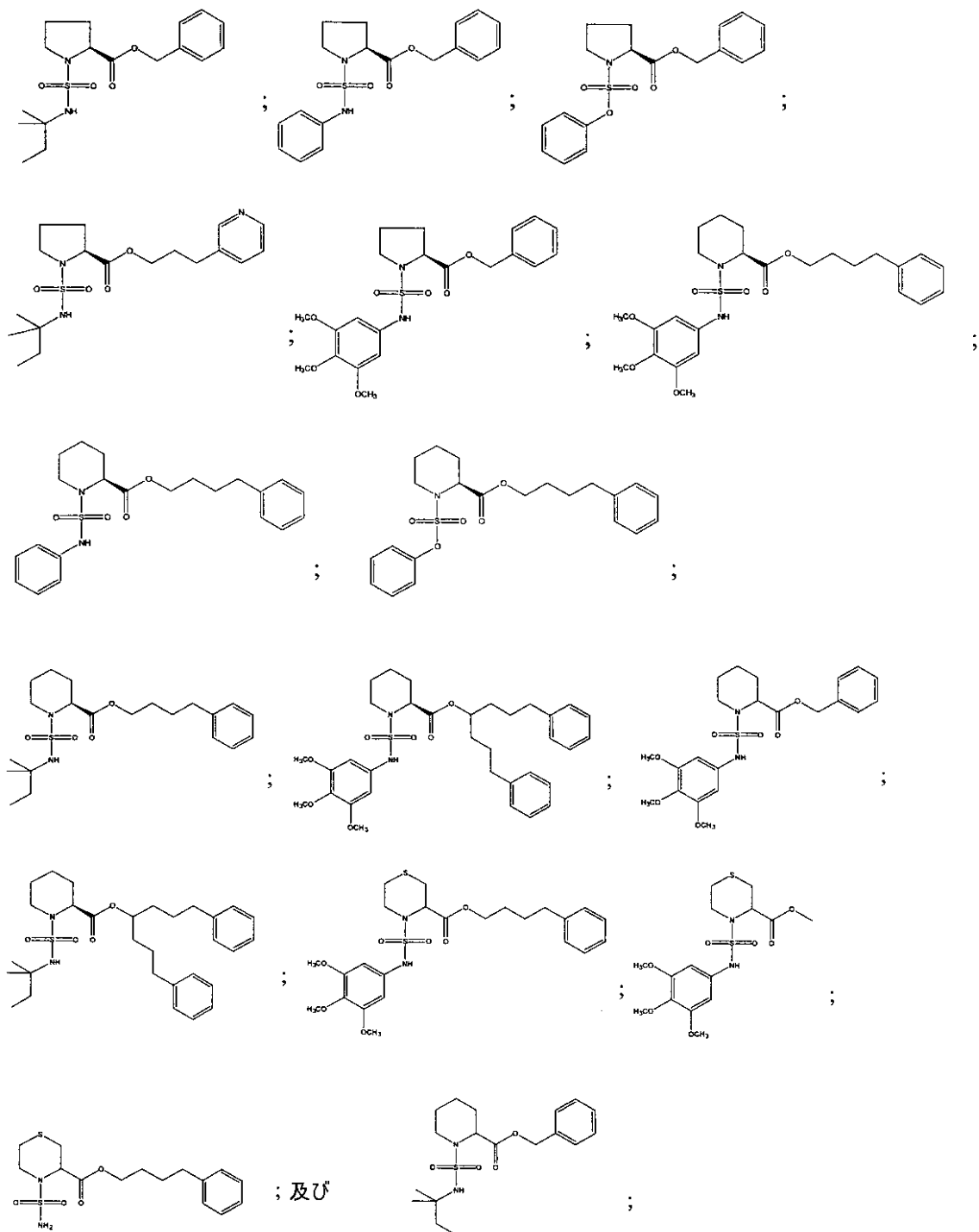
【請求項4】

20

30

40

【化 5】

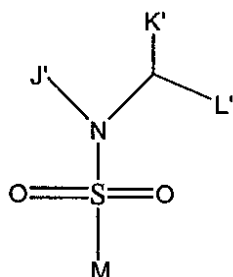


からなる群から選択される請求項 1 記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩若しくは 40
は溶媒和物。

【請求項 5】

式：

【化 6】



J' は、水素、又は、置換若しくは非置換のアルキルであり；

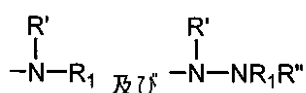
10

K' は、置換又は非置換のアルキルであり；又は

J' 及び K' は、隣接する窒素原子と一緒にあって、別のヘテロ原子を含有する場合もある複素環を形成し；

M は、 $-OR_1$ 、

【化 7】



からなる群から選択され；

20

R_1 は、水素、置換若しくは非置換のアルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はシクロアルケニル、又は、 $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$ であり、 R^{11} 及び R^{12} はそれぞれ独立に置換又は非置換のアルキルであるか、又は、 R^{11} 及び R^{12} はそれらが結合している原子と一緒にあってシクロアルキルを形成し、 R^{13} は、H、OH、置換若しくは非置換のアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、又は、 $(CH_2)_n-O-W^1$ (式中、n は 0、1、2 又は 3 であり、 W^1 は R^2 又は $C(O)R^2$ であり、 R^2 は置換又は非置換のアルキルである) であり、；

R' は、水素、置換及び非置換のアルキル、ヒドロキシル及びアミノからなる群から選択され；又は

30

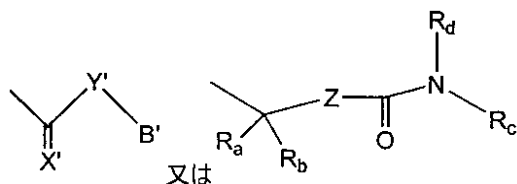
R_1 及び R' は、隣接する窒素原子と一緒にあって置換又は非置換の複素環を形成し；

R'' は、水素又は置換若しくは非置換のアルキルであり；又は

R_1 及び R'' は、隣接する窒素原子と一緒にあって置換又は非置換の複素環を形成し；

L' は、

【化 8】



40

であり；

X' は、O、S 及び N から選択され；

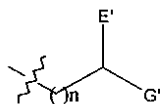
Y' は、O、NH、S、直接結合及び NR_f (R_f は置換又は非置換のアルキルである) から選択され、；又は

X' 及び Y' は、隣接する炭素原子と一緒にあって複素環を形成し；又は

式 (II) の $L'NSO_2M$ 基は、5 員のスルファミド環を形成し；

B' は、水素又は

【化 9】

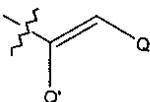


であり；

n は 0 ～ 4 の整数であり；

E' 及び G' は独立に、H、置換若しくは非置換のアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、シクロアルキル又はシクロアルケニルであり、各場合において、アルキル又はアルケニル鎖の 1 個又は 2 個の CH₂ 基は、酸素、硫黄、S 10
O 及び SO₂ からなる群から選択される 1 ～ 2 個の基で置換されていてもよく、又は、

【化 10】



であり；

Q' は、H、又は、置換若しくは非置換のアルキル又はアルケニルであり；

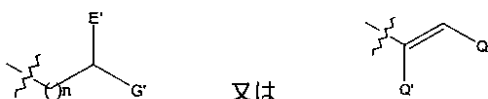
Q は、置換若しくは非置換のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテ 20
ロアリールであり；

R_a 及び R_b は独立に、水素、置換若しくは非置換のアルキル又はシクロアルキルであり；

Z は、O、NH、CH₂ 又は NR_e (R_e は置換又は非置換のアルキルである) であり、

R_c 及び R_d は独立に、水素、

【化 11】



又は

であり；

E'、G'、Q'、Q 及び n は前記と同意義である；

の化合物、又は、その医薬的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物若しくは医薬的に 30
活性な代謝物。

【請求項 6】

請求項 5 記載の化合物、医薬的に許容される塩又は溶媒和物。

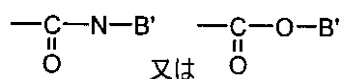
【請求項 7】

J' 及び K' は、複素環を形成し；

M は、NR' R₁ であり；

L' は、

【化 12】



又は

である；

請求項 5 記載の化合物、医薬的に許容される塩又は溶媒和物。

【請求項 8】

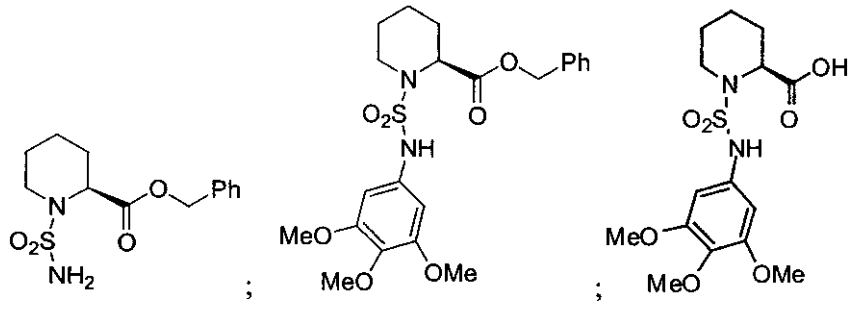
10

20

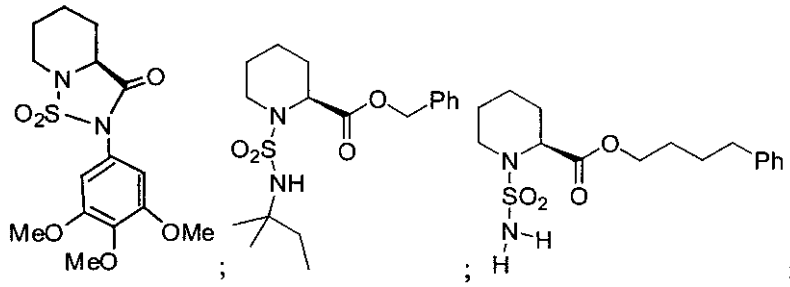
30

40

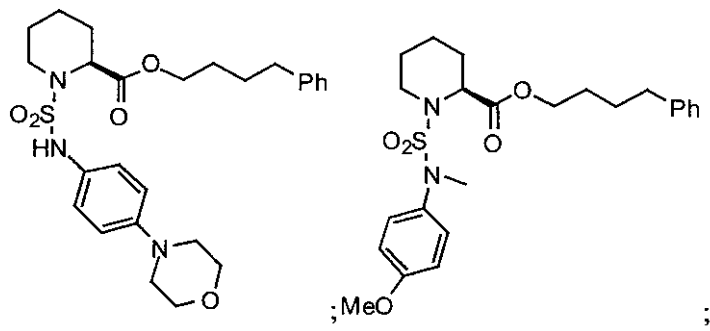
【化 1 3】



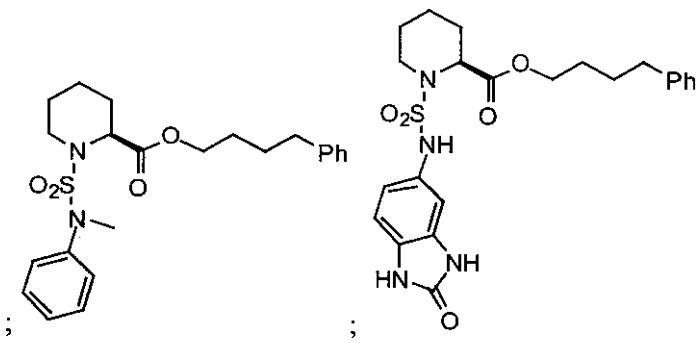
10



20

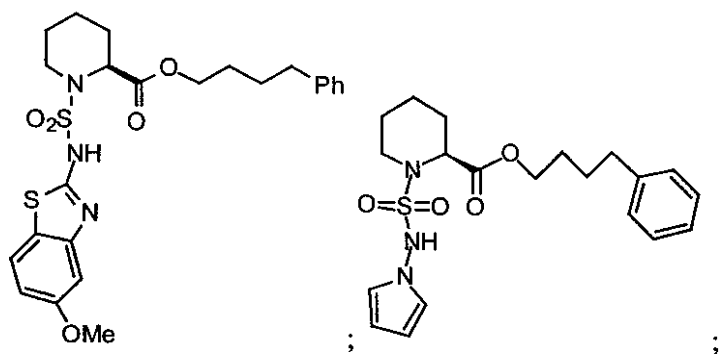


30

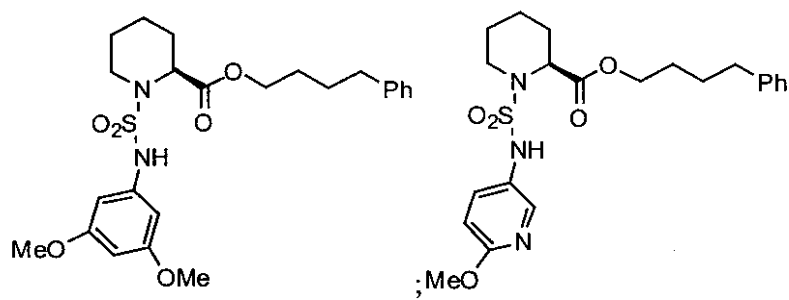


40

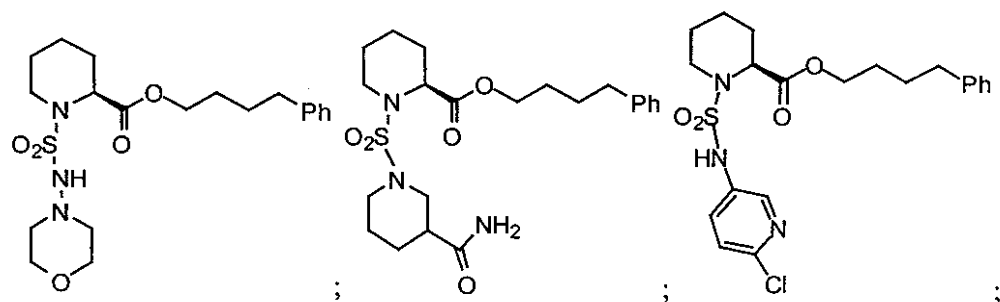
【化 1 4】



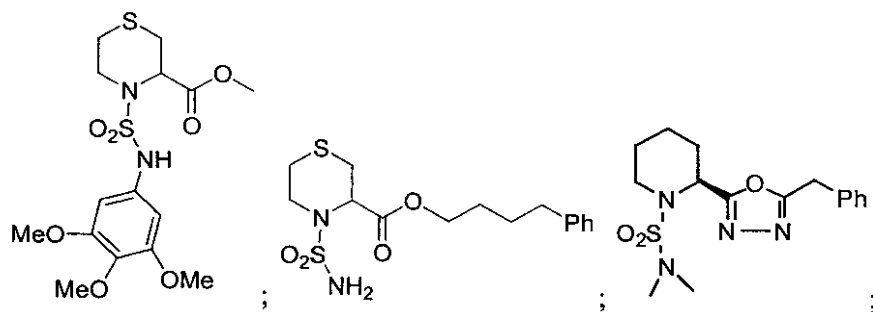
10



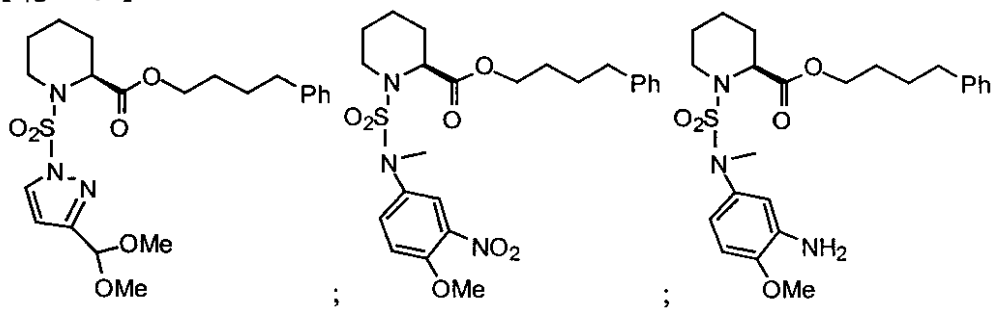
20



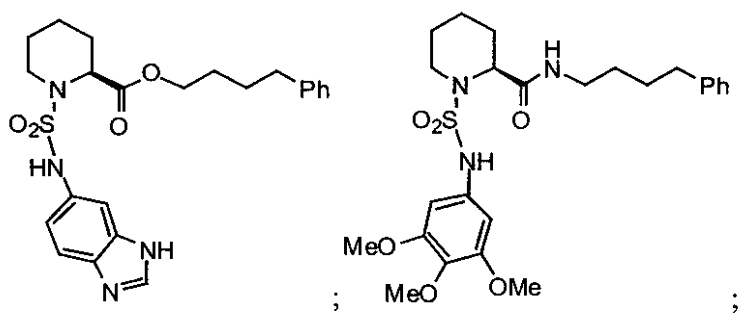
30



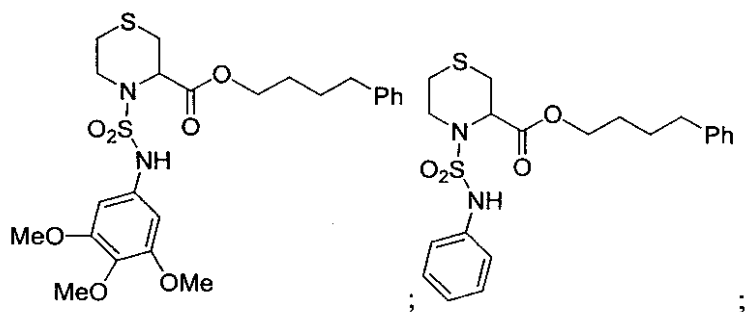
【化 15】



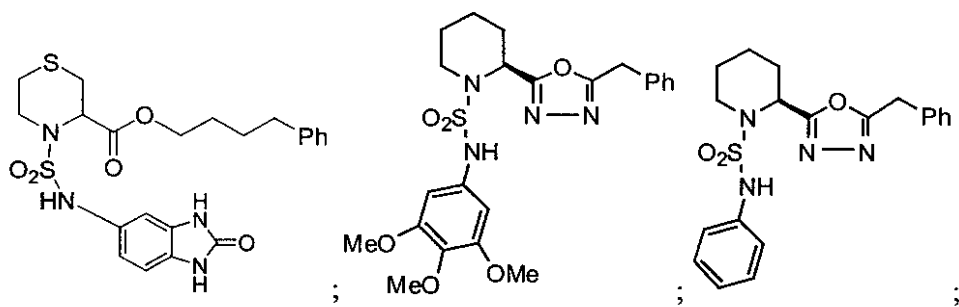
10



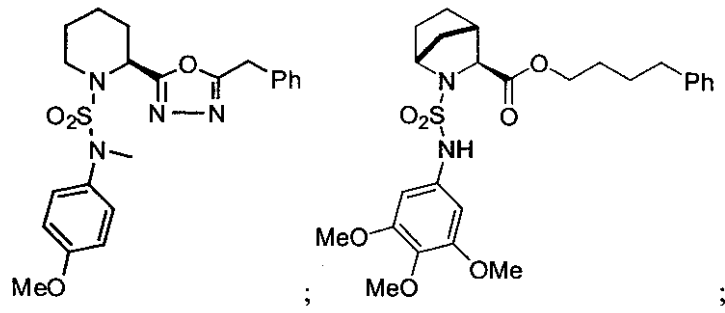
20



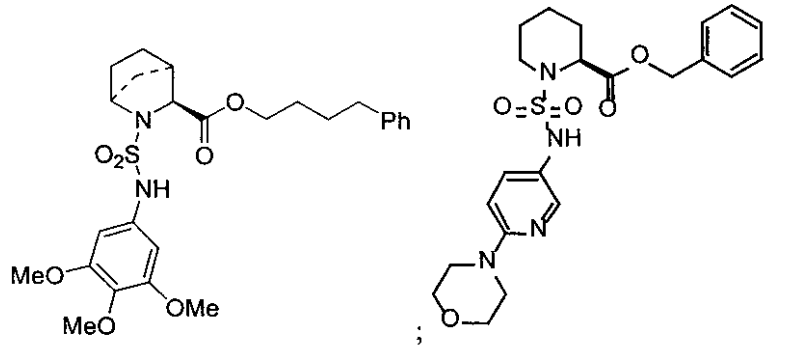
30



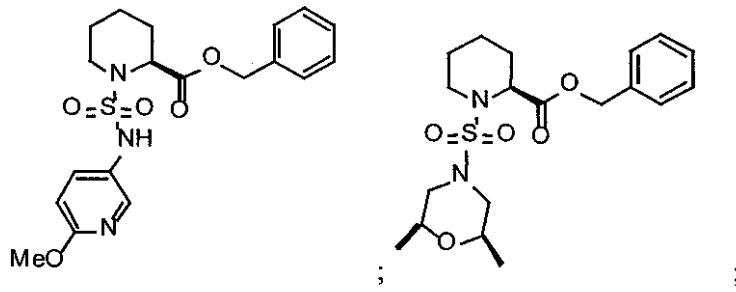
【化 1 6】



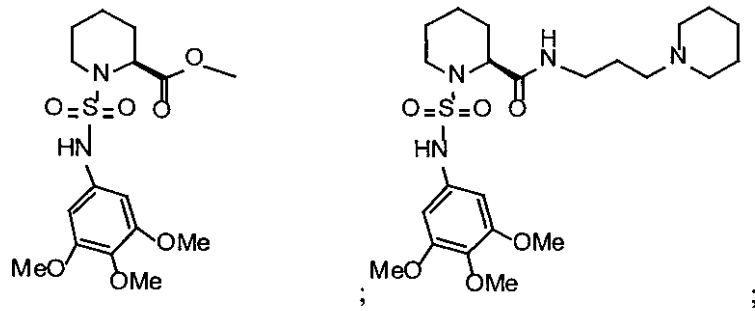
10



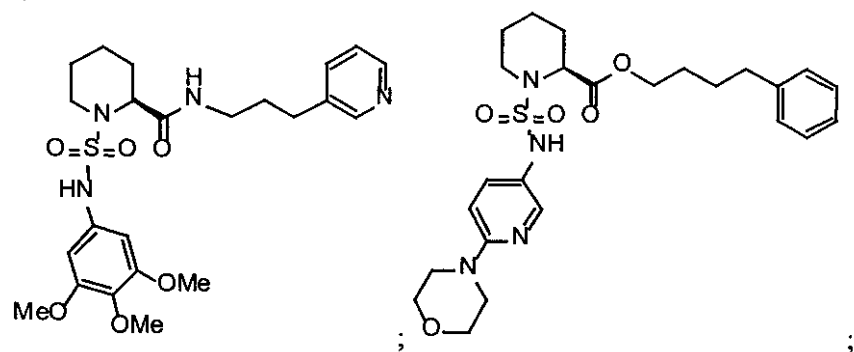
20



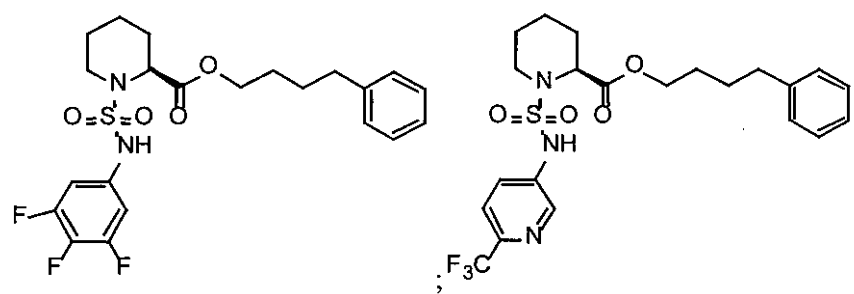
30



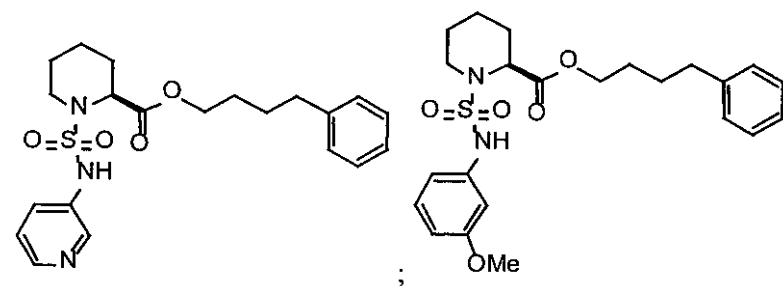
【化 17】



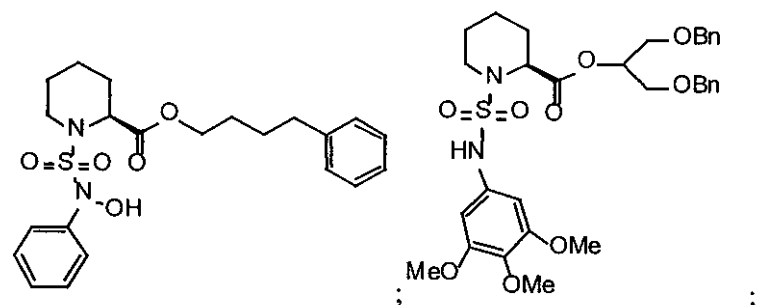
10



20

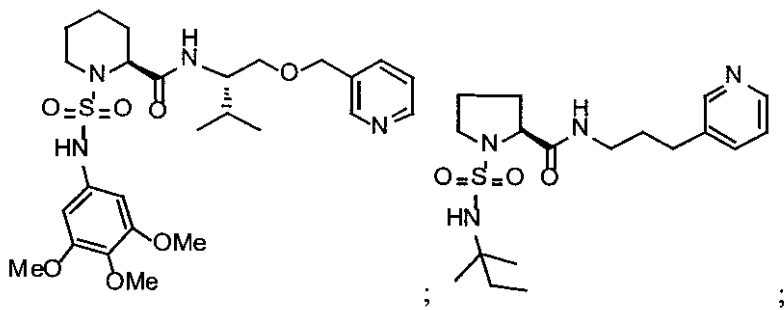
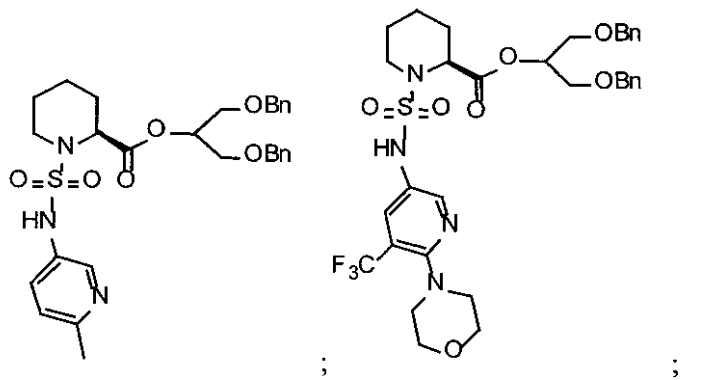
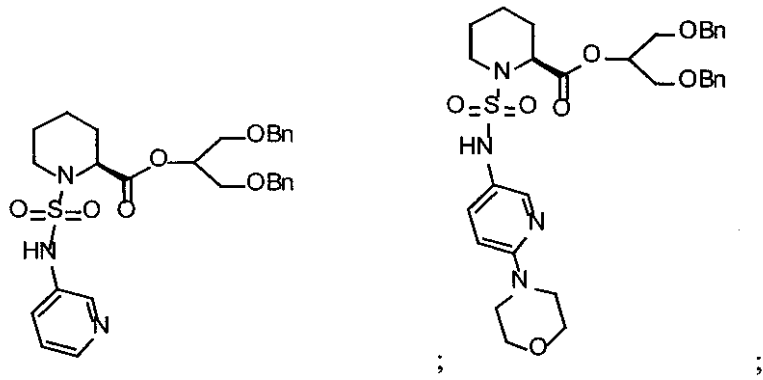
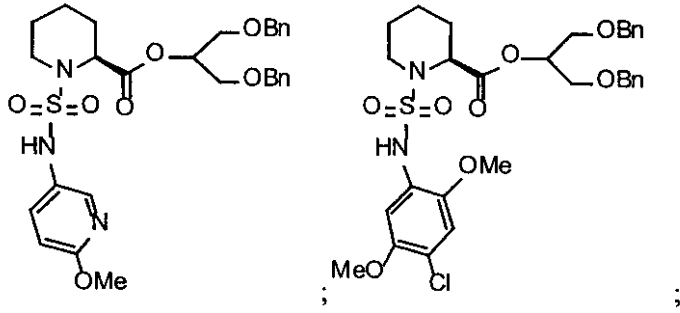


30

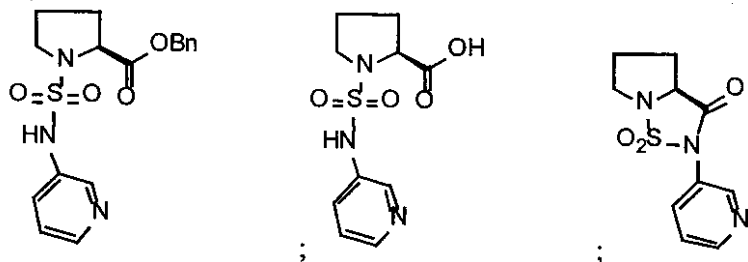


40

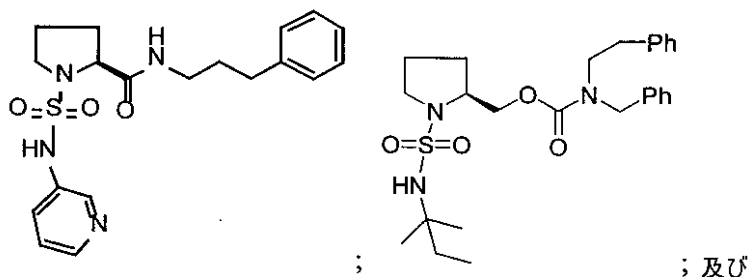
【化 1 8】



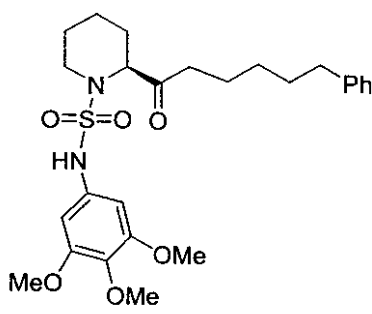
【化 19】



10



20



からなる群から選択される請求項 5 記載の化合物、又は、その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 9】

30

治療に有効な量の請求項 1 に記載の化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグ又は代謝物及び医薬的に許容される担体を含む患者の神経学的疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 10】

神経組織栄養性因子を含む請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

治療に有効な量の請求項 1 記載の化合物、その医薬的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ又は医薬的に活性な代謝物を患者に投与することを含んでなる、患者の神経学的疾患を治療する方法。

【請求項 12】

前記疾患が、脱毛、記憶障害又は視覚疾患である請求項 11 記載の方法。

40

【請求項 13】

前記神経学的疾患が、神経痛、筋ジストロフィー、ベル麻痺、重症筋無力症、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、ALS、卒中及び卒中に関連する虚血、ニューラルパラパシー、他の神経変性疾患、運動ニューロン疾患及び脊髄傷害を含む神経傷害からなる群から選択される請求項 11 記載の方法。

【請求項 14】

治療に有効な量の請求項 5 記載の化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグ又は代謝物及び医薬的に許容される担体を含む、患者の神経学的疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 15】

神経組織栄養性因子を含む請求項 14 記載の医薬組成物。

50

【請求項 16】

治療に有効な量の請求項 5 記載の化合物、その医薬的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ又は医薬的に活性な代謝物を患者に投与することを含んでなる、患者の神経学的疾患を治療する方法。

【請求項 17】

前記疾患が、脱毛、記憶障害又は視覚疾患である請求項 16 記載の方法。

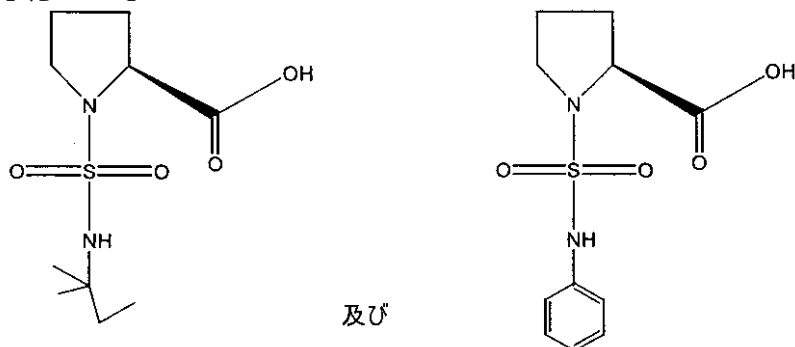
【請求項 18】

前記神経学的疾患が、神経痛、筋ジストロフィー、ベル麻痺、重症筋無力症、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、ALS、卒中及び卒中に関連する虚血、ニューラルパラパシー、他の神経変性疾患、運動ニューロン疾患及び脊髄傷害を含む神経傷害からなる群から選択される請求項 16 記載の方法。

10

【請求項 19】

【化 20】



20

からなる群から選択される化合物、又は、その医薬的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ若しくは医薬的に活性な代謝物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

技術分野

本発明は、神経再生につながる神経細胞における神経突起の生長を刺激する方法、医薬化合物及び組成物に関する。例えば、該組成物は、FKBP12 及び FKBP52 のような FK-506 結合タンパク質 (FKBP) に関係するペプチジル - プロリルイソメラーゼ (ロータマーゼ) 酵素活性を阻害する化合物を含有する。該方法は、ロータマーゼ阻害化合物を含有する組成物を使用して、神経細胞を処理することを含んでなる。本発明の方法は、疾患又は物理的外傷によって生じたニューロン損傷の修復を促進するのに使用することができる。

30

【0002】

背景技術

免疫フィリンは、シクロスポリン A、FK-506 及びラパマイシンのような重要な免疫抑制薬の受容体として役立つ可溶性タンパク質のファミリーである。特に関心のある免疫フィリンは、FK-506 結合タンパク質 (FKBP) である。神経系における免疫フィリンの役割については、Solomon ら、「Immunophilins and Nervous System」、Nature Med., 1(1), 32-37 (1995) を参照。

40

【0003】

12-kilodalton FK-506 結合タンパク質、FKBP12 は、FK-506 に高親和力で結合する。そのような結合は、マイクロ熱量計及び放射能標識 FK-506、例えば、 $[^3\text{H}]$ ジヒドロ-FK-506 (Siekierka ら、Nature, 341, 755-57 (1989); 及び Steiner らの USP 5696135 号参照) 及び 32-[1- ^{14}C]-ベンゾイル-FK-506 (Harding ら、Nature, 341, 758-60 (1989) 参照) を使用して直接的に測定さ

50

れる。FKBPに対する他の化合物の結合親和力は、マイクロ熱量計によるか、又は、Siekierkaら又はHardingらによって記載されている三重水素化若しくは¹⁴C-標識FK-506を使用する競合結合アッセイから直接的に測定することができる。

【0004】

FK-506結合タンパク質FKBP12は、種々の重要な細胞機能に關与している。FKBP12はペプチジル-プロリル結合のシス-トランス異性化を触媒する。このペプチジル-プロリルイソメラーゼ酵素活性は、ロータマーゼ活性とも称される。そのような活性は、当分野で既知の方法によって容易に検定される(Fischerら、Biochim. Biophys. Acta 791, 87(1984); Fischerら、Biomed. Biochim. Acta 43, 1101(1984);及びFischerら、Nature 337, 476-478(1989)参照)。ArmisteadらのUSP5192773号及びUSP5330993号は、多くの化合物についてのロータマーゼ阻害活性に關するFKBP結合親和性を開示している。

10

【0005】

FK-506、及び、FKBPと競合してFKPBに結合する化合物は、神経細胞における神経突起(軸索)の生長を刺激する(SteinerらのUSP5696135号参照)。Lyonsら(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 3191-95(1994))は、FK-506が、ラットの褐色細胞種細胞系における神経突起生長を刺激する神経生長因子(NGF)の有効性を増加又は強化させる作用をすることを記載している。そのような神経突起生長の刺激のメカニズムは、神経生長因子の作用を10~100倍に強化すると考えられる。

20

【0006】

FK-506によって、及び、FKBPへ結合するFK-506を競合的に阻害する化合物によって、FKBPのペプチジル-プロリルイソメラーゼ(ロータマーゼ)酵素活性を阻害する能力は、実験的に、神経突起生長の刺激活性に關する。ロータマーゼ阻害と神経組織栄養(neurotrophic)作用との緊密な關關係の故に、ロータマーゼは、タンパク質基質を神経生長を促進する形態に変換させるのではないかと考えられている(USP5696135号参照)。例えば、FKBP12は、細胞間カルシウムイオンチャンネル(リアノジン受容体(RyR)及びイノシトール1,4,5-トリホスフェート受容体(IP₃R)(Jayaramanら、J. Biol. Chem., 267, 9474-9477(1992);Cameronら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 1784-1788(1995))との結合錯体を形成し、カルシウム放出を安定化するのを助ける。RyR及びIP₃Rの両方について、FK-506及びラパマイシンは、これらの受容体からFKBP12を分離しうることが示されている。両方の場合に、FKBP12の「剥離」は、カルシウムチャンネルの増加した漏れ、及び、細胞内カルシウムの低濃度につながる。カルシウム流動は、神経突起生長の刺激に關係していることが示唆されている。

30

【0007】

さらに、FK-506-FKBP結合錯体は、カルシニューリン、細胞質ホスファターゼに結合し、阻害する。カルシニューリンのホスファターゼ活性は、活性T細胞の核因子(NF-AT)の脱燐酸化、次に、核への転位に必要である(Flanaganら、Nature, 352, 803-807(1991)参照)。NF-ATは、インターロイキン-2遺伝子活性化を開始し、次に、T細胞増殖を媒介する転写因子であり、これらの段階は免疫応答の活性化に重要である。カルシニューリン阻害活性は、FK-506及び關連する化合物の免疫抑制活性に關する。

40

【0008】

しかし、カルシニューリンの阻害は、神経突起生長の刺激に關しない。従って、ロータマーゼの有効な阻害剤であるが、カルシニューリンの強力な阻害剤でない化合物が必要とされ、何故なら、それらは神経組織栄養性であるが非免疫抑制性でなければならないから

50

である。

【0009】

そのような神経組織栄養剤は、外傷又は糖尿病のような疾患によって生じた末梢神経損傷、卒中に関連する脳損傷を包含するニューロン修復を促進しうる種々の病理学的状態において、及び、パーキンソン病、アルツハイマー病及び筋萎縮性側索硬化症（ALS）を包含する神経変性に関する神経学的疾患の治療のために、神経突起生長を増加し、従ってニューロンの生長及び再生を促進するのに使用しうるのが好ましい。

【0010】

そのような神経組織栄養剤は、記憶障害の治療、脱毛の治療、聴覚喪失の治療、及び、視覚障害の治療にも有効でなければならない。WO 00/16603 及び WO 00/32588 参照。さらに、そのような使用は、免疫抑制の関連作用を有さないのが好ましく、何故なら、免疫抑制剤の長期間の使用は、腎臓毒性、神経学的欠損及び高血圧のような副作用を伴うからである。

【0011】

ロータマーゼ酵素活性の種々の阻害剤、FKBP 結合化合物、又は、免疫調節化合物は既知である。例えば、USP 5192773 号、USP 5330993 号、USP 5516797 号、USP 5612350 号、USP 5614547 号、USP 5622970 号、USP 5654332 号、USP 5665774 号、USP 5696135 号、USP 5721256 号、USP 5798355 号、USP 5786378 号、USP 5846979 号、USP 5801187 号、USP 5801197 号及び USP 6080753 号参照。EP 947506 及び国際特許出願公開 WO 96/41609、WO 96/40633、WO 96/40140、WO 98/29116、WO 98/29117、WO 97/14439、WO 98/37882、WO 99/45006、WO 00/27811、WO 00/09102、WO 00/05232、WO 00/46181 及び WO 99/6251 も参照。

【0012】

神経突起生長の刺激によって治療しうる種々の疾患、及び FKBP 型免疫フィリンに親和性を有する比較的数少ない神経組織栄養剤に鑑みて、付加的神経組織栄養剤が現在も必要とされている。特に、酵素活性、特に FKBP 型免疫フィリン、特に免疫フィリン FKBP-12 のシス-トランスプロピルイソメラーゼ（ロータマーゼ）活性の有効な阻害剤である神経組織栄養剤が必要とされている。そのような化合物は、医薬製剤に使用するのに好適な物理的及び化学的特性（例えば、生体利用性、半減期及び活性部位への効果的輸送）を有するのが好ましい。所望の特性に鑑みて、小さい有機分子がタンパク質より好ましい。さらに、そのような化合物は、タンパク質ホスファターゼカルシニューリンを有意に阻害せず、従って、有意な免疫抑制活性を有さない。

【0013】

国際特許出願公開 WO 00/46181 及び WO 00/46222 によれば、FKBP への結合はニューロン活性に必要でない。

【0014】

発明の開示

従って、本発明の目的は、好ましくは FKBP 型免疫フィリンへの親和性を介して、小分子神経組織栄養性化合物を提供することである。一旦これらのタンパク質に結合すると、神経組織栄養性化合物は、免疫フィリンタンパク質に関連する酵素活性、特にロータマーゼ酵素活性の有効な阻害剤となる。さらなる目的は、それらの神経組織栄養活性の他に、有意な免疫抑制活性を示さない本発明の阻害剤化合物を提供することである。本発明のさらなる目的は、そのような化合物及びその有用な中間体を合成する有効な方法を提供することである。本発明の他の目的は、神経痛、筋ジストロフィー、ベル麻痺、重症筋無力症、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、ALS、卒中及び卒中に関連する虚血、ニューラルパラパシー（neural parapy）、他の神経変性疾患、運動ニューロン疾患及び脊髄傷害を含む神経傷害を包含する（それらに限定されない

）状態の結果として、若しくは、それらに関連する神経学的外傷又は疾患の患者を治療する方法を提供することである。本発明の他の目的は、脱毛、視覚障害、記憶障害及び聴覚喪失の患者を治療する方法を提供することである。

【 0 0 1 5 】

そのような目的は、ニューロンの増殖及び再生を刺激するのに使用しうる本発明の神経組織栄養性化合物によって達成される。ニューロンの増殖及び再生の治療的刺激を必要とする患者へのこれらの化合物の投与は、外傷又は糖尿病のような疾患によって生じた末梢神経損傷、卒中に関連する脳損傷を包含するニューロン修復を促進しうる種々の病理学的状態において、及び、パーキンソン病、アルツハイマー病及び筋萎縮性側索硬化症（ALS）を包含する神経変性に関係する神経学的疾患の治療に関して、有効な治療法を提供する。

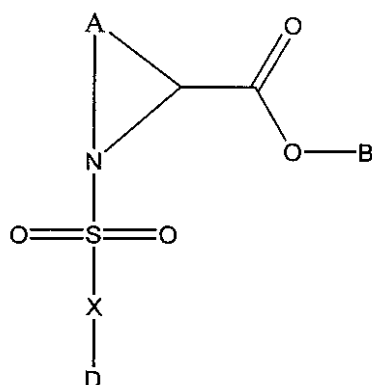
10

【 0 0 1 6 】

具体的に記載し、広義に説明したこれら及び他の目的を達成するために、第一の側面において、本発明は式（I）：

【 0 0 1 7 】

【 化 2 1 】



(I)

20

【 0 0 1 8 】

の化合物、又は、その医薬的に許容される塩、溶媒和物、医薬的に許容されるプロドラッグ若しくは医薬的に活性な代謝物に関連し、式中、

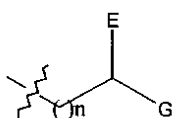
30

Aは、1個又はそれ以上の好適な置換基で任意に置換された $C_3 \sim C_5$ アルキレンであり、アルキレン基の CH_2 基のいずれか1つはO、S、SO又は SO_2 で任意に置換されていてもよく；

Bは、

【 0 0 1 9 】

【 化 2 2 】



40

【 0 0 2 0 】

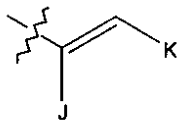
であり、

E及びGは独立に、Ar、H、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニル、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニル、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルケニルで置換された $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニル、又は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニルで置換されたArであり、各場合において、アルキル又はアルケニル鎖の1個又は2個の CH_2 基は、酸素、硫黄、SO、 SO_2 及び

【 0 0 2 1 】

50

【化 2 3】



【 0 0 2 2】

からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよく；

J は、H、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル、又は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニルであり；

10

K は、Ar、又は、3 位及び 4 位において、H、OH、 $-O-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-O-(CH_2)_m$ -（式中、m は 1 ~ 4 である）アルケニル及びカルボニルからなる群から独立に選択される置換基で置換された 5 ~ 7 員のシクロアルキルである；

Ar は、非置換及び置換のフェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、及び、各環が O、N 及び S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を任意に含有する 5 個又は 6 個の環原子を有する単環式及び二環式の複素環系からなる群から選択され、置換されている場合は、置換基は、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖又は分枝鎖アルキル、 $C_2 \sim C_6$ 直鎖又は分枝鎖アルケニル、 $O-(C_1 \sim C_4$ 直鎖又は分枝鎖アルキル)、 $O-(C_2 \sim C_4$ 直鎖又は分枝鎖アルケニル)、O - ベンジル、O - フェニル、1, 2 - メチレンジオキシ、アミノ、カルボキシル及びフェニルからなる群から独立に選択される 1 個 ~ 3 個の置換基であり；

20

n は、0 ~ 4 の整数であり；

D は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニル、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又は $C_1 \sim C_4$ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニルで置換された $C_5 \sim C_7$ シクロアルケニル、 $[(C_2 \sim C_4) - \text{アルキル}]$ 若しくは $(C_2 \sim C_4) - \text{アルケニル}] - \text{Ar}$ 、又は、Ar であり；

X は、 NR^{10} (R^{10} は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_1 \sim C_4$ アルケニルである) 又は O である。

【 0 0 2 3】

30

第二の側面において、本発明は、治療に有効な量の式 (I) の化合物又はその医薬的に許容される塩及び医薬的に許容される担体を含有する医薬組成物に関する。

【 0 0 2 4】

第三の側面において、本発明は、治療に有効な量の式 (I) の化合物又はその医薬的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物若しくはその医薬的に活性な代謝物を動物に投与することからなる動物における神経学的疾患を治療する方法に関する。

【 0 0 2 5】

第四の側面において、本発明は、式 (I) の化合物の製造方法に関する。

【 0 0 2 6】

第五の側面において、本発明は、治療に有効な量の式 (I) の化合物又はその医薬的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物若しくはその医薬的に活性な代謝物を動物に投与することからなる動物における脱毛、記憶障害又は視覚傷害を治療する方法に関する。

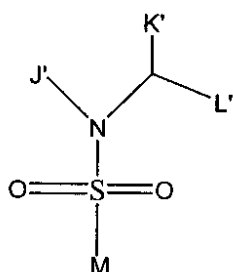
40

【 0 0 2 7】

第六の側面において、本発明は、式 (II)：

【 0 0 2 8】

【化 2 4】



【 0 0 2 9 】

の化合物又はその医薬的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物若しくはその医薬的に 10
 活性な代謝物に関し、式中、

J' は、水素、又は、置換若しくは非置換のアルキルであり；

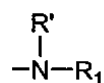
K' は、置換又は非置換のアルキルであり；又は

J' 及び K' は、隣接する窒素原子と一緒にあって、別のヘテロ原子を有する場合もある
 複素環を形成し；

M は、-OR₁、

【 0 0 3 0 】

【 化 2 5 】

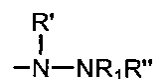


20

及び

【 0 0 3 1 】

【 化 2 6 】



【 0 0 3 2 】

からなる群から選択され；

R₁ は、水素、置換若しくは非置換のアルキル、アルケニル、アリール、シクロアルキル 30
 、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はシクロアルケニル、又は、C(R^{1 1})(
 R^{1 2})(R^{1 3})であり、R^{1 1}及びR^{1 2}はそれぞれ独立に置換又は非置換のアルキ
 ルであるか、又は、R^{1 1}及びR^{1 2}はそれらが結合している原子と一緒にあってシクロ
 アルキルを形成し、R^{1 3}は、H、OH、置換若しくは非置換のアルキル、アリール、ヘ
 テロアリール、ヘテロシクロアルキル、又は、(CH₂)_n-O-W¹(式中、nは0、
 1、2又は3であり、W¹はR²又はC(O)R²であり、R²は置換又は非置換のアル
 キルである)であり；

R' は、水素、置換及び非置換のアルキル、ヒドロキシル及びアミノからなる群から選択
 され；又は

R₁ 及び R' は、隣接する窒素原子と一緒にあって、置換又は非置換の複素環を形成し； 40

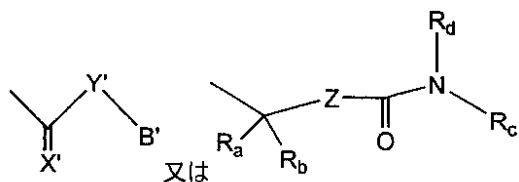
R'' は、水素又は置換若しくは非置換のアルキルであり；又は

R₁ 及び R'' は、隣接する窒素原子と一緒にあって、置換又は非置換の複素環を形成し
 ；

L' は、

【 0 0 3 3 】

【 化 2 7 】



【 0 0 3 4 】

であり；

X' は、O、S 及び N から選択され；

Y' は、O、NH、S、直接結合及び N R_f (R_f は置換又は非置換のアルキルである) から選択され、；又は 10

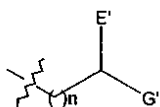
X' 及び Y' は、隣接する炭素原子と一緒になって複素環を形成し；又は

式 (I I) の L' N S O₂ M 基は、5 員のスルファミド環を形成し；

B' は、水素又は

【 0 0 3 5 】

【 化 2 8 】



20

【 0 0 3 6 】

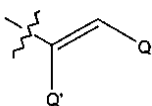
であり；

n は 0 ~ 4 の整数であり；

E' 及び G' は独立に、H、置換若しくは非置換のアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、シクロアルキル又はシクロアルケニルであり、各場合において、アルキル又はアルケニル鎖の 1 個又は 2 個の C H₂ 基は、酸素、硫黄、S O 及び S O₂ からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよく、又は、

【 0 0 3 7 】

【 化 2 9 】



30

【 0 0 3 8 】

であり；

Q' は、H、又は、置換若しくは非置換のアルキル又はアルケニルであり；

Q は、置換若しくは非置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり；

R_a 及び R_b は独立に、水素、置換若しくは非置換のアルキル又はシクロアルキルであり 40

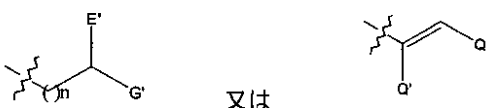
；

Z は、O、NH、C H₂ 又は N R_e (R_e は置換又は非置換のアルキルである) であり；

R_c 及び R_d は独立に、水素、

【 0 0 3 9 】

【 化 3 0 】



又は

50

【 0 0 4 0 】

であり；

E'、G'、Q'、Q及びnは前記と同意義である。

【 0 0 4 1 】

第七の側面において、本発明は、治療に有効な量の式(II)の化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ若しくは医薬的に活性な代謝物及び医薬的に許容される担体を含有する医薬組成物に関する。

【 0 0 4 2 】

第八の側面において、本発明は、治療に有効な量の式(II)の化合物又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ、若しくは、医薬的に活性な代謝物を動物に投与することを含んでなる動物における神経学的疾患を治療する方法に関する。 10

【 0 0 4 3 】

第九の側面において、本発明は、式(II)の化合物の製造方法に関する。

【 0 0 4 4 】

第十の側面において、本発明は、治療に有効な量の式(II)の化合物又はその医薬的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物若しくはその医薬的に活性な代謝物を動物に投与することを含んでなる動物における脱毛、記憶障害又は視覚傷害を治療する方法に関する。

【 0 0 4 5 】

第十一の側面において、本発明は、ハロゲン化スルファモイル及びアミンをルチジン(好ましくは3,5-ルチジン)の存在下に反応させ化合物を製造することを含んでなる式(II)の化合物の製造方法に関する。 20

本発明の他の特徴、目的及び利点は、下記の本発明の詳細な説明から明らかである。

【 0 0 4 6 】

本発明の詳細な説明及び好ましい実施態様

本応用で用いられているように、他に明記されていなければ下記の定義があてはまる。

当分野で使用される慣習に従って、

【 0 0 4 7 】

【 化 3 1 】



30

【 0 0 4 8 】

は本明細書の構造式において、核又は主鎖構造への基又は置換基の結合の点である結合を示す。

【 0 0 4 9 】

化学構造にキラル炭素を含む場合、特定の配向が示されていなければ、両方の立体異性形態を包含するものとする。

【 0 0 5 0 】

「アルキル基」は、飽和及び/又は不飽和炭素原子及び水素原子の直鎖若しくは分枝鎖の一価の基、例えば、メチル基(Me)、エチル基(Et)、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基(Bu)、イソブチル基、t-ブチル基(t-Bu)、エテニル基、ペンテニル基、ブテニル基、プロベニル基、エチニル基、ブチニル基、プロピニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等を意味するものとし、それらは、非置換(即ち、炭素及び水素だけを含有する)であるか、又は、下記に定義する1個若しくはそれ以上の好適な置換基(例えば、F、Cl、Br又はIのような1個又はそれ以上のハロゲン。F及びClが好ましい)で置換されていてよい。「低級アルキル基」は、その鎖に1~4個の炭素原子を有するアルキル基を意味するものとする。 40

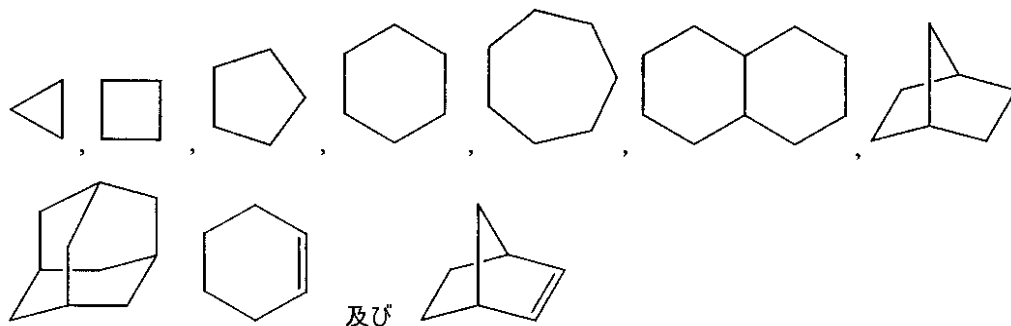
【 0 0 5 1 】

「シクロアルキル基」は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13又は1 50

4 個の炭素環原子を含有する非芳香族一価単環式、二環式又は三環式の基を意味するものとし、それぞれ飽和又は不飽和であることができ、非置換であるか又は下記に定義する 1 個若しくはそれ以上の好適な置換基で置換されていてもよく、それ自体で非置換であるか又は 1 個若しくはそれ以上の置換基で置換されていてもよい 1 個若しくはそれ以上のヘテロシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基に縮合していてもよい。シクロアルキル基の例は、下記の基である：

【 0 0 5 2 】

【化 3 2】

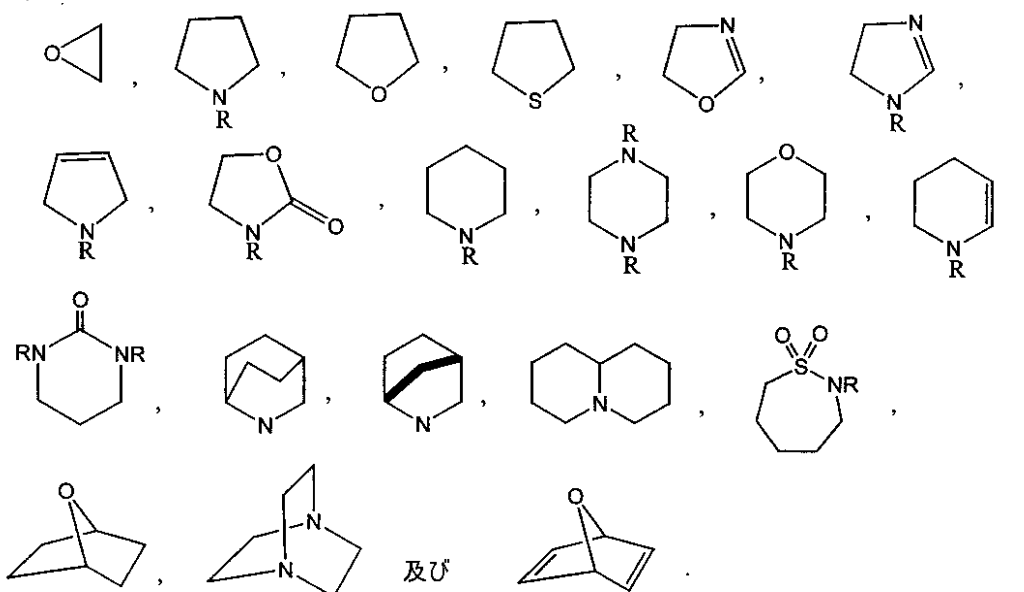


【 0 0 5 3 】

「ヘテロシクロアルキル基」は、窒素、酸素及び硫黄から選択される 1、2、3、4 又は 5 個のヘテロ原子を含有する 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 又は 18 個の環原子を含有する飽和若しくは不飽和の非芳香族一価単環式、二環式又は三環式の基を意味するものとし、該基は非置換であるか又は下記に定義する 1 個若しくはそれ以上の好適な置換基で置換され、それ自体で非置換であるか又は 1 個若しくはそれ以上の好適な置換基で置換されていてもよい 1 個若しくはそれ以上のシクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基に縮合していてもよい。ヘテロシクロアルキル基の例は、下記の基である：

【 0 0 5 4 】

【化 3 3】



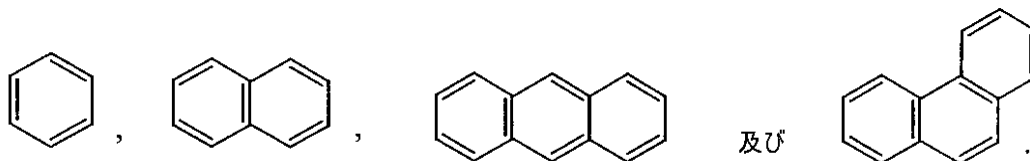
【 0 0 5 5 】

「アリール基」は、6、10、14又は18個の炭素環原子を有する芳香族一価単環式、二環式又は三環式の基を意味するものとし、非置換であるか又は下記に定義する1個若しくはそれ以上の好適な置換基で置換されていてもよく、それ自体で非置換であるか又は1個若しくはそれ以上の好適な置換基で置換されていてもよい1個若しくはそれ以上のシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基又はヘテロアリール基に縮合していてもよい。従

って、「アリール基」という用語は、ベンジル基 (B z l) を包含する。アリール基の例は、下記の基である：

【 0 0 5 6 】

【 化 3 4 】



10

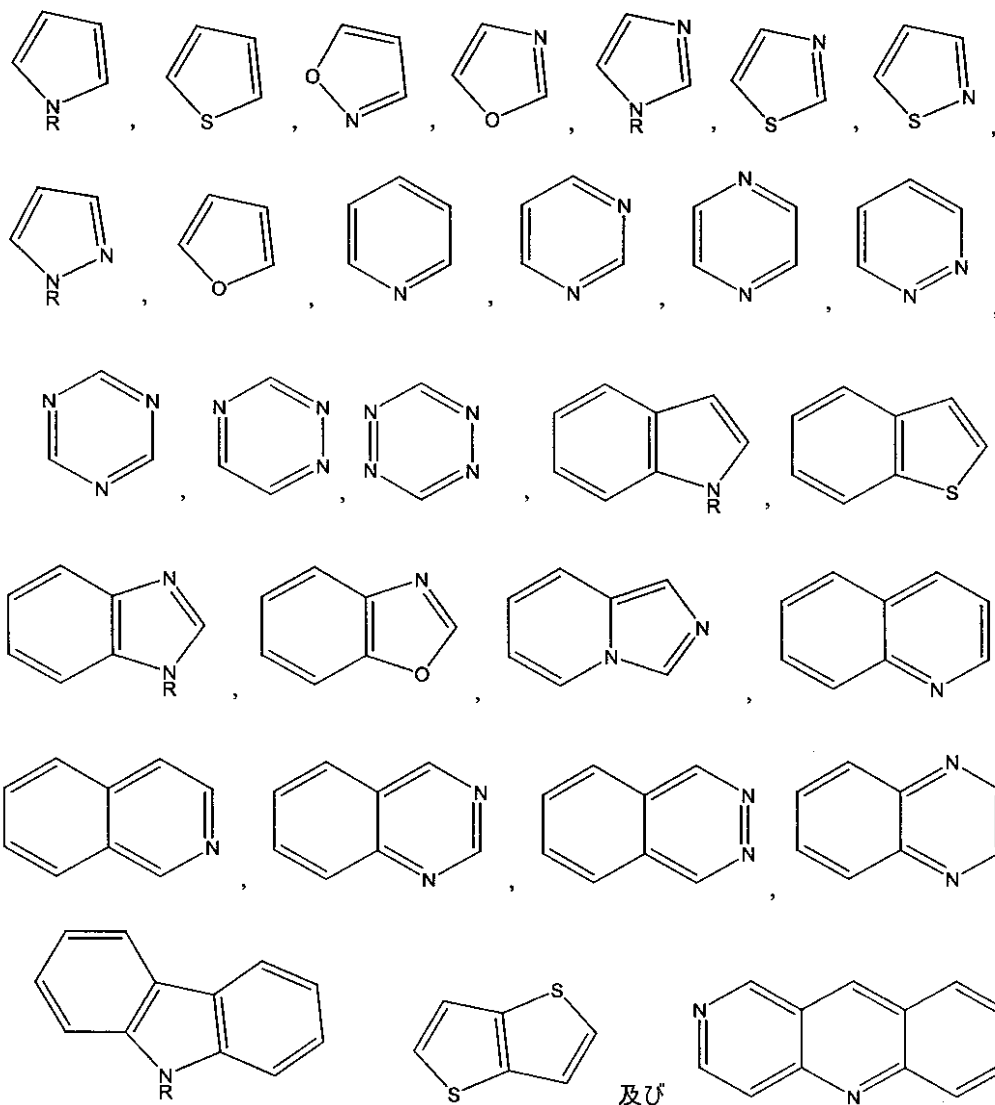
【 0 0 5 7 】

「ヘテロアリール基」は、窒素、酸素及び硫黄から選択される 1、2、3、4 又は 5 個のヘテロ原子を含有する 4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 又は 18 個の環原子を有する芳香族一価単環式、二環式又は三環式の基を意味するものとし、該基は非置換であるか又は下記に定義する 1 個若しくはそれ以上の好適な置換基で置換されているてもよく、それ自体で非置換であるか又は 1 個若しくはそれ以上の好適な置換基で置換されているてもよい 1 個若しくはそれ以上のシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基又はアリール基に縮合しているてもよい。ヘテロアリール基の例は、下記の基である：

【 0 0 5 8 】

【 化 3 5 】

20



10

20

30

【 0 0 5 9 】

「複素環」は、ヘテロアリール基又はヘテロシクロアルキル基を意味するものとする（それぞれ、前記のように任意に置換されていてもよい）。

「アシル基」は、 $-C(O)-R$ 基を意味するものとし、 R は下記に定義される置換基である。

「チオアシル基」は、 $-C(S)-R$ 基を意味するものとし、 R は下記に定義される置換基である。

【 0 0 6 0 】

「スルホニル基」は、 $-SO_2R$ 基を意味するものとし、 R は下記に定義される置換基である。

40

「ヒドロキシ基」は、 $-OH$ 基を意味するものとする。

【 0 0 6 1 】

「アミノ基」は、 $-NH_2$ 基を意味するものとする。

「アルキルアミノ基」は、 $-NHR_a$ 基を意味するものとし、 R_a はアルキル基である。

「ジアルキルアミノ基」は、 $-NR_aR_b$ 基を意味するものとし、 R_a 及び R_b はそれぞれ独立にアルキル基である。

【 0 0 6 2 】

「アルコキシ基」は、 $-OR_a$ 基を意味するものとし、 R_a はアルキル基である。アルコキシ基の例は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等である。

「アルコキシカルボニル基」は、 $-C(O)OR_a$ 基を意味するものとし、 R_a はアルキ

50

ル基である。

「アルキルスルホニル基」は、 $-SO_2R_a$ 基を意味するものとし、 R_a はアルキル基である。

「アルキルアミノカルボニル基」は、 $-C(O)NHR_a$ 基を意味するものとし、 R_a はアルキル基である。

「ジアルキルアミノカルボニル基」は、 $-C(O)N R_a R_b$ 基を意味するものとし、 R_a 及び R_b はそれぞれ独立にアルキル基である。

【0063】

「メルカプト基」は、 $-SH$ 基を意味するものとする。

「アルキルチオ基」は、 $-SR_a$ 基を意味するものとし、 R_a はアルキル基である。

10

「カルボキシ基」は、 $-C(O)OH$ 基を意味するものとする。

「カルバモイル基」は、 $-C(O)NH_2$ 基を意味するものとする。

【0064】

「アリールオキシ基」は、 $-OR_c$ 基を意味するものとし、 R_c はアリール基である。

「ヘテロアリールオキシ基」は、 $-OR_d$ 基を意味するものとし、 R_d はヘテロアリール基である。

「アリールチオ基」は、 $-SR_c$ 基を意味するものとし、 R_c はアリール基である。

「ヘテロアリールチオ基」は、 $-SR_d$ 基を意味するものとし、 R_d はヘテロアリール基である。

【0065】

20

「好適な有機基」は、例えば日常試験によって、発明の化合物の阻害活性に不利な影響を与えないことが当業者によって確認できるあらゆる有機基を意味するものとする。好適な有機基の例は、ヒドロキシ基、アルキル基、オキソ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アシル基、スルホニル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基等であるが、それらに限定されない。

【0066】

「置換基」又は「好適な置換基」は、例えば日常試験によって、当業者によって確認できるか又は選択できるあらゆる好適な置換基を意味するものとする。好適な置換基の例は、ヒドロキシ基、ハロゲン、オキソ基、アルキル基、アシル基、スルホニル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アルキルオキシ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、カルボキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基等である。

30

【0067】

「任意に置換された」という語句は、特定の基が非置換であるか又は1個若しくはそれ以上の好適な置換基で置換されていることを示すことが意図されており、但し、任意の置換基が明確に指定されている場合、その語句は、該基が非置換であるか又は特定の置換基で置換されていることを示す。先に定義したように、本明細書において他に指定されている場合（例えば、特定の基が非置換であることを示すことによって）を除いては、種々の基は非置換であるか又は置換されていてもよい（即ち、それらは任意に置換されている）。

40

【0068】

「プロドラッグ」は、生理学的条件において、又は、加溶媒分解によって若しくは代謝によって、医薬的に活性な特定の化合物に変換される化合物を意味するものとする。

【0069】

「医薬的に活性な代謝物」は、体内における特定の化合物の代謝によって生成される薬理的に活性な生成物を意味するものとする。

【0070】

式 I 又は II の化合物のプロドラッグ及び活性な代謝物は、当業者に既知の一般法を使用

50

して同定することができる。例えば、Bertoliniら、J. Med. Chem., 40, 2011-2016 (1997); Shanら、J. Pharm. Sci., 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res., 34, 220-230 (1995); Bodor, Advances in Drug Res., 13, 224-331 (1984); Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); 及び Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsenら発行、Harwood Academic Publishers, 1991) 参照。

10

【0071】

「溶媒和物」は、こうした化合物の生物学的有効性を維持する特定の化合物の医薬的に許容される溶媒和物形態を意味するものとする。溶媒和物の例は、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸又はエタノールアミンと組み合わせた本発明の化合物である。

こうした化合物の生物学的有効性を維持する

【0072】

「医薬的に許容される塩」は、特定の化合物の遊離酸及び塩基の生物学的有効性を維持し、生物学的か又はそれ以外で好ましい塩を意味するものとする。医薬的に許容される塩の例は、硫酸塩類、ピロ硫酸塩類、重硫酸塩類、亜硫酸塩類、重亜硫酸塩類、燐酸塩類、単水素リン酸塩類、二水素リン酸塩類、メタ燐酸塩単水素リン酸塩類、二水素リン酸塩類、ピロ燐酸塩類、塩化物類、臭化物類、沃化物類、酢酸塩類、プロピオン酸塩類、デカン酸塩類、カプリル酸塩類、アクリル酸塩類、蟻酸塩類、イソ酪酸塩類、カプロン酸塩類、ヘプタン酸塩類、プロピオール酸塩類、蔞酸塩類、マロン酸塩類、琥珀酸塩類、スベリン酸塩類、セバシン酸塩類、フマル酸塩類、マレイン酸塩類、ブチン-1類、4-ジオエート類、ヘキシン-1, 6-ジオエート、安息香酸塩類、クロロ安息香酸塩類、メチル安息香酸塩類、ジニトロ安息香酸塩類、ヒドロキシ安息香酸塩類、メトロキシ安息香酸塩類、フタル酸塩類、スルホン酸塩類、キシレンスルホン酸塩類、フェニル酢酸塩類、フェニルプロピオン酸塩類、フェニル酪酸塩類、クエン酸塩類、乳酸塩類、-ヒドロキシ酪酸塩類、グリコール酸塩類、酒石酸塩類、メタンスルホン酸塩類、プロパンスルホン酸塩類、ナフタレン-1-スルホン酸塩類、ナフタレン-2-スルホン酸塩類、及び、マンデル酸塩類が挙げられる。

20

30

【0073】

式I又はIIの神経組織栄養性化合物が塩基である場合、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、燐酸等、又は有機酸、例えば、酢酸、マレイン酸、琥珀酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、蔞酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸、例えばグルクロン酸又はガラクトン酸、-ヒドロキシ酸、例えばクエン酸又は酒石酸、アミノ酸、例えばアルパラギン酸又はグルタミン酸、芳香族酸、例えば安息香酸又は桂皮酸、スルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸又はエタンスルホン酸等での遊離塩基の処理を包含する当分野で既知の好適な方法によって所望の塩を製造することができる。

40

【0074】

式I又はIIの神経組織栄養性化合物が酸である場合、無機又は有機塩基、例えば、アミン(第一級、第二級又は第三級)、アルカリ金属又はアルカリ土類金属水酸化物等での遊離酸の処理を包含する当分野で既知の好適な方法によって所望の塩を製造することができる。好適な塩の例は、アミノ酸、例えばグリシン及びアルギニン、アンモニア、第一級、第二級及び第三級アミン、及び、環状アミン、例えばピペリジン、モルホリン及びピペラジンから誘導される有機塩、ならびに、ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムから誘導される無機塩である。

【0075】

50

固体である化合物、塩又は溶媒和物の場合、それらは種々の結晶形で存在しうることが当業者に理解され、それらは全て本発明及び特定の化学式の範囲である。

【 0 0 7 6 】

本発明の方法に使用される式 I 及び I I の神経組織栄養性化合物及び中間体は、単一の立体異性体、ラセミ化合物、及び / 又は、鏡像異性体及び / 又は偏左右異性体の混合物として存在しう。そのような単一立体異性体、ラセミ化合物及びそれらの混合物は全て、広い範囲の非立体特異性構造式に含まれるものとする。しかし、本発明の方法に使用される式 I 及び I I の化合物及び中間体化合物は、光学的に純粋な形態であるのが好ましい。

【 0 0 7 7 】

当業者に一般に理解されるように、光学的に純粋な化合物は、鏡像異性的に純粋な化合物である。本明細書に使用される「光学的に純粋」という語句は、少なくとも所望の薬理学的活性を有する化合物を得るのに十分な量の単一鏡像異性体を含有する化合物を意味するものとする。好ましくは、「光学的に純粋」という語句は、少なくとも 90 % の単一異性体 (80 % 鏡像異性体過剰 (e . e .)) 、より好ましくは少なくとも 95 % (90 % e . e .) 、さらに好ましくは少なくとも 97 . 5 % (95 % e . e .) 、最も好ましくは少なくとも 99 % (98 % e . e .) を含有する化合物を意味するものとする。本発明の神経組織栄養性化合物は光学的に純粋であるのが好ましい。

10

【 0 0 7 8 】

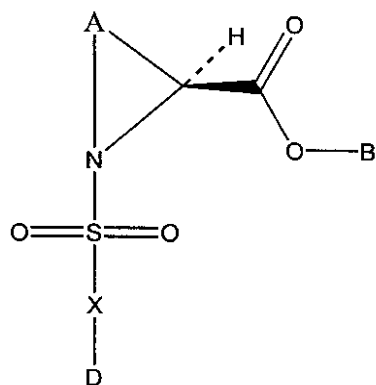
本発明の神経組織栄養性化合物は、前記に定義した式 (I) 及び (I I) によって示される。好ましくは、神経組織栄養性化合物は、F K B P、特に F K B P 1 2 のロータマーゼ (ペプチジル - プロリルイソメラーゼ) 酵素活性を阻害する。式 (I) 及び (I I) の化合物に加えて、本発明の神経組織栄養性化合物は、そのような化合物の医薬的に許容される誘導体、例えば、そのプロドラッグ、医薬的に許容される代謝物、及び、医薬的に許容される塩及び溶媒和物を包含する。

20

特に好ましいのは式 (I ') :

【 0 0 7 9 】

【 化 3 6 】



(I')

30

【 0 0 8 0 】

の化合物であり、式中、A、B、D、E 及び X は、式 (I) の化合物について先に定義した通りである。

40

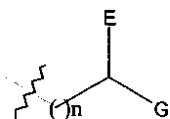
【 0 0 8 1 】

好ましくは、A は、アルキレン基の C H ₂ 基のいずれか 1 つが S によって任意に置換されている非分岐の C ₃ ~ C ₅ アルキレン基である。より好ましくは、A は非分岐非置換の C ₃ 又は C ₄ アルキレン基 (即ち、1, 3 - プロピレン又は 1, 4 - ブチレン) である。さらに好ましくは、A は C ₄ アルキレンである。

好ましくは、B は、

【 0 0 8 2 】

【 化 3 7 】



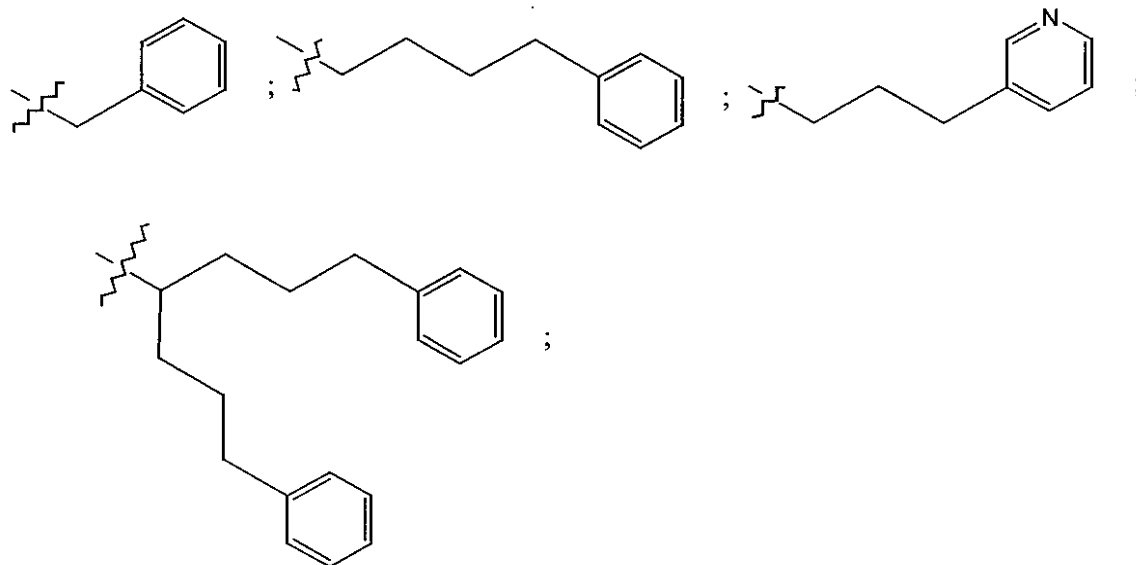
【 0 0 8 3 】

であり、式中、Eは、H、ベンジル、3 - ピリジル、2 - フェニルエチル及び3 - フェニルプロピルからなる群から選択され；Gは、フェニル、3 - ピリジル、3 - フェニルプロピル、3 - フェノキシフェニル及び4 - フェノキシフェニルからなる群から選択され；nは0 ~ 4である。より好ましくはBは、

【 0 0 8 4 】

【 化 3 8 】

10



20

【 0 0 8 5 】

及び水素からなる群から選択される。

好ましくは、Dは、フェニル、4 - メチルフェニル、4 - メトキシフェニル、2 - チエニル、2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル、4 - フルオロフェニル、3 - メトキシフェニル、2 - メトキシフェニル、3, 5 - ジメトキシフェニル、3, 4, 5 - トリメトキシフェニル、メチル、1 - ナフチル、8 - キノリル、1 - (5 - N, N - ジメチルアミノ) - ナフチル、4 - ヨードフェニル、2, 4, 6 - トリメチルフェニル、ベンジル、4 - ニトロフェニル、2 - ニトロフェニル、4 - クロロフェニル、1, 1 - ジメチルプロピル及びE - スチレニルからなる群から選択される。より好ましくは、Dは、フェニル、1, 1 - ジメチルプロピル及び3, 4, 5 - トリメトキシフェニルからなる群から選択される。好ましくは、XはNH又はOである。

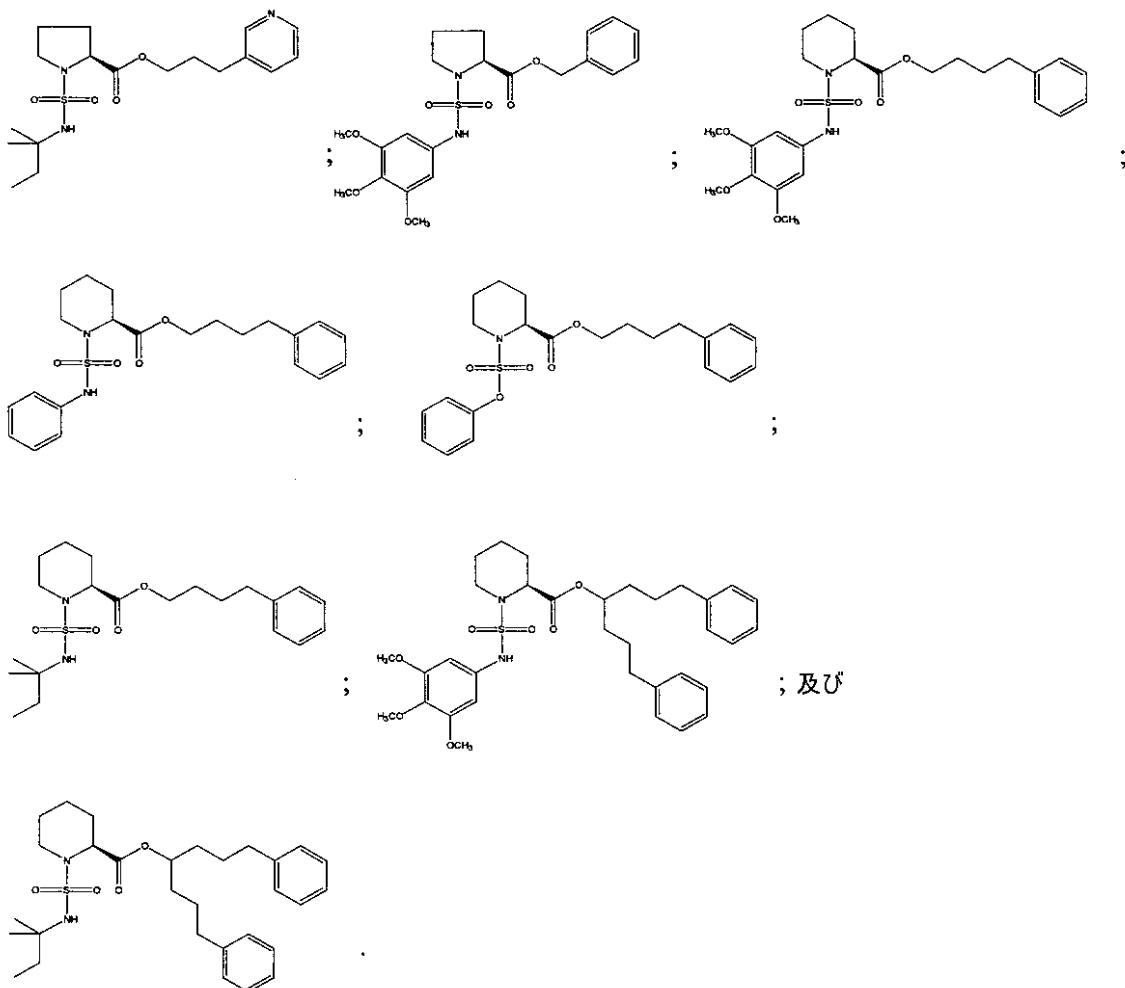
30

前記式 (I) で示される特に好ましい種類の化合物は、以下の化合物である：

【 0 0 8 6 】

【 化 3 9 】

40



10

20

【 0 0 8 7 】

式 (I I) の記号に関する特に好ましい基は、下記及び下記実施例に示す。

J' の好ましい例は、水素、及び、フェニル又はハロゲン化フェニルなどの置換又は非置換アリールで置換しうる (C₁ ~ C₅) アルキルである。

30

K' の好ましい例は、フェニル又はハロゲン化フェニルなどの置換又は非置換アリールで置換しうる (C₁ ~ C₅) アルキルである。

また、J' 及び K' は、隣接する窒素原子と一緒にあって 5 ~ 7 員の複素環を形成し、該環は、S 及び O のような別のヘテロ原子、及び、S O₂ 及び N R (R は、水素及び置換又は非置換のアルキル、アリール及びヘテロアリールから選択される) から選択される基を有することができ；また、J' 及び K' は隣接する窒素原子と一緒にあって、置換若しくは非置換のアルキル又はアリール、又は、1 個若しくはそれ以上のハロゲンで任意に置換されたアゾ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン又はアゾ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタンを形成する。

【 0 0 8 8 】

好ましい実施態様において、R₁ は、C₄ ~ C₆ シクロアルケニル、ヒドロキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、N O₂、C F₃、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₄ アルケニルオキシ、ベンジルオキシ、フェノキシ、アミノ、フェニル又は C₁ ~ C₄ アルキルオキシである。R^{1 1} 及び R^{1 2} はそれぞれ独立に C₁ ~ C₆ アルキルであることができる。R^{1 3} は C₁ ~ C₆ 又は (C H₂)_n O - W¹ であることができ、n は 0、1、2 又は 3 であり、W¹ は R² 又は C (O) R² であり、R² は例えば 1 個又は 2 個のメトキシ基で任意に置換された C₁ ~ C₃ アルキルである。

40

【 0 0 8 9 】

好ましい R' 基は (C₁ ~ C₅) アルキルである。又は、R₁ 及び R' は隣接する窒素原子と一緒にあって置換又は非置換の複素環を形成することができ、該複素環は飽和又は不

50

飽和又は芳香族であることができ、例えば $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシ又はハロゲンで置換することができる。

【0090】

R'' の好ましい例は、水素、又は、置換若しくは非置換の ($C_1 \sim C_5$) アルキルである。また、 R_1 及び R'' は、隣接する窒素と一緒にあって、置換又は非置換の複素環を形成し、該複素環は飽和又は不飽和又は芳香族であることができ、例えば ($C_1 \sim C_4$) アルキル、ヒドロキシ又はハロゲンで置換することができる。

【0091】

Y' の好ましい例は、直接結合又は NR_f であり、 R_f は、フェニル又はハロゲン化フェニルなどで置換されていてもよい ($C_1 \sim C_5$) アルキルである。

10

【0092】

E' 及び G' の好ましい例は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニル、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニル、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルケニルで置換された $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニル、又は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニルで置換された複素環である。

【0093】

Q' の好ましい例は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又は $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニルである。

Q の好ましい例は、3位及び4位において、 H 、 OH 、 $-O-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-O-(CH_2)_m$ -アルケニル及びカルボニル (m は 1 ~ 4 である) から独立に選択される置換基で置換された 5 ~ 7 員シクロアルキルである。

20

【0094】

式 (II) の化合物に関して、例えば E' 、 G' 及び Q について有効なアリール及びヘテロアリール基の好ましい例は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1つの環又は両方の環が O 、 N 及び S から独立に選択される合計 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有し、個々の環の大きさが 5 又は 6 である単環式及び二環式の複素環系などが挙げられる。アリール及びヘテロアリール基は、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖及び分枝鎖アルキル、 $C_2 \sim C_6$ 直鎖及び分枝鎖アルケニル、 $O-(C_1 \sim C_4$ 直鎖及び分枝鎖アルキル)、 $O-(C_2 \sim C_4$ 直鎖及び分枝鎖アルケニル)、 O -ベンジル、 O -フェニル、1, 2-メチレンジオキシ、アミノ、カルボキシル及びフェニルから独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基を含有することができる。

30

【0095】

R_a 及び R_b の好ましい例は、例えばアリール置換基を有するか若しくは有さない ($C_1 \sim C_5$) アルキル又は ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキルである。

【0096】

Z の好ましい例は、 NR_e (R_e は、フェニル又はハロゲン化フェニルで置換されていてもよい ($C_1 \sim C_4$) アルキルである) である。

40

【0097】

本発明の化合物は、式 (I) 及び (II) の化合物の医薬的に許容される誘導体も包含する。「医薬的に許容される誘導体」は、本発明の化合物のプロドラッグ、医薬的に活性な代謝物、又は、医薬的に許容される塩、エステル、そのようなエステルの塩、又は、水化物を意味する。そのような化合物は、患者に投与した際に、直接的又は間接的に、本発明の化合物又はその代謝残留物又は生成物を生じることができ、それによって $FKBP$ ロータマーゼ活性を阻害するか、又は神経突起の生長を促進するか若しくは増加させる。

【0098】

式 (I) 及び (II) の化合物ならびにその代謝物は、医薬的に許容される塩の形態で医薬組成物に使用することができる。そのような塩は、好ましくは、無機又は有機酸及び塩

50

基から誘導される。酸性塩の例は、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロ燐酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホネート、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホネート、ニコチン酸塩、蔞酸塩、パモエート、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオネート、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、琥珀酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレート及びウンデカン酸塩である。塩基性塩の例は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム及びカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム及びマグネシウム塩、有機塩基との塩、例えばジシクロヘキシルアミン塩、N - メチル - D - グルコサミン塩、及びアルギニン及びリシンのようなアミノ酸との塩である。塩基性窒素含有基を、下記のような薬剤で第四級化することもできる：低級アルキルハロゲン化物、例えば、塩化、臭化又は沃化メチル、エチル、プロピル及びブチル；硫酸ジアルキル、例えば、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル及びジアミル；長鎖ハロゲン化物、例えば、塩化、臭化及び沃化デシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリル；及びアラルキルハロゲン化物、例えば、臭化ベンジル及びフェネチル。水 - 又は油 - 溶解性又は分散性の生成物をそのような塩から製造することができる。

10

【0099】

本発明の化合物は、適切な官能基を付加することによって改質して、選択的生物学的特性を増加させることができる。当業者に既知のそのような改質は、特定の生物学的系（血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透の増加、経口利用性の増加、注射による投与を可能にする溶解性の増加、代謝の変更及び排泄速度の変更を包含する。

20

【0100】

本明細書に記載する化合物のいくつかは、1個又はそれ以上の不斉中心を含有し、従って、鏡像異性体、偏左右異性体、ロタマー（回転異性体s）及び他の立体異性形を生じる。本発明は、全てのそのような可能な立体異性体ならびにそれらのラセミ形態及び光学的純粋形態を包含するものとする。光学的に活性な（R）及び（S）異性体は、キラルシント（chiral synthons）又はキラル試薬を使用して調整するか、又は、既知の方法によって分割することができる。本明細書に記載する化合物がオレフィン二重結合を含有する場合、それらはE及びZ幾何異性体の両方を包含するものとする。

30

【0101】

さらに、本明細書に記載する化学式は、互変異性現象を示す場合もある。本明細書に記載されている化学式は、可能な互変異形の1つを示すにすぎないので、本発明は開示されている装置又は既知の方法を使用して得ることができるあらゆる互変異形を包含し、化学式に示されている1つの互変異形に限定されないと理解すべきである。

【0102】

実施例

下記の実施例は、本発明を例示するものであり、限定するものではない。他に指定されない限り、全てのパーセントは最終化合物100重量%に基づく。

40

【0103】

本発明の説明に使用される略語は以下のものを含む：EDCは、1 - （3 - ジメチルアミノプロピル） - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロリドであり；DCCは、1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミドであり；DMAPは、4 - ジメチルアミノピリジンであり；DMFは、N, N - ジメチルホルムアミドであり；HATUは、O - （7 - アザベンゾトリアゾル - 1 - イル） - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートであり；HRMSは、高分解質量スペクトルであり；DEADは、ジエチルアゾカルボキシレートであり；MSは、質量スペクトルであり；THFは、テトラヒドロフランであり；DIEAは、ジイソプロピルエチルアミンであり；HOBtは、1 - ヒドロキシベンゾチアゾールハイドレートであり；Pd - Cは、炭素上パラジウムであり；

50

atmは大気(atmosphere)であり；及びMOPSは、(4-モルホリンプロパンスルホン酸、ナトリウム塩)である。

【0104】

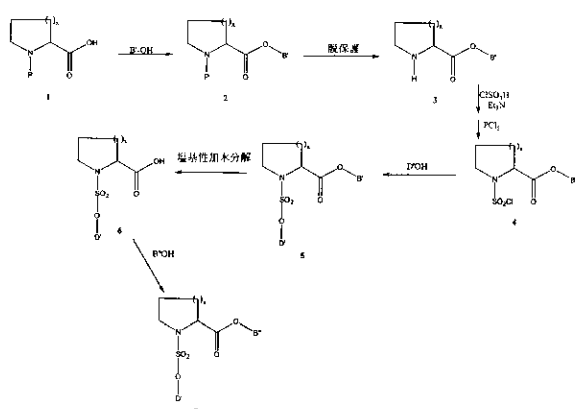
本発明の化合物は、有機化学の標準法によって、下記に示す一般的合成経路を使用して容易に製造することができる。他に指定されない場合、開始物質は、市販されているか、又は、従来法によって製造することができる。本発明のオキシスルホニル化合物は、下記のスキーム1に示す方法によって製造することができる。スキーム1に示すように、アミノ酸窒素における好適なブロック基Pによって保護されたアミノ酸を、アルコールB'OHと反応させてエステル2を得る。保護基を除去した後、遊離アミンをクロロスルホン酸、次に、五塩化燐と反応させて、クロロスルホニル4を得る。次に、クロロスルホニル4を種々のアルコールD'OHと反応させて、最終生成物5を得る。合成される最終生成物の構造に依存して、式5の化合物を生成し、次に、B'基をB''基に置き換えるのがより有効だと証明される場合もある。これは、スキーム1に示すように行うことができ、生成物5を対応するアルコール6に加水分解し、次に、アルコールB''OHと反応させて最終生成物7を得る。

10

【0105】

【化40】

スキーム1



20

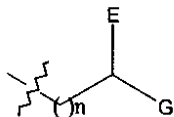
30

【0106】

上記のスキーム1に示す化合物において、B'及びB''は独立に、

【0107】

【化41】



【0108】

であり、

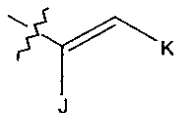
E及びGは独立に、Ar、H、C₁～C₆直鎖若しくは分枝鎖アルキル、C₁～C₆直鎖若しくは分枝鎖アルケニル、C₅～C₇シクロアルキルで置換されたC₁～C₆直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニル、C₅～C₇シクロアルケニルで置換されたC₁～C₆直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニル、又は、C₁～C₆直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニルで置換されたArであり、各場合において、アルキル又はアルケニル鎖の1個又は2個のCH₂基は、化学的に妥当な置換パターンにおける酸素、硫黄、S O及びS O₂からなる群から選択される1～2個のヘテロ原子、又は、B'又はB''及びD'の両方がHでないことを条件として、

40

【0109】

50

【化 4 2】



【0 1 1 0】

を有することができ、

J は、H、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル、又は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニルであり；

K は、Ar、又は、3 位及び 4 位において、H、OH、 $-O-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-O-(CH_2)_m$ -アルケニル及びカルボニル（m は 1 ～ 4 である）からなる群から独立に選択される置換基で置換された 5 ～ 7 員シクロアルキルであり；

Ar は、フェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、1 つの環又は両方の環が O、N 及び S から独立に選択される合計 1 ～ 4 個のヘテロ原子を含有し、個々の環の大きさが 5 又は 6 である単環式及び二環式の複素環系からなる群から選択される；Ar は、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖及び分枝鎖アルキル、 $C_2 \sim C_6$ 直鎖及び分枝鎖アルケニル、 $O-(C_1 \sim C_4$ 直鎖及び分枝鎖アルキル)、 $O-(C_2 \sim C_4$ 直鎖及び分枝鎖アルケニル)、O - ベンジル、O - フェニル、1, 2 - メチレンジオキシ、アミノ、カルボキシル及びフェニルからなる群から独立に選択される 1 ～ 3 個の置換基を含有することができ；

n は、0 ～ 4 であり；

D' は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニル、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又は $C_1 \sim C_4$ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニルで置換された $C_5 \sim C_7$ シクロアルケニル、 $[(C_2 \sim C_4) - \text{アルキル}]$ 若しくは $[(C_2 \sim C_4) - \text{アルケニル}] - \text{Ar}$ 、又は、Ar であり；

x は、0 ～ 1 である。

【0 1 1 1】

以下の化合物を上記のスキーム 1 に従って調製した。

【0 1 1 2】

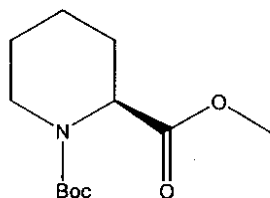
実施例 1

1 - フェノキシスルホニル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル（化合物 1 3）の合成

工程 1：ピペリジン - 1, 2 S - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 S - メチルエステル（化合物 8）の合成：

【0 1 1 3】

【化 4 3】



【0 1 1 4】

化合物 8 はラセミ化合物のピベコリン酸からすでに公表されている方法で調製した。R. F. Nutt et al., J. Med. Chem., 24, pp. 692 - 698 (1981)、及び、C. E. Davies et al., Synth. Comm., 26 (4), pp. 687 - 696 (1996) 参照。

これらの引例は本発明に包含される。

スペクトル分析の結果は所望の生成物と一致した：

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 4.92 and 4.75 (1H, 2 s 回転異性体 2 個に対して), 4.0 - 3.8 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.0 - 2.7 (1H, m), 2.15 (1H, m), 1.44 (9H, br s).

MS (FAB): 244 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

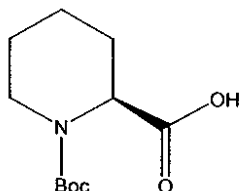
【0115】

工程 2: ピペリジン - 1, 2 S - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル (化合物 9) の合成:

【0116】

【化 4 4】

10



【0117】

化合物 8 (28 g, 0.115 mol) のメタノール溶液 (25 mL) に 2 N 水酸化ナトリウム溶液 (25 mL) を 25 で加えた。約 20 時間後、この溶液を濃縮し、10 % 塩酸 (氷冷したもの) を加えて、約 pH 2 まで酸性化した。懸濁液を EtOAc (酢酸エチル) (3 × 100 mL) で抽出した。次に、合わせ集めた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液 (1 × 150 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。溶剤を蒸発させて、27 g (計量値) の淡黄色固体を得た。

20

淡黄色固体のスペクトル分析結果は化合物 8 と一致した:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 4.92 and 4.77 (1H, 2 s 回転異性体 2 個に対して), 4.1 - 3.8 (1H, m), 3.1 - 2.8 (1H, m), 2.3 - 2.2 (1H, m), 1.41 (9H, br s).

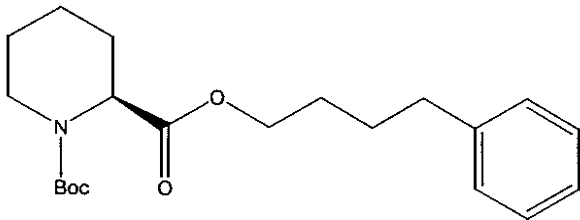
【0118】

工程 3: ピペリジン - 1, 2 S - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 S - (4 - フェニル - ブチル) エステル (化合物 10) の合成:

30

【0119】

【化 4 5】



【0120】

化合物 9 の CH_2Cl_2 溶液と 1 - フェニル - ブタン - 4 - オールに、DCC と DMAP を約 25 で加えた。数時間後、懸濁液をろ過し、ろ液を濃縮した。例えば、懸濁液は約 20 時間かけてろ過した。その後、粗製の油状液体をシリカゲルパッド (ヘキサン中 5 % EtOAc) を通過させて、化合物 10 を得た。

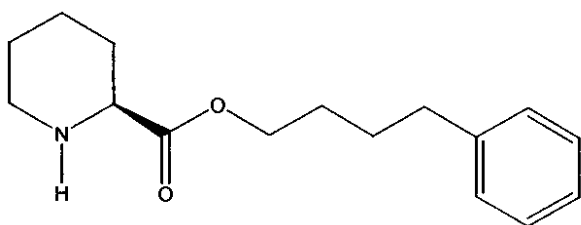
40

【0121】

工程 4: ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 11) の合成:

【0122】

【化 4 6】



【0123】

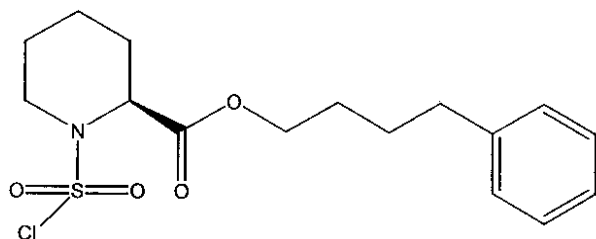
化合物10の CH_2Cl_2 溶液に、トリフルオロ酢酸をゆっくりと約25で加えた。およそ数時間後、 CH_2Cl_2 とトリフルオロ酢酸を真空状態で除去し、残渣を CHCl_3 中で再び溶解した。その結果生じた溶液を飽和 Na_2CO_3 で洗浄し、 Na_2SO_4 を用いて乾燥させた。その後、溶剤を蒸発させて化合物11を得た。

【0124】

工程5：1-クロロスルホニル-ピペリジン-2S-カルボン酸4-フェニル-ブチルエステル(化合物12)の合成：

【0125】

【化47】



【0126】

化合物11の CH_2Cl_2 溶液に、 Et_3N と ClSO_3H をゆっくりと加えた。混合物は約25まで加温可能で、温度を保ち数時間攪拌した。次に、ベンゼンを加えてから溶液を真空状態で濃縮し、蒸発させて微量の Et_3N と水分を取り除いた。その後、残渣をベンゼンと PCl_5 に加えた。懸濁液を加熱し、約30分間還流させた後、約25まで冷却してから氷温の水酸化ナトリウム溶液に注ぎ込んだ。さらに、 EtOAc を用いて水溶性混合物を抽出した。合わせ集めた有機層を飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濃縮した。その後、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中5% EtOAc)を用いて精製し、化合物12を得た。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物12と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)： 7.3 - 7.1 (5H, m), 4.74 (1H, m), 4.2 - 4.1 (2H, m), 3.88 (1H, d, $J = 11\text{ Hz}$), 2.7 - 2.5 (2H, m), 2.12 (1H, m), 1.88 (1H, m).
 HRMS (FAB)： calculated： 360.1036； found 360.1033.

【0127】

工程6：1-フェノキシスルホニル-ピペリジン-2S-カルボン酸4-フェニル-ブチルエステル(化合物13)の合成：

【0128】

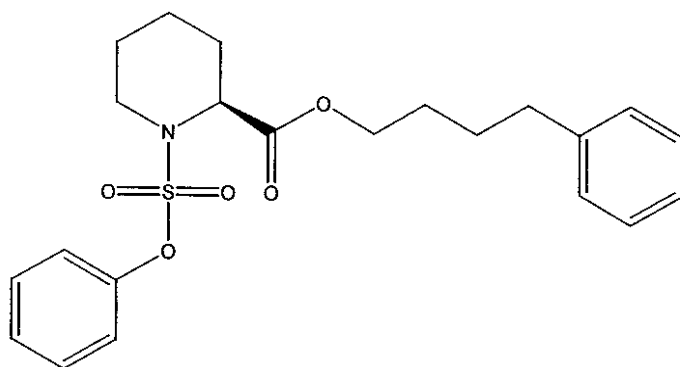
【化48】

10

20

30

40



10

【0129】

約0 で、化合物12 (100 mg、0.28 mmol) のエチレングリコールジメチルエーテル溶液 (1 mL) とフェノール (58 mg、0.62 mmol) に NaH (16 mg、90%、0.62 mmol) を3回に分けて加えた。その結果生じた懸濁液を約25 で1時間攪拌し、氷冷した飽和 NH₄Cl 溶液 (10 mL) に注ぎ込んだ。得られた水溶性の混合物を、EtOAc (2×20 mL) を用いて抽出した。次に、合わせ集めた有機層を硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濃縮した。その後、残渣をカラムクロマトグラフィー (CHCl₃) を用いて精製し、11.3 mg (10%) の無色の油状液体を得た。無色の油状液体のスペクトル分析の結果は化合物13と一致した：

¹H NMR (CDCl₃) : 7.4 - 7.1 (10H, m), 4.50 (1H, m), 4.12 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J = 11, 1.6 Hz), 3.39 (1H, td, J = 11, 1.7 Hz), 2.6 - 2.5 (2H, m), 2.07 (1H, d, J = 10.8 Hz).

MS (FAB) : 418 (M⁺ + H)

HRMS (FAB) : calculated : 440.1508 ; found 440.1520.

【0130】

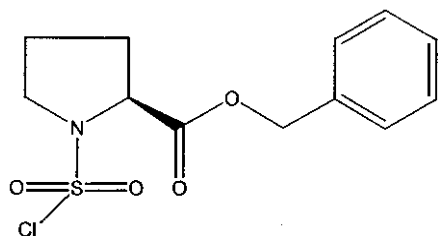
実施例2

1 - フェノキシスルホニル - ピロリジン - 2 S - カルボン酸ベンジルエステル (化合物15) の合成

工程1 : 1 - クロロスルホニル - ピロリジン - 2 S - カルボン酸ベンジルエステル (化合物14) の合成 :

【0131】

【化49】



40

【0132】

化合物14はピロリジン - 2 - カルボン酸ベンジルエステル (BACHEM社より市販されている) から、上記の実施例1 - 工程5と同様の合成方法で調製した。87%の収率で化合物14が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物14と一致した。

¹H NMR (CDCl₃) : 7.4 - 7.1 (5H, m), 5.12 (3H, s), 4.40 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.49 (1H, m).

MS (FAB) : 326 (M⁺ + Na), 321 (M⁺ + NH₄).

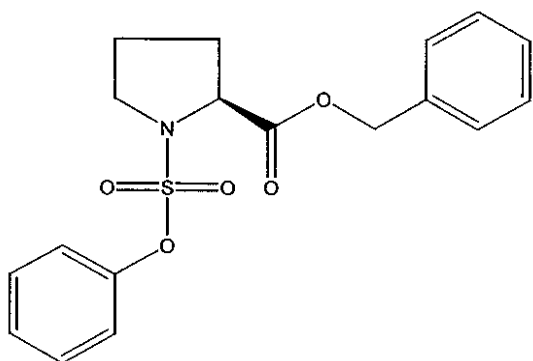
50

【 0 1 3 3 】

工程 2 : 1 - フェノキシスルホニル - ピロリジン - 2 S - カルボン酸ベンジルエステル (化合物 1 5) の合成 :

【 0 1 3 4 】

【 化 5 0 】



10

【 0 1 3 5 】

化合物 1 5 は化合物 1 4 から上記の実施例 1 - 工程 6 と同様の合成方法で調製した。8 % の収率で化合物 1 5 が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 1 5 と一致した :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 5 - 7 . 2 (1 0 H , m) , 5 . 1 3 (2 H , s) , 4 . 4 6 (1 H , m) , 3 . 7 - 3 . 5 (2 H , m) , 2 . 4 - 1 . 9 (4 H , m) .

HRMS (FAB) : calculated : 3 6 2 . 1 0 6 2 ; found : 3 6 2 . 1 0 7 0 .

【 0 1 3 6 】

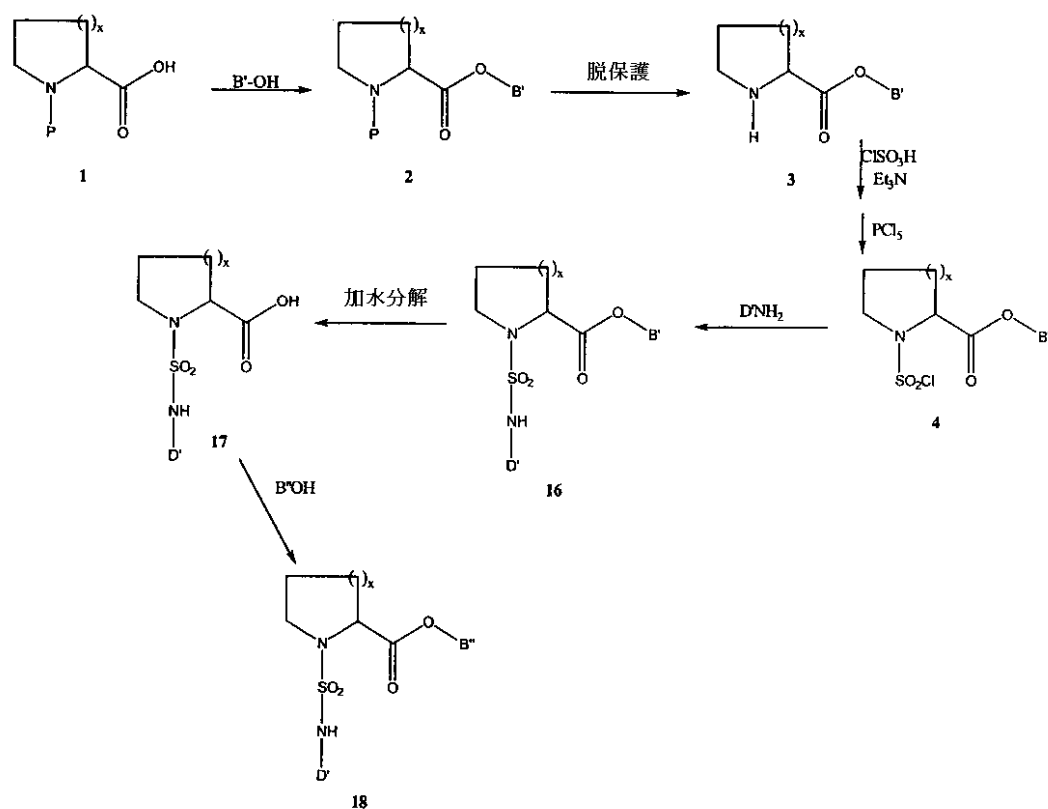
本発明のスルファモイル化合物は下記のスキーム 2 に描かれた方法に従って調製することができる。スキーム 2 にあるように、適当なアミノ酸窒素上のブロック基 P によって保護されているアミノ酸 1 を、アルコール B ' OH と反応させることにより、エステル 2 が生成できる。保護基を除去した後、遊離したアミンをクロロスルホン酸と反応させ、引き続いて五塩化物と反応させることにより、クロロスルホニル 4 が得られる。クロロスルホニル 4 は、更に各種アミン D ' NH₂ と反応させることにより、最終生成化合物 1 6 が得られる。合成された最終生成物の構造によっては、式 1 6 の化合物を調製する方がより効率的とわかることもあり、その場合は B ' 基を B '' 基と置換する。これはスキーム 2 に描かれたように行うことができ、化合物 1 6 を加水分解して相当するアルコール 1 7 とし、さらにアルコール B '' OH と反応させて最終生成物 1 8 が得られる。

30

【 0 1 3 7 】

【 化 5 1 】

スキーム 2



10

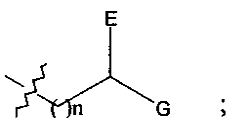
20

【 0 1 3 8 】

上記スキーム 2 に描かれた化合物中、 B' 及び B'' は独立に

【 0 1 3 9 】

【 化 5 2 】



30

【 0 1 4 0 】

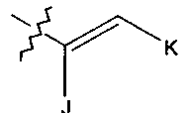
である。

式中、 E 及び G は独立に、 Ar 、 H 、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニル、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニル、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルケニルで置換された $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニル、又は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニルで置換された Ar であり、各場合において、アルキル又はアルケニル鎖の 1 個又は 2 個の CH_2 基は、化学的に妥当な置換パターンにおける酸素、硫黄、 SO 及び SO_2 からなる群から選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子、又は、 B' 又は B'' 及び D' の両方が H でないことを条件として、

40

【 0 1 4 1 】

【 化 5 3 】



【 0 1 4 2 】

50

を有することができ、

Jは、H、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル、又は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニルであり；

Kは、Ar、又は、3位及び4位において、H、OH、 $-O-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-O-(CH_2)_m$ -アルケニル及びカルボニル(mは1~4である)からなる群から独立に選択される置換基で置換された5~7員シクロアルキルであり；

Arは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1つの環又は両方の環がO、N及びSから独立に選択される合計1~4個のヘテロ原子を含有し、個々の環の大きさが5又は6である単環式及び二環式の複素環系からなる群から選択される；Arは、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖及び分枝鎖アルキル、 $C_2 \sim C_6$ 直鎖及び分枝鎖アルケニル、 $O-(C_1 \sim C_4$ 直鎖及び分枝鎖アルキル)、 $O-(C_2 \sim C_4$ 直鎖及び分枝鎖アルケニル)、O-ベンジル、O-フェニル、1,2-メチレンジオキシ、アミノ、カルボキシル及びフェニルからなる群から独立に選択される1~3個の置換基を含有することができ；

10

nは、0~4であり；

D'は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニル、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又は $C_1 \sim C_4$ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニルで置換された $C_5 \sim C_7$ シクロアルケニル、 $[(C_2 \sim C_4)-アルキル]$ 若しくは $[(C_2 \sim C_4)-アルケニル]-Ar$ 、又は、Arであり；

20

xは、0~1である。

【0143】

以下の化合物は、上記スキーム2に従って調製した。

【0144】

実施例3

1-(3,4,5-トリメトキシ-フェニルスルファモイル)-ピペリジン-2S-カルボン酸4-フェニル-1-(3-フェニル-プロピル)-ブチルエステル(化合物22)

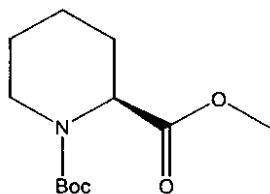
の合成

工程1：ピペリジン-1,2S-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2S-メチルエステル(化合物8)：の合成

30

【0145】

【化54】



【0146】

化合物8はラセミ化合物のピペコリン酸からすでに公表されている方法で調製した。R. F. Nutt et al., J. Med. Chem., 24, pp. 692-698 (1981)、及び、C. E. Davies et al., Synth. Comm., 26(4), pp. 687-696 (1996) 参照。

40

これらの引例は本発明に包含される。

スペクトル分析の結果は所望の生成物と一致した：

1H NMR ($CDCl_3$) : 4.92 and 4.75 (1H, 2s 回転異性体2個に対して), 4.0-3.8 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.0-2.7 (1H, m), 2.15 (1H, m), 1.44 (9H, br s).

MS (FAB) : 244 ($M^+ + H$).

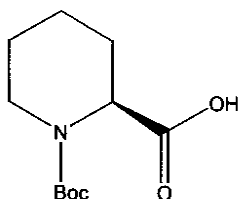
50

【0147】

工程2：ピペリジン-1,2S-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル（化合物9）の合成：

【0148】

【化55】



10

【0149】

化合物8（28g，0.115mol）のメタノール溶液（25mL）に2N水酸化ナトリウム溶液（25mL）を25℃で加えた。約20時間後、この溶液を濃縮し、10%塩酸（氷冷したもの）を加えて、約pH2まで酸性化した。さらに、懸濁液をEtOAc（酢酸エチル）（3×100mL）で抽出した。次に、合わせ集めた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液（1×150mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。溶剤を蒸発させて、27g（計量値）の淡黄色固体を得た。

淡黄色固体のスペクトル分析結果は化合物8と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)：4.92 and 4.77 (1H, 2s 回転異性体2個に対して), 4.1-3.8 (1H, m), 3.1-2.8 (1H, m), 2.3-2.2 (1H, m), 1.41 (9H, br s)。

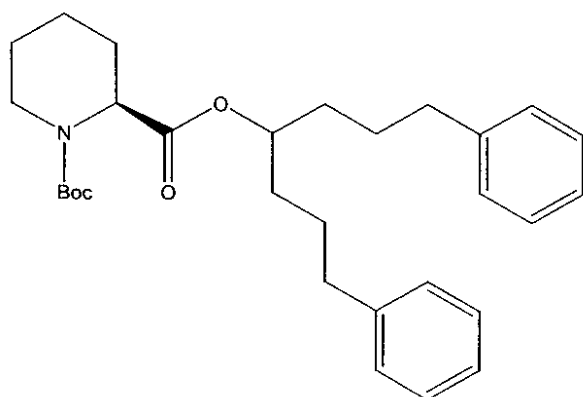
20

【0150】

工程3：ピペリジン-1,2S-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2S-[4-フェニル-1-(3-フェニル-プロピル)-ブチル]エステル（化合物19）の合成：

【0151】

【化56】



30

【0152】

化合物9（2.22g、9.7mmol）の CH_2Cl_2 溶液（100mL）と1,7-ジフェニル-ヘプタン-4-オール（2g、7.5mmol）に、DCC（4.62g、22.4mmol）とDMAP（0.55g、4.5mmol）を25℃で加えた。約2時間半後、懸濁液をろ過し、ろ液を濃縮した。その後、粗製の油状液体をシリカゲルパッド（ヘキサン中5%EtOAc）を通過させて、3.6g（計量値）の無色の油状液体を得た（化合物19）。

40

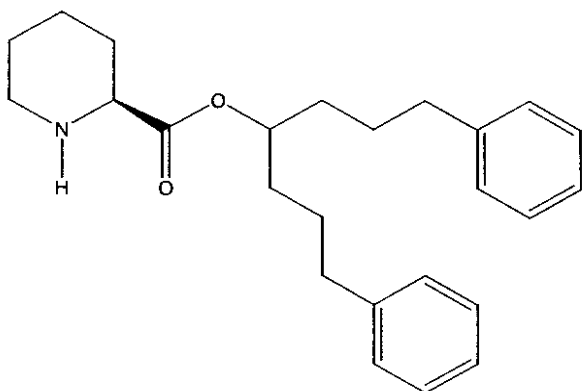
【0153】

工程4：ピペリジン-2S-カルボン酸4-フェニル-1-(3-フェニル-プロピル)-ブチルエステル（化合物20）の合成：

【0154】

50

【化 5 7】



10

【0155】

化合物 19 の CH_2Cl_2 溶液 (10 mL) に、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を 25 で、ゆっくりと加えた。約 4 時間後、 CH_2Cl_2 とトリフルオロ酢酸を真空状態で除去し、残渣を CHCl_3 (100 mL) 中で再び溶解した。その結果生じた溶液を飽和 Na_2CO_3 (2 × 50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 を用いて乾燥した。その後、溶剤を蒸発させて 3 g (95%) の淡黄色油状液体を得た (化合物 20)。

淡黄色油状液体のスペクトル分析結果は化合物 20 と一致した：

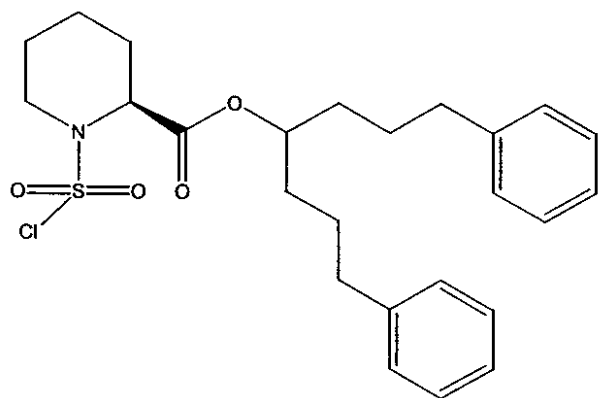
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.3 - 7.0 (10H, 2 m), 4.92 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.00 (1H, m), 12.7 - 2.4 (5H, m) . 20

【0156】

工程 5 : 1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - 1 - (3 - フェニル - プロピル) - ブチルエステル (化合物 21) の合成：

【0157】

【化 5 8】



30

【0158】

化合物 20 (2.75 g、7.3 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (70 mL) に Et_3N (2 mL) と ClSO_3H (0.97 g、8.3 mmol) をゆっくりと加えた。混合物は約 25 まで加温可能で、その温度で保ち約 2 時間攪拌した。ベンゼン (2 × 20 mL) を加えてから溶液を真空状態で濃縮し、蒸発させて微量の Et_3N と水分を取り除いた。残渣をベンゼン (20 mL) と PCl_5 (1.97 g、9.4 mmol) に加えた。次に、懸濁液を加熱し、約 30 分間還流させた後、約 25 まで冷却してから氷冷した水酸化ナトリウム溶液 (50 mL) に注ぎ込んだ。さらに、 EtOAc (2 × 75 mL) を用いて水溶性の混合物を抽出した。合わせ集めた有機層を飽和 NaHCO_3 溶液 (1 × 100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濃縮した。その後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5% EtOAc) を用いて精製し、2.2 g (63%) の黄色油状液体を得た。 40

50

黄色油状液体のスペクトル分析の結果は化合物 21 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.4 - 7.1 (10H, m), 5.05 (1H, m), 4.8 (1H, m), 3.98 (1H, m), 3.7 - 3.5 (1H, m), 2.7 - 2.5 (4H, m), 2.18 (1H, m), 1.95 (1H, m).

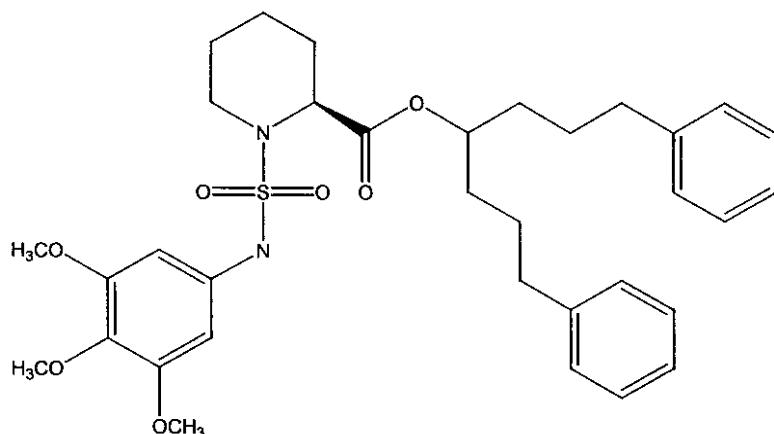
【0159】

工程 6 : 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - 1 - (3 - フェニル - プロピル) - ブチルエステル (化合物 22) の合成：

【0160】

10

【化 59】



20

【0161】

3, 4, 5 - トリメトキシアナリン (115 mg、0.53 mmol) のピリジン溶液 (1.5 mL) に CH_2Cl_2 (1 mL) 中の化合物 21 (100 mg、0.21 mmol) を約 25 で加えた。約 6 時間後、懸濁液を氷冷した 5% HCl 溶液 (1 x 50 mL) と飽和硫酸銅溶液 (2 x 50 mL) で洗浄した。その後、溶媒を除去し、さらに残渣をカラムクロマトグラフィー (CHCl_3 中 3.5% CH_3OH) を用いて精製し、35 g (27%) の淡黄色油状液体を得た。油状液体のスペクトル分析の結果は化合物 22 と一致した：

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.3 - 7.1 (11H, m), 6.48 (2H, m), 5.07 (1H, m), 4.76 (1H, m), 3.83 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, d, $J = 11.2\text{ Hz}$), 3.10 (1H, td, $J = 11, 1.9\text{ Hz}$), 2.61 (4H, m), 2.23 (1H, d, $J = 10.9\text{ Hz}$).

HRMS (FAB) : calculated : 625.2947 ; found 625.2962.

【0162】

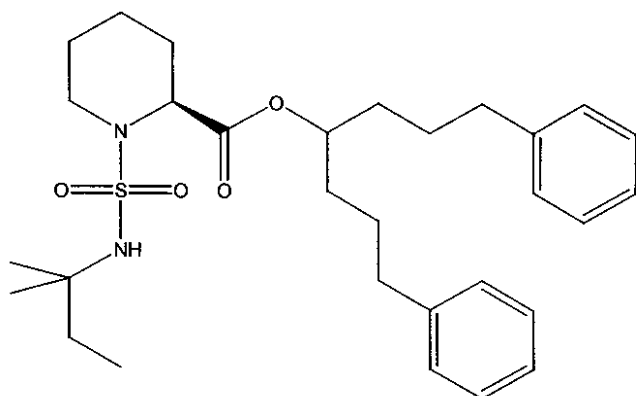
実施例 4

40

1 - (1, 1 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - 1 - (3 - フェニル - プロピル) - ブチルエステル (化合物 23) の合成：

【0163】

【化 60】



10

【0164】

化合物23は化合物21から実施例3 - 工程6と同様の合成方法で調製した。9%の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物23と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.3 - 7.1 (10H, m), 5.02 (1H, m), 4.98 (1H, s), 4.71 (1H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 3.65 (1H, d, $J = 11.0 \text{ Hz}$), 3.02 (1H, td, $J = 11, 1.7 \text{ Hz}$), 2.60 (4H, m), 2.20 (1H, d, $J = 11.9 \text{ Hz}$), 1.29 (6H, s), 0.86 (3H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$).

20

HRMS (FAB) : calculated : 529.3100 ; found 529.3113 .

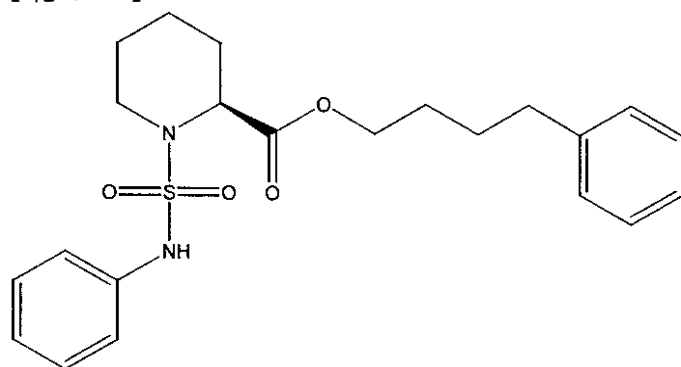
【0165】

実施例5

1 - フェニルスルファモイル - ピペリジン - 2S - カルボン酸4 - フェニル - ブチルエステル (化合物24) の合成：

【0166】

【化61】



30

【0167】

化合物24は化合物12から実施例3 - 工程6と同様の合成方法で調製した。33%の収率が得られた。

40

生成物のスペクトル分析の結果は化合物24と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.3 - 7.0 (11H, m), 4.69 (1H, m), 4.2 - 4.1 (2H, m), 3.58 (1H, d, $J = 10.6 \text{ Hz}$), 3.01 (1H, td, $J = 10.6, 1.7 \text{ Hz}$), 2.6 - 2.5 (2H, m), 2.18 (1H, d, $J = 11.7 \text{ Hz}$).

HRMS (FAB) : calculated : 417.1848 ; found 417.1838 .

【0168】

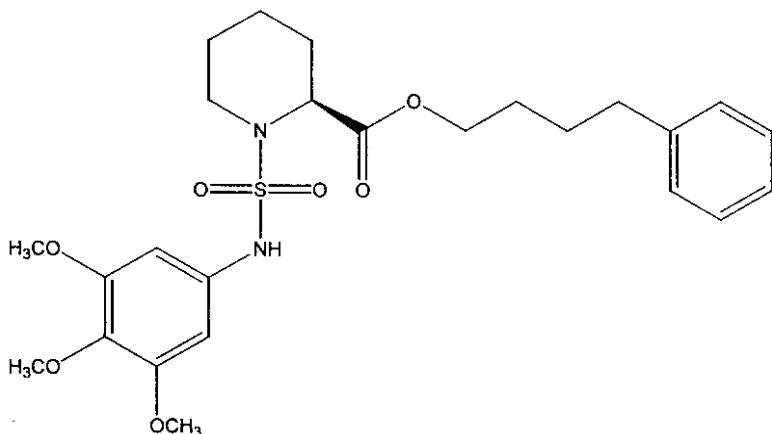
実施例6

50

1 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 2 5) の合成 :

【 0 1 6 9 】

【 化 6 2 】



10

【 0 1 7 0 】

方法 I : 化合物 2 5 は化合物 1 2 から実施例 3 - 工程 6 と同様の合成方法で調製した。13 % の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 2 5 と一致した :

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.3 - 7.1 (6 H , m) , 6.42 (2 H , s) , 4.69 (1 H , m) , 4.2 - 4.1 (1 H , m) , 3.78 (6 H , s) , 3.76 (3 H , s) , 3.63 (1 H , d , $J = 10.8 \text{ Hz}$) , 3.02 (1 H , td , $J = 10.8$, 1.8 Hz) , 2.6 (2 H , m) , 2.19 (1 H , d , $J = 11.9 \text{ Hz}$) .

MS (FAB) : 506 (M^+) .

HRMS (FAB) : calculated : 639.1141 ; found 639.1124 .

【 0 1 7 1 】

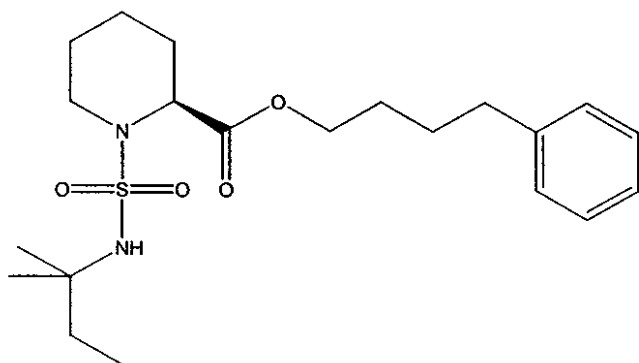
実施例 7

30

1 - (1 , 1 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 2 6) の合成 :

【 0 1 7 2 】

【 化 6 3 】



40

【 0 1 7 3 】

化合物 2 6 は化合物 1 2 から実施例 3 - 工程 6 と同様の合成方法で調製した。38 % の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 2 6 と一致した :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.3 - 7.1 (5 H , m) , 4.9 (1 H , s) , 4.63 (1 H , d , $J = 2.3 \text{ Hz}$) , 4.2 - 4.0 (1 H , m) , 50

3.58 (1H, d, J = 10.7 Hz), 2.92 (1H, td, J = 10.7, 1.8 Hz), 2.6 - 2.5 (2H, m), 2.14 (1H, d, J = 11.8 Hz), 1.22 (6H, s), 0.82 (3H, t, J = 6.6 Hz).

HRMS (FAB): calculated: 411.2318; found 411.2308.

【0174】

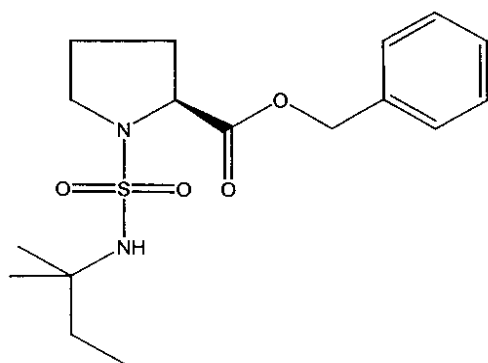
実施例 8

1 - (1, 1 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - ピロリジン - 2 S - カルボン酸ベンジルエステル (化合物 27) の合成:

10

【0175】

【化 6 4】



20

【0176】

化合物 27 は化合物 14 から実施例 3 - 工程 6 と同様の合成方法で調製した。42% の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 27 と一致した:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.4 - 7.2 (5H, m), 5.09 (2H, AB), 4.45 (1H, br s), 4.40 (1H, m), 3.40 (1H, m), 2.20 (1H, m), 1.23 (6H, s), 0.83 (3H, t, J = 6.7 Hz).

30

MS (FAB): 355 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Analysis calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 57.60 H 7.39 N 7.90 S 9.05; found: C 57.75 H 7.56 N 7.83 S 9.14

【0177】

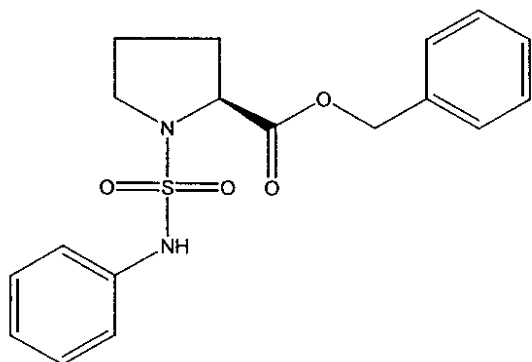
実施例 9

1 - フェニルスルファモイル - ピロリジン - 2 S - カルボン酸ベンジルエステル (化合物 28) の合成:

【0178】

【化 6 5】

40



50

【 0 1 7 9 】

化合物 28 は化合物 14 から実施例 3 - 工程 6 と同様の合成方法で調製した。59%の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 28 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.6 - 7.0 (5H, m), 6.78 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 4.50 (1H, dd, $J = 7.6, 3.4$ Hz), 3.5 - 3.1 (2H, m), 2.4 - 1.8 (4H, m).

HRMS (FAB) : calculated : 361.1222 ; found : 361.1226 .

【 0 1 8 0 】

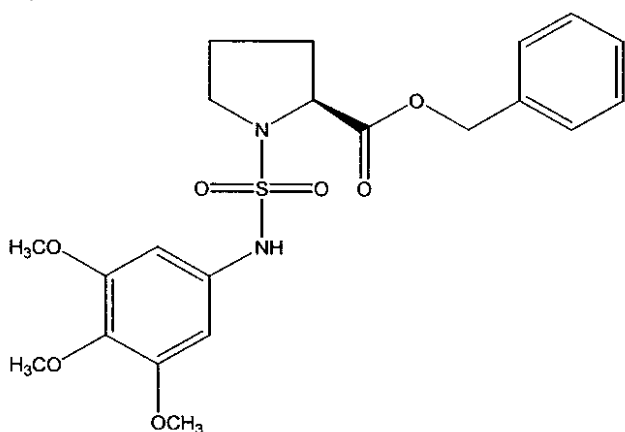
10

実施例 10

1 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピロリジン - 2 S - カルボン酸ベンジルエステルの合成 (化合物 29) :

【 0 1 8 1 】

【 化 6 6 】



20

【 0 1 8 2 】

化合物 29 は化合物 14 から、実施例 3 - 工程 6 と同様の合成方法で調製した。29%の収率が得られた。

30

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 29 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.5 - 7.3 (5H, m), 6.76 (1H, br s), 6.45 (2H, s), 5.03 (2H, AB), 4.46 (1H, dd, $J = 7.4, 3.2$ Hz), 3.77 (6H, s), 3.75 (3H, s), 3.5 - 3.2 (2H, m), 2.2 - 1.8 (4H, m).

HRMS (FAB) : calculated : 451.1539 ; found : 451.1522 .

【 0 1 8 3 】

実施例 11

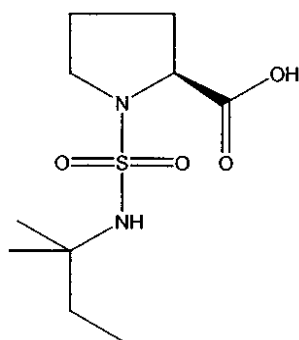
1 - (1 , 1 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - ピロリジン - 2 S - カルボン酸 3 - ピリジン - 3 - イル - プロピルエステル (化合物 31) の合成 :

40

工程 1 : 1 - (1 , 1 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - ピロリジン - 2 S - カルボン酸 (化合物 30) の合成 :

【 0 1 8 4 】

【 化 6 7 】



10

【0185】

化合物27 (32 mg、0.09 mmol) のメタノール溶液 (1 mL) に炭上のパラジウム (3 mg) を、約25 で加えた。懸濁液を水素雰囲気下 (1 気圧) で約1時間半放置し、セライトパッドを用いてろ過した。その後、ろ液を濃縮して24 g (計量値) の無色油状液体を得た。

無色油状液体のスペクトル分析の結果は化合物30と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.3 (1H, br s), 4.4 (1H, br s), 4.37 (1H, dd, $J = 7.6, 3.2 \text{ Hz}$), 3.41 (1H, t, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 2.3 - 1.8 (4H, m), 1.60 (2H, m), 1.22 (6H, s), 0.83 (3H, t, $J = 6.3 \text{ Hz}$) .

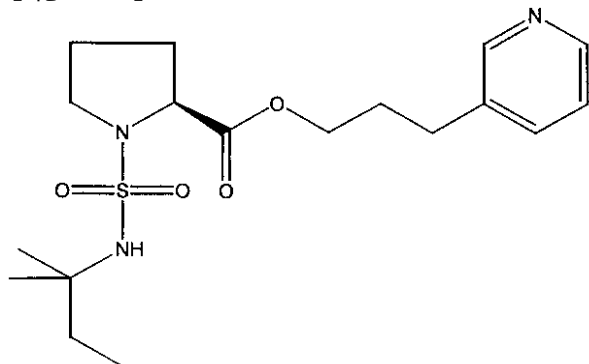
20

【0186】

工程2 : 1 - (1, 1 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - ピロリジン - 2 S - カルボン酸 3 - ピリジン - 3 - イル - プロピルエステル (化合物31) の合成：

【0187】

【化68】



30

【0188】

化合物30 (24 g、0.09 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (1 mL) と 3 - ピリジン - 3 - イル - プロパン - 1 - オールに、EDC (22.5 mg、0.12 mmol) と HOBt (16 mg、0.12 mmol) を約25 で加えた。約20時間後、混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NH_4Cl 溶液 ($2 \times 50 \text{ mL}$) で洗浄し、さらに硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濃縮した。その後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中50% EtOAc) を用いて精製し、29 mg (85%) の淡黄色油状液体を得た。

40

無色油状液体のスペクトル分析の結果は化合物31と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.43 (2H, br s), 7.53 (1H, m), 7.1 (1H, m), 4.48 (1H, br s), 4.32 (1H, dd, $J = 7.7, 3.3 \text{ Hz}$), 4.2 - 4.0 (2H, m), 3.40 (2H, t, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 2.62 (2H, m), 2.3 - 2.1 (1H, m), 1.55 (2H, m), 1.23 (6H, s), 0.83 (3H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$) .

50

HRMS (FAB): calculated: 384.1957; found: 384.1963.

【0189】

実施例 12

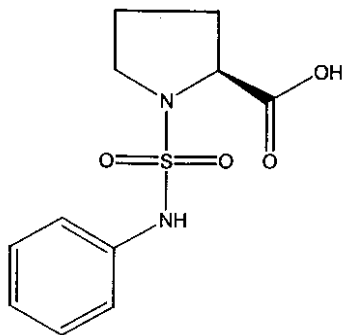
1 - フェニルスルファモイル - ピロリジン - 2 S - カルボン酸 3 - ピリジン - 3 - イル - プロピルエステル (化合物 33) の合成:

工程 1: 1 - フェニルスルファモイル - ピロリジン - 2 S - カルボン酸の合成 (化合物 32):

【0190】

【化 69】

10



【0191】

20

化合物 32 は化合物 28 から、前記の実施例 11 - 工程 1 と同様の合成方法で合成した。81% の収率が得られた。

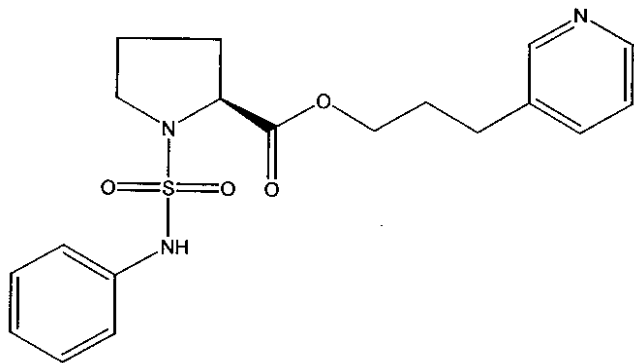
【0192】

工程 2: 1 - フェニルスルファモイル - ピロリジン - 2 S - カルボン酸 3 - ピリジン - 3 - イル - プロピルエステルの合成 (化合物 33):

【0193】

【化 70】

30



【0194】

化合物 33 は化合物 32 から実施例 11 - 工程 2 と同様の合成方法で調製した。30% の収率が得られた。

40

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 33 と一致した:

¹H NMR (CDCl₃): 8.48 (2H, br s), 7.82 (1H, br s), 7.52 (1H, m), 7.3 - 7.0 (6H, m), 4.40 (1H, dd, J = 7.8, 3.5 Hz), 4.2 - 4.0 (2H, m), 3.43 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.71 (2H, m), 2.3 - 2.1 (1H, m).

HRMS (FAB): calculated: 390.1488; found: 390.1476.

【0195】

化学式 (II) の化合物は下記の通常の合成経路を利用し、一般的な有機化学の手法によ

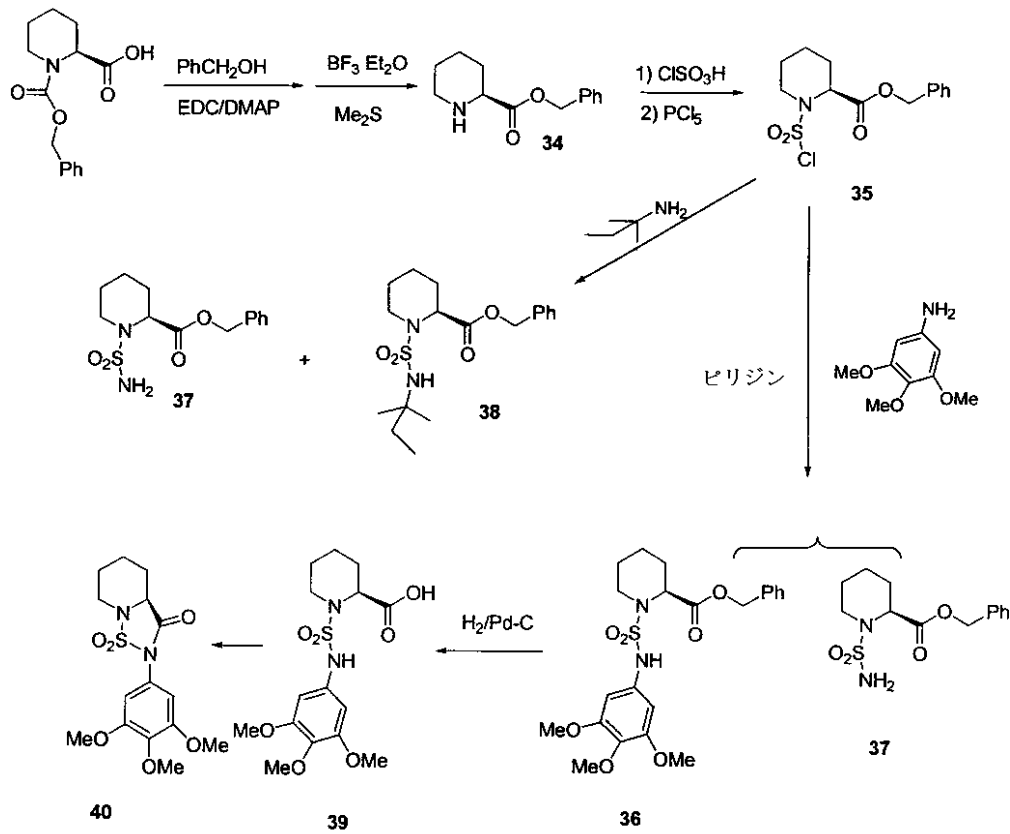
50

って容易に調製することができる。また、本発明のベンジルエステルは下記のスキーム 3 の方法で調製することができる。

【 0 1 9 6 】

【 化 7 1 】

スキーム 3



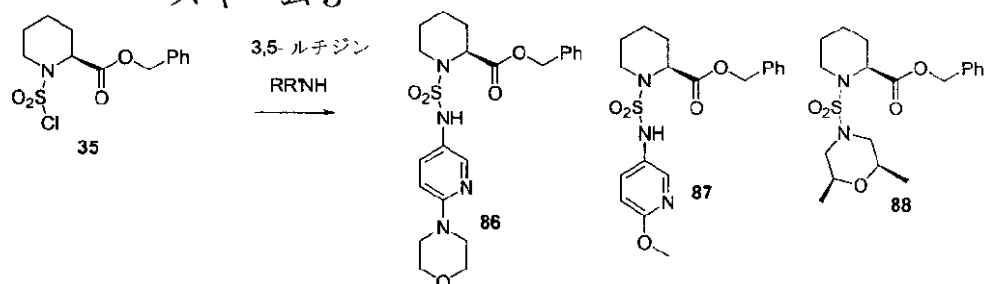
10

20

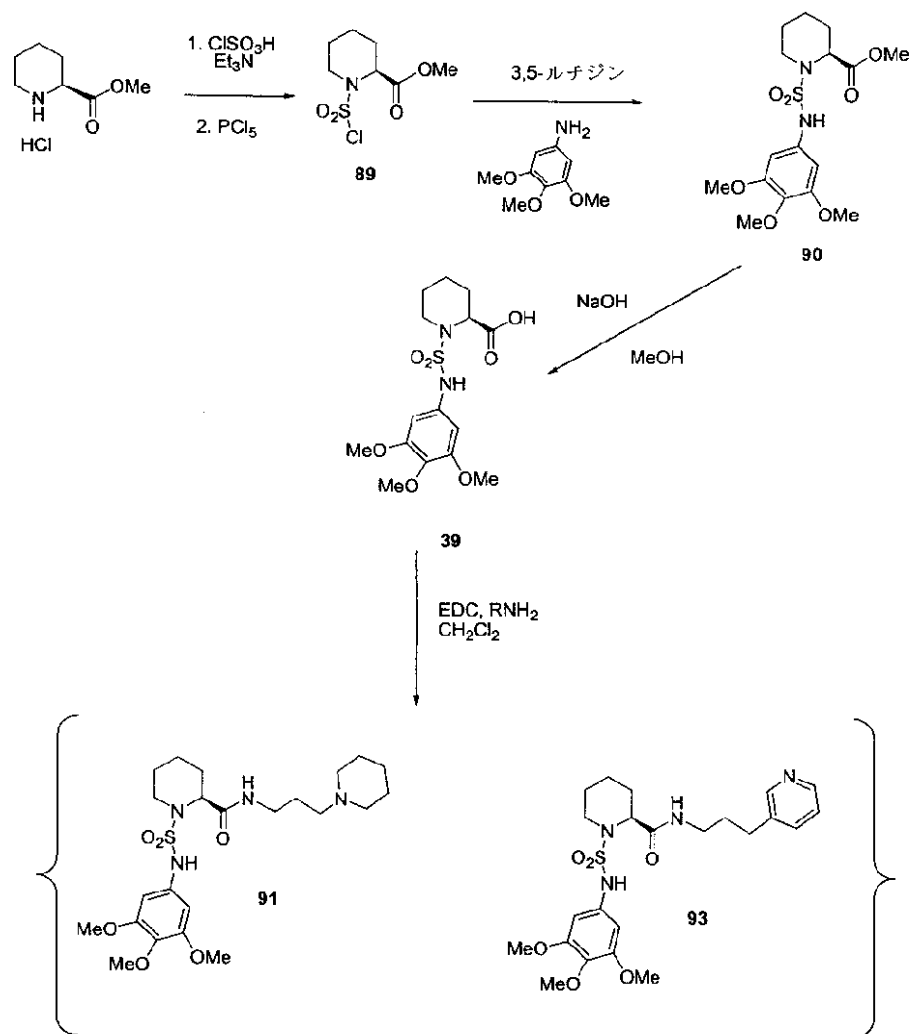
30

【 化 7 2 】

スキーム 3



方法 I I



【 0 1 9 7 】

以下の化合物は上記のスキーム 3 に従って調製した：

【 0 1 9 8 】

実施例 1 3

1 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 S - カルボン酸ベンジルエステル (化合物 3 6) 及び 1 - スルファモイル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸ベンジルエステル (化合物 3 7) の合成

工程 1 : ピペリジン - 2 S - カルボン酸ベンジルエステルの合成 (化合物 3 4) :

【 0 1 9 9 】

【 化 7 3 】

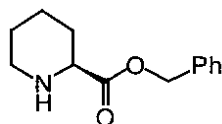
10

20

30

40

50



【0200】

(S) - (1) - 1 - (カルボベンジルオキシ) - 2 - ピペリジンカルボン酸 (10 g、38.0 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (60 mL) とベンジルアルコール (4.72 mL、45.6 mmol) に EDC (14.6 g、76 mmol) と DMAP (1.39 g、11.4 mmol) を 25 で加えた。20 時間後、懸濁液を 100 mL の Et_2O で希釈し、ブライン (2 x 100 mL) で洗浄した後、 MgSO_4 を用いて乾燥し、濃縮した。その後、粗製の油状液体をシリカゲルパッド (ヘキサン中 5% EtOAc) を通過させて 12.3 g の無色油状液体を得、1:1 (v/v、100 mL) の Me_2S と CH_2Cl_2 の混合物中で溶解し、次いで $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を加えたものである。さらに、25 で 20 時間放置した後、混合物を濃縮し、 EtOAc (100 mL) で希釈してから氷冷した 5% NaOH 溶液 (1 x 80 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 を用いて乾燥した。真空状態で溶媒を除去した後、5 g の褐色油状液体を得た (収率 66%)。

10

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 34 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.45 - 7.3 (5 H, m), 5.24 (2 H, AB), 4.41 (1 H, br s), 3.92 (1 H, dd, $J = 11, 3.9$ Hz), 3.50 (1 H, br d), 3.08 (1 H, m), 2.23 (1 H, m).

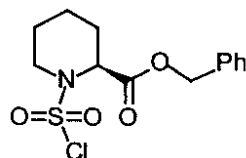
20

【0201】

工程 2 : 1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸ベンジルエステルの合成 (化合物 35) :

【0202】

【化 74】



30

【0203】

化合物 35 は化合物 34 から実施例 3 - 工程 5 と同様の合成方法で調製した。83% の収率で化合物 35 を得た。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 35 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.5 - 7.3 (5 H, m), 5.22 (2 H, s), 4.88 (1 H, d, $J = 5.7$ Hz), 3.97 (1 H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.7 - 3.5 (1 H, m), 2.22 (1 H, dd, $J = 12.7, 1.9$ Hz), 2.0 - 1.9 (1 H, m), 1.8 - 1.65 (3 H, m), 1.5 - 1.3 (1 H, m).

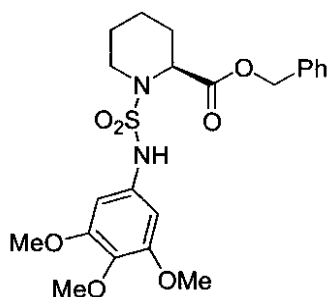
40

【0204】

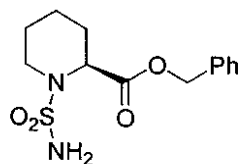
工程 3 : 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 S - カルボン酸ベンジルエステル (化合物 36) 及び 1 - スルファモイル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸ベンジルエステル (化合物 37) の合成：

【0205】

【化 75】



36



37

10

【0206】

化合物36は、化合物35から実施例3 - 工程6と同様の合成方法で調製した。21%の収率で化合物36を得た。また、収率30%で化合物37をその反応から単離した。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物36と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.45 - 7.3 (5H, m), 7.08 (1H, br s), 6.49 (2H, s), 5.24 (2H, q (AB), $J_{\text{app}} = 12\text{ Hz}$), 4.82 (1H, br d, $J = 2.5\text{ Hz}$), 3.84 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, br d, $J = 11.5\text{ Hz}$), 3.11 (1H, td, $J = 11.8, 3\text{ Hz}$), 2.30 (1H, d, $J = 13\text{ Hz}$).

20

MS (FAB) : 464 (M^+).

【0207】

生成物のスペクトル分析の結果は化合物37と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.45 - 7.3 (5H, m), 5.19 (2H, AB), 4.87 (2H, br s), 4.77 (1H, br d, $J = 4.2\text{ Hz}$), 3.64 (1H, br d), 3.00 (1H, td, $J = 12.3, 3\text{ Hz}$), 2.32 (1H, br d).

【0208】

実施例14

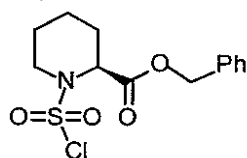
1 - (1, 1 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - ピペリジン - 2S - カルボン酸ベンジルエステル (化合物38) 及び 1 - スルファモイル - ピペリジン - 2S - カルボン酸ベンジルエステル (化合物37) の合成

30

工程1：1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2S - カルボン酸ベンジルエステルの合成 (化合物35)：

【0209】

【化76】



40

【0210】

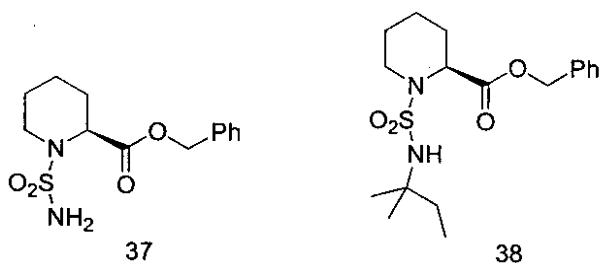
化合物35は実施例13 - 工程2と同様の方法で調製した。

【0211】

工程2：1 - (1, 1 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - ピペリジン - 2S - カルボン酸ベンジルエステル (化合物38) 及び 1 - スルファモイル - ピペリジン - 2S - カルボン酸ベンジルエステル (化合物37) の合成：

【0212】

【化77】



【0213】

化合物38は化合物35から35%の収率で、実施例3 - 工程6と同様の合成方法により調製した。また、収率44%で、化合物37をその反応から単離した。生成物のスペクトル分析の結果は化合物38と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.45 - 7.28 (5H, m), 5.20 (2H, q (AB), $J_{\text{app}} = 12\text{ Hz}$), 4.89 (1H, s), 4.78 (1H, d, $J = 3\text{ Hz}$), 3.64 (1H, br d, $J = 11.5\text{ Hz}$), 3.03 (1H, td, $J = 11.8, 3.2\text{ Hz}$), 2.28 (1H, d, $J = 13.5\text{ Hz}$), 1.28 (6H, s), 0.89 (3H, t, $J = 6\text{ Hz}$) .

HRMS (FAB) : calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 391.1667 ; found 391.1670 .

【0214】

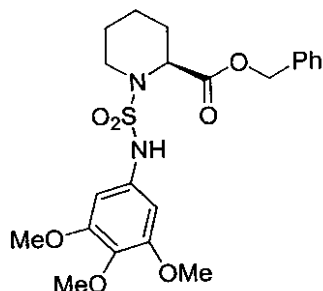
実施例15

1 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2S - カルボン酸 (化合物39) の合成：

工程1：1 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2S - カルボン酸ベンジルエステルの合成 (化合物36)：

【0215】

【化78】



30

【0216】

化合物36は実施例13 - 工程3と同様の方法で調製した。

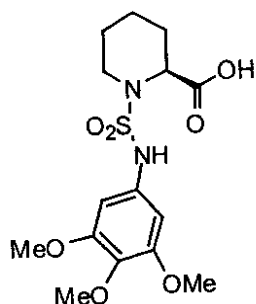
【0217】

工程2：1 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2S - カルボン酸の合成 (化合物39)：

【0218】

【化79】

40



【 0 2 1 9 】

10

方法 I : 化合物 36 (240 mg、0.52 mmol) のメタノール溶液 (5 mL) に炭素上の 10 % Pd (24 mg) を加え、水素雰囲気下 (1 気圧) で 1 時間半保持した。触媒をろ過した後、溶媒を除去し、200 mg の白色固体を得た (計量値)。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 39 と一致した :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8 - 7.8 (1H, br s), 7.22 (1H, br s), 4.78 (1H, br d, $J = 3\text{ Hz}$), 3.82 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.70 (1H, br d, $J = 13\text{ Hz}$), 3.19 (1H, td, $J = 13, 3\text{ Hz}$), 2.25 (1H, d, $J = 12.8\text{ Hz}$) .

【 0 2 2 0 】

20

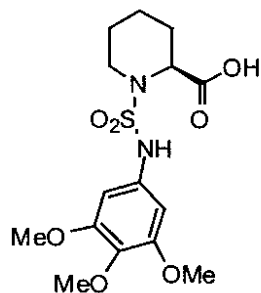
実施例 16

1, 1 - ジオキソ - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - 1 - [1, 2, 5] チアジアゾロ [2, 3 -] ピリジン - 3 - オン (化合物 40) の合成

工程 1 : 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 S - カルボン酸の合成 (化合物 39) :

【 0 2 2 1 】

【 化 8 0 】



30

【 0 2 2 2 】

化合物 39 は実施例 15 - 工程 2 と同様の方法で調製した。

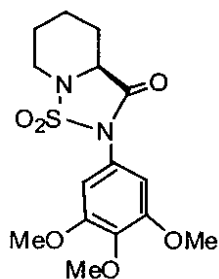
【 0 2 2 3 】

工程 2 : 1, 1 - ジオキソ - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - ヘキサヒドロ - 1 - [1, 2, 5] チアジアゾロ [2, 3 -] ピリジン - 3 - オン (化合物 40) の合成 :

40

【 0 2 2 4 】

【 化 8 1 】



【0225】

化合物39 (30 mg、0.13 mmol) の DMF 溶液 (2 mL) に O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチランモニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU、61 mg、0.6 mmol) とジイソプロピルエチルアミン (50 μM) を加えた。混合物を 25 °C で 24 時間攪拌し、Et₂O (25 mL) で希釈し、さらにブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、MgSO₄ を用いて乾燥した。その後、有機溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 50 % EtOAc) を用いて精製し、20 mg (収率 43 %) の灰白色固体を得た。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物40と一致した：

¹H NMR (CDCl₃) : 6.63 (2H, s), 3.93 (1H, dd, J = 13, 3 Hz), 3.87 (9H, s), 3.84 (1H, br d), 3.07 (1H, td, J = 13, 3 Hz), 2.3 (1H, m), 2.1 (1H, m). MS (ESP) 379 (M + Na⁺).

【0226】

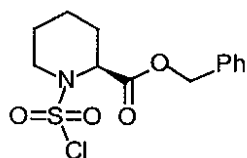
実施例17

(S) - 1 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸ベンジルエステル (化合物86) の合成

工程1：1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸ベンジルエステル (化合物35) の合成：

【0227】

【化82】



【0228】

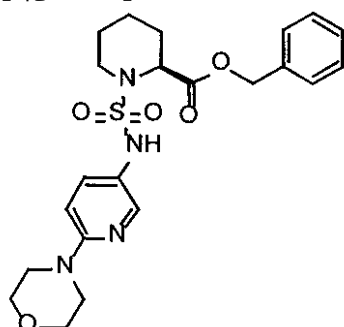
化合物35は実施例13 - 工程2と同様の方法で調製した。

【0229】

工程2：(S) - 1 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸ベンジルエステル (化合物86) の合成：

【0230】

【化83】



30

40

50

【0231】

化合物86はスルファモイルクロライド(化合物35)と6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イルアミンから、化合物25の合成で使用した方法IIと同様の合成方法で調製した。反応の後処理の間、3,5-ルチジンを洗浄して除去するためにHCl溶液の代わりに濃硫酸第二銅溶液を用いた。72%の収率で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物86と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.09 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J = 9, 2.7 \text{ Hz}$), 7.42 - 7.31 (5H, m), 6.78 (1H, br s), 6.59 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 5.23 (2H, AB), 4.76 (1H, br d), 3.81 (4H, t, $J = 4.5 \text{ Hz}$), 3.61 (1H, br d), 3.47 (1H, t, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 3.10 (1H, td, $J = 12.6, 3.3 \text{ Hz}$), 2.27 (1H, m).

HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 483.1673; found 483.1691.

【0232】

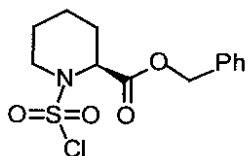
実施例18

1-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルスルファモイル)-ピペリジン-2S-カルボン酸ベンジルエステル(化合物87)の合成

工程1：1-クロロスルホニル-ピペリジン-2S-カルボン酸ベンジルエステル(化合物35)の合成：

【0233】

【化84】



【0234】

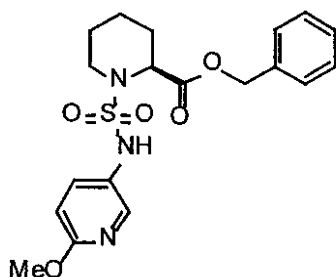
化合物35は実施例13-工程2と同様の方法で調製した。

【0235】

工程2：1-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルスルファモイル)-ピペリジン-2S-カルボン酸ベンジルエステル(化合物87)の合成：

【0236】

【化85】



【0237】

化合物87はスルファモイルクロライド(化合物35)と6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミンから、化合物25の合成で使用した方法IIと同様の方法で調製した。反応の後処理の間、3,5-ルチジンを洗浄して除去するためにHCl溶液の代わりに濃硫酸第二銅溶液を用いた。89%の収率で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物87と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.04 (1H, d, $J = 3 \text{ Hz}$), 7.56

(1H, dd, J = 9, 2.7 Hz), 7.42 - 7.32 (5H, m), 6.97 (1H, br s), 6.69 (1H, d, J = 9.3 Hz), 5.23 (2H, AB), 4.77 (1H, br d), 3.91 (3H, s), 3.62 (1H, br d), 3.09 (1H, td, J = 12.3, 3 Hz), 2.28 (1H, m).

HRMS (MALDI) calculated for $C_{19}H_{23}N_3O_5SNa$ ($M + Na^+$) 428.1251; found 428.1249.

【0238】

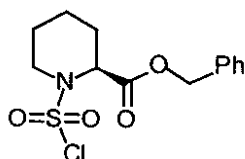
実施例 19

1(S)-1-(シス-2,6-ジメチル-モルホリン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-カルボン酸ベンジルエステル(化合物88)の合成 10

工程1: 1-クロロスルホニル-ピペリジン-2S-カルボン酸ベンジルエステル(化合物35)の合成:

【0239】

【化86】



20

【0240】

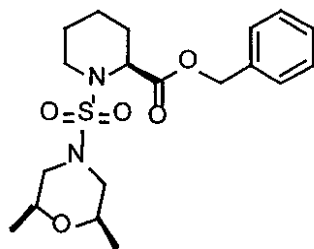
化合物35は実施例13-工程2と同様の方法で調製した。

【0241】

工程2: (S)-1-(シス-2,6-ジメチル-モルホリン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-カルボン酸ベンジルエステル(化合物88)の合成:

【0242】

【化87】



30

【0243】

化合物88はスルファモイルクロライド(化合物35)とシス-2,6-ジメチル-モルホリンから、化合物25の合成で使用した方法IIと同様の方法で調製した。

99%の収率で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物88と一致した:

1H NMR ($CDCl_3$): 7.4 - 7.3 (5H, m), 5.19 (2H, AB), 4.57 (1H, br d), 3.68 (1H, br d), 3.52 (2H, m), 3.46 - 3.26 (3H, m), 2.41 (2H, q, J = 12 Hz), 2.19 (1H, m). 40

HRMS (MALDI) calculated for $C_{19}H_{29}N_2O_5S$ ($M + H^+$) 397.1792; found 397.1806.

【0244】

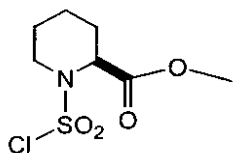
実施例 20

化合物89の合成

【0245】

【化88】

50



【0246】

化合物89は(S)-ピペリジン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩から化合物21の合成と同様の方法で調製した。26%の収率で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物89と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 4.83 (1H, br d), 3.98 (1H, br d), 3.80 (3H, s), 3.64 - 3.52 (1H, m), 2.19 (1H, m), 1.96 (1H, m). 10

【0247】

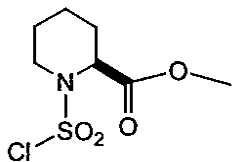
実施例21

(S)-1-(3,4,5-トリメトキシ-フェニルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸メチルエステル(化合物90)の合成

工程1：化合物89の合成：

【0248】

【化89】



20

【0249】

化合物89は実施例20と同様の方法で調製した。

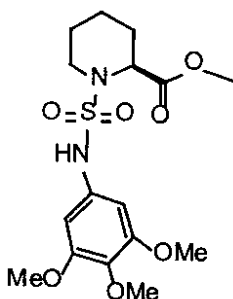
【0250】

工程2：(S)-1-(3,4,5-トリメトキシ-フェニルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸メチルエステル(化合物90)の合成：

【0251】

30

【化90】



40

【0252】

化合物90はスルファモイルクロライド(化合物89)と3,4,5-トリメトキシ-フェニルアミンから、化合物25の合成で使用した方法IIと同様の方法で調製した。88%収率で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物90と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.09 (1H, s), 6.50 (2H, s), 4.77 (1H, br s), 3.85 (6H, s), 3.81 (6H, s), 3.70 (1H, br d), 3.11 (1H, td, $J = 12.6, 2.7$ Hz), 2.27 (1H, br d).

HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ (M 50

+ H⁺) 389.1382; found 389.1395.

【0253】

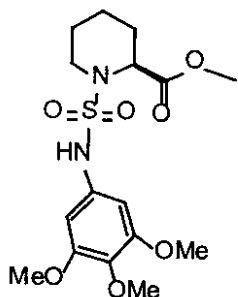
実施例20.5

(S)-2-(6-フェニル-ヘキサノイル)-ピペリジン-1-スルホン酸(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-アミド(化合物119)の合成

工程1:(S)-1-(3,4,5-トリメトキシ-フェニルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸メチルエステル(化合物90)の合成:

【0254】

【化91】



10

【0255】

化合物90は実施例21-工程2と同様の方法で調製した。

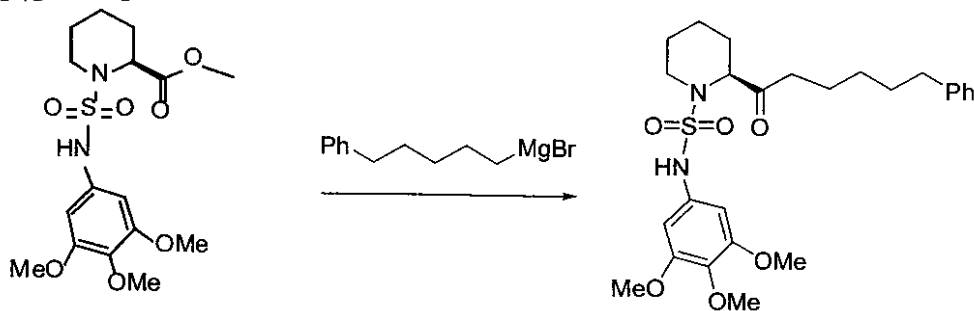
20

【0256】

工程2:(S)-2-(6-フェニル-ヘキサノイル)-ピペリジン-1-スルホン酸(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-アミド(化合物119)の合成:

【0257】

【化92】



90

119

30

【0258】

40 で、エーテル(5 mL)中の5-フェニルペンチルプロマイド溶液(11.5 g、5 mmol)をアルゴン気体下で勢いよく攪拌しながら削り状マグネシウムにゆっくりと加えた。プロマイド溶液を4分の1加えた後、発熱反応が開始した。一度添加を完了してから、溶液を加熱して30分間還流し、ほとんどのマグネシウムを溶解した。その結果生じた1 M グリニャール試薬を-70℃まで冷却し、THF溶液(2 mL)中のメチルエステル(化合物90、100 mg、0.25 mmol)を加えた。次に混合物を25℃まで加温し、その温度で20時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム(1 mL)を加えて反応を終了させた。懸濁液をエーテル(1×50 mL)を用いて抽出した。有機相を集め、乾燥して濃縮した。その後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中25% EtOAc)、続いて分取TLC(CH₂Cl₂中1% THF)を用いて精製し、1.2 mg(収率1%)の表題化合物を得た。

40

生成物のスペクトル分析の結果は化合物119と一致した:

¹H NMR(CDCl₃): 7.33-7.1(5H, m), 6.91(1H, s), 6.81(1H, s), 6.71(1H, s), 6.61(1H, s), 6.51(1H, s), 6.41(1H, s), 6.31(1H, s), 6.21(1H, s), 6.11(1H, s), 6.01(1H, s), 5.91(1H, s), 5.81(1H, s), 5.71(1H, s), 5.61(1H, s), 5.51(1H, s), 5.41(1H, s), 5.31(1H, s), 5.21(1H, s), 5.11(1H, s), 5.01(1H, s), 4.91(1H, s), 4.81(1H, s), 4.71(1H, s), 4.61(1H, s), 4.51(1H, s), 4.41(1H, s), 4.31(1H, s), 4.21(1H, s), 4.11(1H, s), 4.01(1H, s), 3.91(1H, s), 3.81(1H, s), 3.71(1H, s), 3.61(1H, s), 3.51(1H, s), 3.41(1H, s), 3.31(1H, s), 3.21(1H, s), 3.11(1H, s), 3.01(1H, s), 2.91(1H, s), 2.81(1H, s), 2.71(1H, s), 2.61(1H, s), 2.51(1H, s), 2.41(1H, s), 2.31(1H, s), 2.21(1H, s), 2.11(1H, s), 2.01(1H, s), 1.91(1H, s), 1.81(1H, s), 1.71(1H, s), 1.61(1H, s), 1.51(1H, s), 1.41(1H, s), 1.31(1H, s), 1.21(1H, s), 1.11(1H, s), 1.01(1H, s), 0.91(1H, s), 0.81(1H, s), 0.71(1H, s), 0.61(1H, s), 0.51(1H, s), 0.41(1H, s), 0.31(1H, s), 0.21(1H, s), 0.11(1H, s), 0.01(1H, s).

50

, s), 6.50 (2H, s), 4.60 (1H, br d), 3.85 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.67 (1H, br d), 3.13 (1H, td, J = 12.6, 3 Hz), 2.61 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.50 (2H, m), 2.22 (1H, br d).
LCMS: 503 (M - H⁺).

【0259】

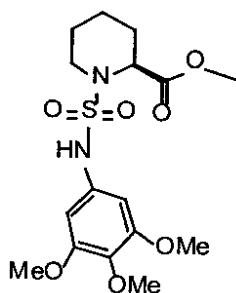
実施例 22

1 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 (化合物 39) の合成

工程 1: (S) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルの合成 (化合物 90):

【0260】

【化 93】



20

【0261】

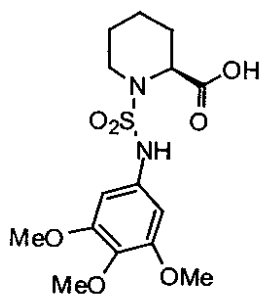
化合物 90 は実施例 21 - 工程 2 と同様の方法で調製した。

【0262】

工程 2: 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 (化合物 39) の合成:

【0263】

【化 94】



30

【0264】

方法 II: 0 で、メタノール (5 mL) 中のメチルエステル (化合物 90、700 mg、2.35 mmol) を 1% NaOH 溶液 (5 mL) で処理した。24 時間 25 で放置した後、真空状態で濃縮し、氷冷した 10% HCl 溶液 (pH ~ 1) を加えて酸性化した。さらに、得られた水性溶液を CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) を用いて抽出した。その後、合わせ集めた有機層を乾燥し、濃縮して 540 mg (収率 81%) の白色泡状の表題化合物を得た。

【0265】

実施例 23

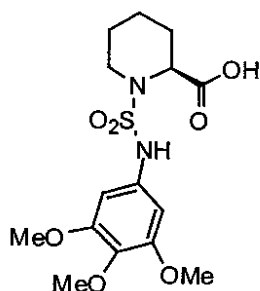
(S) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - アミド (化合物 91) の合成

工程 1: 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 (化合物 39) の合成:

50

【 0 2 6 6 】

【 化 9 5 】



10

【 0 2 6 7 】

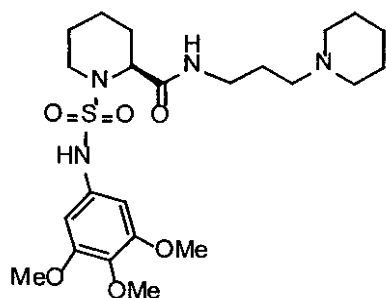
化合物 39 は実施例 22 - 工程 2 と同様の方法で調製した。

【 0 2 6 8 】

工程 2 : (S) - 1 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロピル) - アミド (化合物 91) の合成 :

【 0 2 6 9 】

【 化 9 6 】



20

【 0 2 7 0 】

カルボン酸 (化合物 39 、 79 mg 、 0 . 211 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (1 . 5 mL) と N - アミノプロピルピペリジン (100 mg 、 0 . 703 mmol) に EDC (121 mg 、 0 . 633 mmol) を加えた。次に、混合物を 20 時間かけて攪拌し、真空状態で濃縮した。その後、残渣を逆相 HPLC を用いて精製し、55 mg (収率 52 %) の表題化合物を得た。

30

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 91 と一致した :

^1H NMR (CDCl_3) : 7 . 79 (1H , br t) , 6 . 54 (2H , s) , 4 . 41 (1H , br s) , 3 . 83 (6H , s) , 3 . 81 (3H , s) , 3 . 72 (1H , br d) , 3 . 61 (2H , br d) , 3 . 52 - 3 . 38 (2H , m) , 3 . 33 - 3 . 22 (1H , m) , 3 . 11 (2H , m) , 2 . 64 (2H , m) .

HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ (M + H^+) 499 . 2590 ; found 499 . 2580

40

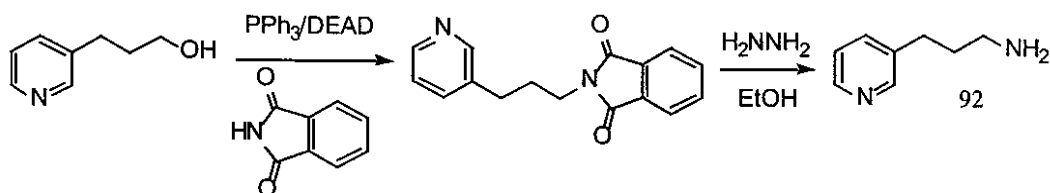
【 0 2 7 1 】

実施例 24

化合物 92 の合成

【 0 2 7 2 】

【 化 9 7 】



【0273】

3-ピリジンプロパノール(2g、14.6mmol)のTHF溶液(50mL)に、フタルイミド(2.6g、17.5mmol)とトリフェニルホスフィン(4.59g、17.5mmol)及びジエチルアゾジカルボン酸塩(3.05g、17.5mmol)を連続して加えた。溶液を48時間攪拌し、濃縮した。得られたシロップ状の液体をEtOAc(100mL)中で再び溶解し、さらにブライン(2×100mL)で洗浄し、乾燥して濃縮した。その後、残渣にEtOH(50mL)、続いてヒドラジン(0.5g)を加えた。溶液を30分間55℃に加熱した。多量の沈殿物が生成した。懸濁液を室温まで冷却してからろ過し、ろ液を真空状態で濃縮して赤色油状液体を得、さらに1%HCl溶液(10mL)で処理した。得られた水性溶液をEtOAc(25mL)とEt₂O(25mL)で洗浄し、氷冷した10%NaOH溶液(5mL)を加えて、pHが12よりも大きくなるように塩基性化した。CH₂Cl₂(3×30mL)を用いて混合物を抽出した。合わせ集めた有機層を乾燥し、濃縮して、淡黄色油状液体として1.45gの表題化合物を(2工程で収率74%)得た。

10

20

【0274】

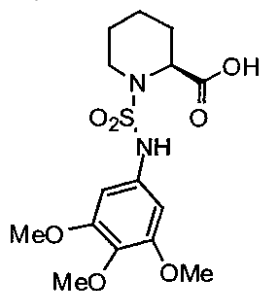
実施例25

(S)-1-(3,4,5-トリメトキシ-フェニルスルファモイル) ピペリジン-2-カルボン酸(3-ピリジン-3-イル-プロピル)-アミド(化合物93)の合成

工程1: 1-(3,4,5-トリメトキシ-フェニルスルファモイル) ピペリジン-2S-カルボン酸(化合物39)の合成:

【0275】

【化98】



30

【0276】

化合物39は実施例22-工程2と同様の方法で調製した。

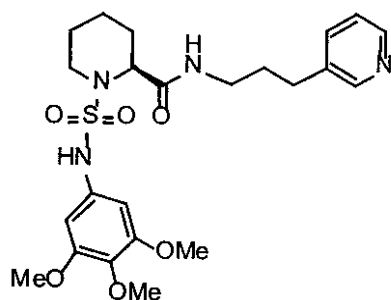
【0277】

工程2: (S)-1-(3,4,5-トリメトキシ-フェニルスルファモイル) ピペリジン-2-カルボン酸(3-ピリジン-3-イル-プロピル)-アミド(化合物93)の合成:

40

【0278】

【化99】



【0279】

化合物93はカルボン酸（化合物39）と3-ピリジン-3-イル-プロピルアミンから、化合物91の合成と同様の合成方法で調製した。8.5%の収率で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物93と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.46 (2H, m), 8.07 (1H, br s), 7.53 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.24 (1H, dd), 6.52 (2H, s), 6.41 (1H, br t), 4.48 (1H, br d), 3.81 (10H, two s and one m), 3.23 (2H, m), 2.96 (1H, br t), 2.61 (1H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.75 (2H, p, $J = 7.5 \text{ Hz}$).

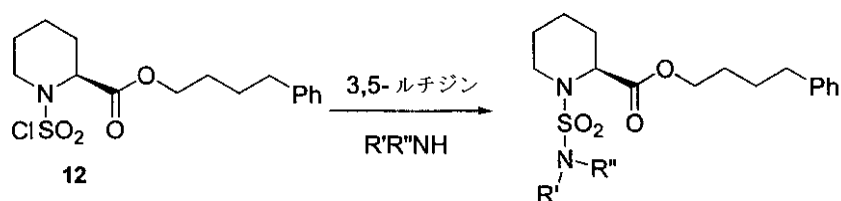
HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 493.2121; found 493.2101

【0280】

本発明のスルファミド化合物は、下記のスキーム4の方法で調製することができる：

【0281】

【化100】



【0282】

式中 R' はH、OH基、及びメチル基である；

R'' は水素、4-メトキシフェニル、フェニル、3,5-ジメトキシフェニル、3-ニトロ-4-メトキシフェニル、3-アミノ-4-メトキシフェニル、

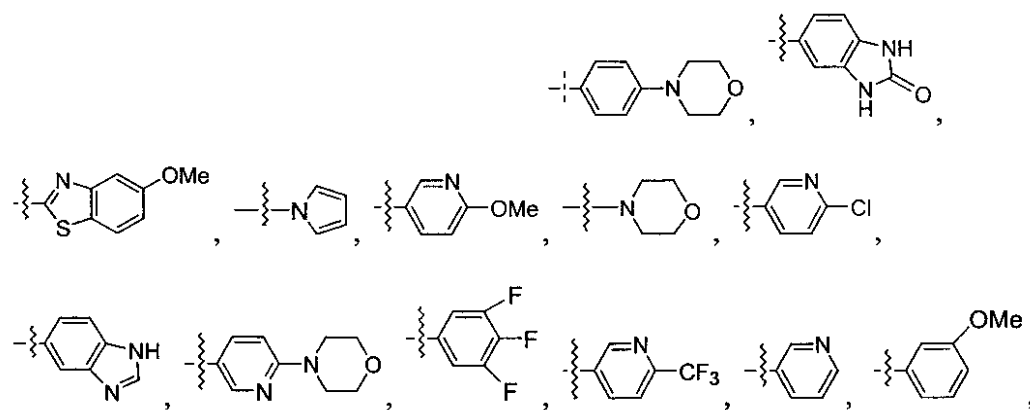
【0283】

【化101】

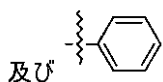
10

20

30



10



【 0 2 8 4 】

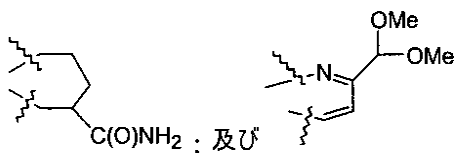
である。

R' と R'' は

【 0 2 8 5 】

【 化 1 0 2 】

20



【 0 2 8 6 】

を形成することができる。

以下の化合物は、上記のスキーム 4 に従って調製することができる：

【 0 2 8 7 】

実施例 2 6

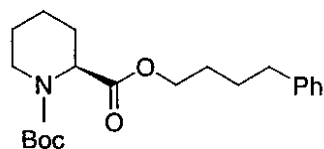
ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 1 1) の合成

30

工程 1：ピペリジン - 1, 2 S - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 S - (4 - フェニル - ブチル) エステル (化合物 1 0) の合成：

【 0 2 8 8 】

【 化 1 0 3 】



【 0 2 8 9 】

化合物 1 0 は実施例 1 - 工程 3 と同様の方法で調製した。

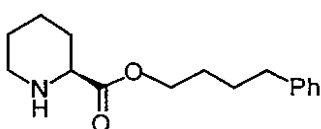
40

【 0 2 9 0 】

工程 2：ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 1 1) の合成：

【 0 2 9 1 】

【 化 1 0 4 】



50

【0292】

方法Ⅰ：化合物10はトリフルオロ酢酸を用いて25で処理し、90%の収率で化合物11を得た。

【0293】

方法Ⅱ：(S)-(1)-1-(カルボベンジルオキシ)-2-ピペリジンカルボン酸(12.8g、48.6mmol)のCH₂Cl₂溶液(80mL)と1-フェニル-ブタン-4-オール(8.6mL、55.9mmol)にEDC(14g、72.9mmol)とDMAP(2g、16.5mmol)を25で加えた。20時間後、懸濁液を120mLのEt₂Oで希釈して、さらにブライン(2×100mL)で洗浄し、MgSO₄を用いて乾燥して、濃縮した。次に、粗製の油状液体をシリカゲルパッド(ヘキサン中5%EtOAc)を通過させて18g(収率94%)の無色油状液体を得、100mLのEtOH中で再び溶解した。その後、溶液に炭素上の10%Pd(1g)を加え、水素雰囲気下(1気圧)で20時間保持した。触媒をろ過して除去した。真空状態で溶媒を除去した後、12.5gの褐色油状液体を得た(収率~98%)。

10

【0294】

実施例27

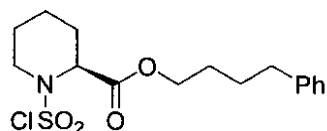
1-(3,4,5-トリメトキシ-フェニルスルファモイル)-ピペリジン-2S-カルボン酸4-フェニル-ブチルエステル(化合物25)及び1-スルファモイル-ピペリジン-2S-カルボン酸4-フェニル-ブチルエステル(化合物41)の合成

工程1：1-クロロスルホニル-ピペリジン-2S-カルボン酸4-フェニル-ブチルエステル(化合物12の合成)：

20

【0295】

【化105】



【0296】

化合物12は実施例1-工程5と同様の方法で調製した。

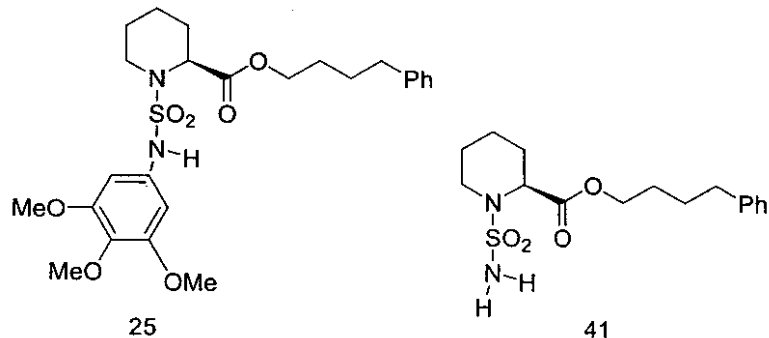
【0297】

30

工程2：1-(3,4,5-トリメトキシ-フェニルスルファモイル)-ピペリジン-2S-カルボン酸4-フェニル-ブチルエステル(化合物25)及び1-スルファモイル-ピペリジン-2S-カルボン酸4-フェニル-ブチルエステル(化合物41)の合成：

【0298】

【化106】



40

【0299】

方法Ⅰ：化合物25は化合物12から実施例3-工程6と同様の方法で調製した。13%の収率で化合物25が得られた。また、収率32%で化合物41を反応から単離した。

【0300】

生成物のスペクトル分析の結果は化合物25と一致した：

¹H NMR (CDCl₃)： 7.3-7.1 (6H, m), 6.42 (2H, 50

s), 4.69 (1H, m), 4.2 - 4.1 (1H, m), 3.78 (6H, s), 3.76 (3H, s), 3.63 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.02 (1H, td, J = 12.8, 3 Hz), 2.6 (2H, m), 2.19 (1H, d, J = 12 Hz).

MS (FAB): 506 (M⁺).

HRMS (FAB): calculated for C₂₅H₃₄N₂O₇SCs (M + Cs⁺) 639.1141; found 639.1124. Analysis for C₂₅H₃₄N₂O₇S: calculated. C 59.27% H 6.76% N 5.53% S 6.33%; found C 59.35% H 6.79% N 5.54% S 6.34%.

10

【0301】

生成物のスペクトル分析の結果は化合物41と一致した:

¹H NMR (CDCl₃): 7.35 - 7.1 (5H, m), 4.90 (2H, br s), 4.72 (1H, m), 4.15 (2H, m), 3.63 (1H, br d, J = 11.5 Hz), 3.00 (1H, td, J = 11.8, 3.3 Hz), 2.65 (2H, m), 2.27 (2H, d, J = 13.5 Hz).

【0302】

方法II: 3, 4, 5 - トリメトキシアニリン (176 mg、0.96 mmol) の 3, 5 - ルチジン溶液 (1 mL) に CH₂Cl₂ (1 mL) 中の化合物12 (115 mg、0.32 mmol) を 25 で加えた。20時間後、混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、さらに 5% HCl 溶液 (氷冷したもの、1 × 50 mL) とブライン (1 × 50 mL) で洗浄した。次に、溶液を MgSO₄ を用いて乾燥し、濃縮した。その後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 25 - 30% EtOAc) で精製して、白色固体として化合物25を165 mg (計量値) 得た。

20

【0303】

実施例28

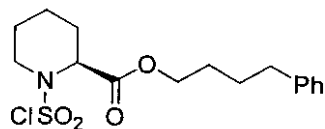
(S) - 1 - (4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物42) の合成

工程1: 1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステルの合成 (化合物12):

30

【0304】

【化107】



【0305】

化合物12は実施例1 - 工程5と同様の方法で調製した。

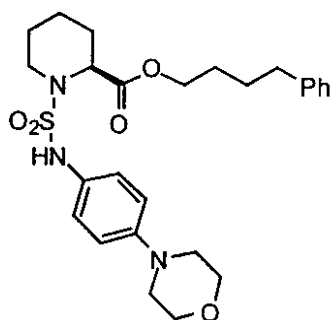
【0306】

工程2: (S) - 1 - (4 - モルホリン - イル - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物42) の合成:

40

【0307】

【化108】



【0308】

10

化合物42は化合物12から、化合物25の合成の方法IIと同様の方法で調製した。25%の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物42と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.35 - 7.1 (7H, m), 6.93 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 4.72 (1H, m), 4.21 (2H, m), 3.85 (4H, m), 3.61 (1H, br d), 3.15 - 3 (5H, m), 2.65 (2H, m), 2.21 (1H, br d)

HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (M^+) 501.2292; found 501.2314.

20

【0309】

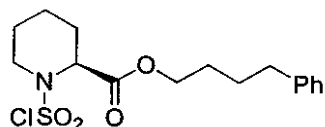
実施例29

1 - [(4 - メトキシ - フェニル) - メチル - スルファモイル] - ピペリジン - 2S - カルボン酸4 - フェニル - ブチルエステル (化合物43) の合成

工程1：1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2S - カルボン酸4 - フェニル - ブチルエステル (化合物12) の合成：

【0310】

【化109】



30

【0311】

化合物12は実施例1 - 工程5と同様の方法で調製した。

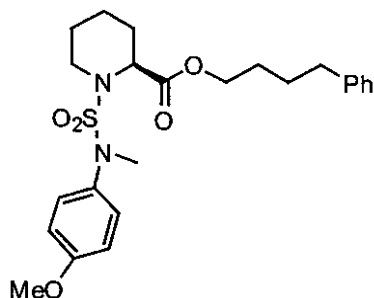
【0312】

工程2：1 - [(4 - メトキシ - フェニル) - メチル - スルファモイル] - ピペリジン - 2S - カルボン酸4 - フェニル - ブチルエステル (化合物43) の合成：

【0313】

【化110】

40



【0314】

50

化合物 43 は化合物 12 から、化合物 25 の合成の方法 II と同様の合成方法で調製した。95% の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 43 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.4 - 7.1 (7H, m), 6.86 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 4.46 (1H, m), 4.16 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.56 (1H, br d), 3.30 (1H, td, $J = 12.8, 3\text{ Hz}$), 3.16 (3H, s), 2.64 (2H, m), 2.08 (1H, br d).

HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$ ($M + \text{Na}^+$) 483.1924; found 483.1913.

10

【0315】

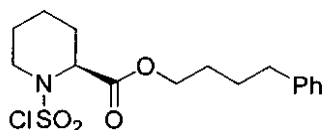
実施例 30

1 - (メチル - フェニル - スルファモイル) - ピペリジン - 2S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 44) の合成

工程 1 : 1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 12) の合成：

【0316】

【化 111】



20

【0317】

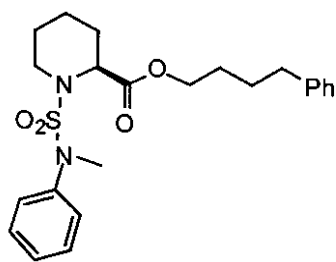
化合物 12 は実施例 1 - 工程 5 と同様の方法で調製した。

【0318】

工程 2 : 1 - (メチル - フェニル - スルファモイル) - ピペリジン - 2S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 44) の合成：

【0319】

【化 112】



30

【0320】

化合物 44 は化合物 12 から、化合物 25 の合成の方法 II と同様の合成方法で調製した。49% の収率が得られた。

40

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 44 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.4 - 7.1 (10H, m), 4.47 (1H, d, $J = 4.8\text{ Hz}$), 4.16 (2H, m), 3.56 (1H, br d), 3.33 (1H, dd, $J = 12, 3\text{ Hz}$), 3.24 (1H, dd), 3.21 (3H, s), 2.64 (2H, m), 2.07 (1H, m).

HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ ($M + \text{Na}^+$) 453.1818; found 453.1803.

【0321】

実施例 31

1 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルスルファモ

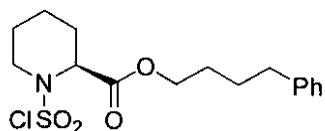
50

イル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 4 5) の合成

工程 1 : 1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 1 2) の合成 :

【 0 3 2 2 】

【 化 1 1 3 】



10

【 0 3 2 3 】

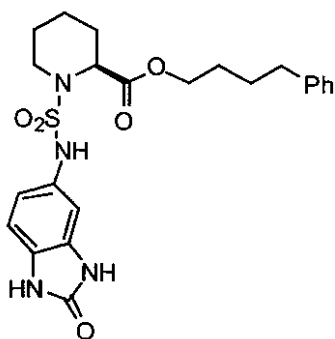
化合物 1 2 は実施例 1 - 工程 5 と同様の方法で調製した。

【 0 3 2 4 】

工程 2 : 1 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 4 5) の合成 :

【 0 3 2 5 】

【 化 1 1 4 】



20

【 0 3 2 6 】

化合物 4 5 は化合物 1 2 から、化合物 2 5 の合成で使用した方法 I I と同様の方法で調製した。70%の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 4 5 と一致した :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.35 - 6.8 (8 H , m) , 4.75 (1 H , m) , 4.22 (2 H , m) , 3.66 (1 H , m) , 3.08 (1 H , b r t) , 2.66 (2 H , m) , 2.24 (1 H , b r d) .

HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (M^+) 472.1775 ; found 472.1784 .

【 0 3 2 7 】

実施例 3 2

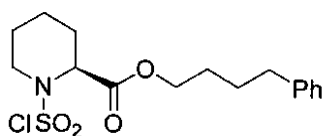
40

1 - (6 - メトキシ - ベンゾチアゾール - 2 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 4 6) の合成

工程 1 : 1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 1 2) の合成 :

【 0 3 2 8 】

【 化 1 1 5 】



50

【0329】

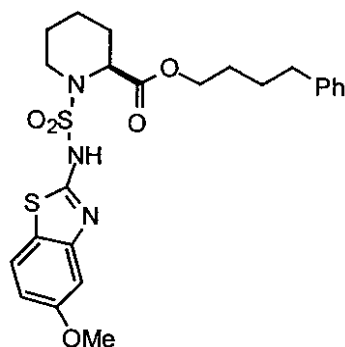
化合物12は実施例1 - 工程5と同様の方法で調製した。

【0330】

工程2：1 - (6 - メトキシ - ベンゾチアゾール - 2 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2S - カルボン酸4 - フェニル - ブチルエステル (化合物46) の合成：

【0331】

【化116】



10

【0332】

化合物46は化合物12から、化合物25の合成の方法IIと同様の合成方法で調製した。2%の収率が得られた。

20

生成物のスペクトル分析の結果は化合物46と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.55 (1H, br s), 7.35 - 7.1 (6H, m), 6.78 (1H, m), 6.71 (1H, dd, $J = 9.5$, 3 Hz), 4.68 (1H, br s), 4.08 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.73 (1H, m), 3.39 (1H, td, $J = 12.8$, 2.6 Hz), 2.63 (2H, m), 2.13 (1H, d, $J = 14$ Hz).
 HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 504.1621; found 501.1623.

【0333】

実施例33

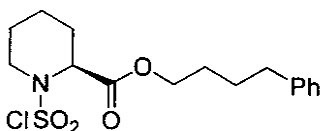
30

1 - (ピロール - 1 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2S - カルボン酸4 - フェニルブチルエステル (化合物47) の合成

工程1：1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2S - カルボン酸4 - フェニル - ブチルエステル (化合物12) の合成：

【0334】

【化117】



40

【0335】

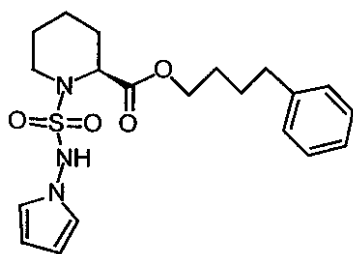
化合物12は実施例1 - 工程5と同様の方法で調製した。

【0336】

工程2：1 - (ピロール - 1 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2S - カルボン酸4 - フェニルブチルエステル (化合物47) の合成：

【0337】

【化118】



【0338】

化合物47は化合物12から、化合物25の合成で使用した方法IIと同様の合成方法で調製した。90%の収率が得られた。

10

生成物のスペクトル分析の結果は化合物47と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.60 (1H, s), 7.35 - 7.1 (6H, m), 6.85 (2H, t, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 6.12 (2H, t, $J = 2.5 \text{ Hz}$), 4.59 (1H, m), 4.21 (2H, m), 3.69 (1H, br d), 3.19 (1H, td, $J = 12.7, 3 \text{ Hz}$), 2.65 (2H, m), 2.22 (1H, br d).

HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{SNa}$ ($M + \text{Na}^+$) 428.1614; found 428.1632.

【0339】

実施例34

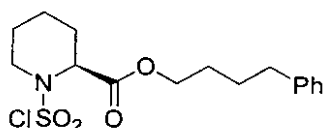
20

1 - (3, 5 - ジメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物48) の合成

工程1：1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物12) の合成：

【0340】

【化119】



30

【0341】

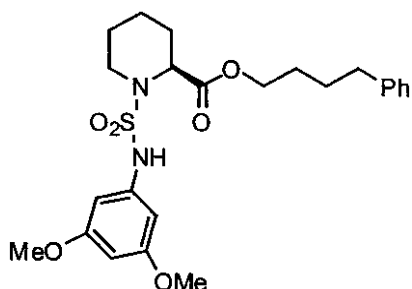
化合物12は実施例1 - 工程5と同様の方法で調製した。

【0342】

工程2：1 - (3, 5 - ジメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物48) の合成：

【0343】

【化120】



40

【0344】

化合物48は化合物12から、化合物25の合成で使用した方法IIと同様の合成方法で調製した。95%の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物48と一致した：

50

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.3 - 7.1 (5H, m), 6.40 (2H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.21 (1H, t, $J = 2.3$ Hz), 5.29 (1H, br s), 4.75 (1H, m), 4.19 (2H, m), 3.77 (6H, s), 3.68 (1H, br d), 3.10 (1H, td, $J = 12.8, 3$ Hz), 2.65 (2H, m), 2.24 (1H, br d).

HRMS (MALDI): calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 477.2054; found 477.2070.

【0345】

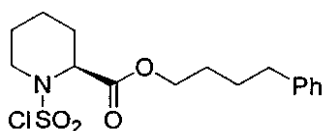
実施例 35

1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 49) の合成 10

工程 1: 1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 12) の合成:

【0346】

【化 121】



20

【0347】

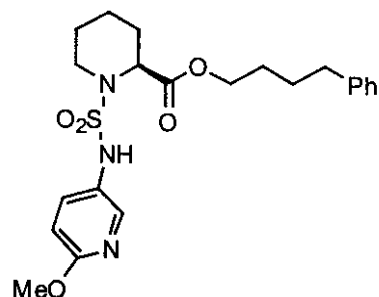
化合物 12 は実施例 1 - 工程 5 と同様の方法で調製した。

【0348】

工程 2: 1 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 49) の合成:

【0349】

【化 122】



30

【0350】

化合物 49 は化合物 12 から、化合物 25 の合成で使用した方法 II と同様の合成方法で調製した。96% の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 49 と一致した:

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.07 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz), 7.3 - 7.15 (5H, m), 7.02 (1H, br s), 6.71 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 4.72 (1H, m), 4.21 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.63 (1H, br d), 3.07 (1H, td, $J = 12.6, 3.6$ Hz), 2.66 (2H, m), 2.25 (1H, br d). HRMS (MALDI): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 470.1720; found 470.1742.

【0351】

実施例 36

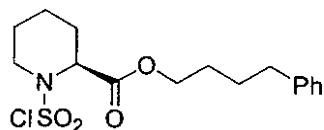
50

1 - (ピペリジン - 1 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 5 0) の合成

工程 1 : 1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2 S カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 1 2) の合成 :

【 0 3 5 2 】

【 化 1 2 3 】



10

【 0 3 5 3 】

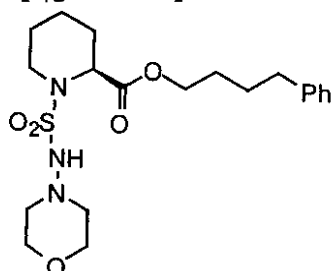
化合物 1 2 は実施例 1 - 工程 5 と同様の方法で調製した。

【 0 3 5 4 】

工程 2 : 1 - (ピペリジン - 1 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 5 0) の合成 :

【 0 3 5 5 】

【 化 1 2 4 】



20

【 0 3 5 6 】

化合物 5 0 は化合物 1 2 から、化合物 2 5 の合成で使用した方法 I I と同様の方法で調製した。15%の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 5 0 と一致した :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.35 - 7.1 (5 H , m) , 4.54 (1 H , d , $J = 4.8 \text{ Hz}$) , 4.19 (2 H , m) , 3.64 (5 H , m) , 3.32 (1 H , td , $J = 12.9$, 3 Hz) , 3.17 (4 H , m) , 2.65 (2 H , m) , 2.17 (1 H , br d) .

30

【 0 3 5 7 】

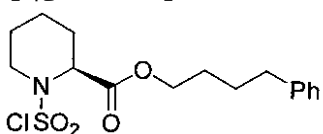
実施例 3 7

1 - (3 - カルバモイル - ピペリジン - 1 - スルホニル) - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 5 1) の合成

工程 1 : 1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 1 2) の合成 :

【 0 3 5 8 】

【 化 1 2 5 】



40

【 0 3 5 9 】

化合物 1 2 は実施例 1 - 工程 5 と同様の方法で調製した。

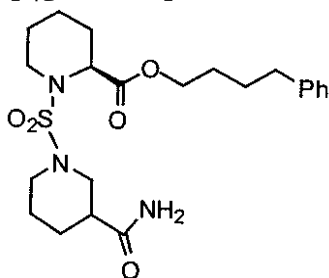
【 0 3 6 0 】

工程 2 : 1 - (3 - カルバモイル - ピペリジン - 1 - スルホニル) - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 5 1) の合成 :

50

【 0 3 6 1 】

【 化 1 2 6 】



10

【 0 3 6 2 】

化合物 5 1 は化合物 1 2 から、化合物 2 5 の合成で使用した方法 I I と同様の方法で調製した。75%の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 5 1 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : (2 個の偏左右異性体) 7.35 - 7.1 (5 H, m), 6.06 and 5.94 (1 H, br s), 5.60 (1 H, br s), 4.53 (1 H, m), 4.18 (2 H, m), 3.7 - 3.2 (4 H, m), 3.1 - 2.8 (2 H, m), 2.65 (2 H, m), 2.45 (1 H, m), 2.16 (1 H, d, $J = 13.2 \text{ Hz}$). HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$ ($M + \text{Na}^+$) 474.2033; found 474.2046.

20

【 0 3 6 3 】

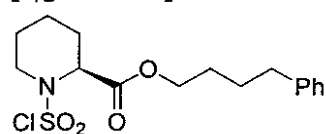
実施例 3 8

(S) - 1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 5 2) の合成

工程 1 : 1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 1 2) の合成 :

【 0 3 6 4 】

【 化 1 2 7 】



30

【 0 3 6 5 】

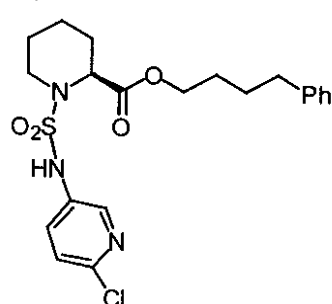
化合物 1 2 は実施例 1 - 工程 5 と同様の方法で調製した。

【 0 3 6 6 】

工程 2 : (S) - 1 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 5 2) の合成 :

【 0 3 6 7 】

【 化 1 2 8 】



40

【 0 3 6 8 】

50

化合物 5 2 は化合物 1 2 から、化合物 2 5 の合成で使用した方法 I I と同様の方法で調製した。9 6 % の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 5 2 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.22 (1H, d, $J = 3\text{ Hz}$), 7.7 - 7.65 (2H, m), 7.3 - 7.15 (6H, m), 4.77 (1H, br s), 4.23 (2H, m), 3.63 (1H, br s), 3.10 (1H, td, $J = 12.6, 3\text{ Hz}$), 2.66 (2H, m), 2.29 (1H, br d) .

HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{ClO}_4\text{S Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 474.1225 ; found 474.1208 .

10

【0369】

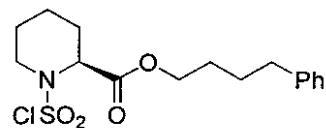
実施例 3 9

1 - (3 - ジメトキシメチル - ピラゾール - 1 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 5 3) の合成

工程 1 : 1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 1 2) の合成 :

【0370】

【化 1 2 9】



20

【0371】

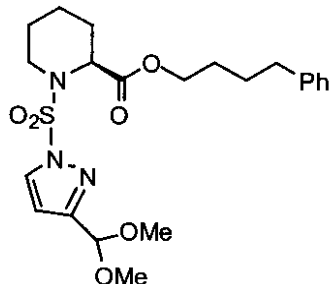
化合物 1 2 は実施例 1 - 工程 5 と同様の方法で調製した。

【0372】

工程 2 : 1 - (3 - ジメトキシメチル - ピラゾール - 1 - スルホニル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 5 3) の合成 :

【0373】

【化 1 3 0】



30

【0374】

化合物 5 3 は化合物 1 2 から、化合物 2 5 の合成で使用した方法 I I と同様の方法で調製した。9 4 % の収率が得られた。(うち位置異性体 1 0 %)

40

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 5 3 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.81 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$), 7.3 - 7.0 (5H, m), 6.37 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$), 5.35 (1H, br s), 4.73 (1H, d, $J = 5.4\text{ Hz}$), 4.03 (2H, m), 3.84 (1H, br s), 3.32 (6H, s), 2.57 (1H, br t), 2.04 (1H, br d) .

HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S Na}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 488.1826 ; found 488.1826 .

【0375】

実施例 4 0

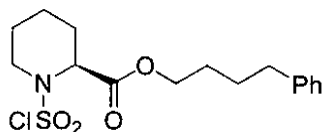
50

(S) - 1 - [(4 - メトキシ - 3 - ニトロ - フェニル) - メチル - スルファモイル] -
ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 5 4) の合成

工程 1 : 1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 1 2) の合成 :

【 0 3 7 6 】

【 化 1 3 1 】



10

【 0 3 7 7 】

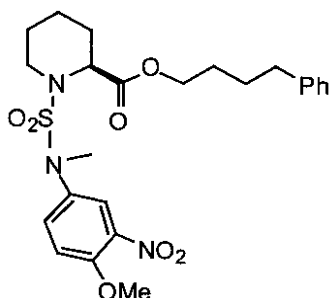
化合物 1 2 は実施例 1 - 工程 5 と同様の方法で調製した。

【 0 3 7 8 】

工程 2 : (S) - 1 - [(4 - メトキシ - 3 - ニトロ - フェニル) - メチル - スルファモイル] - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 5 4) の合成 :

【 0 3 7 9 】

【 化 1 3 2 】



20

【 0 3 8 0 】

化合物 5 4 は化合物 1 2 から、化合物 2 5 の合成で使用した方法 I I と同様の方法で調製した。68%の収率が得られた。

30

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 5 4 と一致した :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.65 (1 H , d d , $J = 9$, 2.7 Hz) , 7.30 - 7.15 (6 H , m) , 7.07 (1 H , d , $J = 9$ Hz) , 4.50 (1 H , d , $J = 5$ Hz) , 4.20 (2 H , m) , 3.98 (3 H , s) , 3.59 (1 H , br d) , 3.35 (1 H , td , $J = 13.2$, 2.7 Hz) , 3.22 (3 H , s) , 2.66 (2 H , m) , 2.15 (1 H , br d) .

HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7\text{SNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 528.1775 ; found 528.1794 .

【 0 3 8 1 】

40

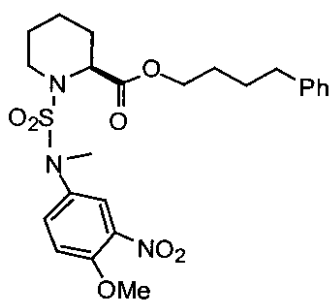
実施例 4 1

(S) - 1 - [(3 - アミノ - 4 - メトキシ - フェニル) - メチル - スルファモイル] -
ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 5 5) の合成

工程 1 : (S) - 1 - [(4 - メトキシ - 3 - ニトロ - フェニル) - メチル - スルファモイル] - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 5 4) の合成 :

【 0 3 8 2 】

【 化 1 3 3 】



【0383】

化合物54は実施例40 - 工程2と同様の方法で調製した。

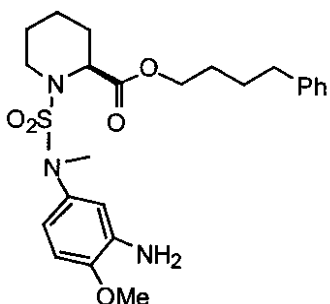
10

【0384】

工程2：(S) - 1 - [(3 - アミノ - 4 - メトキシ - フェニル) - メチル - スルファモイル] - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 5 5) の合成：

【0385】

【化134】



20

【0386】

化合物54 (5 5 m g) と、エタノール (2 m L) 中の炭素上の 1 0 % P d (1 2 m g) の混合物を水素雰囲気下 (1 気圧) で 2 時間保持した。次に、ろ過して触媒を除去し、ろ液を濃縮した。その後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 3 0 % E t O A c) を用いて精製し、透明なシロップ状の液体 (4 0 m g 、収率 7 7 %) を得た。

30

生成物のスペクトル分析の結果は化合物55と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 5 - 7 . 2 5 (5 H , m) , 6 . 9 7 - 6 . 8 (3 H , m) , 4 . 6 6 (1 H , d , $J = 4 . 8 \text{ Hz}$) , 4 . 3 4 (2 H , m) , 4 . 0 0 (3 H , s) , 3 . 7 6 (1 H , m) , 3 . 4 8 (1 H , td , $J = 1 3 , 3 \text{ Hz}$) , 3 . 3 0 (3 H , s) , 2 . 8 1 (2 H , m) , 2 . 2 5 (2 H , br d) .

HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 498 . 2033 ; found 498 . 2010 .

【0387】

実施例42

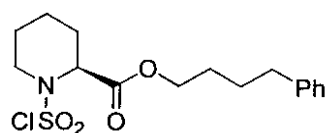
40

(S) - 1 - (3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 5 6) の合成

工程1：1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 1 2) の合成：

【0388】

【化135】



50

【0389】

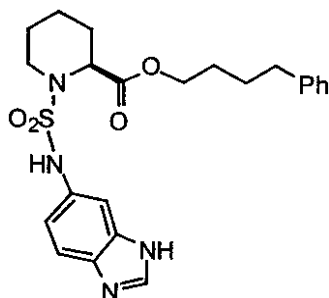
化合物12は実施例1 - 工程5と同様の方法で調製した。

【0390】

工程2：(S) - 1 - (3H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸4 - フェニル - ブチルエステル(化合物56)の合成：

【0391】

【化136】



10

【0392】

化合物56は化合物12から、化合物25の合成で使用した方法IIと同様の方法で調製した。14%の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物56と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.09 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.35 - 7 (5H, m), 6.75 (1H, dd, $J = 9.3, 2.1 \text{ Hz}$), 4.78 (1H, d, $J = 4.7 \text{ Hz}$), 4 - 3.6 (5H, m), 3.33 (1H, td, $J = 13.2, 3.3 \text{ Hz}$), 2.60 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 2.17 (1H, br d).

HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 457.1904; found 457.1920.

【0393】

実施例43

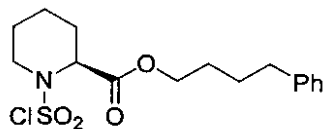
(S) - 1 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸4 - フェニル - ブチルエステル(化合物94)の合成

30

工程1：1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2S - カルボン酸4 - フェニル - ブチルエステル(化合物12)の合成：

【0394】

【化137】



【0395】

化合物12は実施例1 - 工程5と同様の方法で調製した。

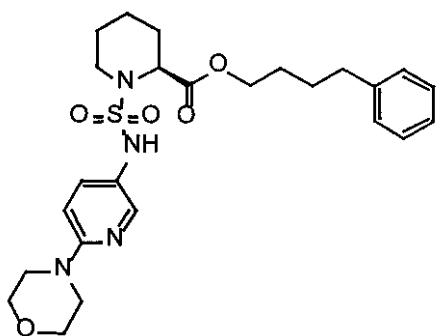
40

【0396】

工程2：(S) - 1 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸4 - フェニル - ブチルエステル(化合物94)の合成：

【0397】

【化138】



【0398】

10

化合物 94 はスルファモイルクロライド (化合物 12) と 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミンから、化合物 25 の合成で使用した方法 II と同様の方法で調製した。反応の後処理の間、3, 5 - ルチジンを洗浄して除去するために HCl 溶液の代わりに濃硫酸第二銅溶液を用いた。99% の収率で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 94 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.12 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J = 9, 3 \text{ Hz}$), 7.32 - 7.24 (2H, m), 7.23 - 7.14 (3H, m), 6.50 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 4.70 (1H, m), 4.21 (2H, m), 3.81 (4H, t, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 3.61 (1H, br d), 3.46 (1H, t, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 3.09 (1H, td, $J = 12.6, 3.3 \text{ Hz}$), 2.65 (2H, m), 2.23 (1H, m).

20

HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 503.2323; found 503.2313.

【0399】

実施例 44

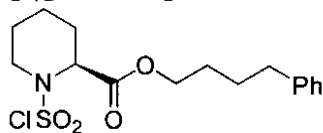
(S) - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 95) の合成

工程 1 : 1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 12) の合成：

30

【0400】

【化139】



【0401】

化合物 12 は実施例 1 - 工程 5 と同様の方法で調製した。

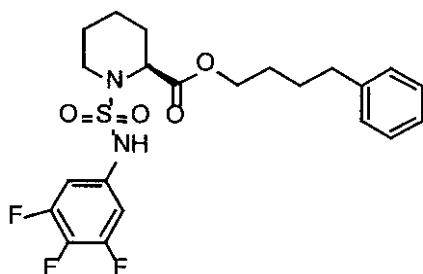
【0402】

工程 2 : (S) - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 95) の合成：

40

【0403】

【化140】



【0404】

化合物95はスルファモイルクロライド(化合物12)と3,4,5-トリフルオロ-フェニルアミンから、化合物25の合成で使用した方法IIと同様の方法で調製した。46%の収率で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物95と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.61 (1H, s), 7.33 - 7.13 (5H, m), 6.96 - 6.83 (2H, m), 4.76 (1H, br d), 4.23 (2H, m), 3.64 (1H, br d), 3.00 (1H, td, $J = 12.6, 3.3 \text{ Hz}$), 2.66 (2H, m), 2.29 (1H, m).
 HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 493.1379; found 493.1393.

【0405】

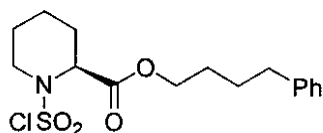
実施例45

(S)-1-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸4-フェニル-ブチルエステル(化合物96)の合成

工程1：1-クロロスルホニル-ピペリジン-2S-カルボン酸4-フェニル-ブチルエステル(化合物12)の合成：

【0406】

【化141】



【0407】

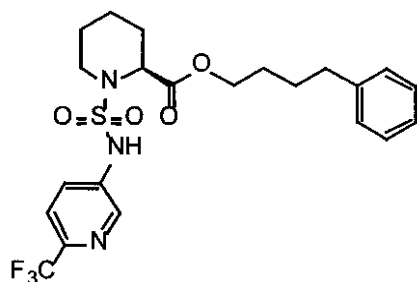
化合物12は実施例1-工程5と同様の方法で調製した。

【0408】

工程2：(S)-1-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸4-フェニル-ブチルエステル(化合物96)の合成：

【0409】

【化142】



【0410】

化合物96はスルファモイルクロライド(化合物12)と6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルアミンから、化合物25の合成で使用した方法IIと同様の方法で調製し

た。反応の後処理の間、3, 5 - ルチジンを洗浄して除去するために HCl 溶液の代わりに濃硫酸第二銅溶液を用いた。11%の収率で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 96 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.47 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 8.04 (1H, br s), 7.82 (1H, dd, $J = 8.7, 2.7 \text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.33 - 7.14 (5H, m), 4.80 (1H, br d), 4.25 (2H, m), 3.67 (1H, br d), 3.00 (1H, td, $J = 12.3, 3.3 \text{ Hz}$), 2.67 (2H, m), 2.32 (1H, m).

HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (M + H⁺) 486.1669; found 486.1667.

10

【0411】

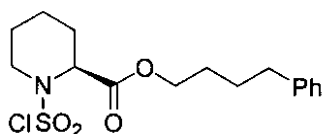
実施例 46

(S) - 1 - (ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 97) の合成

工程 1 : 1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステルの合成 (化合物 12) :

【0412】

【化 143】



20

【0413】

化合物 12 は実施例 1 - 工程 5 と同様の方法で調製した。

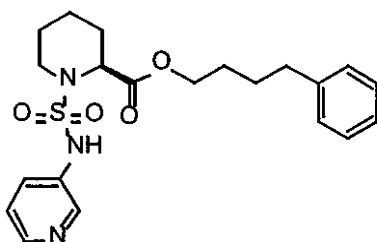
【0414】

工程 2 : (S) - 1 - (ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステルの合成 (化合物 97) :

【0415】

【化 144】

30



【0416】

化合物 97 はスルファモイルクロライド (化合物 12) と 3 - アミノ - ピリジンから、化合物 25 の合成で使用した方法 II と同様の方法で調製した。反応の後処理の間、3, 5 - ルチジンを洗浄して除去するために HCl 溶液の代わりに濃硫酸第二銅溶液を用いた。69%の収率で表題化合物が得られた。

40

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 97 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.45 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 8.35 (1H, dd, $J = 4.8, 1.5 \text{ Hz}$), 7.75 - 7.66 (2H, m), 7.33 - 7.14 (6H, m), 4.77 (1H, br d), 4.23 (2H, m), 3.64 (1H, br d), 3.05 (1H, td, $J = 12.9, 3.3 \text{ Hz}$), 2.66 (2H, m), 2.27 (1H, m).

HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{SNa}$ (M + Na⁺) 440.1614; found 440.1597.

50

【 0 4 1 7 】

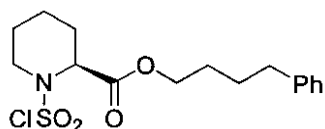
実施例 4 7

(S) - 1 - (4 - カルボキシ - 3 - メトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 9 8) の合成

工程 1 : 1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステルの合成 (化合物 1 2) :

【 0 4 1 8 】

【 化 1 4 5 】



10

【 0 4 1 9 】

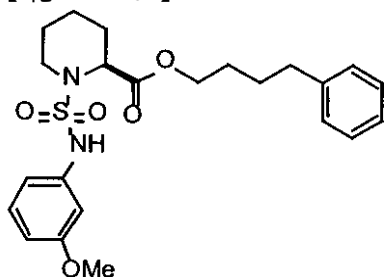
化合物 1 2 は実施例 1 - 工程 5 と同様の方法で調製した。

【 0 4 2 0 】

工程 2 : (S) - 1 - (4 - カルボキシ - 3 - メトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 9 8) の合成 :

【 0 4 2 1 】

【 化 1 4 6 】



20

【 0 4 2 2 】

化合物 9 8 はスルファモイルクロライド (化合物 1 2) と 4 - アミノ - 2 - メトキシ - 安息香酸から、化合物 2 5 の合成で使用方法 I I と同様の方法で調製した。反応中、カルボン酸エステルが二酸化炭素となって失われた。そのために、74%の収率で表題化合物を得た。

30

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 9 8 と一致した :

¹ H NMR (C D C l ₃) : 7 . 3 4 - 7 . 1 1 (7 H , m) , 6 . 8 3 - 6 . 7 2 (2 H , m) , 6 . 6 4 (1 H , b r d d d) , 4 . 7 4 (1 H , b r d) , 4 . 2 0 (2 H , m) , 3 . 7 9 (3 H , s) , 3 . 6 6 (1 H , b r d) , 3 . 1 0 (1 H , t d , J = 1 2 . 9 , 3 . 3 H z) , 2 . 6 5 (2 H , m) , 2 . 2 2 (1 H , m) .

L C M S 4 4 5 (M - H) .

H R M S (M A L D I) c a l c u l a t e d f o r C ₂₃ H ₃₁ N ₂ O ₅ S (M + H ⁺) 4 4 7 . 1 9 5 4 ; f o u n d 4 4 7 . 1 9 3 8 .

40

【 0 4 2 3 】

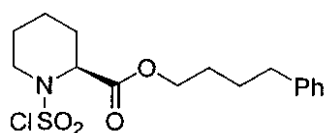
実施例 4 8

(S) - 1 - (ヒドロキシ - フェニル - スルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 9 9) の合成

工程 1 : 1 - クロロスルホニル - ピペリジン - 2 S - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 1 2) の合成 :

【 0 4 2 4 】

【 化 1 4 7 】



【0425】

化合物12は実施例1 - 工程5と同様の方法で調製した。

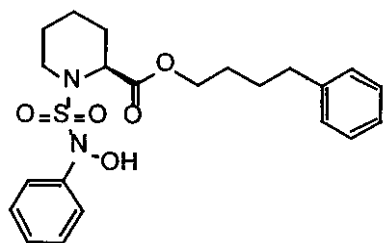
【0426】

工程2：(S)-1-(ヒドロキシ-フェニル-スルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸4-フェニル-ブチルエステル(化合物99)の合成：

10

【0427】

【化148】



【0428】

20

化合物99はスルファモイルクロライド(化合物12)とN-フェニル-ヒドロキシアミンから、化合物25の合成で使用した方法IIと同様の方法で調製した。55%の収率で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物99と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.13 (1H, s), 7.43 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.33 - 7.04 (7H, m), 4.72 (1H, br d), 4.18 (2H, m), 3.96 (1H, br d), 3.35 (1H, t d, $J = 12.6, 3.3 \text{ Hz}$), 2.58 (2H, m), 2.17 (1H, m) .

30

LCMS 431 ($\text{M} - \text{H}$), 433 ($\text{M} + \text{H}^+$) .

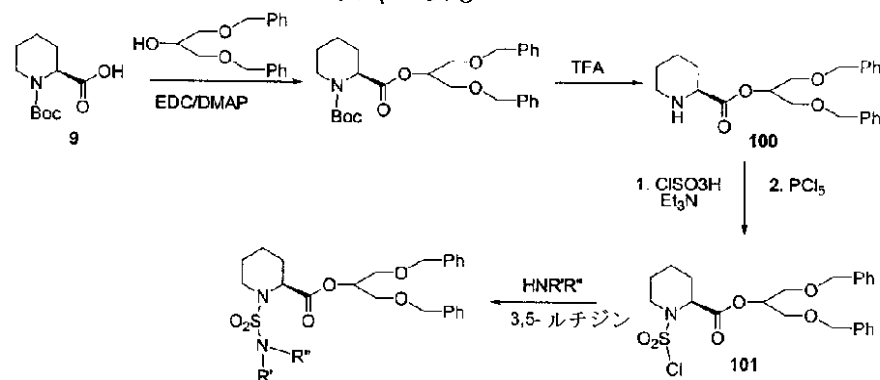
【0429】

本発明のビス-ベンジルエーテル化合物は下記のスキーム5の方法で調製することができる：

【0430】

【化149】

スキーム5



40

【0431】

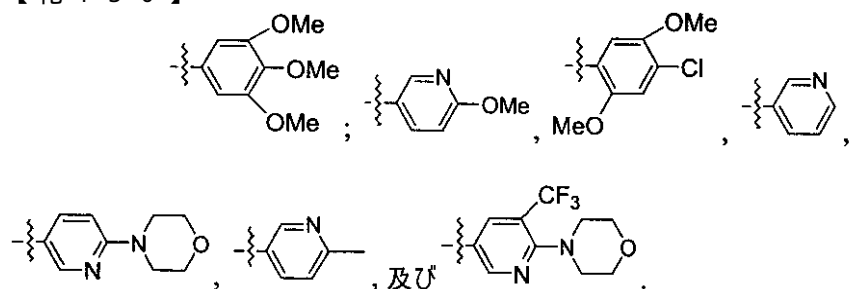
式中、 R' はHであり；

50

R'' は、

【 0 4 3 2 】

【 化 1 5 0 】



10

【 0 4 3 3 】

である。

以下の実施例は、上記のスキーム 5 に従って調製した。

【 0 4 3 4 】

実施例 4 9

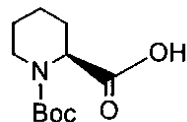
化合物 1 0 0 の合成

工程 1：ピペリジン - 1 , 2 S - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル（化合物 9）の合成：

【 0 4 3 5 】

20

【 化 1 5 1 】



【 0 4 3 6 】

化合物 9 は実施例 1 - 工程 2 と同様の方法で調製した。

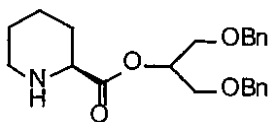
【 0 4 3 7 】

工程 2：化合物 1 0 0 の合成

【 0 4 3 8 】

30

【 化 1 5 2 】



【 0 4 3 9 】

化合物 1 0 0 はカルボン酸（化合物 9）と 1 , 3 - ビス - ベンジルオキシ - プロパン - 2 - オールから、化合物 2 0 の合成と同様の方法で調製した。4 0 % の収率で表題化合物が得られた（2 工程）。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 1 0 0 と一致した：

40

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 7.39 - 7.23 (10 H, m), 5.26 (1 H, p, J = 5.4 Hz), 4.59 - 4.46 (4 H, m), 3.66 (2 H, s), 3.63 (2 H, s), 3.39 (1 H, dd, J = 9, 2.7 Hz), 3.06 (1 H, dt, J = 12.6, 2.7 Hz), 2.65 (1 H, m), 1.96 (1 H, m).

【 0 4 4 0 】

実施例 5 0

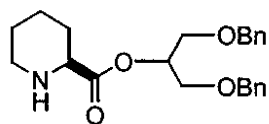
化合物 1 0 1 の合成

工程 1：化合物 1 0 0 の合成：

【 0 4 4 1 】

50

【化 1 5 3】



【0 4 4 2】

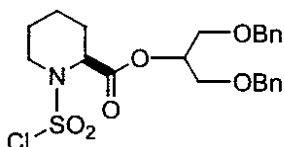
化合物 1 0 0 は実施例 4 9 - 工程 2 と同様の方法で調製した。

【0 4 4 3】

工程 2 : 化合物 1 0 1 の合成 :

【0 4 4 4】

【化 1 5 4】



【0 4 4 5】

化合物 1 0 1 はアミン (化合物 1 0 0) から、化合物 2 1 の合成と同様の方法で調製した。
6 0 % の収率で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 1 0 1 と一致した :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.40 - 7.23 (10 H, m), 5.36 (1 H, p, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 4.85 (1 H, br d), 4.59 - 4.45 (4 H, m), 3.92 (1 H, br d), 3.71 - 3.63 (4 H, m), 3.56 (1 H, td, $J = 13.2, 3.6 \text{ Hz}$), 2.19 (1 H, br d), 1.91 (1 H, m).

【0 4 4 6】

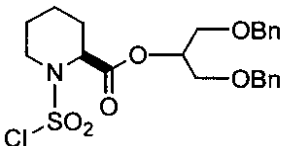
実施例 5 1

(S) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル - エチルエステル (化合物 1 0 2) の合成

工程 1 : 化合物 1 0 1 の合成 :

【0 4 4 7】

【化 1 5 5】



【0 4 4 8】

化合物 1 0 1 は実施例 5 0 - 工程 2 と同様の方法で調製した。

【0 4 4 9】

工程 2 : (S) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル - エチルエステル (化合物 1 0 2) の合成 :

【0 4 5 0】

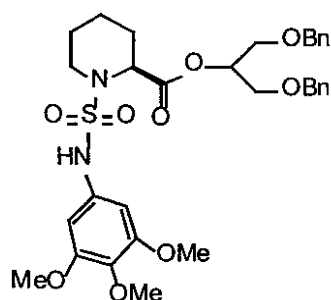
【化 1 5 6】

10

20

30

40



【0451】

化合物102はスルファモイルクロライド(化合物101)と3,4,5-トリメトキシフェニルアミンから、化合物25の合成で使用方法IIと同様の方法で調製した。81%の収率で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物102と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.36 - 7.23 (10H, m), 7.20 (1H, br s), 6.48 (2H, s), 5.39 (1H, p, $J = 5.1$ Hz), 4.79 (1H, br d), 4.58 - 4.45 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.80 (6H, s), 3.72 - 3.55 (5H, m), 3.05 (1H, td, $J = 12.3, 4.2$ Hz), 2.26 (1H, m).
 MS (ESP) 651 ($\text{M} + \text{Na}^+$), 627 ($\text{M} - \text{H}$).

【0452】

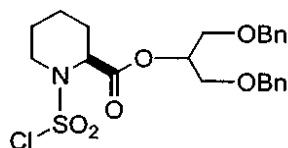
実施例52

(S)-1-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸2-ベンジルオキシ-1-ベンジルオキシメチル-エチルエステル(化合物103)の合成

工程1：化合物101の合成：

【0453】

【化157】



【0454】

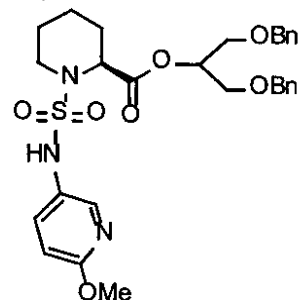
化合物101は実施例50-工程2と同様の方法で調製した。

【0455】

工程2：(S)-1-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸2-ベンジルオキシ-1-ベンジルオキシメチル-エチルエステル(化合物103)の合成：

【0456】

【化158】



【0457】

化合物103はスルファモイルクロライド(化合物101)と6-メトキシ-ピリジン-

3 - イルアミンから、化合物 25 の合成で使用した方法 I I と同様の方法で調製した。反応の後処理の間、3, 5 - ルチジンを洗浄して除去するために H C l 溶液の代わりに濃硫酸第二銅溶液を用いた。85%の収率で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 103 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 8.01 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 9, 2.7 Hz), 7.36 - 7.21 (10H, m), 7.13 (1H, s), 6.64 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.38 (1H, p, J = 5.4 Hz), 4.75 (1H, br d), 4.57 - 4.43 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.75 - 3.63 (4H, m), 3.52 (1H, br d), 3.00 (1H, td, J = 12.3, 4.2 Hz), 2.25 (1H, m).

HRMS (MALDI) calculated for C₂₉H₃₆N₃O₇S (M + H⁺) 570.2268; found 570.2289.

【0458】

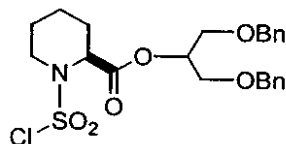
実施例 53

(S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル - エチルエステル (化合物 104) の合成

工程 1：化合物 101 の合成：

【0459】

【化 159】



【0460】

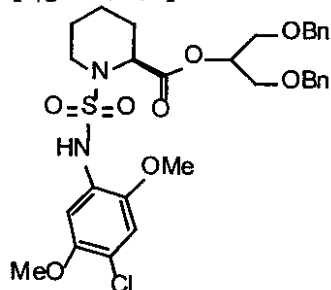
化合物 101 は実施例 50 - 工程 2 と同様の方法で調製した。

【0461】

工程 2：(S) - 1 - (4 - クロロ - 2, 5 - ジメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル - エチルエステル (化合物 104) の合成：

【0462】

【化 160】



【0463】

化合物 104 はスルファモイルクロライド (化合物 101) と 4 - クロロ - 2, 5 - ジメトキシ - フェニルアミンから、化合物 25 の合成で使用した方法 I I と同様の方法で調製した。99%の収率で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 104 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 7.40 (1H, s), 7.36 - 7.22 (10H, m), 7.18 (1H, s), 6.86 (1H, s), 5.32 (1H, p, J = 5.4 Hz), 4.71 (1H, br d), 4.58 - 4.44 (

4 H, m), 3.84 (3 H, s), 3.75 (3 H, s), 3.68 - 3.58 (5 H, m), 3.19 (1 H, td, J = 12.9, 3.0 Hz), 2.22 (1 H, m).

HRMS (MALDI) calculated for $C_{31}H_{37}ClN_2O_8SNa$ (M + Na⁺) 655.1851; found 655.1850.

【0464】

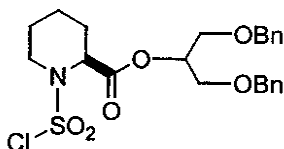
実施例 54

(S)-1-(ピリジン-3-イルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸2-ベンジルオキシ-1-ベンジルオキシメチル-エチルエステル(化合物105)の合成

工程1: 化合物101の合成:

【0465】

【化161】



【0466】

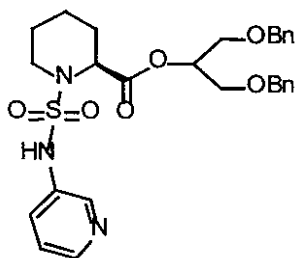
化合物101は実施例50-工程2と同様の方法で調製した。

【0467】

工程2: (S)-1-(ピリジン-3-イルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸2-ベンジルオキシ-1-ベンジルオキシメチル-エチルエステル(化合物105)の合成:

【0468】

【化162】



【0469】

化合物105はスルファモイルクロライド(化合物101)と3-アミノピリジンから、化合物25の合成で使用した方法IIと同様の方法で調製した。反応の後処理の間、3,5-ルチジンを洗浄して除去するためにHCl溶液の代わりに濃硫酸第二銅溶液を用いた。75%の収率で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物105と一致した:

¹H NMR (CDCl₃): 8.39 (1 H, s), 8.33 (1 H, s), 7.62 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.56 (1 H, s), 7.39 - 7.12 (11 H, m), 5.40 (1 H, p, J = 5.4 Hz), 4.79 (1 H, br d), 4.59 - 4.44 (4 H, m), 3.76 - 3.62 (4 H, m), 3.54 (1 H, br d), 2.96 (1 H, td, J = 12.3, 4.5 Hz), 2.28 (1 H, d).

HRMS (MALDI) calculated for $C_{28}H_{34}N_3O_6S$ (M + H⁺) 540.2163; found 540.2186.

【0470】

実施例 55

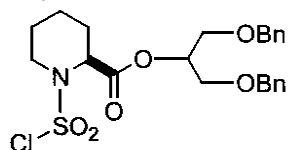
(S)-1-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イルスルファモイル)-ピペ

リジン - 2 - カルボン酸 2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル - エチルエステル (化合物 106) の合成

工程 1 : 化合物 101 の合成 :

【 0 4 7 1 】

【 化 1 6 3 】



10

【 0 4 7 2 】

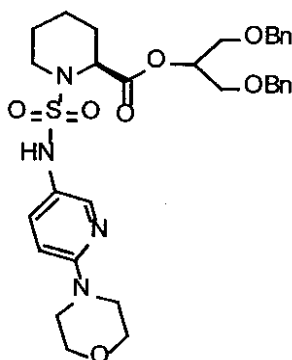
化合物 101 は実施例 50 - 工程 2 と同様の方法で調製した。

【 0 4 7 3 】

工程 2 : (S) - 1 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル - エチルエステル (化合物 106) の合成 :

【 0 4 7 4 】

【 化 1 6 4 】



20

【 0 4 7 5 】

化合物 106 はスルファモイルクロライド (化合物 101) と 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミンから、化合物 25 の合成で使用した方法 II と同様の方法で調製した。反応の後処理の間、3, 5 - ルチジンを洗浄して除去するために HCl 溶液の代わりに濃硫酸第二銅溶液を用いた。26% の収率で表題化合物が得られた。

30

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 106 と一致した :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.08 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J = 9, 3 \text{ Hz}$), 7.37 - 7.22 (10H, m), 7.00 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 5.38 (1H, p, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 4.75 (1H, br d), 4.57 - 4.44 (4H, m), 3.81 (4H, t, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 3.75 - 3.63 (4H, m), 3.54 (1H, br d), 3.46 (4H, t, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 3.02 (1H, td, $J = 12.3, 4.2 \text{ Hz}$), 2.25 (1H, br d).

40

HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7\text{SNa}$ ($M + \text{Na}^+$) 647.2510; found 647.2495.

【 0 4 7 6 】

実施例 56

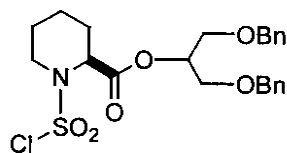
(S) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル - エチルエステル (化合物 107) の合成

工程 1 : 化合物 101 の合成 :

50

【 0 4 7 7 】

【 化 1 6 5 】



【 0 4 7 8 】

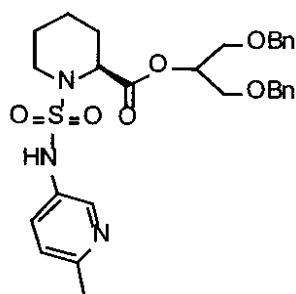
化合物 101 は実施例 50 - 工程 2 と同様の方法で調製した。

【 0 4 7 9 】

工程 2 : (S) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル - エチルエステル (化合物 107) の合成 :

【 0 4 8 0 】

【 化 1 6 6 】



【 0 4 8 1 】

化合物 107 はスルファモイルクロライド (化合物 101) と 6 - メチル - ピリジン - 3 - イルアミンから、化合物 25 の合成の方法 I I と同様の方法で調製した。反応の後処理の間、3, 5 - ルチジンを洗浄して除去するために HCl 溶液の代わりに濃硫酸第二銅溶液を用いた。78% の収率で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 107 と一致した :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 7.52 (1H, dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz), 7.48 (1H, br s), 7.36 - 7.21 (10H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.39 (1H, p, $J = 5.4$ Hz), 4.76 (1H, br d), 4.57 - 4.43 (4H, m), 3.75 - 3.62 (4H, m), 3.53 (1H, br d), 2.99 (1H, dd, $J = 12, 3.6$ Hz), 2.50 (3H, s), 2.25 (1H, br d).
 HRMS (MALDI) calculated for C₂₉H₃₆N₃O₆S (M + H⁺) 554.2319; found 554.2298.

【 0 4 8 2 】

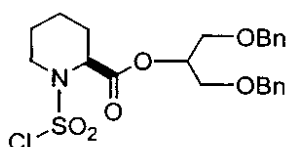
実施例 57

(S) - 1 - (モルホリン - 4 - イル - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキシメチル - エチルエステル (化合物 108) の合成

工程 1 : 化合物 101 の合成 :

【 0 4 8 3 】

【 化 1 6 7 】



【 0 4 8 4 】

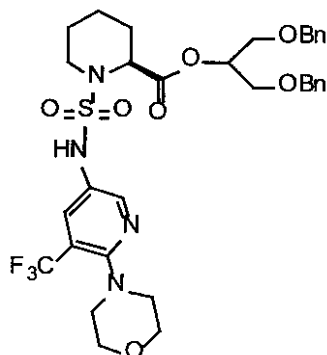
化合物 1 0 1 は実施例 5 0 - 工程 2 と同様の方法で調製した。

【 0 4 8 5 】

工程 2 : (S) - 1 - (モルホリン 4 - イル - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル
スルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 2 - ベンジルオキシ - 1 - ベンジルオキ
シメチル - エチルエステル (化合物 1 0 8) の合成 :

【 0 4 8 6 】

【 化 1 6 8 】



10

【 0 4 8 7 】

化合物 1 0 8 はスルファモイルクロライド (化合物 1 0 1) と 6 - モルホリン 4 - イル -
5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルアミンから、化合物 2 5 の合成の方法 I I
と同様の方法で調製した。反応の後処理の間、3 , 5 - ルチジンを洗浄して除去するた
めに H C l 溶液の代わりに濃硫酸第二銅溶液を用いた。7 0 % の収率で表題化合物が得られ
た。

20

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 1 0 8 と一致した :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8 . 2 4 (1 H , d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$) , 7 .
7 4 (1 H , d , $J = 2 . 7 \text{ Hz}$) , 7 . 5 0 (1 H , b r s) , 7 . 3 5 -
7 . 1 9 (1 0 H , m) , 5 . 4 1 (1 H , p , $J = 6 \text{ Hz}$) , 4 . 7 8 (1
H , b r d) , 4 . 5 8 - 4 . 4 3 (4 H , m) , 3 . 8 2 (4 H , t , $J =$
4 . 5 Hz) , 3 . 7 7 - 3 . 6 5 (4 H , m) , 3 . 5 2 (1 H , b r d) ,
3 . 2 0 (4 H , t , $J = 4 . 8 \text{ Hz}$) , 2 . 9 5 (1 H , t d , $J = 1 2 .$
6 , 4 . 5 Hz) , 2 . 2 8 (1 H , b r d) .

30

H R M S (M A L D I) c a l c u l a t e d f o r $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{SNa}$
($\text{M} + \text{Na}^+$) 7 1 5 . 2 3 8 4 ; f o u n d 7 1 5 . 2 3 7 5 .

【 0 4 8 8 】

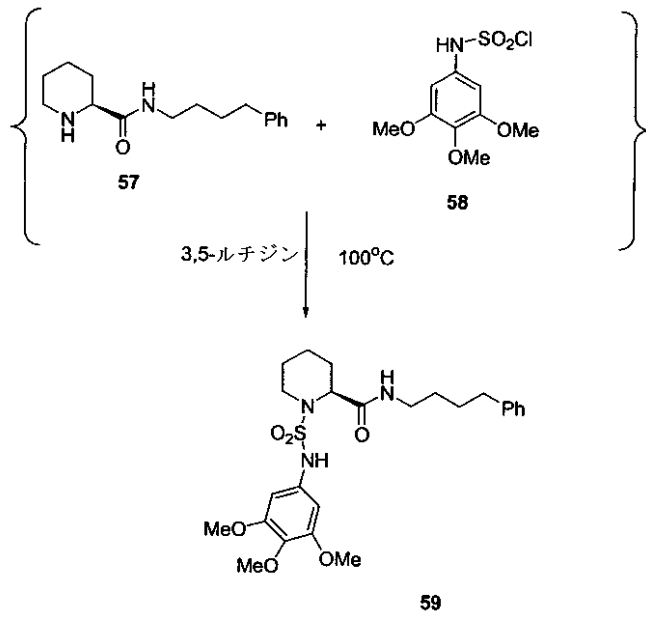
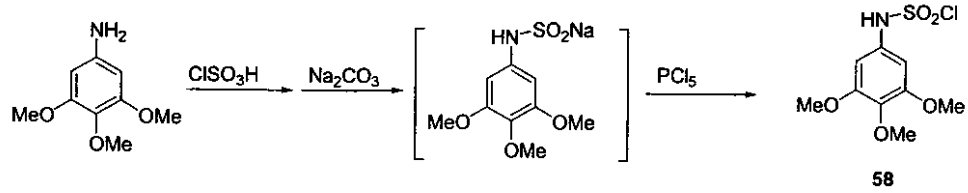
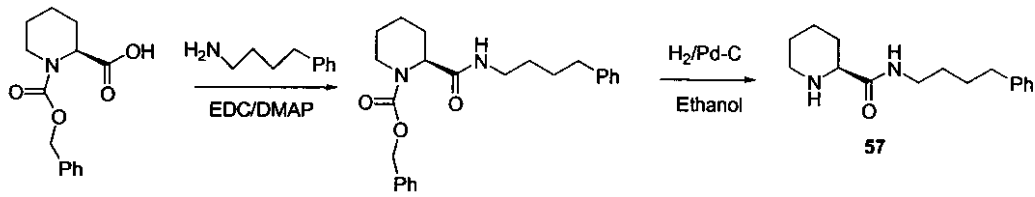
化合物 5 9 は、下記のスキーム 6 の方法で調製した (2 つの方法を用いる) :

【 0 4 8 9 】

【 化 1 6 9 】

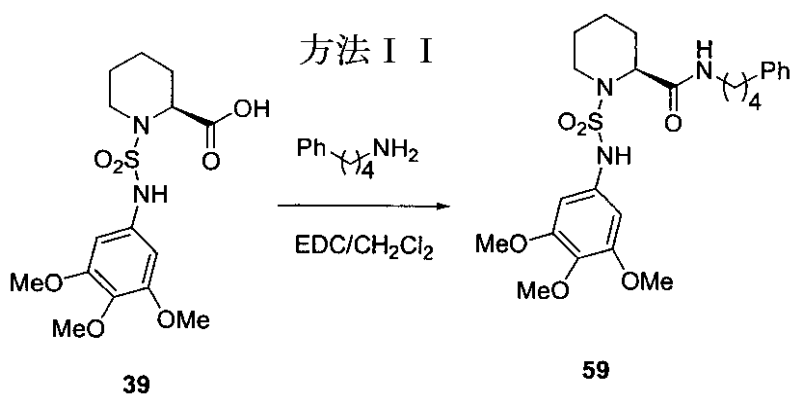
スキーム 6

方法 I



【 0 4 9 0 】

【 化 1 7 0 】



10

【 0 4 9 1 】

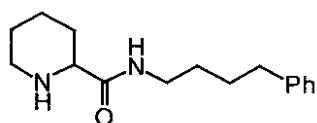
実施例 5 8

(S) - 1 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (4 - フェニル - ブチル) - アミド (化合物 5 9) の合成

工程 1 : (S) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (4 - フェニル - ブチル) - アミド (化合物 5 7) の合成 :

【 0 4 9 2 】

【 化 1 7 1 】



20

【 0 4 9 3 】

表題の化合物は (S) - (1) - 1 - (カルボベンジルオキシ) - 2 - ピペリジンカルボン酸から、1 - フェニル - ブタン - 4 - オールの代わりに 1 - フェニル - ブタン - 4 - アミンを用いて化合物 1 1 の調製で使ったのと同様の方法 (方法 I I) で調製した。化合物 5 7 が 8 3 % の収率で得られた。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 5 7 と一致した :

^1H NMR (CDCl_3) : 7 . 3 5 - 7 . 1 (5 H , m) , 6 . 7 5 (1 H , b r s) , 3 . 7 1 (1 H , q , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 2 6 (2 H , q , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) , 3 . 1 7 (1 H , d d) , 3 . 0 1 3 (1 H , d t , $J = 1 2 , 3 . 6 \text{ Hz}$) , 2 . 6 8 (1 H , m) , 2 . 6 3 (2 H , t , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) , 1 . 9 8 (1 H , m) .

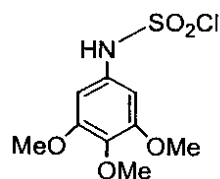
30

【 0 4 9 4 】

工程 2 : N - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) スルファモイルクロライド (化合物 5 8) の合成

【 0 4 9 5 】

【 化 1 7 2 】



40

【 0 4 9 6 】

- 5 で、クロロスルホン酸 (0 . 2 2 m L 、 3 . 3 3 m m o l) を 3 , 4 , 5 - トリメトキシアニリン (1 . 8 3 g 、 1 0 m m o l) のクロロホルム溶液 (1 0 m L) にゆっくり加えた。25 で 1 時間後、懸濁液をろ過し、固体を CH_2Cl_2 で洗浄した。残渣を Na_2CO_3 溶液 (0 . 5 M 、 2 0 m L) に溶解し、エチルエーテル (2 x 2 0 m L) で洗浄した。水溶性の溶液を濃縮すると固体が得られ、それを沸騰したエタノール (2 0 m

50

L) で抽出した。エタノールを蒸発させた後、固体 (200 mg) を還流しているベンゼン (15 mL) 中の PCl_5 (200 mg) で処理した。沈殿をろ過して除去し、ろ液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 50% EtOAc) で精製して、灰白色固体として 56 mg (収率 5%) のスルファモイルクロライドを得た。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 58 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 6.65 (1H, br s), 6.32 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.76 (6H, s) .

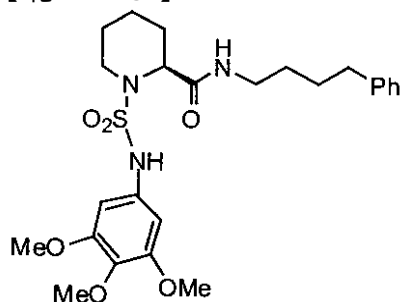
【0497】

工程 3 : (S) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (4 - フェニル - ブチル) - アミド (化合物 59) の合成：

10

【0498】

【化 173】



20

【0499】

方法 I : スルファモイルクロライド (化合物 58、56 mg、0.17 mmol) の 3, 5 - ルチジン溶液 (2 mL) に化合物 57 (100 mg、0.32 mmol) を加えた。100 で 20 時間後、混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、5% HCl 溶液 (氷冷、1 x 50 mL) とブライン (1 x 50 mL) で洗浄した。溶液を MgSO_4 を用いて乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 30% EtOAc) で精製して、淡黄色油状液体として 22 mg (25%) の化合物 59 を得た。

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 59 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.41 (1H, s), 7.3 - 7.1 (5H, m), 6.48 (2H, s), 6.10 (1H, t, $J = 5.7 \text{ Hz}$), 4.49 (1H, d, $J = 4.5 \text{ Hz}$), 3.84 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.77 (1H, br d), 3.20 (2H, m), 2.97 (1H, td), 2.61 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 2.23 (1H, d, $J = 13.8 \text{ Hz}$) .

30

HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{SNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 528.2139 ; found 528.2134 .

【0500】

実施例 59

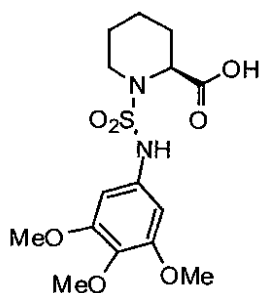
(S) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (4 - フェニル - ブチル) - アミドの合成 (化合物 59)

40

工程 1 : 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - S - カルボン酸 (化合物 39) の合成：

【0501】

【化 174】



【 0 5 0 2 】

化合物 3 9 は実施例 2 2 と同様の方法で調製した。

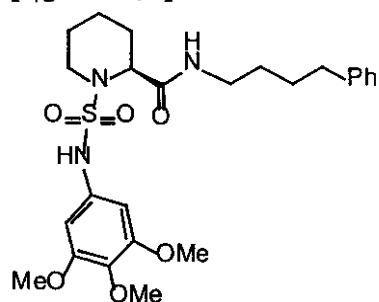
10

【 0 5 0 3 】

工程 2 : (S) - 1 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 (4 - フェニル - ブチル) - アミド (化合物 5 9) の合成 :

【 0 5 0 4 】

【 化 1 7 5 】



20

【 0 5 0 5 】

方法 I I : 化合物 5 9 はカルボン酸 (化合物 3 9) 4 - フェニル - ブチルアミンから化合物 9 1 のと合成と同様の合成方法で調製した。 5 7 % の収率で表題化合物が得られた。

【 0 5 0 6 】

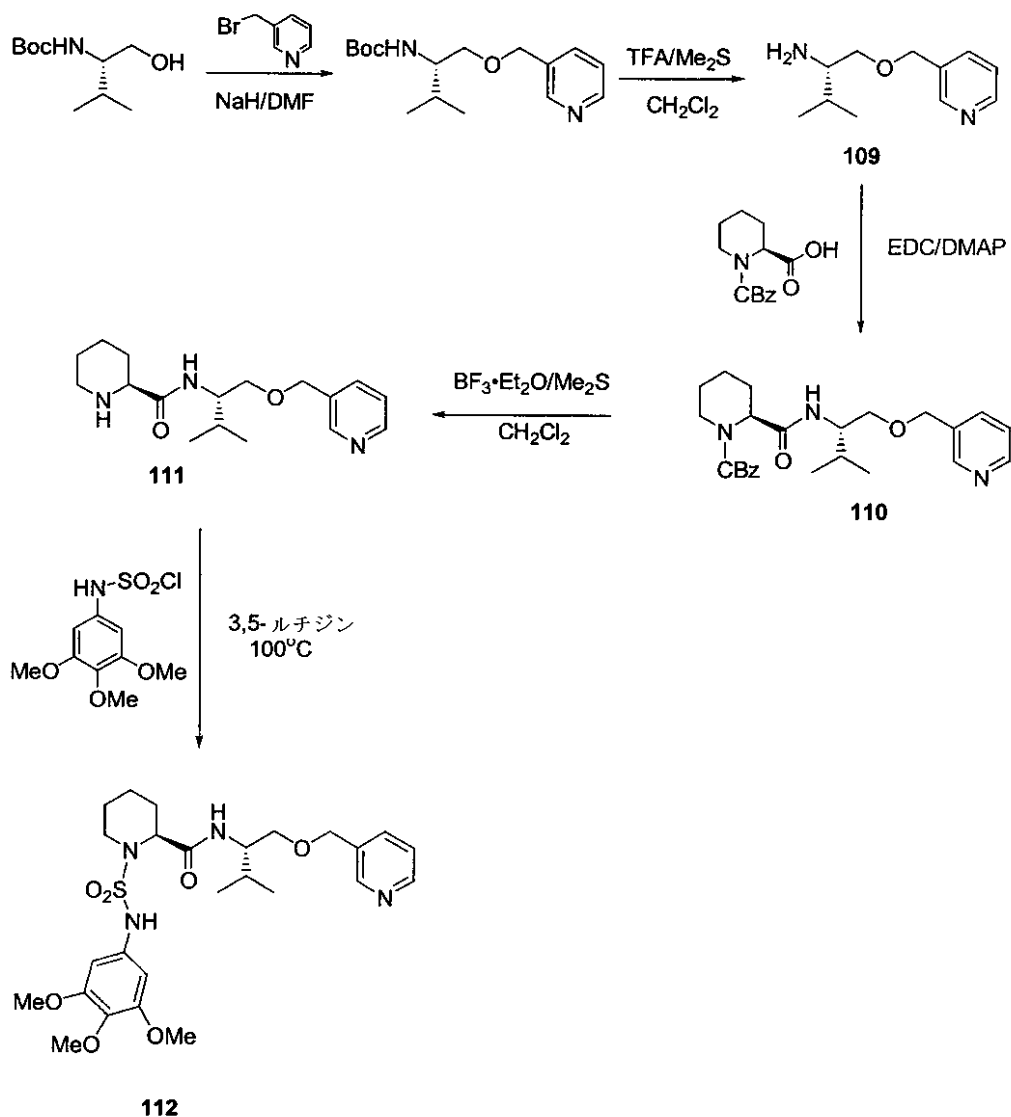
化合物 1 0 9 から 1 1 2 はスキーム 7 に描かれている方法で調製した。

【 0 5 0 7 】

【 化 1 7 6 】

30

スキーム 7



10

20

30

40

50

【0508】

後述の例は上記のスキーム 7 に従って調製した。

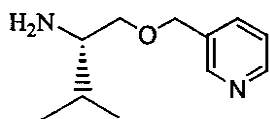
【0509】

実施例 60

化合物 109 の合成

【0510】

【化177】



【0511】

0 で、水素化ナトリウム (331 mg、13.8 mmol) を DMF (25 mL) 中の N-Boc-L-バリノール (1 g、4.92 mmol) 溶液に加えた。水素の放出が収まった後、3-(プロモメチル)ピリジン (1.87 g、7.38 mmol) を導入した。25 で、懸濁液を 48 時間攪拌し、氷水 (50 mL) に注ぎ込んだ。水溶性の溶液を

CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) で抽出した。合わせ集めた有機層をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥して濃縮した。残渣 (1.8 g) を 2 mL の CH_2Cl_2 に溶解した。トリフルオロ酢酸 (2 mL) を 0 でゆっくり加えた。25 で 10 時間後、LCMS は反応が起こっていないことを示した。その後、メチルスルフィド (1 mL) を導入し混合物を 72 時間攪拌した。真空中ですべての溶媒を除去し、残渣を 0.5% HCl 溶液 (10 mL) に再溶解した。水溶性の溶液をエーテル (20 mL) と EtOAc (20 mL) で洗浄した。その後、氷冷した 5% NaOH 溶液 (5 mL) を加えて溶液の pH が 12 を超えるようになるまで調製した。その塩基性の溶液を CH_2Cl_2 (3 × 35 mL) で抽出した。合わせ集めた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し濃縮して 1.03 g (^1H NMR 法で 90% を超える収率) の表題化合物を淡黄色油状液体として得た。 10

生成物のスペクトル分析の結果は化合物 109 と一致した：

^1H NMR (CDCl_3) : 8.62 - 8.48 (2 H, m), 7.68 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.28 (1 H, dd), 4.62 - 4.50 (2 H, m), 3.56 (1 H, dd, $J = 9.6, 4.2$ Hz), 3.36 (1 H, t, $J = 9$ Hz), 2.81 (1 H, m), 1.96 (2 H, br s), 1.70 (1 H, o $J = 6.6$ Hz), 0.93 (3 H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.93 (3 H, d, $J = 6.7$ Hz) .

LCMS 195 ($\text{M} + \text{H}^+$) .

【0512】

実施例 61

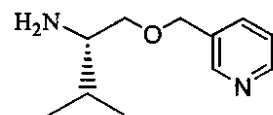
20

化合物 110 の合成

工程 1 : 化合物 109 の合成 :

【0513】

【化178】



【0514】

化合物 109 は実施例 60 と同様の方法で調製した。

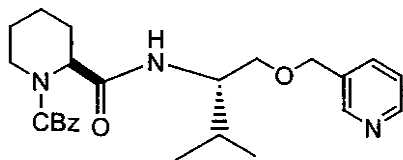
30

【0515】

工程 2 : 化合物 110 の合成 :

【0516】

【化179】



【0517】

40

CH_2Cl_2 中 (5 mL) の (S) - (-) - 1 - Z - 2 - ピペリジンカルボン酸 (1 g、3.80 mmol) とアミン (化合物 109、0.8 g、4.12 mmol) に、EDC (1.5 g、8 mmol) と DMAP (0.15 g、1.2 mmol) を 0 で加えた。溶液を 25 で 48 時間攪拌し、EtOAc (80 mL) で希釈し、 H_2O (1 × 100 mL) で洗浄し、乾燥し、その後濃縮することにより 1.4 g (収率 84%) の表題化合物を黄色油状液体として得た。

生成物のスペクトル分析結果は化合物 110 と一致した：

^1H NMR (CDCl_3) (アミド回転異性体の混合物) : 1.86 (1 H, o, $J = 6.8$ Hz), 0.90 (3 H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.85 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz) .

50

LCMS 440 ($M + H^+$), 462 ($M + Na^+$).

【0518】

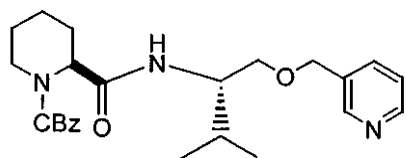
実施例 6 2

化合物 1 1 1 の合成

工程 1 : 化合物 1 1 0 の合成 :

【0519】

【化 1 8 0】



10

【0520】

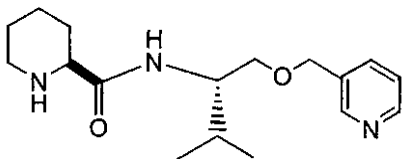
化合物 1 1 0 は実施例 6 1 - 工程 2 と同様の方法で調製した。

【0521】

工程 2 : 化合物 1 1 1 の合成 :

【0522】

【化 1 8 1】



20

【0523】

化合物 1 1 0 の粗製の油状液体 (1.4 g、3.2 mmol) を 2 mL の CH_2Cl_2 に溶解した。メチルスルフィド (2 mL) と BF_3 エーテラート (0.5 mL) を加えた。混合物を 25 °C で 20 時間攪拌し、 CH_2Cl_2 (50 mL) で希釈した。溶液を氷冷した 10% NaOH (2 x 50 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、真空中で濃縮し、0.62 g の表題化合物 (収率 64%) を明黄色油状液体として得た。

生成物のスペクトル分析結果は化合物 1 1 1 と一致した :

30

1H NMR ($CDCl_3$) (アミド回転異性体の混合物) : two sets of signals 0.96 (3H, d, $J = 7$ Hz) and 0.96 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.91 (3H, d, $J = 7$ Hz) and 0.91 (3H, d, $J = 7$ Hz). LCMS 306 ($M + H^+$).

【0524】

実施例 6 3

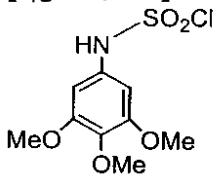
(S) - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [(S) - 2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - イルメトキシメチル) - プロピル] - アミド (化合物 1 1 2) の合成

工程 1 : N - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) スルファモイルクロライド (化合物 5 8) の合成 :

40

【0525】

【化 1 8 2】



【0526】

化合物 5 8 は実施例 5 8 - 工程 2 と同様の方法で調製した。

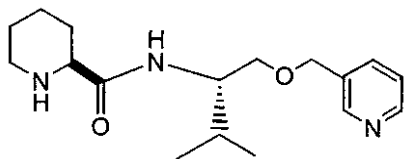
50

【 0 5 2 7 】

工程 2 : 化合物 1 1 1 の合成

【 0 5 2 8 】

【 化 1 8 3 】



【 0 5 2 9 】

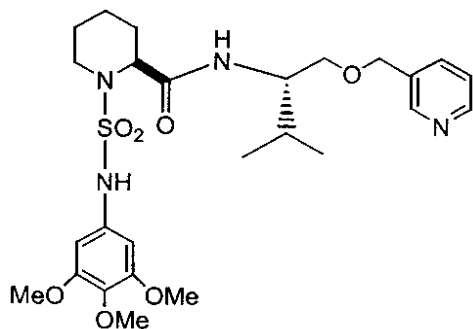
化合物 1 1 1 は実施例 6 2 - 工程 2 と同様の方法で調製した。

【 0 5 3 0 】

工程 3 : (S) - 1 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - ピペリジン - 2 - カルボン酸 [(S) - 2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - イルメトキシメチル) - プロピル] - アミド (化合物 1 1 2) の合成 :

【 0 5 3 1 】

【 化 1 8 4 】



【 0 5 3 2 】

化合物 1 1 2 はスルファモイルクロライド (化合物 5 8) とアミン (化合物 1 1 1) から、化合物 5 9 の合成と同様の合成方法で調製した。収率 6 7 % の表題化合物が得られた。生成物のスペクトル分析結果は化合物 1 1 2 と一致した :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8 . 7 7 - 8 . 3 1 (3 H , m) , 7 . 6 4 (1 H , m) , 7 . 3 6 - 7 . 2 7 (1 H , m) , 6 . 6 5 (1 H , d , $J = 9 \text{ Hz}$) , 6 . 5 2 (2 H , s) , 4 . 5 3 (2 H , AB) , 4 . 4 6 (1 H , br s) , 3 . 9 7 - 3 . 8 3 (2 H , m) , 3 . 8 2 (6 H , s) , 3 . 8 1 (3 H , s) , 3 . 5 1 - 3 . 4 4 (2 H , m) , 3 . 0 4 (1 H , br t) , 2 . 2 2 (1 H , br d) , 0 . 9 4 (3 H , d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$) , 0 . 8 9 (3 H , d , $J = 6 . 3 \text{ Hz}$) .

LCMS 551 ($\text{M} + \text{H}^+$) , 549 ($\text{M} - \text{H}$) .

【 0 5 3 3 】

化合物 1 1 3 から 1 1 8 はスキーム 8 に描かれている方法で調製した。

【 0 5 3 4 】

【 化 1 8 5 】

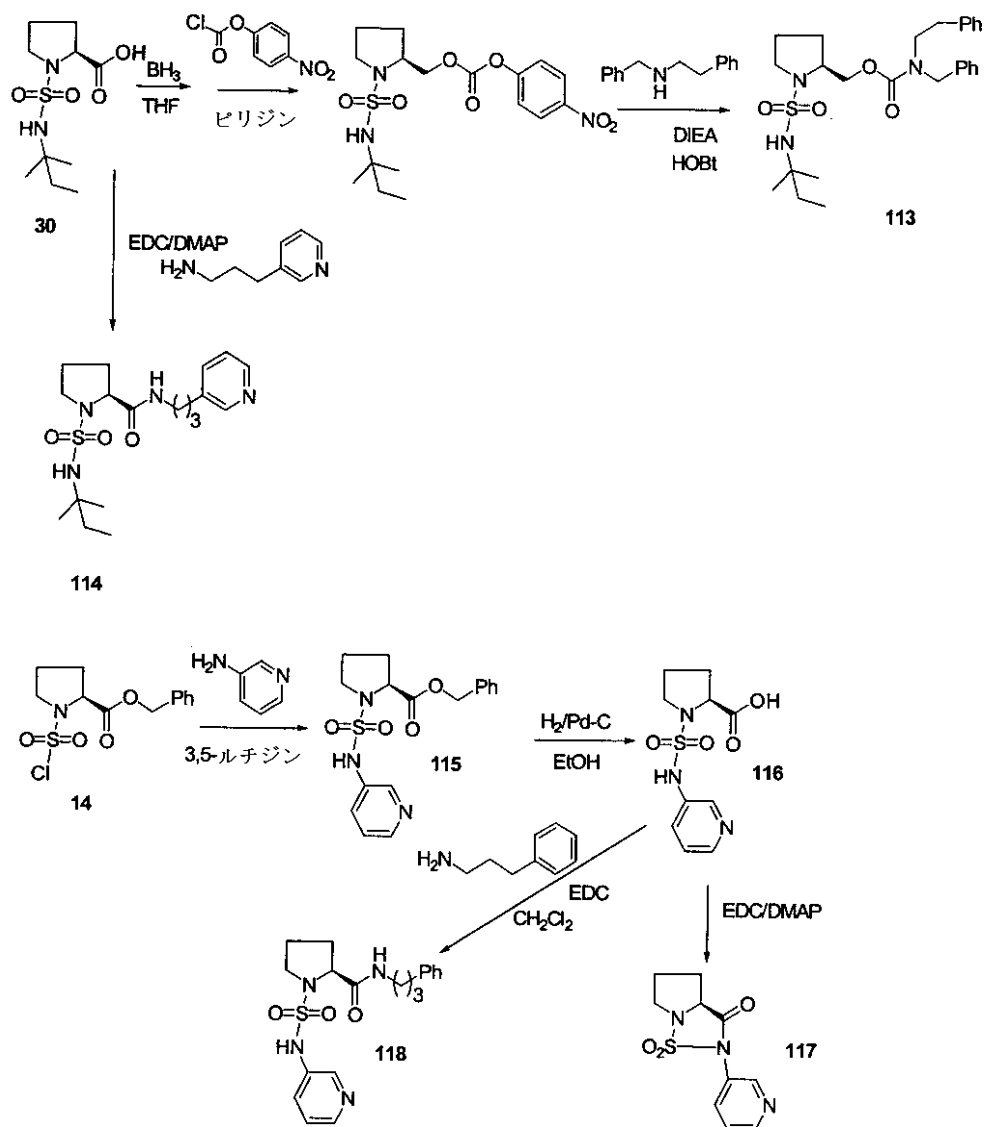
10

20

30

40

スキーム 8



10

20

30

【 0 5 3 5 】

後述の例は上記のスキーム 8 に従って調製した。

【 0 5 3 6 】

実施例 6 4

ベンジル - フェネチル - カルバミン酸 (S) - 1 - (ジメチル - プロピルスルファモイル) - ピロリジン - 2 - イルメチルエステル (化合物 1 1 3) の合成

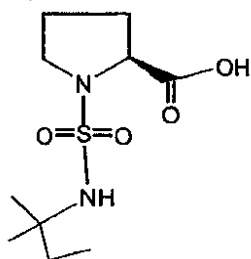
工程 1 : 1 - (1 , 1 - ジメチル - プロピルスルファモイル) - ピロリジン - 2 S - カル

40

ボン酸 (化合物 3 0) の合成 :

【 0 5 3 7 】

【 化 1 8 6 】



50

【0538】

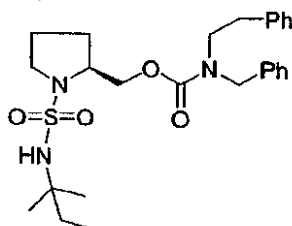
化合物30は実施例11-工程1と同様の方法で調製した。

【0539】

工程2：ベンジル-フェネチル-カルバミン酸(S)-1-(ジメチル-プロピルスルファモイル)-ピロリジン-2-イルメチルエステル(化合物113)の合成

【0540】

【化187】



10

【0541】

0 で、THF中のボラン溶液(1M、0.34mL、0.34mmol)をカルボン酸(化合物30、90mg、0.34mmol)のTHF溶液(1mL)に加えた。混合物を25 で16時間攪拌した。メタノール(0.5mL)及びNa₂CO₃溶液(飽和、1mL)を、反応を終息させるために加えた。結果として得られた懸濁液を48時間攪拌した。その後溶媒のほとんどを真空中で除去した。水溶性の溶液をCH₂Cl₂(3×20mL)で抽出した。合わせ集めた有機層をブライン(25mL)で洗浄し、乾燥して濃縮した。透明な油状液体をCH₂Cl₂(1mL)に溶解した。0 で、ピリジン(0.2mL)と4-ニトロフェニルクロロホルメート(80mg、0.40mmol)を加えた。混合物を25 で15時間攪拌し、CH₂Cl₂(20mL)で希釈し、氷冷した3% HCl溶液(20mL)で洗浄し、乾燥して濃縮した。残渣をCH₂Cl₂(1mL)に溶解した。ベンジル-フェニルエチル-アミン(90mg、0.43mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(62mg、0.4mmol)とDIEA(0.1mL)を0 で加えた。25 で20時間攪拌したのち、混合物をEtOAc(25mL)で希釈し、氷冷した2% NaOH溶液(2×20mL)、1% HCl溶液(20mL)及びブライン(1×20mL)で洗浄し、乾燥して濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中20% EtOAc)で精製して、45mg(3工程で27%)の表題化合物を無色透明油状液体として得た。

20

30

生成物のスペクトル分析結果は化合物113と一致した：

¹H NMR (CDCl₃) (アミド回転異性体の混合物)： 7.36 - 7.04 (10H, m), 1.30 (3H, s), 1.28 (3H, s).

LCMS 510 (M + Na⁺), 489 (M - H).

【0542】

実施例65

(S)-1-(1,1-ジメチル-プロピルスルファモイル)-ピロリジン-2-カルボン酸(3-ピリジン-3-イル-プロピル)-アミド(化合物114)の合成

40

工程1：1-(1,1-ジメチル-プロピルスルファモイル)-ピロリジン-2S-カルボン酸(化合物30)の合成：

【0543】

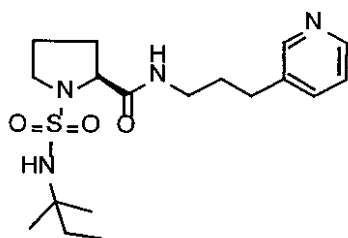
化合物30は実施例11-工程1と同様の方法で調製した。

【0544】

工程2：(S)-1-(1,1-ジメチル-プロピルスルファモイル)-ピロリジン-2-カルボン酸(3-ピリジン-3-イル-プロピル)-アミド(化合物114)の合成

【0545】

【化188】



【0546】

化合物114はカルボン酸(化合物30)と3-ピリジン-3-イル-プロピルアミンから、化合物31の合成の工程2と同様の合成方法で調製した。収率70%で表題化合物が得られた。 10

生成物のスペクトル分析結果は化合物114と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.48 - 8.40 (2H, m), 7.52 (1H, dt, $J = 7.8, 2.1$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 7.5, 5.1$ Hz), 6.87 (1H, br t, $J = 5.4$ Hz), 4.66 (1H, s), 4.22 (1H, dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz), 3.47 - 3.17 (3H, m), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.32 (3H, s), 1.31 (3H, s), 0.93 (3H, t, $J = 7.5$ Hz).

HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{SNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 405.1931; found 405.1949. 20

【0547】

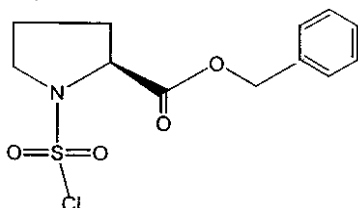
実施例66

(S)-1-(ピリジン-3-イルスルファモイル)-ピロリジン-2-カルボン酸ベンジルエステル(化合物115)の合成

工程1：1-クロロスルホニル-ピロリジン-2S-カルボン酸ベンジルエステル(化合物14)の合成

【0548】

【化189】



30

【0549】

化合物14は実施例2-工程1と同様の方法で調製した。

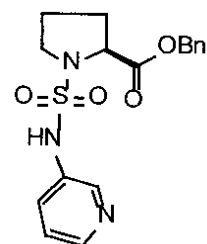
【0550】

工程2：(S)-1-(ピリジン-3-イルスルファモイル)-ピロリジン-2-カルボン酸ベンジルエステル(化合物115)の合成

【0551】

40

【化190】



【0552】

化合物115はスルファモイルクロライド(化合物14)と3-アミノ-ピリジンから、 50

化合物 25 の合成の方法 I I と同様の合成方法で調製した。反応の後処理の間、3, 5 - ルチジンを洗浄して除去するために H C l 溶液の代わりに濃硫酸第二銅溶液を用いた。収率 99 % で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析結果は化合物 115 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.44 (1 H , d , $J = 2.7 \text{ Hz}$) , 8.38 (1 H , d , $J = 4.5 \text{ Hz}$) , 7.8 - 7.7 (2 H , m) , 7.4 - 7.3 (5 H , m) , 7.23 (1 H , dd , $J = 9, 5.7 \text{ Hz}$) , 5.17 (2 H , AB) , 4.53 (1 H , dd , $J = 9, 4.5 \text{ Hz}$) , 3.55 - 3.30 (2 H , m) , 2.34 - 2.2 (1 H , m) , 2.1 - 1.98 (1 H , m) , 1.97 - 1.85 (2 H , m) . HRMS (MALDI) $\text{calculated for } \text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} (\text{M} + \text{H}^+)$ 362.1175 ; found 362.1175 .

【 0553 】

実施例 67

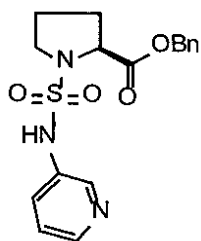
(S) - 1 - (ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (化合物 116) の合成

工程 1 : (S) - 1 - (ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸ベンジルエステル (化合物 115) の合成

【 0554 】

【 化 191 】

20



【 0555 】

化合物 115 は実施例 66 - 工程 2 と同様の方法で調製した。

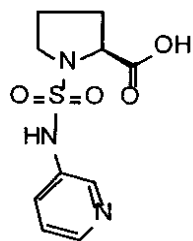
【 0556 】

30

工程 2 : (S) - 1 - (ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (化合物 116) の合成

【 0557 】

【 化 192 】



40

【 0558 】

化合物 116 はベンジルエステル (化合物 115) から、化合物 30 の合成と同様の合成方法で調製した。収率 89 % で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析結果は化合物 116 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 8.87 (1 H , d , $J = 2.4 \text{ Hz}$) , 8.19 (1 H , br d) , 8.14 (1 H , br d) , 7.48 (1 H , dd , $J = 8.4, 5.1 \text{ Hz}$) , 4.69 (1 H , dd , $J = 8.4, 3.6 \text{ Hz}$) , 3.68 (2 H , m) , 2.49 - 2.26 (2 H , m) , 2.13 - 2.02 (2 H , m) .

50

HRMS (MALDI) calculated for $C_{10}H_{14}N_{14}O_4S$ ($M + H^+$) 272.0705; found 272.0710.

【0559】

実施例 68

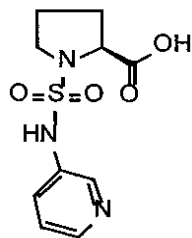
(S) - 1, 1 - ジオキソ - 2 - ピリジン - 3 - イル - ヘキサヒドロ - 1⁶ - チア - 2, 6a - ジアザ - ペンタレン - 3 - オン (化合物 117) の合成

工程 1: (S) - 1 - (ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (化合物 116) の合成

【0560】

【化 193】

10



【0561】

化合物 116 は実施例 67 - 工程 2 と同様の方法で調製した。

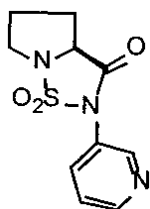
【0562】

20

工程 2: (S) - 1, 1 - ジオキソ 2 - ピリジン - 3 - イル - ヘキサヒドロ - 1⁶ - チア - 2, 6a - ジアザ - ペンタレン - 3 - オン (化合物 117) の合成

【0563】

【化 194】



30

【0564】

化合物 117 は化合物 116 から、 CH_2Cl_2 中の EDC 及び DMA P で処理して調製した。収率 86% で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析結果は化合物 117 と一致した:

1H NMR ($CDCl_3$): 8.70 (2H, m), 7.79 (1H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz), 6.53 (1H, br s), 4.66 (1H, dd, $J = 8.4, 3.6$ Hz), 4.01 - 3.90 (1H, m), 3.6 - 3.49 (1H, m), 2.58 - 2.34 (2H, m), 2.13 - 1.91 (2H, m).

HRMS (MALDI) calculated for $C_{10}H_{12}N_3O_3S$ ($M + H^+$) 254.0599; found 254.0609.

40

【0565】

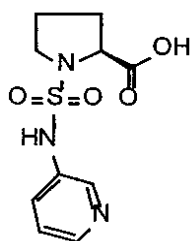
実施例 69

(S) - 1 - (ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (3 - フェニル - プロピル) - アミド (化合物 118) の合成

工程 1: (S) - 1 - (ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (化合物 116) の合成

【0566】

【化 195】



【 0 5 6 7 】

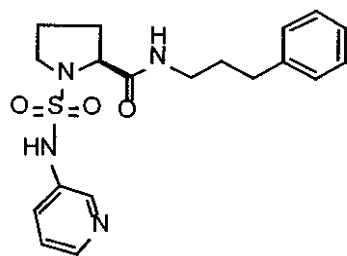
化合物 1 1 6 は実施例 6 7 - 工程 2 と同様の方法で調製した。

【 0 5 6 8 】

工程 2 : (S) - 1 - (ピリジン - 3 - イルスルファモイル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 (3 - フェニル - プロピル) - アミド (化合物 1 1 8) の合成

【 0 5 6 9 】

【 化 1 9 6 】



【 0 5 7 0 】

化合物 1 1 8 はカルボン酸 (化合物 1 1 6) と 3 - フェニル - プロピルアミンから、化合物 3 1 の合成の工程 2 と同様の合成方法で調製した。収率 2 1 % で表題化合物が得られた。

生成物のスペクトル分析結果は化合物 1 1 8 と一致した：

^1H NMR (CDCl_3) : 8 . 5 6 (1 H , d , $J = 2 . 1 \text{ Hz}$) , 8 . 3 5 (1 H , br d) , 7 . 7 6 (1 H , m) , 7 . 3 - 7 . 1 (6 H , m) , 6 . 4 7 (1 H , t , $J = 6 \text{ Hz}$) , 4 . 3 0 (1 H , t , $J = 6 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 4 7 - 3 . 3 7 (1 H , m) , 3 . 2 0 (2 H , m) , 2 . 5 9 (2 H , t , $J = 8 . 1 \text{ Hz}$) , 2 . 1 6 - 2 . 0 6 (1 H , m) , 1 . 8 7 - 1 . 6 8 (5 H , m) .

HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 389 . 1647 ; found 389 . 1638 .

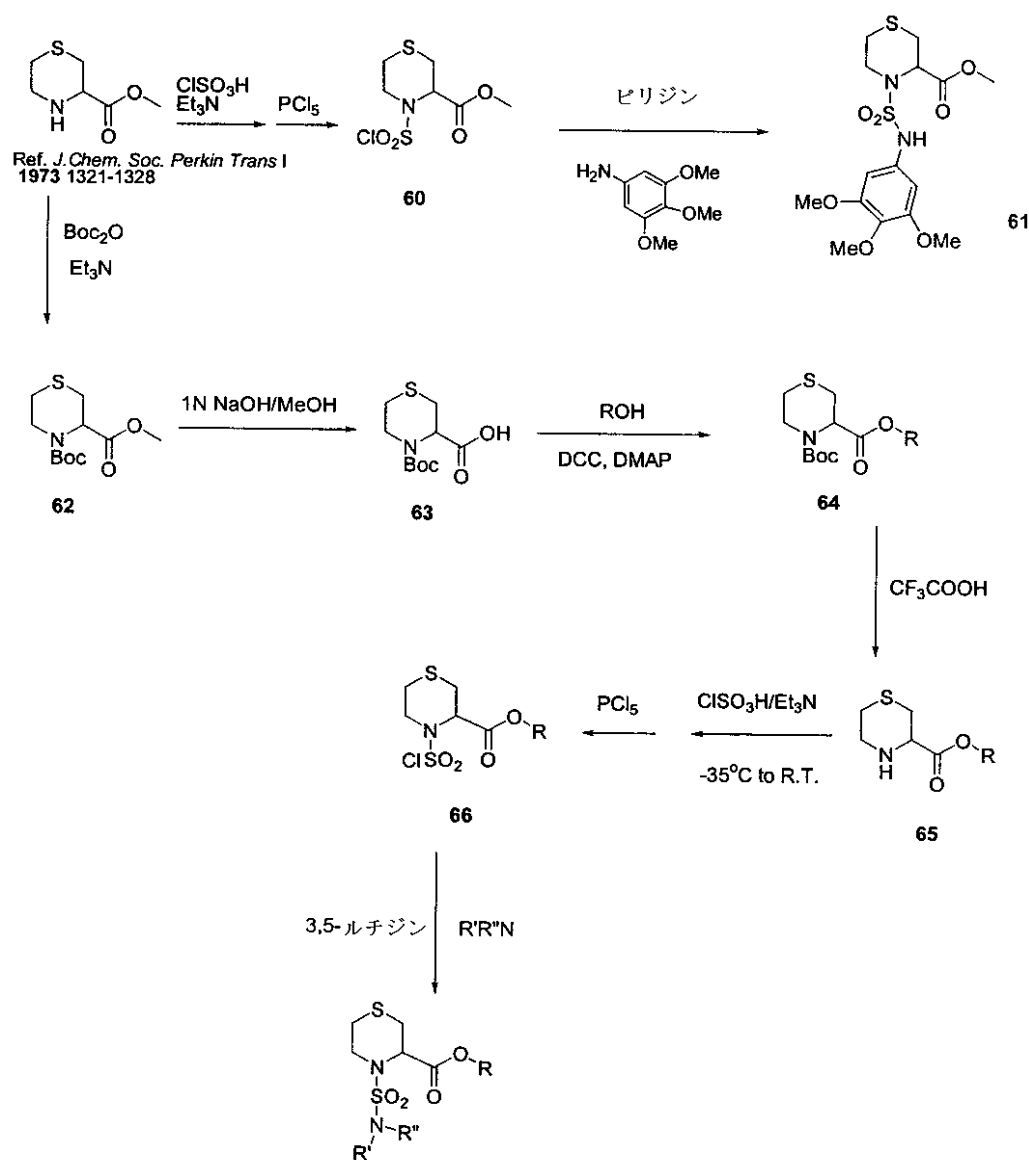
【 0 5 7 1 】

本発明のチオモルホリン誘導体は下記のスキーム 9 に描かれている方法で調製してもよい。

【 0 5 7 2 】

【 化 1 9 7 】

スキーム 9



10

20

30

40

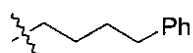
50

【 0 5 7 3 】

式中、R は

【 0 5 7 4 】

【 化 1 9 8 】

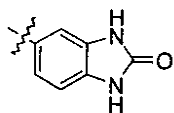


【 0 5 7 5 】

であり、R' は水素、3, 4, 5 - トリメトキシフェニル、フェニル、及び、

【 0 5 7 6 】

【 化 1 9 9 】



【 0 5 7 7 】

であり、R' は水素である。

【 0 5 7 8 】

後述の例は上記のスキーム 9 に従って調製した。

【 0 5 7 9 】

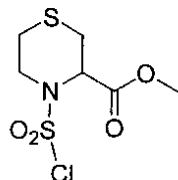
実施例 7 0

4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - チオモルホリン 3 - カルボン酸メチルエステル (化合物 6 1) の合成

工程 1 : 4 - クロロスルフォニル - チオモルホリン 3 - カルボン酸メチルエステル (化合物 6 0) の合成

【 0 5 8 0 】

【 化 2 0 0 】



10

【 0 5 8 1 】

化合物 6 0 はチオモルホリン 3 - カルボン酸メチルから、実施例 3 - 工程 5 と同様の方法で調製して 8 3 % の収率で得られた。

スペクトル分析結果は化合物 6 0 と一致した：

20

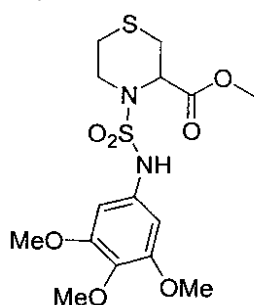
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 5 . 1 2 (1 H , b r s) , 4 . 2 8 (1 H , b r d , $J = 14 . 1 \text{ Hz}$) , 3 . 8 5 (3 H , s) , 3 . 8 3 (1 H , m) , 3 . 2 5 - 2 . 9 5 (3 H , m) , 2 . 5 0 (1 H , d , $J = 13 . 5 \text{ Hz}$) .

【 0 5 8 2 】

工程 2 : 4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - チオモルホリン 3 - カルボン酸メチルエステル (化合物 6 1) の合成

【 0 5 8 3 】

【 化 2 0 1 】



30

【 0 5 8 4 】

化合物 6 1 は化合物 6 0 から、実施例 3 - 工程 6 と同様の方法で調製した (収率 8 3 %)

40

。スペクトル分析結果は化合物 6 1 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 1 7 (1 H , b r s) , 6 . 5 2 (2 H , s) , 5 . 0 4 (1 H , b r t) , 3 . 9 5 (1 H , d t , $J = 13 , 3 \text{ Hz}$) , 3 . 8 5 (6 H , s) , 3 . 8 2 (3 H , s) , 3 . 3 7 (1 H , t d , $J = 12 . 7 , 2 . 6 \text{ Hz}$) , 3 . 1 2 (1 H , d t , $J = 13 . 6 , 2 . 8 \text{ Hz}$) , 3 . 0 0 (1 H , d d , $J = 13 . 8 , 3 . 8 \text{ Hz}$) , 2 . 8 2 (1 H , t d , $J = 13 . 5 , 3 \text{ Hz}$) , 2 . 4 6 (1 H , d d , $J = 13 . 2 , 2 . 9 \text{ Hz}$) .

MS (LCMS) 407 ($\text{M} + \text{H} +$) .

50

【 0 5 8 5 】

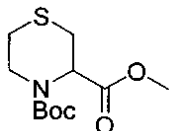
実施例 7 1

4 - スルファモイル - チオモルホリン 3 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 6 7) 及び 4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - チオモルホリン 3 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 6 8) の合成

工程 1 : チオモルホリン 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - t e r t - ブチルエステル 3 - メチルエステル (化合物 6 2) の合成

【 0 5 8 6 】

【 化 2 0 2 】



10

【 0 5 8 7 】

0 で、トリエチルアミン (8 m L) 及び無水 t e r t - ブチルカルボン酸 (6 . 7 g 、 3 0 . 7 m m o l) をチオモルホリン 3 - カルボン酸メチル (3 . 8 g 、 2 3 . 6 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン溶液 (3 5 m L) に加えた。チオモルホリン 3 - カルボン酸メチルは Gardon Lowe によって報告された方法 (J . C h e m . S o c . P e r k i n T r a n s I 1 9 7 3 1 3 2 1 - 1 3 2 8) により調製した。混合物は 2 5 まで加温可能とした。2 0 時間後、溶液を E t O A c (1 0 0 m L) で希釈し、飽和 N a H C O ₃ 溶液 (1 × 6 0 m L) 及びブライン (1 × 6 0 m L) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥して真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中に 5 % E t O A c を混合したものを溶解液として用いたシリカゲルパッド (1 0 0 m L) を通過させて、6 g (収率 9 7 %) の化合物 6 2 を淡黄色油状液体として得た。

20

生成物のスペクトル分析結果は化合物 6 2 と一致した :

¹ H N M R (C D C l ₃) : (2 個の回転異性体) 5 . 2 7 a n d 5 . 0 2 (1 H , s) , 5 . 3 6 a n d 4 . 2 4 (1 H , d , J = 1 1 H z) , 3 . 7 9 (3 H , s) , 3 . 3 5 - 2 . 3 5 (5 H , m) .

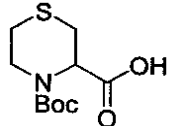
【 0 5 8 8 】

工程 2 : チオモルホリン 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - t e r t - ブチルエステル (化合物 6 3) の合成

30

【 0 5 8 9 】

【 化 2 0 3 】



【 0 5 9 0 】

2 5 で、水溶性の N a O H 溶液 (1 N 、 1 5 m L) を M e O H 中のメチルエステル溶液 (3 0 m L) に加えた。4 時間後、混合物を真空下で濃縮し、氷冷の 1 0 % H C l 溶液を用いて p H をおよそ 2 になるように調節した。残渣を E t ₂ O (3 × 3 0 m L) で抽出した。合わせ集めた有機層を、N a ₂ S O ₄ を用いて乾燥し、濃縮した。粗製の油状液体をヘキサン中に 2 0 % E t O A c を混合したものをを用いて、シリカゲルパッド (6 0 m L) を通過させて精製し、5 g (収率 9 6 %) の白色固体を得た。

40

生成物のスペクトル分析結果は化合物 6 3 と一致した :

¹ H N M R (C D C l ₃) : (2 個の回転異性体) 5 . 3 2 a n d 5 . 1 0 (1 H , s) , 4 . 3 7 a n d 4 . 2 4 (1 H , d , J = 1 2 H z) , 3 . 4 - 2 . 3 (5 H , m) , 1 . 4 2 (9 H , s) .

【 0 5 9 1 】

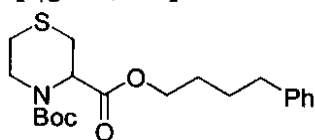
工程 3 : チオモルホリン 3 , 4 - ジカルボン酸 4 - t e r t - ブチルエステル 3 - (4 -

50

フェニル - ブチル) エステル (化合物 6 4) の合成

【 0 5 9 2 】

【 化 2 0 4 】



【 0 5 9 3 】

化合物 6 4 は化合物 6 3 から、実施例 3 - 工程 3 と同様の方法で調製した (収率 7 0 %) 。

10

生成物のスペクトル分析結果は化合物 6 4 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : (2 個の回転異性体) 7 . 4 - 7 . 1 (5 H , m) , 4 . 3 - 4 . 1 (3 H , m) , 3 . 7 8 (1 H , m) , 3 . 3 9 (1 H , m) , 3 . 2 - 3 . 0 (3 H , m) , 2 . 7 8 (1 H , d , J = 1 3 \text{ Hz}) , 2 . 6 0 (2 H , m) , 1 . 6 2 (9 H , s) .

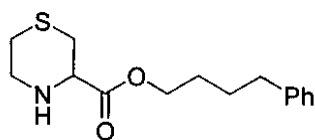
【 0 5 9 4 】

工程 4 : チオモルホリン 3 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 6 5) の合成

【 0 5 9 5 】

【 化 2 0 5 】

20



【 0 5 9 6 】

化合物 6 5 は化合物 6 4 から、実施例 3 - 工程 4 と同様の方法で調製した (収率 8 0 %) 。

生成物のスペクトル分析結果は化合物 6 5 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 3 5 - 7 . 1 (5 H , m) , 4 . 2 5 - 4 . 1 (3 H , m) , 3 . 6 3 (1 H , dd , J = 1 3 , 3 \text{ Hz}) , 3 . 3 8 (1 H , dt , J = 1 3 , 3 . 2 \text{ Hz}) , 3 . 0 1 (1 H , dt , J = 1 2 . 3 , 2 \text{ Hz}) , 2 . 9 - 2 . 6 (4 H , m) , 1 . 7 0 (4 H , m) .

30

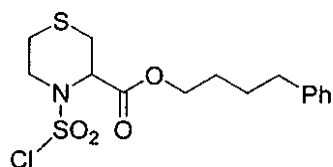
【 0 5 9 7 】

工程 5 : 4 - クロロスルフォニル - チオモルホリン 3 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 6 6) の合成

【 0 5 9 8 】

【 化 2 0 6 】

40



【 0 5 9 9 】

化合物 6 6 は化合物 6 5 から、実施例 3 - 工程 5 と同様の方法で調製した (収率 5 0 %) 。

生成物のスペクトル分析結果は化合物 6 6 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 3 5 - 7 . 1 (5 H , m) , 5 . 1 1 (1 H , m) , 4 . 2 7 (3 H , m) , 3 . 8 2 (1 H , dt , J = 1 3 , 3 \text{ Hz}) , 3 . 2 - 3 . 0 (3 H , m) , 2 . 6 7 (2 H , m) , 2 . 4 9 (1 H , d

50

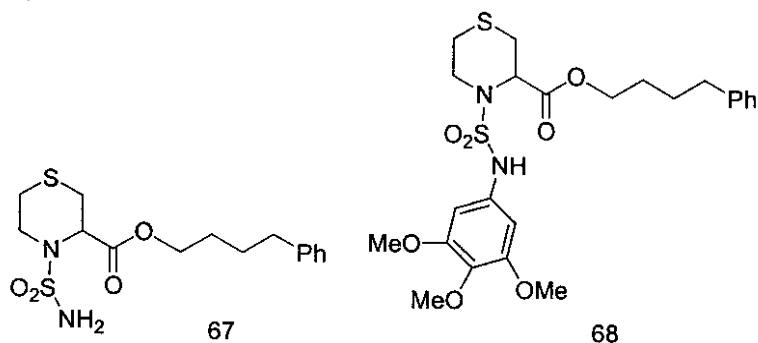
, $J = 13 \text{ Hz}$), $1.8 - 1.65$ (4H, m).

【0600】

工程6: 4-スルファモイル-チオモルホリン3-カルボン酸4-フェニル-ブチルエステル(化合物67)と4-(3,4,5-トリメトキシ-フェニルスルファモイル)-チオモルホリン3-カルボン酸4-フェニル-ブチルエステル(化合物68)の合成

【0601】

【化207】



10

【0602】

化合物67と化合物68は化合物66から、実施例3-工程6と同様の方法で調製した。化合物67は35%の収率で得られた。化合物68もまた10%の収率で反応から単離された。

20

生成物のスペクトル分析結果は化合物67と一致した:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $7.35 - 7.2$ (5H, m), 5.07 (2H, br s), 4.98 (1H, m), $4.35 - 4.1$ (2H, m), 3.90 (1H, dt, $J = 13.0, 3 \text{ Hz}$), 3.28 (1H, td, $J = 13, 3 \text{ Hz}$), $3.15 - 2.97$ (2H, m), 2.88 (1H, td, $J = 13.2, 3.3 \text{ Hz}$), 2.65 (2H, m), 2.52 (1H, d, $J = 13 \text{ Hz}$), $1.8 - 1.6$ (4H, m).

【0603】

生成物のスペクトル分析結果は化合物68と一致した:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $7.35 - 7.1$ (5H, m), 6.50 (2H, s), 5.02 (1H, m), $4.35 - 4.15$ (2H, m), 3.94 (1H, dt, $J = 13.2, 3.2 \text{ Hz}$), 3.84 (6H, s), 3.80 (3H, s), 3.36 (1H, td, $J = 12.8, 2.8 \text{ Hz}$), 3.10 (1H, dt, $J = 13.8, 2.8 \text{ Hz}$), 2.99 (1H, dd, $J = 13.8, 3.9 \text{ Hz}$), 2.80 (1H, td, $J = 13.6, 3.0 \text{ Hz}$), 2.66 (2H, m), 2.44 (1H, dd, $J = 13.2, 3 \text{ Hz}$), 1.69 (4H, m).

30

MS (MALDI): 524 (M^+), 547 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

HRMS: calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$ (M^+) 524.1651 ; found 524.1650 .

40

【0604】

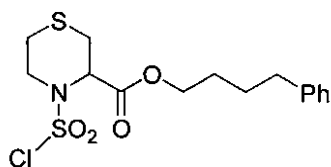
実施例72

4-フェニルスルファモイル-チオモルホリン3-カルボン酸4-フェニル-ブチルエステル(化合物69)の合成

工程1: 4-クロロスルフォニル-チオモルホリン3-カルボン酸4-フェニル-ブチルエステル(化合物66)の合成

【0605】

【化208】



【0606】

化合物66は実施例71 - 工程5と同様の方法で調製した。

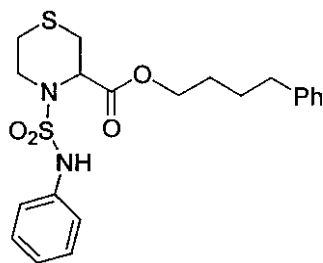
【0607】

工程2：4 - フェニルスルファモイル - チオモルホリン3 - カルボン酸4 - フェニル - ブチルエステル（化合物69）の合成

10

【0608】

【化209】



20

【0609】

化合物69は化合物66から、化合物25の合成の方法IIと同様の合成方法で調製した。18%の収率が得られた。

スペクトル分析結果は化合物69と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)：7.3 - 6.95 (10H, m), 4.95 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 4.19 (2H, m), 3.84 (1H, dt, $J = 13.2, 3$ Hz), 3.29 (1H, td, $J = 12.6, 2.4$ Hz), 3.01 (1H, dt, $J = 14.1, 2.7$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 14.1, 3.6$ Hz)。

HRMS (MALDI)：calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ Na (M + Na+) 457.1226; found 457.1245.

30

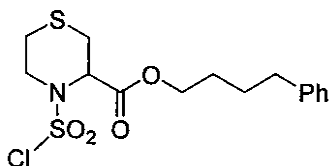
実施例73

4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルスルファモイル) - チオモルホリン3 - カルボン酸4 - フェニル - ブチルエステル（化合物70）の合成

工程1：4 - クロロスルフォニル - チオモルホリン3 - カルボン酸4 - フェニル - ブチルエステル（化合物66）の合成

【0610】

【化210】



40

【0611】

化合物66は実施例71 - 工程5と同様の方法で調製した。

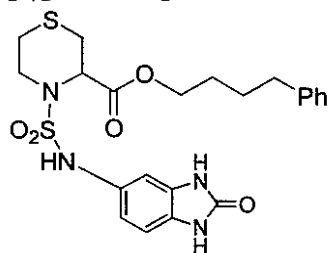
【0612】

工程2：4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルスルファモイル) - チオモルホリン3 - カルボン酸4 - フェニル - ブチルエステル（化合物70）の合成

50

【 0 6 1 3 】

【 化 2 1 1 】



【 0 6 1 4 】

10

化合物 70 は化合物 66 から、化合物 25 の合成の方法 I I と同様の合成方法で調製した。34% の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析結果は化合物 70 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CD₃OD) : 7.2 - 7.0 (5H, m), 6.93 - 6.86 (2H, m), 6.78 (1H, dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz), 4.06 (2H, m), 3.77 (1H, $J = 14.1, 3$ Hz), 3.33 (1H, m), 2.81 (1H, br dt), 2.6 - 2.45 (3H, m), 2.35 (1H, td, $J = 12.3, 3.6$ Hz), 2.23 (1H, m).

HRMS (MALDI) : calculated for C₂₂H₂₇N₄O₅S₂ (M + H⁺) 491.1417 ; found 491.1402 .

20

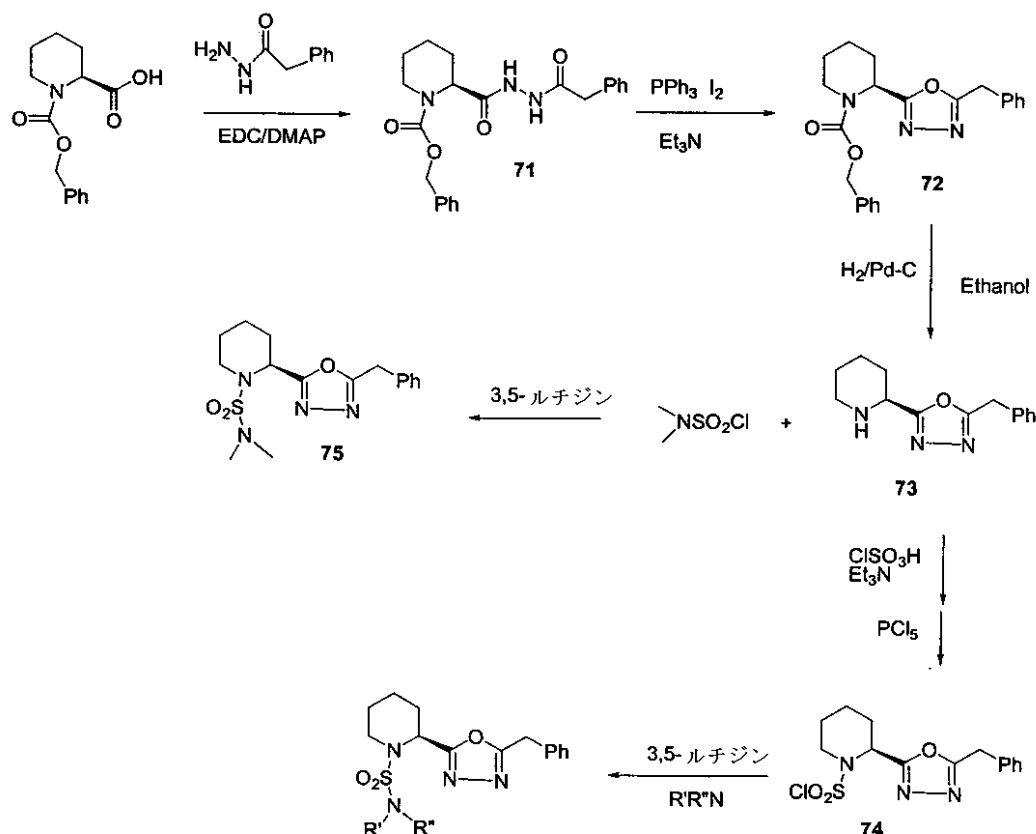
【 0 6 1 5 】

本発明の一連のヘテロ環化合物は下記のスキーム 10 に描かれた方法によって調製することができる。

【 0 6 1 6 】

【 化 2 1 2 】

スキーム 10



10

20

30

40

50

【0617】

式中、 R' は水素及びメチル基であり；

R'' はメトキシフェニル、フェニル基、及び、3, 4, 5 - トリメトキシフェニルである。

後述の例は上記のスキーム 7 に従って調製した。

【0618】

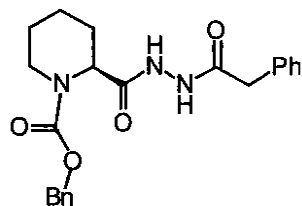
実施例 74

2S - (5 - ベンジル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - スルホン酸ジメチルアミド (化合物 75) の合成

工程 1 : (S) - 2 - [N' - 2 - (フェニル - エタノイル) - ヒドラジノカルボニル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (化合物 71) の合成

【0619】

【化 213】



【0620】

(S) - (1) - 1 - (カルボベンジルオキシ) - 2 - ピペリジンカルボン酸 (1.75 g、6.66 mmol) とフェニル酢酸ヒドラジド (1 g、6.66 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (50 mL) に EDC (1.91 g、9.99 mmol) と DMAP (0.5 g、4 mmol) を加えた。20 時間後、混合物を CH_2Cl_2 (100 mL) で抽出し

、氷冷した 5 % H C l 溶液 (5 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥して真空下で濃縮した。3 g の固体を得た。

生成物のスペクトル分析結果は化合物 7 1 と一致した：

¹ H N M R (C D C l ₃) : 8 . 3 7 (1 H , b r s) , 7 . 8 8 (1 H , d , J = 4 . 8 H z) , 7 . 4 - 7 . 2 (1 0 H , m) , 5 . 1 5 (2 H , A B) , 4 . 8 8 (1 H , b r s) , 4 . 1 (1 H , m) , 3 . 6 3 (2 H , b r s) , 2 . 2 3 (1 H , m) .

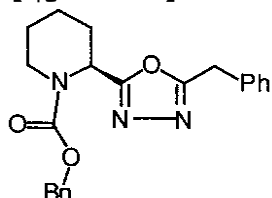
【 0 6 2 1 】

工程 2 : (S) - 2 - (5 - ベンジル - [1 , 3 , 4] - オキサジアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (化合物 7 2) の合成

10

【 0 6 2 2 】

【 化 2 1 4 】



【 0 6 2 3 】

2 5 で、ヨウ素 (3 . 2 1 、 1 2 . 6 4 m m o l) を C H ₂ C l ₂ (4 0 m L) 中の P P h ₃ 溶液に加えた。1 0 分後、トリエチルアミン (1 . 5 m L) を加え、引き続いて化合物 7 1 (2 . 5 g 、 6 . 3 2 m m o l) を加えた。2 0 時間後、溶液を濃縮してシリカゲルパッド (1 0 0 m L) を通過させた。粗製の油状液体をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 2 5 - 3 0 % E t O A c) で精製して、6 0 0 m g (2 5 %) の所望の化合物を固体として得た。1 . 6 g の化合物 7 1 を回収した。

20

生成物のスペクトル分析結果は化合物 7 2 と一致した：

¹ H N M R (C D C l ₃) : 7 . 4 - 7 . 2 (1 0 H , m) , 5 . 5 8 (1 H , b r s) , 5 . 1 3 (2 H , b r s) , 4 . 1 2 (2 H , b r s) , 4 . 1 0 (1 H , m) , 2 . 9 2 (1 H , b r s) , 2 . 2 3 (1 H , d , J = 1 3 . 5 H z) .

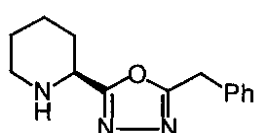
30

【 0 6 2 4 】

工程 3 : (S) - 2 - (5 - ベンジル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピペリジン (化合物 7 3)

【 0 6 2 5 】

【 化 2 1 5 】



【 0 6 2 6 】

化合物 7 2 のエタノール溶液 (1 0 m L) に炭素上の 1 0 % P d (1 0 m g) を加え、水素雰囲気下 (1 気圧) で 3 0 分保持した。触媒をろ過して除去した。真空下で溶媒を除去した後、白色固体を得た (7 5 m g) 。

40

生成物のスペクトル分析結果は化合物 7 3 と一致した：

¹ H N M R (C D C l ₃) : 7 . 4 - 7 . 2 (5 H , m) , 4 . 1 7 (2 H , b r s) , 4 . 1 2 (2 H , b r s) , 4 . 0 6 (1 H , d d , J = 9 . 9 , 3 . 6 H z) , 3 . 1 6 (1 H , d t , J = 1 1 . 7 , 5 H z) , 2 . 7 9 (1 H , m) .

【 0 6 2 7 】

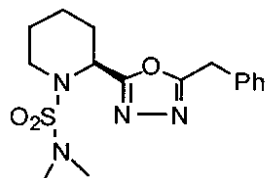
工程 4 : 2 S - (5 - ベンジル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピペリ

50

ジン - 1 - スルホン酸ジメチルアミド (化合物 75) の合成

【0628】

【化216】



【0629】

化合物 75 は化合物 73 と N, N - ジメチルスルファモイルクロライドから、化合物 25 の合成の方法 I I と同様の方法で調製した。45 % の収率が得られた。生成物のスペクトル分析結果は化合物 75 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 7.4 - 7.2 (5H, m), 5.19 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.20 (2H, AB), 3.67 (1H, br d), 3.15 (1H, m), 2.68 (6H, s), 2.17 (1H, br d), 1.99 (1H, m).

HRMS (MALDI) : calculated for C₁₆H₂₃N₄O₃S (M + H⁺) 351.1485; found 351.1499.

【0630】

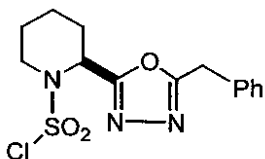
実施例 75

2 - (5 - ベンジル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - スルホン酸 (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - アミド (化合物 78) の合成

工程 1 : (S) - 2 - (5 - ベンジル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - スルホン酸クロライド (化合物 74) の合成

【0631】

【化217】



【0632】

化合物 74 は化合物 73 から、実施例 3 - 工程 5 と同様の方法で調製した。65 % の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析結果は化合物 74 と一致した：

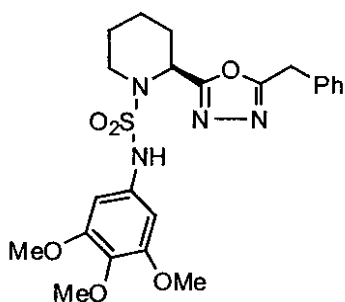
$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) : 7.4 - 7.2 (5H, m), 5.22 (1H, br t, J = 4.5 Hz), 4.22 (2H, br s), 3.91 (1H, br d), 3.39 (1H, m), 2.15 (2H, m).

【0633】

工程 2 : 2 - (5 - ベンジル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - スルホン酸 (3, 4, 5 - トリメトキシ - フェニル) - アミド (化合物 78) の合成

【0634】

【化218】



【0635】

10

化合物78は化合物74から、化合物25の合成の方法IIと同様の方法で調製した。87%の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析結果は化合物78と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.93 (1H, s), 7.4 - 7.2 (5H, m), 6.52 (2H, s), 5.39 (1H, m), 4.18 (2H, AB), 3.83 (6H, s), 3.80 (3H, s), 3.74 (1H, br d), 3.14 (1H, td, $J = 13.4, 3.2$ Hz), 2.21 (1H, d, br d), 1.95 (1H, m) .

HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{SNa}$ (M + Na+) 511.1622 ; found 511.1622 .

20

【0636】

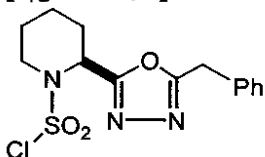
実施例76

2S - (5 - ベンジル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - スルホン酸フェニルアミド (化合物76) の合成

工程1 : (S) - 2 - (5 - ベンジル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - スルホン酸クロライド (化合物74) の合成

【0637】

【化219】



30

【0638】

化合物74は実施例75 - 工程1と同様の方法で調製した。

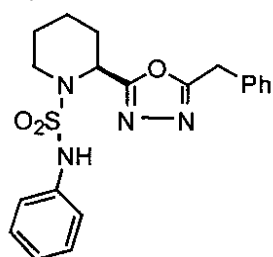
【0639】

工程2 : 2S - (5 - ベンジル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - スルホン酸フェニルアミド (化合物76) の合成

【0640】

【化220】

40



【0641】

化合物76は化合物74から、化合物25の合成の方法IIと同様の合成方法で調製した。92%の収率が得られた。

50

生成物のスペクトル分析結果は化合物 76 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.94 (1H, s), 7.4 - 7.2 (9H, m), 7.09 (1H, m), 5.38 (1H, br d), 4.18 (2H, AB), 3.69 (1H, br d, $J = 12.6 \text{ Hz}$), 3.10 (1H, td, $J = 12.3, 3.3 \text{ Hz}$), 2.23 (1H, br d), 1.93 (1H, m).

HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{SNa}$ ($M + \text{Na}^+$) 421.1305; found 421.1318.

【0642】

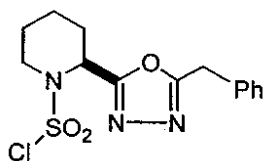
実施例 77

2 - (5 - ベンジル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - スルホン酸 (4 - メトキシ - フェニル) - メチル - アミド (化合物 77) の合成

工程 1 : (S) - 2 - (5 - ベンジル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - スルホン酸クロライド (化合物 74) の合成

【0643】

【化 2 2 1】



【0644】

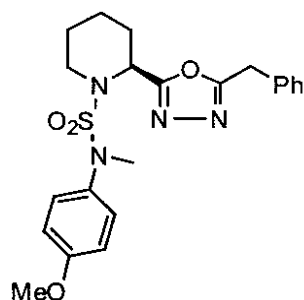
化合物 74 は実施例 75 - 工程 1 と同様の方法で調製した。

【0645】

工程 2 : 2 - (5 - ベンジル - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピペリジン - 1 - スルホン酸 (4 - メトキシ - フェニル) - メチル - アミド (化合物 77) の合成

【0646】

【化 2 2 2】



【0647】

化合物 77 は化合物 74 から、化合物 25 の合成の方法 II と同様の合成方法で調製した。88% の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析結果は化合物 77 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.4 - 7.15 (7H, m), 6.80 (2H, m), 5.18 (1H, d, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 4.19 (2H, br s), 3.78 (3H, s), 3.61 (1H, br d), 3.16 (1H, m), 3.09 (3H, s), 2.08 (1H, br d), 1.85 (1H, m).

HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{SNa}$ ($M + \text{Na}^+$) 465.1567; found 465.1559.

【0648】

本発明の双環式化合物の誘導体は下記のスキーム 11 に描かれた方法によって調製できる。

10

20

30

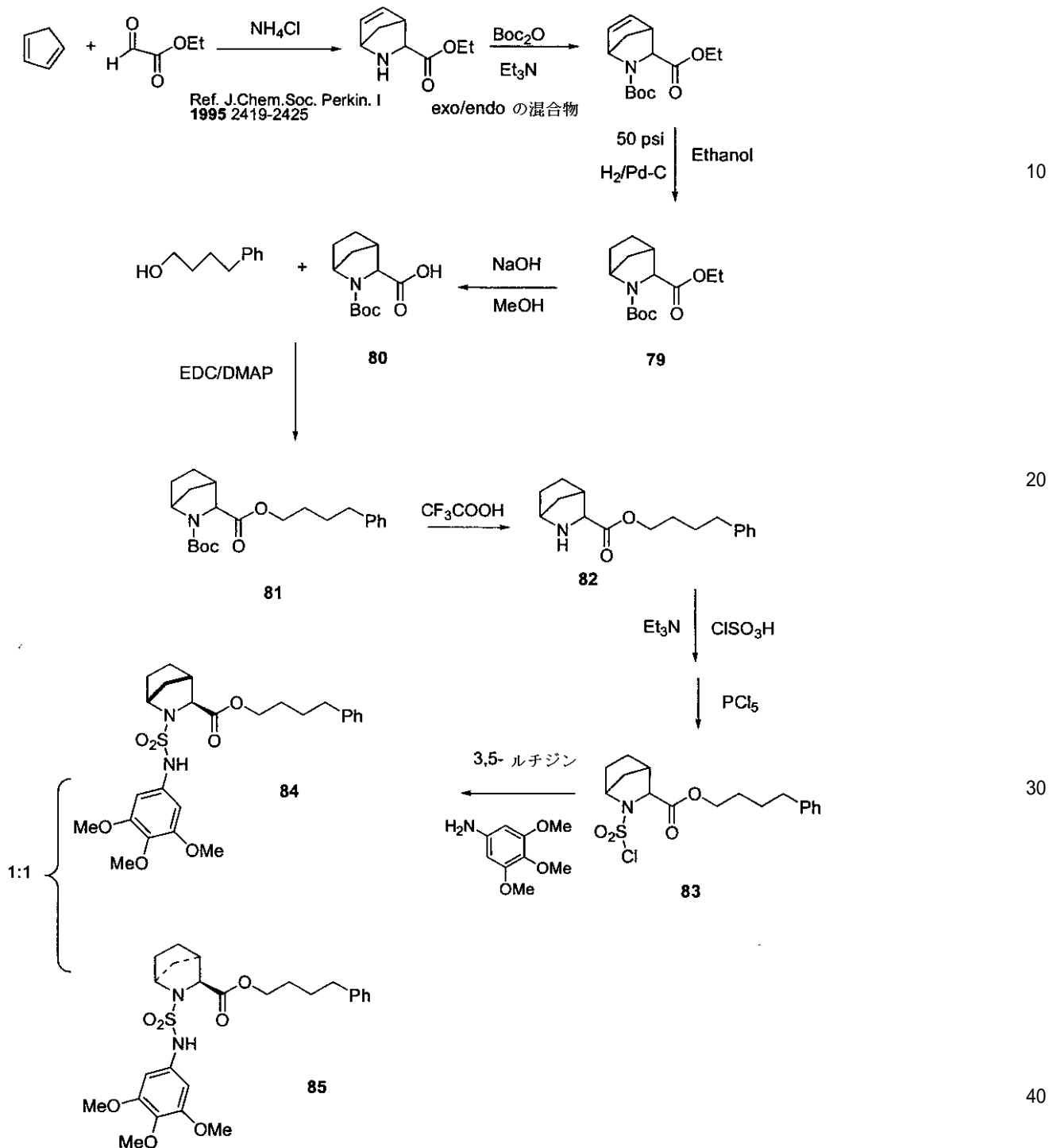
40

50

【 0 6 4 9 】

【 化 2 2 3 】

スキーム 1 1



【 0 6 5 0 】

後述の例は上記のスキーム 1 1 に従って調製した。

【 0 6 5 1 】

実施例 7 8

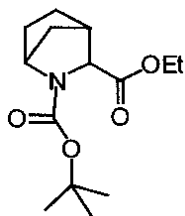
2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - 2 - アザ - ビシクロ [2 50

． 2 ． 1] ヘプタン - エキソ - 3 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 8 4) 及び 2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - 2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - エンド - 3 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 8 5) の合成

工程 1 : 2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 , 3 - ジカルボン酸 2 - t e r t - ブチルエステル 3 - エーテルエステル (化合物 7 9) の合成

【 0 6 5 2 】

【 化 2 2 4 】



10

【 0 6 5 3 】

ハーストハウスの手順 (J . C h e m . S o c . P e r k i n T r a n . I , 1 9 9 5 , 2 4 1 9 - 2 4 2 5) に従い、: 1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 5 - エン - 3 - カルボン酸エステルは、エキソ体とエンド体の混合物として調製される。0 において、トリエチルアミン (1 5 m L) と無水 t e r t - ブチルカルボン酸 (1 9 g 、 8 7 . 5 m m o l) を上記のエキソ / エンド混合物 (1 3 . 2 g 、 7 2 . 9 m m o l) の 1 , 4 - ジオキササン溶液 (5 0 m L) に加えた。混合物は 2 5 まで加温可能とした。2 0 時間後、溶液を E t O A c (1 0 0 m L) で希釈し、飽和 N a H C O ₃ 溶液 (1 × 6 0 m L) 及びブライン (1 × 6 0 m L) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥して真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中に 5 % E t O A c を混合したものを溶離液として用いたシリカゲルパッド (1 0 0 m L) を通過させた。溶媒を蒸発させて 2 0 g の淡黄色油状液体を得、その一部 (4 . 5 g) を 5 0 m L のエタノールに溶解させた。炭素上の P d (0 . 5 g) を溶液に加え、懸濁液を水素雰囲気下 (5 0 p s i) で 2 0 時間保持した。触媒をろ過した。溶媒をろ過して除去した後、4 . 3 g の無色油状液体を得た。

20

生成物のスペクトル分析結果は化合物 7 9 と一致した:

30

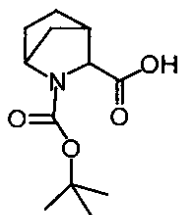
¹ H N M R (C D C l ₃) : (2 個の回転異性体の e n d o / e x o 混合物) 4 . 4 5 - 4 . 1 a n d 3 . 8 5 - 3 . 6 6 (4 H , m) , 2 . 7 7 a n d 2 . 6 6 (1 H , b r s) .

【 0 6 5 4 】

工程 2 : 2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 , 3 - ジカルボン酸 2 - t e r t - ブチルエステル (化合物 8 0) の合成

【 0 6 5 5 】

【 化 2 2 5 】



40

【 0 6 5 6 】

化合物 8 0 は化合物 7 9 から、実施例 3 - 工程 2 と同様の方法で調製した。4 5 % の収率が得られた。

【 0 6 5 7 】

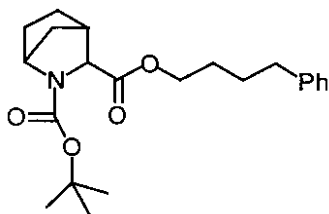
工程 3 : 2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 , 3 - ジカルボン酸 2 - t e r

50

t - ブチルエステル 3 - (4 - フェニル - ブチル) エステル (化合物 8 1) の合成

【 0 6 5 8 】

【 化 2 2 6 】



【 0 6 5 9 】

化合物 8 1 は化合物 8 0 から、実施例 3 - 工程 3 と同様の方法で調製した。72% の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析結果は化合物 8 1 と一致した：

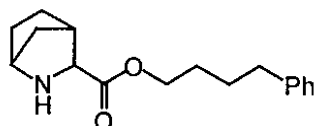
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : (2 個の回転異性体の *endo* / *exo* 混合物) 7 . 3 5 - 7 . 1 (5 H , m) , 4 . 4 5 - 4 . 0 5 and 3 . 8 2 - 3 . 7 1 (5 H , m) , 2 . 7 7 and 2 . 6 4 (3 H , br s) .

【 0 6 6 0 】

工程 4 : 2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 8 2) の合成

【 0 6 6 1 】

【 化 2 2 7 】



【 0 6 6 2 】

化合物 8 2 は化合物 8 1 から、実施例 3 - 工程 4 と同様の方法で調製した。80% の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析結果は化合物 8 2 と一致した：

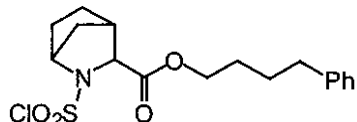
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : (*endo* / *exo* 混合物) 7 . 3 5 - 7 . 1 (5 H , m) , 4 . 2 5 - 4 . 0 5 (2 H , m) , 3 . 8 2 and 3 . 5 2 (1 H , m) , 3 . 4 8 and 3 . 3 0 (1 H , br s) , 2 . 6 9 - 2 . 5 7 (3 H , m) .

【 0 6 6 3 】

工程 5 : 2 - クロロスルフォニル - 2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 8 3) の合成

【 0 6 6 4 】

【 化 2 2 8 】



【 0 6 6 5 】

化合物 8 3 は化合物 8 2 から、実施例 3 - 工程 5 と同様の方法で調製した。70% の収率が得られた。

生成物のスペクトル分析結果は化合物 8 3 と一致した：

NMR データ

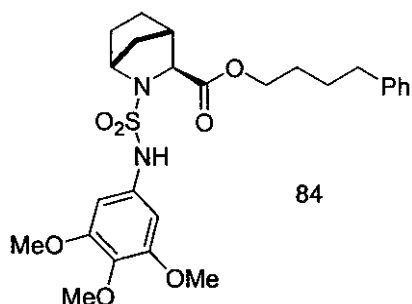
【 0 6 6 6 】

工程 6 : 2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - 2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - エキソ - 3 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (50

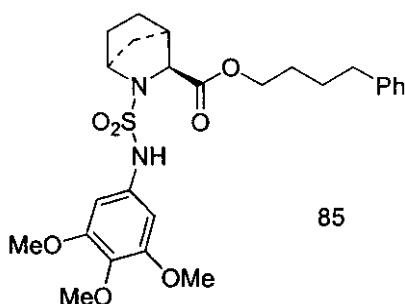
化合物 84) 及び 2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニルスルファモイル) - 2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - エンド - 3 - カルボン酸 4 - フェニル - ブチルエステル (化合物 85) の合成

【 0 6 6 7 】

【 化 2 2 9 】



84



85

10

【 0 6 6 8 】

化合物 84 と化合物 85 は化合物 83 (おおよそ 1 : 1 のエキソ / エンド混合物) から、化合物 25 の合成の方法 I I と同様の合成方法で調製した。化合物 84 は初留分として 40 % の収率で得られ、化合物 85 は 2 つ目の留分として 35 % の収率で単離された。

生成物のスペクトル分析結果は化合物 84 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.35 - 7.1 (5 H , m) , 6.76 (1 H , s) , 6.59 (2 H , s) , 4.15 (2 H , m) , 4.02 (1 H , s) , 3.98 (1 H , br s) , 3.84 (6 H , s) , 3.82 (3 H , s) , 2.76 (1 H , br d) , 2.64 (2 H , m) , 2.04 (1 H , m) .

HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 541.1979 ; found 541.1996 .

【 0 6 6 9 】

生成物のスペクトル分析結果は化合物 85 と一致した：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.35 - 7.1 (5 H , m) , 6.77 (1 H , br s) , 6.60 (2 H , s) , 4.45 (1 H , d , $J = 4.8\text{ Hz}$) , 4.2 - 4.15 (3 H , m) , 3.85 (6 H , s) , 3.81 (3 H , s) , 2.88 (1 H , br d) , 2.65 (2 H , m) . HRMS (MALDI) : calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ (M^+) 518.2081 ; found 518.2092 .

【 0 6 7 0 】

本発明の化合物の活性を測定するために、さまざまな評価や技術を使用してもよい。FKBP 経路を通過する神経突起生長の刺激に対する本発明の化合物の活性は、FKBP12 との結合親和力及び FKBP12 ロータマーゼ活性を阻害する能力と直接的に関係する。この後者の性質を定量するために、配位子の結合及び酵素の活性を測定するための公知の試験を用いることができる。神経突起生長の刺激の試験結果は下に記した。

40

【 0 6 7 1 】

例えば、化合物は Lyons らが Proc. Natl. Acad. Sci. , 91 : 3191 - 3195 (1994) で述べた方法を用いて神経組織栄養性活性を測定する為にテストしてもよい。神経突起生長のラットクロム親和細胞腫評価法の中で、PC12 ラットクロム親和細胞腫の細胞は、10 % 加熱非活性化ウマ血清と 5 % 加熱非活性化牛胎児血清を補充したダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) 中で、37 、 5 % CO_2 に維持される。その後、細胞を培養し、 $10^5 / 30\text{ mm}$ の培養ウェルに $5\text{ mg} / \text{cm}^2$ のラットテイルコラーゲンでコートし、付着させる。その後、培地は 2 % ウマ血清、1 % 牛胎児血清、神経生長因子 (NGF) 、及び / 又は、試験化合物の濃度を変化させたものを補充した DMEM に置き換える。対照培養は試験化合物を含まずに投与された NGF である

50

。

【0672】

神経突起生長の刺激の能力を測定するために使用され得るもう一例の方法は、ラット後根神経節器官試験である。この試験において、後根神経節器官は生後16日のスプラーク・ドーリーラットの胎児から解剖する。その後、感覚神経節器官は、N-2培地(DMEM/ハムF12、1:1)を持つ、コラーゲンでコートした35mmファルコンディッシュ内で、38%、15%CO₂の環境中で培養する。培地にはセレン、プロゲステロン、インシュリン、ブトレスシン、グルコース、ペニシリン及びストレプトマイシンで補充する。その後、神経節器官はいろいろな濃度のNGF(0-100ng/ml)と試験化合物を用いて処理する。感覚神経節器官は位相差顕微鏡にて2、3日毎に観察し、軸索の長さを測定する。Lyonsら、PNAS, 91:3191-3195(1994)を参照

10

。

【0673】

他の好適な試験は、本発明の化合物の活性を測定するために用いてもよい。例えば、免疫抑制活性は、FKBPに結合した本発明の化合物の錯体によるカルシニューリンホスホターゼ活性の阻害の測定を通して見積もることができる(Babineら、Bioorg. Med. Chem. Lett, 6, 385-390, 1996)。カルシニューリンのホスホペプチドホスホターゼ活性は、連続結合分光測光試験(Etzkornら、Biochemistry, 32, 2380, 1994)及びcANP-依存プロテインキナーゼの調節サブユニット(R₁₁)由来のリン酸化された19-merペプチド基質を用いて30で試験を行う。試験混合物は、Etzkornらによって記述されているように、50mM MOPS(pH7.5)、0.1M NaCl、6mM MgCl₂、0.5mg/mlウシ血清アルブミン、0.5mMジチオトレイトール、1mM CaCl₂、1mM MnCl₂、20μMリン酸化R₁₁ペプチド、20nMヒト組換え型カルシニューリン、40nMカルモジュリン、10μg/mlプリンリボヌクレオシドホスホリラーゼ、及び、200μMメチルチオグアノシン、それに加え、共溶媒として1%ジメチルスルホキシド(DMSO)と、100μM FKBPである。化合物は、最大溶解度におけるカルシニューリンのFKBP-依存性阻害を試験する。この条件下、ヒト組換え型カルシニューリンのFKBP-FK506による見かけの阻害定数は43nMと測定される。

20

【0674】

FKBPに対する化合物の結合はマイクロ熱量測定を使うことにより直接測定してもよい。熱量滴定はMCS-ITCの器械(マイクロキャル社製、ノースハンプトン、MA)を用いて行う。滴定は次のように行う。たんぱく質の透析物をマイクロキャル社の装置を用いて15分間脱気する。貯蔵阻害液を共溶媒(一般的にはDMSO)及び脱気した透析物に加え、続いて短時間超音波処理を行って、滴定に用いる最終の阻害溶液を作成する。最終の阻害溶液は濃度が10~80μMの範囲である。透析したたんぱく質は共溶媒と脱気した透析物に加え、濃度が200~1600μMの範囲のFKBP12溶液を作成する。両方の溶液とも脱気した透析物を用いて調製するので、溶液のそれ以上の脱気は行わない。滴定の過程の間中ずっと一定の共溶媒の濃度を維持するため、共溶媒をタンパク質溶液に加える。タンパク質は125-μLの注射器を用いて、阻害剤に滴定される。阻害剤の溶解性が低いため、滴定は細胞中の配位子を用いて行われる。典型的には、2μLの予備注入に続いて15回の8μLずつの注入が注入間隔を変えながら行われる。希釈度の調整は各々の滴定に対して行われる。反応物の希釈熱を得るために用いられる緩衝共溶媒溶液を作成するために、適度な量の共溶媒が脱気した透析物に加えられる。希釈熱を集めて、予備注入を削除したのち、滴定の結果は、機器と一緒に提供されるORIGINソフトウェアパッケージの中にある“One set of Sites Model”を用いてフィッティングした。

30

40

【0675】

マイクロ熱量測定により直接的に測定したFKBPへの結合は、ロータマーゼ反応の阻害能とよく対応しており、既に公知の方法により試験されている(例えば、Fischer

50

ら. , Biochim. Biophys. Acta 791, 87 (1984); Fischerら. , Biomed. Biochim. Acta 43, 1101 (1984); Fischerら. , Nature 337, 476-478 (1989); Siekierkaら. , Nature, 341, 755-57 (1989); 米国特許 No. 5,696,135; 及び Hardingら. , Nature, 341, 758-60 (1989)を参照)。

【0676】

ロータマーゼ阻害試験では、人口の基質であるN-スクシニル-Ala-Ala-Pro-Phe-p-ニトロアニリドの異性化が分光光学的に起こる。試験は、被験化合物である基質FKBP12のシス体とキモトリプシンを含有している。キモトリプシンは、基質のトランス体からp-ニトロアニリンを開裂させることができるが、シス体からは開裂させることができない。p-ニトロアニリンの開放は分光光学的に測定することができる。この方法を用いると、さまざまな量の式(I)のFKBPロータマーゼ阻害化合物をFKBP12及びキモトリプシンの存在下で、N-スクシニル-アラニン-アラニン-プロリン-フェニルアラニン-パラ-ニトロアニリン(BACHEM社製、3132 Kashima Street, Torrance, CA90505)に対して加えることができる。p-ニトロアニリンの濃度の分光光学的な測定によって見かけの K_i 値を見積もることができる。その値は下の表1に示した。

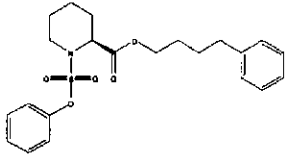
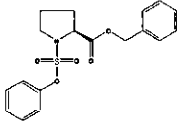
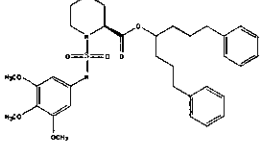
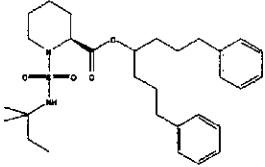
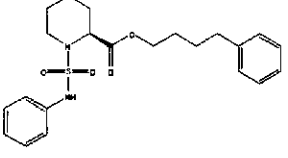
【0677】

【表1】

10

20

表 1

化合物 番号	分子構造	神経突起 生長活性 (PC-12)	マイクロ 熱量計 K_d (μM)	ロータマーゼ $K_{I(\text{app})}$ (μM)
13		NT	NT	NT
15		NT	NT	NT
22		NT	NT	0.382
23		NT	NT	6.99
24		NT	NT	1.16

10

20

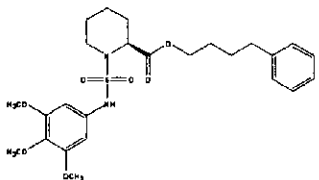
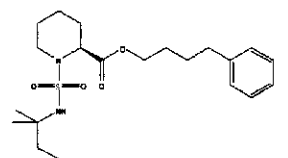
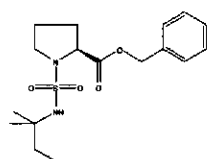
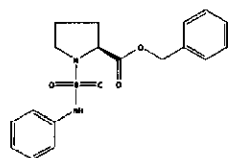
30

40

【 0 6 7 8 】

【 表 2 】

表 1

化合物 番号	分子構造	神経突起 生長活性	マイクロ 熱量計	ロータマーゼ
		(PC-12)	K_d (μM)	$K_{i(\text{app})}$ (μM)
25		0.001-1 μM	1.2	0.2
26		NT	NT	0.193
27		NT	NT	NT
28		NT	NT	NT

10

20

30

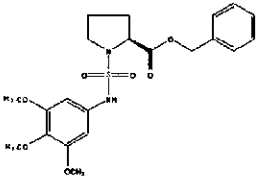
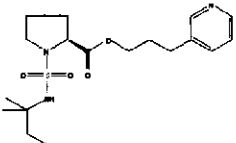
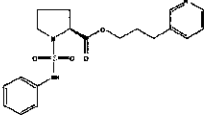
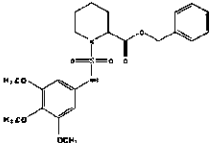
40

【 0 6 7 9 】

【 表 3 】

50

表 1

化合物 番号	分子構造	神経突起 生長活性 (PC-12)	マイクロ 熱量計 K_d (μM)	ロータマーゼ $K_{i(\text{app})}$ (μM)
29		NT	NT	NT
31		0.001-1 μM	4.5	2.79
33		0.001-1 μM	14	NT
34		NT	NT	NT

10

20

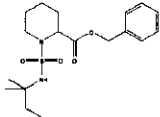
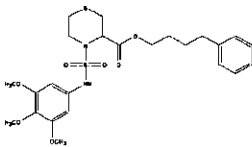
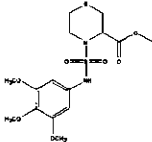
30

40

【 0 6 8 0 】

【 表 4 】

表 1

化合物 番号	分子構造	神経突起 生長活性 (PC-12)	マイクロ 熱量計 K_d (μM)	ロータマーゼ K_{i(app)} (μM)
35		NT	NT	NT
36		NT	NT	NT
37		NT	NT	NT

10

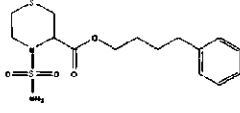
20

30

40

【 0 6 8 1 】

【 表 5 】

表 1				
化合物 番号	分子構造	神経突起 生長活性 (PC-12)	マイクロ 熱量計 K_d (μM)	ロータマーゼ $K_{i(\text{app})}$ (μM)
38		NT	NT	NT

NT = 未試験

【0682】

表2に記載の化合物に対するFKBP-12 (K_i)の親和性は、以下のアッセイを用いて測定した。

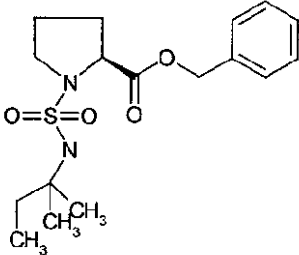
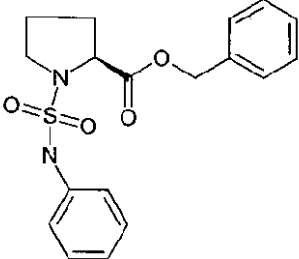
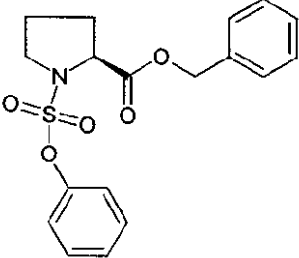
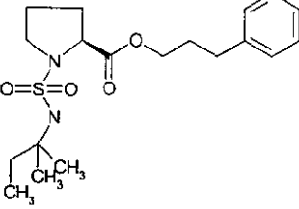
石英キュベットに1 mLの緩衝液濃縮物を加えた(50 mM Hepes, 100 mM NaCl, pH 8.0)。この最終反応体積内に、3.5 μL 20 mMのFKBP-12 (50 mM Hepes, 100 mM NaCl, pH 8.0溶液)及び10 μL の試験化合物のDMSO溶液を加えた。10 μL のキモトリプシン(1 mM HCl中に100 mg/mL)を加え、次に5 μL の1~20 mMスクシニル-アラニン-ロイシン-プロリン-フェニルアラニン-ペントース核酸の240 mM LiCl/TFE溶液を加えて反応を開始した。

390 nmでの対時間吸光度を400秒まで測定した。速度定数は得られた対時間吸光度プロットから確定した。

【0683】

【表6】

表 2

化合物 番号	構造	FKBP12 Kiapps, μM	化合物名
27		2.8	1-((1,1-ジメチル- プロピルスルファモイル)- ピロリジン-2S- カルボン酸ベンジルエステル
28		19.7	1-フェニルスルファモイル -ピロリジン-2S- カルボン酸ベンジルエステル
15		27.7	1-フェノキシスルホニル- ピロリジン-2S- カルボン酸ベンジルエステル
31		2.79 1.1	1-((1,1-ジメチル- プロピルスルファモイル)- ピロリジン-2S-カルボン酸 3-ピリジン-3-イル-プロ ピルエステル

10

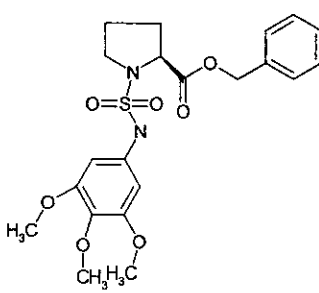
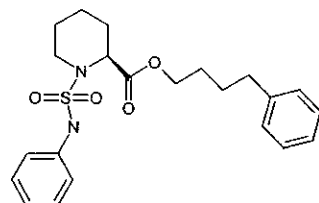
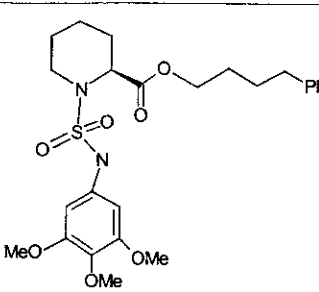
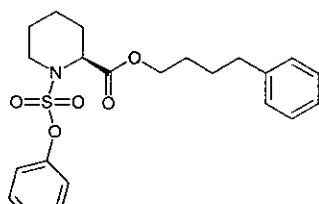
20

30

【 0 6 8 4 】

【 表 7 】

表 2

化合物 番号	構造	FKBP12 Kiapps, μM	化合物名
29		34.4	1-(3,4,5-トリメトキシフェニル スルファモイル)-ピペリジン -2 S-カルボン酸ベンジルエ ステル
24		1.16 0.508	1-フェニルスルファモイル- ピペリジン-2 S-カルボン酸 4 -フェニル-ブチルエステル
25		0.2 0.18	1-(3,4,5-トリメトキシフェニル スルファモイル)-ピペリジン- 2 S-カルボン酸 4-フェニル -ブチルエステル
13		6.5	1-フェノキシルスルホニル- ピペリジン-2 S-カルボン酸 4 -フェニル-ブチルエステル

10

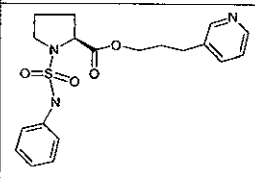
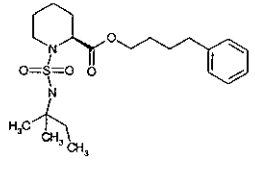
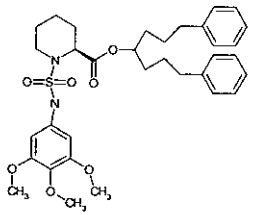
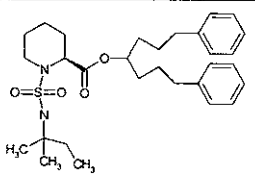
20

30

【 0 6 8 5 】

【 表 8 】

表 2

化合物 番号	構造	FKBP12 Kiapp, μ M	化合物名
33		3.96	1-フェニルスルファモイル ピロリジン-2-S-カルボン酸 3-ピリジン-3-イル プロピルエステル
26		0.193 0.218	1-(1,1-ジメチル- プロピルスルファモイル) ピペリジン-2-S-カルボン酸 4-フェニル-ブチルエステル
22		0.382 0.086	1-(3,4,5- トリメトキシ-フェニル スルファモイル)-ピペリジン -2-S-カルボン酸 4-(フェニル-1-(3- フェニル-プロピル))-ブチル エステル
23		6.99 0.083	1-(1,1-ジメチル- プロピルスルファモイル) ピペリジン-2-S-カルボン酸 4-フェニル-1-(3-フェ ニル-プロピル))-ブチル エステル

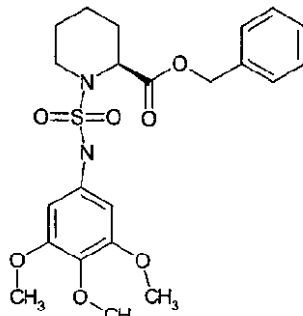
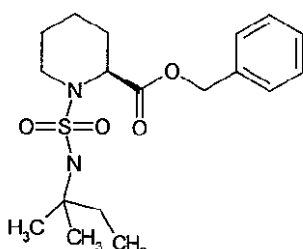
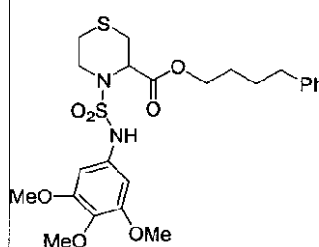
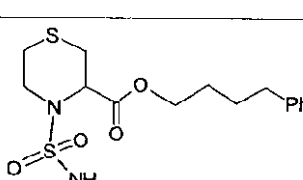
10

20

【 0 6 8 6 】

【 表 9 】

表 2

化合物 番号	構造	FKBP12 Kiapps, μM	化合物名
36		0.398	1-(3,4,5-トリメトキシフェニル スルファモイル)- ピペリジン-2S- カルボン酸ベンジル エステル
38		0.678	1-(1,1-ジメチル- プロピルスルファモイル)- ピペリジン-2S- カルボン酸ベンジル エステル
68		4.41 6.4	4-(3,4,5- トリメトキシフェニル スルファモイル)-チオモル ホリン3-カルボン酸4- フェニルブチルエステル
67		329 267	4-スルファモイル- チオモルホリン3-カルボ ン酸4-フェニルブチル エステル

10

20

30

【 0 6 8 7 】

【 表 1 0 】

表 2

化合物 番号	構造	FKBP12 Kiapps, μM	化合物名
61		NT	4-(3,4,5-トリメ トキシフェニルスルファ モイル)-チオモルホリン 3-カルボン酸メチルエス テル
37		122	1-スルファモイル- ピペリジン-2 S-カル ボン酸ベンジルエステル
39		> 100	1-(3,4,5-トリメ トキシフェニルスルファ モイル)-ピペリジン-2 S-カルボン酸
41		38	1-スルファモイル-ピ ペリジン-2 S-カルボ ン酸 4-フェニル-ブチ ルエステル

【 0 6 8 8 】

【 表 1 1 】

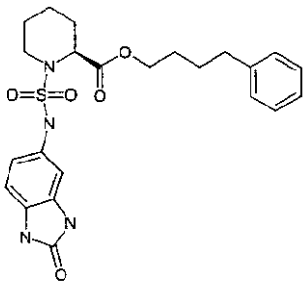
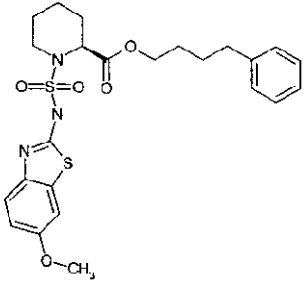
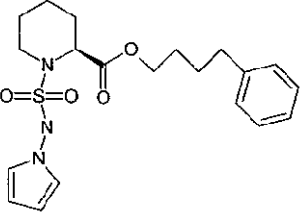
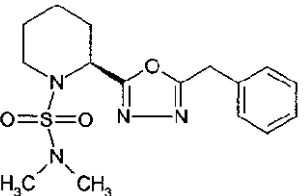
10

20

30

40

表 2

化合物 番号	構造	FKBP12 Kiapps, μM	化合物名
45		0.084	1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸4-フェニルブチルエステル
46		37	1-(6-メトキシ-ベンゾチアゾール-2-イルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸4-フェニルブチルエステル
47		1.6	1-(ピロール-1-イルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸4-フェニルブチルエステル
75		107	2S-(5-ベンジル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピペリジン-1-スルホン酸ジメチルアミド

10

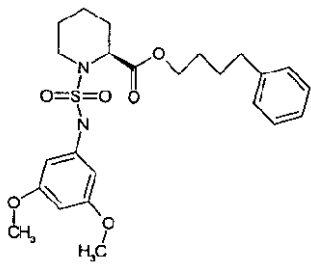
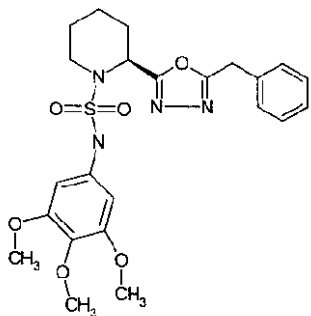
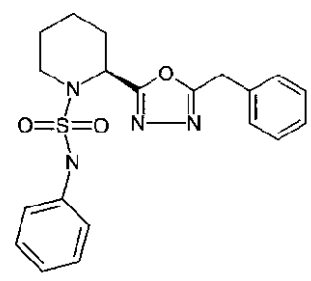
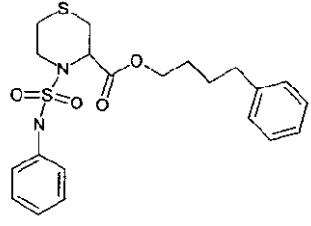
20

30

【0690】

【表13】

表 2

化合物 番号	構造	FKBP12 Kiapps, μM	化合物名
48		0.344	1-(3,5-ジメトキシ フェニルスルファモイ ル)-ピペリジン-2S- カルボン酸4-フェニル ブチルエステル
78		5.2	2-(5-ベンジル- [1,3,4]オキサジア ゾール-2-イル)- ピペリジン-1-スルホン 酸(3,4,5-トリメト キシフェニル)-アミド
76		1.3	2S-(5-ベンジル- [1,3,4]オキサジア ゾール-2-イル)- ピペリジン-1- スルホン酸フェニルアミド
69		5.2	4-フェニルスルファモイ ル-チオモルホリン3-カ ルボン酸4-フェニル ブチルエステル

10

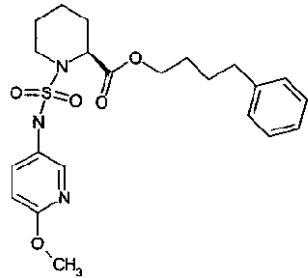
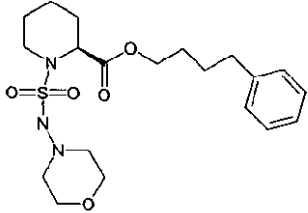
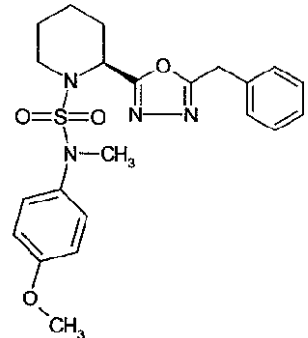
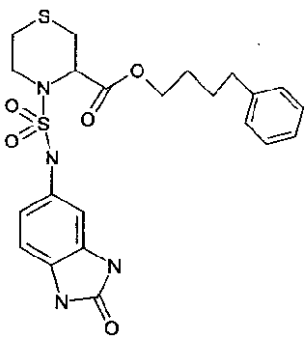
20

30

【0691】

【表14】

表 2

化合物 番号	構造	FKBP12 Kiapps, μM	化合物名
49		0.08	1-(6-メトキシ ピリジン-3-イルスル ファモイル)- 2S-カルボン酸4- フェニル-ブチルエステル
50		0.357	1-(ピペリジン-1- イルスルファモイル)- ピペリジン-2S- カルボン酸4-フェニル- ブチルエステル
77		68	2-(5-ベンジル- [1, 3, 4]オキサジ アゾール-2-イル)- ピペリジン-1-スルホン 酸(4-メトキシ- フェニル)-メチル- アミド
70		0.96	4-(2-オキソ-2, 3- ジヒドロ-1H-ベン ジミダゾール-5- イルスルファモイル)- チオモルホリン3- カルボン酸4-フェニル- ブチルエステル

10

20

30

40

【0692】

【表15】

表 2

化合物 番号	構造	FKBP12 Kiapps, μM	化合物名
51		0.93	1-(3-カルバモイル- ピペリジン-1- スルホニル)-ピペリジン -2 S-カルボン酸4- フェニル-ブチルエステル
53		2.9	1-(3-ジメトキシメチ ル-ピラゾール-1- スルホニル)-ピペリジン -2-カルボン酸4- フェニル-ブチルエステル
54		26	(S)-1-[(4- メトキシ-3-ニトロ- フェニル)-メチル- スルファモイル]- ピペリジン-2-カルボン 酸4-フェニル- ブチルエステル
55		13.1	(S)-1-[(3- アミノ-4-メトキシ- フェニル)-メチル- スルファモイル]-ピペリ ジン-2-カルボン酸4- フェニル-ブチルエステル

10

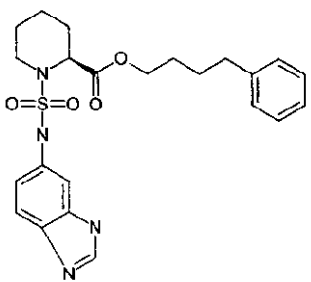
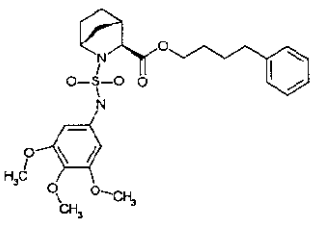
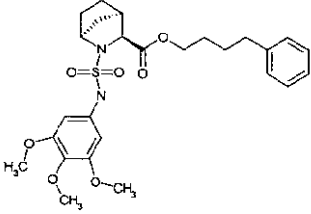
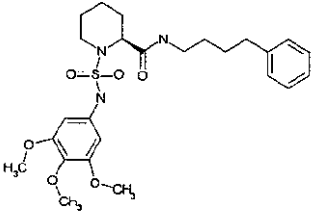
20

30

【 0 6 9 3 】

【 表 1 6 】

表 2

化合物 番号	構造	FKBP12 Kiapps, μM	化合物名
56		0.477	(S)-1-(3H- ベンゾイミダゾール-5- イルスルファモイル)- ピペリジン-2-カルボン 酸4-フェニル- ブチルエステル
84		NI at $1\mu\text{M}$ Sol < $30\mu\text{M}$	2-(3,4,5-トリメ トキシ-フェニルスルファ モイル)-2-アザ-ビシ クロ[2.2.1]ヘプタ ン-エキソ-3-カルボン 酸4-フェニル-ブチルエ ステル
85		1.6	2-(3,4,5-トリメ トキシ-フェニルスルファ モイル)-2-アザ-ビシ クロ[2.2.1]ヘプタ ン-エンド-3-カルボン 酸4-フェニル- ブチルエステル
59		0.148	(S)-1-(3,4,5- トリメトキシ-フェニル スルファモイル)- ピペリジン-2-カルボン 酸(4-フェニル-ブチル)-アミド

10

20

30

【 0 6 9 4 】

【 表 1 7 】

表 2

化合物 番号	構造	FKBP12 Kiapps, μM	化合物名
52		0.152	(S)-1-(6-クロロ -ピリジン-3-イルスル ファモイル)-ピペリジン -2-カルボン酸4-フェ ニル-ブチルエステル
94		0.208	(S)-1-(6-モルホ リン-4-イル-ピリジン -3-イルスルファモイル) -ピペリジン-2-カル ボン酸4-フェニル- ブチルエステル
95		0.435	(S)-1-(3, 4, 5 -トリフルオロ-フェニル スルファモイル)-ピペリ ジン-2-カルボン酸4- フェニル-ブチルエステル
86		1.79 1.17	(S)-1-(6-モルホ リン-4-イル-ピリジン -3-イルスルファモイル) -ピペリジン-2- カルボン酸ベンジルエス テル

10

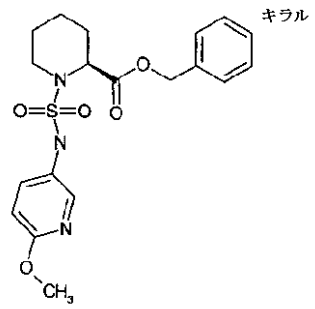
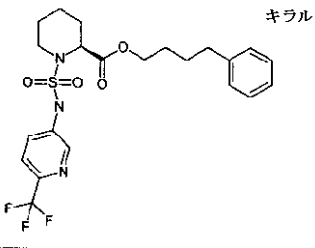
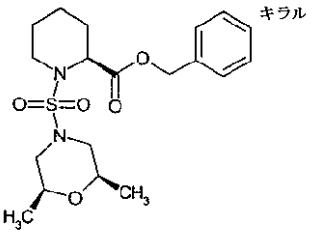
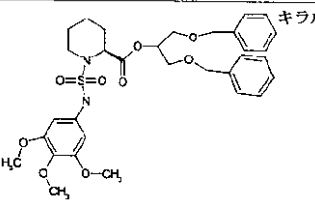
20

30

【 0 6 9 5 】

【 表 1 8 】

表 2

化合物 番号	構造	FKBP12 Kiapps, μM	化合物名
87		0.76	1-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸ベンジルエステル
96		0.44	(S)-1-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸4-フェニルブチルエステル
88		0.837	(S)-1-(シス-2,6-ジメチル-モルホリン-4-スルホニル)-ピペリジン-2-カルボン酸ベンジルエステル
102		0.171	(S)-1-(3,4,5-トリメトキシ-フェニルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸2-ベンジロキシ-1-ベンジロキシメチル-エチルエステル

10

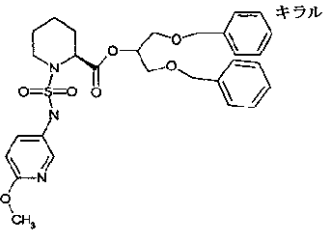
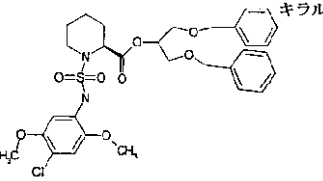
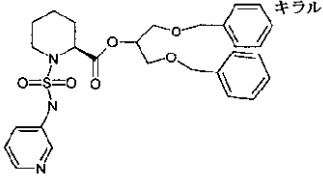
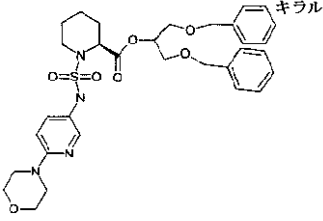
20

30

【0696】

【表19】

表 2

化合物 番号	構造	FKBP12 Kiapps, μM	化合物名
103		0.039	(S)-1-((6-メトキシ-ピリジン-3-イル)スルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸 2-ベンジルオキシ-1-ベンジルオキシメチル-エチルエステル
104		7.1	(S)-1-((4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニル)スルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸 2-ベンジルオキシ-1-ベンジルオキシメチル-エチルエステル
105		0.033	(S)-1-((ピリジン-3-イル)スルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸 2-ベンジルオキシ-1-ベンジルオキシメチル-エチルエステル
106		0.115	(S)-1-((6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)スルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸 2-ベンジルオキシ-1-ベンジルオキシメチル-エチルエステル

10

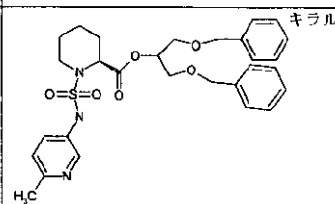
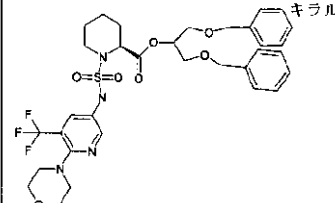
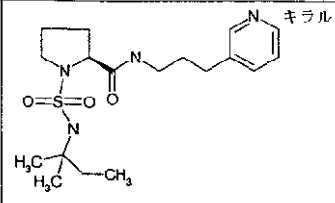
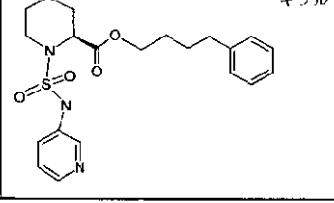
20

【 0 6 9 7 】

【 表 2 0 】

30

表 2

化合物 番号	構造	FKBP12 Kiapps, μ M	化合物名
107		0.088	(S)-1-(6-メチル ピリジン-3-イルスルファ モイル)-ピペリジン-2- カルボン酸2-ベンジルオキ シ-1-ベンジルオキシメチ ル-エチルエステル
108		0.127	(S)-1-(モルホリン-4 -イル-トリフルオロメチル -ピリジン-3-イルスルファ モイル)-ピペリジン-2- カルボン酸2-ベンジルオ キシ-1-ベンジルオキシメ チル-エチルエステル
114		1.11	(S)-1-(1,1-ジメチ ル-プロピルスルファモイル) -ピロリジン-2-カルボン酸 (3-ピリジン-3-イル-プロ ピル)-アミド
97		0.073	(S)-1-(ピリジン-3 -イルスルファモイル)-ピ ペリジン-2-カルボン酸4 -フェニル-ブチルエステル

10

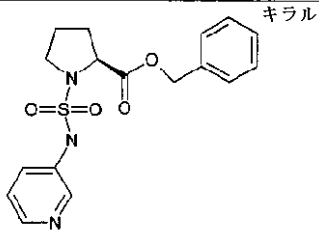
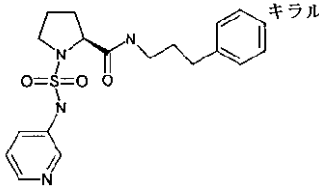
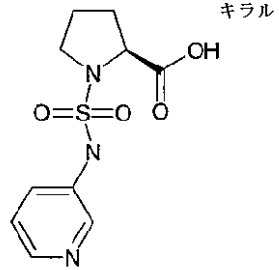
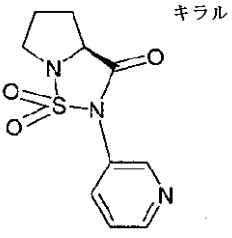
20

【 0 6 9 8 】

【 表 2 1 】

30

表 2

化合物 番号	構造	FKBP12 Kiapps, μ M	化合物名
115		20.4	(S)-1-((ピリジン-3-イルスルファモイル)-ピロリジン-2-カルボン酸ベンジルエステル
118		16.9	(S)-1-((ピリジン-3-イルスルファモイル)-ピロリジン-2-カルボン酸(3-フェニルプロピル)-アミド
116		NSI @20	(S)-1-((ピリジン-3-イルスルファモイル)-ピロリジン-2-カルボン酸
117		NSI @20	(S)-1,1-ジオキソ-2-ピリジン-3-イル-ヘキサヒドロ-1 λ 6-チア-2,6 α -ジアザ-ペンタレン-3-オン

10

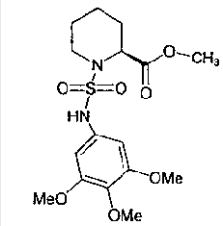
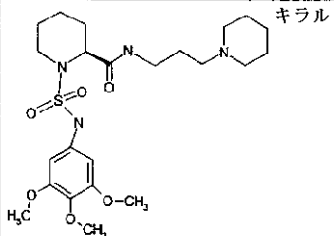
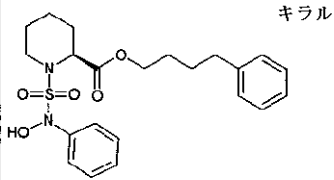
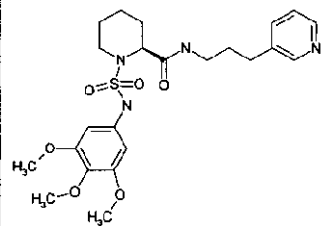
20

30

【 0 6 9 9 】

【 表 2 2 】

表 2

化合物 番号	構造	FKBP12 Kiapps, μM	化合物名
90		6.9	(S)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸メチルエステル
91		1.3	(S)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-アミド
99		NI @ 20	(S)-1-(ヒドロキシフェニルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸4-フェニル-ブチルエステル
93		0.2	(S)-1-(3,4,5-トリメトキシフェニルスルファモイル)-ピペリジン-2-カルボン酸(3-ピリジン-3-イル-プロピル)-アミド

10

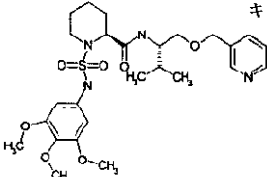
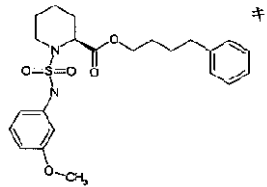
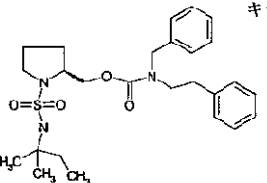
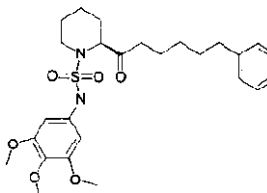
20

30

【 0 7 0 0 】

【 表 2 3 】

表 2

化合物 番号	構造	FKBP12 Kiapps, μM	化合物名
112		0.041	(S)-1-(3, 4, 5-トリメトキシ-フェニルスルファモイル)-ペピリジン-2-カルボン酸 [(S)-2-メチル-1-(ピリジン-3-イルメトキシメチル)-プロピル]-アミド
98		0.218	(S)-1-(4-カルボキシ-3-メトキシ-フェニルスルファモイル)-ペピリジン-2-カルボン酸 4-フェニル-ブチルエステル
113		33	ベンジル-フェネチル-カルバミン酸 (S)-1-(ジメチル-プロピルスルファモイル)-ピロリジン-2-イルメチルエステル
119		1.3	(S)-2-(6-フェニル-ヘキサノイル)-ペピリジン-1-スルホン酸 (3, 4, 5-トリメトキシ-フェニル)-アミド

NI = 阻害性無し、NSI = 顕著な阻害性無し、NT = 未試験

【 0 7 0 1 】

前記に例示した化合物のような本発明のFKBP阻害剤は、下記に記載するような医薬組成物の製造に使用することができる。

本発明の医薬組成物は、式（Ⅰ）又は（ⅠⅠ）の有効な神経突起生長刺激化合物及び不活性な医薬的に許容される担体又は稀釈剤を含んでなる。さらに医薬組成物は、神経組織栄養性因子を含有しても良い。これらの組成物は、種々の投与経路に適した単位用量形態で製造される。

【 0 7 0 2 】

1つの実施態様において、有効レベルの非ペプチドロータマーゼ阻害化合物を提供し、それによってFKBPの調節に関する治療上の利益を提供する。化合物の「有効レベル」という語句は、FKBP12のFKBP結合を最少限で調節するレベルを意味する。化合物は、一般に吸収を高めるようにデザインされ、*in vivo*で開裂して活性成分を形成するプロドラッグの形態で投与することができる。有効なレベルは、化合物の医薬的に活性な代謝物（代謝変換の生成物）の投与によっても得られる。

【 0 7 0 3 】

式(Ⅰ)又は(Ⅱ)の化合物は、治療に有効な量(即ち、FKBPの調節による所望の治療効果を得るのに十分な有効レベル)の式(Ⅰ)又は(Ⅱ)の化合物(有効成分として)と、標準的な医薬担体又は稀釈剤とを従来法によって組み合わせることによって製造される好適な投薬形態で投与される。これらの方法は、所望の製剤を得るのに適した成分の混合、粒状化及び圧縮又は溶解を含む。

【 0 7 0 4 】

使用される医薬担体は、あらゆる好適な形態、例えば、固体又は液体であることができる。固体担体の例は、ラクトース、白陶土、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸等である。液体担体の例は、シロップ、ピーナツ油、オリーブ油、水等である。同様に、担体又は稀釈剤は、単独か又はワックスと一緒に使用されるグリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレートのような当分野で既知の遅延物質を含有しても良い。

【0705】

種々の医薬形態を使用することができる。例えば、固体担体を使用する場合、製剤は、錠剤化するか、粉末若しくはペレット形態で硬質ゼラチンカプセルに入れるか、又は、トローチ剤若しくは甘味入り錠剤の形態にすることができる。固体担体の量は変化しうるが、好ましくは約25mg～約1gであらう。液体担体を使用する場合、製剤は好ましくは、シロップ剤、乳剤、軟質ゼラチンカプセル剤、アンプル若しくはバイアル中の滅菌注射液剤又は懸濁剤、又は、非水性液体懸濁剤の形態である。

10

【0706】

安定な水溶性投与形態を得るために、式(I)又は(II)の化合物の医薬的に許容される塩を、有機又は無機酸の水溶液、例えば、琥珀酸、より好ましくはクエン酸の0.3M溶液に溶解させることができる。可溶性の塩形態が得られない場合、式(I)の化合物を好適な補助溶媒又は補助溶媒の組合せに溶解させることができる。好適な補助溶媒の例は、合計用量の0%～60%の濃度範囲のアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール300、ポリソルベート80、グリセリン等である。好ましい実施態様において、式(I)又は(II)の活性化合物をDMSOに溶解し、水で稀釈する。組成物は、水又は等張性生理食塩水又はブドウ糖溶液のような適切な水性賦形剤中の有効成分の塩形態の溶液の形態であることもできる。

20

【0707】

本発明の組成物に使用される式(I)又は(II)の化合物の実際の好ましい投与量は、使用される特定の錯体、処方される特定の組成物、投与方法及び特定部位、及び、治療される患者及び疾患によって変化しうることは理解されるだろう。所定の組の条件に最適な投与量は、従来の用量決定試験を使用して、例えば本明細書に記載する実験データを考慮して、当業者によって確認することができる。経口投与に関しては、一般に使用される通常の一日用量は約0.001～約1000mg/kg体重であり、治療のクール(courses)を適切な間隔で反復する。ヒトに対する初期の薬物動態は、Goldら、Experimental Neurology, 147:269-278(1997)に記載されているようなラットモデルから確定できる。

30

【0708】

本発明の活性化合物を含有する医薬組成物は、一般に既知の方法、例えば、従来の混合、溶解、粒状化、糖衣錠形成、磨砕、乳化、カプセル封入、閉じこめ(encapsulation)又は凍結乾燥法によって製造することができる。医薬組成物は、活性化合物を医薬的に使用しうる製剤に加工するのを容易にする賦形剤及び/又は補助剤を含有する1つ又はそれ以上の生理学的に許容される担体を使用して、従来法によって処方することができる。当然であるが、適切な処方法は、選択される投与経路に依存する。

40

【0709】

経口投与については、活性化合物を、当分野で既知の医薬的に許容される担体と組み合わせることによって容易に配合することができる。そのような担体は、治療される患者による経口摂取のために、本発明の化合物を錠剤、丸剤、糖衣錠剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤等として処方することを可能にする。経口使用の医薬製剤は、活性化合物を固体賦形剤と組み合わせ、得られた混合物を任意に粉碎し、粒子の混合物を加工し、必要であれば好適な補助剤を添加して、錠剤又は糖衣錠剤コアを得ることによって得られる。好適な賦形剤の例は以下のものである：ラクトース、スクロース、マンニトール及びソルビトールを包含する糖などの充填剤、及びセルロース配合物、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ポテトデンプン、ゼラチン

50

ン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース及び／又はポリビニルピロリドン（PVP）である。必要であれば、崩壊剤、例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、アルギン酸又はアルギン酸ナトリウムなどのその塩を添加することができる。

【0710】

糖衣錠コアーには、好適な被膜を付与する。この目的のために、糖の濃縮溶液を使用することができ、該溶液は任意に、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、Carbopolゲル、ポリエチレングリコール、及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶液、及び、好適な有機溶媒又は溶媒混合物を含有することができる。種々の組合せの活性化合物用量を識別するためか、又は、特徴づけるために、色素又は顔料を錠剤又は糖衣錠被膜に添加することができ

10

【0711】

経口的に使用しうる医薬製剤の形態は、ゼラチンから作られる押込嵌め（push-fit）カプセル、ならびに、ゼラチン及び可塑剤、例えばグリセロール又はソルビトールから作られる軟質密封カプセルを包含する。押込嵌めカプセルは、有効成分を、ラクトースのような充填剤、デンプンのような結合剤、及び／又は、タルク若しくはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤及び任意に安定剤と混合して含有することができる。軟質カプセルにおいては、活性化合物を、好適な液体、例えば、脂肪油、流動パラフィン又は液体ポリエチレングリコールに溶解するか又は懸濁させることができる。さらに、安定剤も含有することができる。経口投与用の全ての配合物は、そのような投与に好適な用量内でなければならない。口内投与については、従来法によって、組成物を錠剤又は甘味入り錠剤の形態に処方することができる。

20

【0712】

本発明の経口医薬組成物の製造例は以下の通りである：式（I）又は（II）の化合物100mgを750mgのラクトースと混合し、混合物を、経口投与に好適な硬質ゼラチンカプセルなどの経口単位用量形態に組み込む。

【0713】

吸入による投与については、好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の好適な気体を使用して、加圧バック又はネブライザーからエアゾールスプレーの形態で本発明の化合物を都合よく投与することができる。加圧エアゾールの場合、計量された量を輸送する弁を取り付けることによって、用量単位を決めることができる。例えば吸入器又は吹き入れ器に使用されるゼラチンのカプセル及びカートリッジは、化合物及びラクトース又はデンプンのような好適な粉末ベースとの粉末ミックスを含有して処方することができる。

30

【0714】

化合物は、注入、例えば濃縮塊注射又は連続注入による非経口投与用に処方することができる。注入用の配合物は、防腐剤を添加して、例えばアンプル又は多用量容器に入れて、単位用量形態にすることができる。組成物は、油性又は水性賦形剤中の懸濁液、溶液又は乳液の形態にすることができ、懸濁化剤、安定剤及び／又は分散剤のような配合剤を含有することができる。

40

【0715】

注入については、本発明の薬剤を、水溶液、好ましくは生理学的に相溶性の緩衝液、例えば、ハanks液、リンゲル液又は生理食塩水緩衝液において処方することができる。経粘膜投与については、バリアーを透過するのに適した浸透剤を、配合物に使用し、当分野で既知のものから選択する。

【0716】

非経口投与用の医薬組成物は、水溶性形態の活性化合物の水溶液を包含する。さらに、活性化合物の懸濁液を、適切な油性注射用懸濁液として製造することができる。そのような組成物の製造に好適な脂肪親和性溶媒又は賦形剤は、ゴマ油などの脂肪油、又は、オレイン酸エチル若しくはトリグリセリドのような合成脂肪酸エステル、又は、リポソームを包

50

含する。水性注射用懸濁液は、懸濁液の粘度を増加させる物質、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール又はデキストランを含有することができる。任意に、懸濁液は、化合物の溶解性を増加させて、極めて濃厚な溶液の製造を可能にする好適な安定剤又は薬剤も含有することができる。

【0717】

注射によって投与するのに好適な本発明の非経口医薬組成物は、以下のように製造することができる：式(I)又は(II)の化合物100mgを、脂肪油などの脂肪親和性溶媒10mLと混合し、混合物を、乳剤として注射によって投与するのに好適な単位用量形態に組み込む。

【0718】

又は、有効成分は、使用前に、好適な賦形剤、例えば滅菌した発熱物質不含水を使用して構成される粉末形態であることもできる。化合物は、例えばカカオバター又は他のグリセリドのような従来の坐薬ベースを含有する坐薬又は停留浣腸剤のような直腸用組成物に処方することもできる。

10

【0719】

先に記載した組成物の他に、化合物は、デポー製剤として処方することもできる。このような長時間作用組成物は、埋め込み(例えば、皮下又は筋肉内)によるか、又は筋肉注射によって投与することができる。化合物は、例えば、好適なポリマー物質又は疎水性物質(例えば、許容される油中のエマルジョンとして)又はイオン交換樹脂を使用するか、又は低溶解性誘導体、例えば低溶解性塩として、処方することができる。

20

【0720】

本発明の疎水性化合物に好適な医薬担体は、ベンジルアルコール、無極性界面活性剤、水混和性有機ポリマー及び水性相を含有する補助溶媒系である。上記補助溶媒系は、VPD補助溶媒系(VPDは、無水エタノール中の3%w/vベンジルアルコール、8%w/v無極性界面活性剤ポリソルベート80及び65%w/vポリエチレングリコール300の溶液)であることができる。VPD補助溶媒系(VPD:5W)は、水溶液中5%のブドウ糖で1:1に希釈したVPDからなる。この補助溶媒系は、疎水性化合物を十分に溶解し、全身投与した際に低毒性である。当然であるが、補助溶媒系の割合は、その溶解性及び毒性特性を損なわずに、かなり変化しうる。さらに、補助溶媒成分の種類も変化しうる：例えば、他の低毒性無極性界面活性剤をポリソルベート80の代わりに使用することができ；ポリエチレングリコールのフラクションサイズ(fraction size)を変化させることができ；他の生物学的適合性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールの代わりに使用することができ；他の糖又は多糖をブドウ糖の代わりに使用することができる。

30

【0721】

又は、疎水性医薬化合物の他の輸送系も使用することができる。リポソーム及びエマルジョンは、疎水性薬剤用の輸送賦形剤又は担体のよく知られている例である。ジメチルスルホキシドのようなある種の有機溶媒も使用しうるが、一般に毒性が高い。さらに、治療剤を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスのような徐放系を使用して、化合物を輸送することもできる。種々の徐放性物質が確認されており、当業者に既知である。徐放性カプセルは、それらの化学的性質に依存して、数週間~100日間にわたって化合物を放出することができる。治療薬の化学的性質及び生物学的安定性に依存して、タンパク質を安定化させる付加的方法を使用することができる。

40

【0722】

医薬組成物は、好適な固相又はゲル相の担体又は賦形剤を含有しても良い。そのような担体又は賦形剤の例は、炭酸カルシウム、燐酸カルシウム、種々の糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、及び、ポリエチレングリコールのようなポリマーである。

【0723】

種々の神経組織栄養性因子が当分野で同定されており、あらゆるそれらの因子を本発明の組成物に使用することができる。本明細書において使用される、「神経組織栄養性因子」

50

という用語は、神経組織の生長又は増殖を刺激することができる物質（本発明のFKBP-ロータマーゼ阻害化合物は除く）、例えば、神経増殖因子（NGF）、インシュリン増殖因子（IGF-1）及びその活性トランケートド（truncated）誘導体（gIGF-1）、酸性及び塩基性繊維芽細胞増殖因子（それぞれ、aFGF及びbFGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）、脳由来増殖因子（BDNF）、繊毛（ciliary）神経組織栄養因子（CNTF）、グリア細胞系由来神経組織栄養因子（GDNF）、ニューロトロフィン-3（NT-3）及びニューロトロフィン4/5（NT-4/5）を意味する。医薬組成物は、本発明の1つ又はそれ以上の薬剤の他に、1つ又はそれ以上のそのような神経組織栄養性因子も、活性成分として含有することができる。本発明の組成物に使用するのに最も好ましい神経組織栄養性因子はNGFである。

10

【0724】

本発明の医薬的に許容される組成物の他の成分は、ベンジルアルコール又は他の好適な防腐剤、生体利用性を増加させる吸収促進剤、フルオロカーボン、及び/又は、他の従来の可溶化剤若しくは分散剤を包含する。

【0725】

医薬組成物は、意図する治療効果を得るのに十分な活性成分の合計量を含有する。特に、医薬組成物は、治療に有効な量（即ち、FKBPによって媒介される疾患又は状態の発生を防止するか、又は、存在する徴候を緩和するのに有効な量）の本発明のFKBP阻害剤を含有する。担体物質と組み合わせて単一用量形態を形成する本発明のFKBP阻害剤及び任意の神経組織栄養性因子の合計量は、治療される患者及び特定の投与方法に依存して変化するだろう。好ましくは、本発明の各組成物は、FKBP阻害剤及び神経組織栄養性因子の両方を含有し、FKBP-阻害剤は、神経組織栄養性因子の活性を強化する作用をして、神経突起生長の刺激を増加させる。そのような組成物における神経組織栄養性因子の量は、唯一つの因子を使用する単一療法（monotherapy）において必要とされる量より少ないのが有利である。好ましくは、組成物を受ける患者に、0.01~100mg/kg体重/日のFKBP12阻害剤の用量を投与し、0.01~100µg/kg体重/日の神経組織栄養性因子の用量を投与するように、組成物を処方する。

20

【0726】

本発明の医薬組成物は、患者に組成物を投与することを含んでなるFK-506結合タンパク質のロータマーゼ酵素活性を阻害する方法において、使用することができる。本発明の組成物は、神経細胞における神経突起の生長を刺激し、神経再生を刺激し、ニューロン再生を促進するのにも使用することができる。組成物は、神経組織栄養性因子をさらに含有しているのが好ましい。

30

【0727】

特定の好ましい実施態様に関して本発明を説明したが、当業者は、例えば、日常試験及び本発明の実施によって、変更及び改質を行うことができることを理解するであろう。従って、本発明は前記の説明によって限定されるものではなく、請求の範囲及びそれに相当するものによって規定されるものとする。

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 June 2001 (07.06.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/40185 A1(51) International Patent Classification: C07D 211/96;
A61K 31/435, C07D 207/48, A61P 25/28, C07D 417/12(74) Agents: WOODWARD, David, W., Shanks & Herbert,
TransPotomac Plaza, Suite 306, 1033 North Fairfax Street,
Alexandria, VA 22314 et al. (US).

(21) International Application Number: PCT/US00/32679

(22) International Filing Date: 1 December 2000 (01.12.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

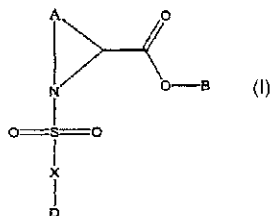
(30) Priority Data: 60/168,246 1 December 1999 (01.12.1999) US

(71) Applicant: AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.,
[US/US], 10,350 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA
92037, 1030 (US).(83) Designated States (nationally): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CL, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR,
HT, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Designated States (regionally): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— With international search report.
— Before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments.For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(72) Inventors: GLO, Chunghsing, 361 Gardens Court,
Encinitas, CA 92024 (US); DONG, Liming, 11559 West
View Parkway, San Diego, CA 92126 (US); HOLT, Xijun,
J., 7454 Park Village Road, San Diego, CA 92129 (US);
VANDERPOOL, Darin, Louis, 5008 Capchar Street,
San Diego, CA 92117 (US); VILIAFRANCA, Jesus,
Ernest, 1282 Upas Street, San Diego, CA 92103 (US).(54) Title: COMPOUNDS, COMPOSITIONS, AND METHODS FOR STIMULATING NEURONAL GROWTH AND ELON-
GATION

WO 01/40185 A1

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula
(I) wherein A, B, X, D are defined in claim 1, and pharmaceutical com-
positions containing them for stimulating neurite outgrowth in nerve
cells leading to nerve regeneration. These methods, compounds and
compositions inhibit rotamase enzyme activity associated with binding
proteins.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

COMPOUNDS, COMPOSITIONS, AND METHODS FOR
STIMULATING NEURONAL GROWTH AND ELONGATION

CROSS-REFERENCED TO RELATED APPLICATION:

5 This application claims priority from U.S. Provisional Application No.
60/168,246 filed December 1, 1999.

TECHNICAL FIELD AND INDUSTRIAL APPLICABILITY OF THE
INVENTION:

The present invention relates to methods and pharmaceutical compounds and
10 compositions for stimulating neurite outgrowth in nerve cells leading to nerve
regeneration. For example, the compositions comprise compounds that inhibit the
peptidyl-prolyl isomerase (rotamase) enzyme activity associated with the FK-506
binding proteins (FKBP), such as FKBP 12 and FKBP 52. The methods comprise
treating nerve cells with compositions comprising the rotamase-inhibiting compound.
15 The methods of the invention can be used to promote repair of neuronal damage
caused by disease or physical trauma.

BACKGROUND OF THE INVENTION:

Immunophilins are a family of soluble proteins that serve as receptors for
important immunosuppressant drugs such as cyclosporin A, FK-506 and rapamycin.
20 An immunophilin of particular interest are the FK-506 binding proteins (FKBP). For a
review of the role of immunophilins in the nervous system, see Solomon et al.,
"Immunophilins and the Nervous System," *Nature Med.*, 1(1), 32-37 (1995).

The 12-kiloDalton FK-506 binding protein, FKBP12, binds FK-506 with high
affinity. Such binding has been directly measured using microcalorimetry and
25 radiolabeled FK-506, e.g., [³H]dihydro-FK-506 (see Sackierka et al., *Nature*, 341,
755-57 (1989); and U.S. Patent No. 5,696,135 to Steiner et al.) and 32-[1-¹⁴C]-

WO 01/40185

PCT/US00/32679

benzoyl-FK-506 (see Harding et al., *Nature*, 341, 758-60 (1989)). Binding affinity of other compounds for FKBP can be determined directly by microcalorimetry or from competitive binding assays using either tritiated or ¹⁴C-labelled FK-506, as described by Siekierka et al. or Harding et al.

5 FK-506-binding protein FKBP12 participates in a variety of significant cellular functions. FKBP12 catalyzes cis-trans isomerization of peptidyl-prolyl linkages. This peptidyl-prolyl isomerase enzyme activity is also referred to as rotamase activity. Such activity is readily assayed by methods known in the art (see Fischer et al., *Biochim. Biophys. Acta* 791, 87 (1984); Fischer et al., *Biomed. Biochim.* 10 *Acta* 43, 1101 (1984); and Fischer et al., *Nature* 337, 476-478 (1989)). U.S. Patent Nos. 5,192,773 and 5,330,993 to Armistead et al. report FKBP binding affinities that were correlated with rotamase-inhibiting activities for many compounds.

FK-506 and compounds that bind FKBP competitively with FKBP stimulate outgrowth of neurites (axons) in nerve cells (see U.S. Patent No. 5,696,135 to Steiner et al.). Lyons et al. (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 3191-95 (1994)) demonstrated 15 that FK-506 acts to enhance or potentiate the effectiveness of nerve growth factor (NGF) in stimulating neurite outgrowth in a rat pheochromocytoma cell line. The mechanism of stimulation of such neurite outgrowth appears to be 10- to 100-fold potentiation of the action of nerve growth factor.

20 Potency for inhibition of the peptidyl-prolyl isomerase (rotamase) enzyme activity of FKBP by FK-506, and by compounds that competitively inhibit FK-506 binding to FKBP, empirically correlates with activity for stimulation of neurite outgrowth. Because of the close correlation between rotamase inhibition and neurotrophic action, it has been proposed that the rotamase may convert a protein 25 substrate into a form that promotes neural growth (see U.S. Patent No. 5,696,135).

WO 01/40185

PCT/US00/32679

For example, it has been found that FKBP12 forms bound complexes with the intracellular calcium ion channels—the ryanodine receptor (RyR) and the inositol 1,4,5-triphosphate receptor (IP₃R) (Jayaraman et al., *J. Biol. Chem.*, 267, 9474-9477 (1992); Cameron et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 1784-1788 (1995)), helping to stabilize calcium release. For both the RyR and the IP₃R, it has been demonstrated that FK-506 and rapamycin are capable of dissociating FKBP12 from these receptors. In both cases, the "stripping" off of FKBP12 leads to increased leakiness of the calcium channels and lower intracellular calcium concentrations. It has been suggested that calcium flux may be associated with stimulation of neurite outgrowth.

10 In addition, FK-506--FKBP bound complexes bind to and inhibit calcineurin, a cytoplasmic phosphatase. The phosphatase activity of calcineurin is necessary for dephosphorylation and subsequent translocation into the nucleus of nuclear factor of activated T-cells (NF-AT) (see Flanagan et al., *Nature*, 352, 803-807 (1991)). NF-AT is a transcription factor that initiates interleukin-2 gene activation, which in
15 turn mediates T-cell proliferation; these steps are important to the activation of an immune response. Calcineurin-inhibiting activity is correlated with the immunosuppressant activity of FK-506 and related compounds.

Calcineurin inhibition, however, does not correlate with the stimulation of neurite outgrowth. Therefore, compounds that are potent inhibitors of calcineurin but
20 not strong inhibitors of calcineurin are desired since they should be neurotrophic but non-immunosuppressive.

Such neurotrophic agents desirably find use in augmenting neurite outgrowth, and hence in promoting neuronal growth and regeneration in various pathological situations where neuronal repair can be facilitated, including peripheral nerve damage
25 caused by injury or diseases such as diabetes, brain damage associated with stroke,

WO 01/40185

PCT/US00/32679

and for the treatment of neurological disorders related to neurodegeneration, including Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

Such neurotrophic agents should also be useful for the treatment of memory impairment, for the treatment of hair loss, for the treatment of hearing loss, and for the treatment of vision disorder. See WO 00/16603 and WO 00/32588. Further, such use is preferably without the associated effect of immunosuppression, since long-term use of immunosuppressants is associated with side effects such as kidney toxicity, neurological deficits, and vascular hypertension.

Various inhibitors of rotamase enzyme activity, FKBP-binding compounds, or immunomodulating compounds are known. See, e.g., U.S. Patent Nos. 5,192,773; 5,330,993; 5,516,797; 5,612,350; 5,614,547; 5,622,970; 5,654,332; 5,665,774; 5,696,135; 5,721,256; 5,798,355; 5,786,378; 5,846,979; 5,801,187; 5,801,197 and 6,080,753. See also EP 947,506 and International Publication Nos. WO 96/41609, WO 96/40633, WO 96/40140, WO 98/29116, WO 98/29117, WO 97/14439, WO 98/37882, WO 99/45006, WO 00/27811, WO 00/09102, WO 00/05232, WO 00/46181 and WO 99/6251.

In view of the variety of disorders that may be treated by stimulating neurite outgrowth and the relatively few neurotropic agents having an affinity for FKBP-type immunophilins, there remains a need for additional neurotrophic agents. In particular, there is a need for those neurotropic agents that are potent inhibitors of the enzyme activity and especially of the *cis-trans* propyl isomerase (rotamase) activity of the FKBP-type immunophilins, particularly the immunophilin FKBP-12. Such compounds will desirably have physical and chemical properties suitable for use in pharmaceutical preparations, e.g., bioavailability, half-life, and efficient delivery to the active site. In view of the desired properties, small organic molecules are

WO 01/40185

PCT/US00/32679

preferred over proteins. Furthermore, such compounds will not significantly inhibit the protein phosphatase calcineurin and therefore lack any significant immunosuppressive activity.

According to International Publication Nos. WO 00/46181 and WO 00/46222,

5 binding to FKBP is not necessary for neuronal activity.

SUMMARY OF THE INVENTION:

It is therefore an object of the invention to provide small-molecule neurotrophic compounds, preferably through affinity for FKBP-type immunophilins. Once bound to these proteins, the neurotrophic compounds are potent inhibitors of the enzyme activity associated with immunophilin proteins, particularly rotamase enzyme activity. An additional object is to provide inhibitor compounds of the present invention that do not exert any significant immunosuppressive activity in addition to their neurotrophic activity. It is a further object of the invention to provide effective processes for synthesizing such compounds as well as useful intermediates therefore.

15 Another object of the invention is to provide methods for treating patients having neurological trauma or disorders as a result of, or associated with, conditions that include (but are not limited to) neuralgias, muscular dystrophy, Bell's palsy, myasthenia gravis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, ALS, stroke and ischemia associated with stroke, neural paropathy, other neural

20 degenerative diseases, motor neuron diseases, and nerve injuries including spinal cord injuries. Another object of the invention is to provide methods for treating patients with hair loss, vision disorder, memory impairment, and hearing loss.

Such objects have been achieved by the neurotrophic compounds of the present invention, which may be used to stimulate the growth and regeneration of

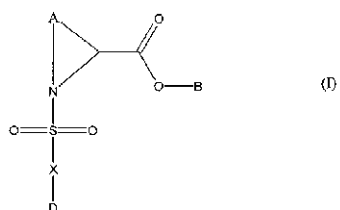
25 neurons. The administration of these compounds to individuals requiring therapeutic

WO 01/40185

PCT/US00/32679

stimulation of neuronal growth and regeneration provides effective therapies in various pathological situations where neuronal repair can be facilitated, including peripheral nerve damage caused by injury or disease such as diabetes, brain damage associated with stroke, and for the treatment of neurological disorders related to neurodegeneration, including Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and amyotrophic lateral sclerosis.

To achieve these and other objectives, as embodied and broadly described, in a first aspect, the present invention relates to a compound of formula (I):



10

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, pharmaceutically acceptable prodrug or pharmaceutically active metabolite thereof, wherein:

A is C₁-C₅ alkylene optionally substituted with one or more suitable substituents and optionally any one of the CH₂ groups of the alkylene group may be replaced by O, S, SO or SO₂;

15

B is



WO 01/40185

PCT/US00/32679

where E and G are independently Ar, H, C₁-C₆ straight or branched alkyl, C₁-C₆ straight or branched alkenyl, C₁-C₆ straight or branched alkyl or alkenyl that is substituted with a C₅-C₇ cycloalkyl, C₁-C₆ straight or branched alkyl or alkenyl that is substituted with a C₅-C₇ cycloalkenyl, or Ar substituted with C₁-C₆ straight or branched alkyl or alkenyl, wherein, in each case, one or two of the CH₂ groups of the alkyl or alkenyl chains may be replaced by 1-2 moieties selected from



the group consisting of oxygen, sulfur, SO, SO₂, and ;

where J is H, C₁-C₆ straight or branched alkyl, or C₁-C₆ straight or branched alkenyl; and

10 K is Ar or substituted 5-7 membered cycloalkyl with substituents at positions 3 and 4 which are independently selected from the group consisting of H, OH, -O-(CH₂)_m-alkyl, -O-(CH₂)_m-alkenyl and carbonyl, wherein m is 1-4;

where Ar is selected from the group consisting of unsubstituted and substituted phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-

15 pyridyl, 4-pyridyl, and monocyclic and bicyclic heterocyclic ring systems with each ring having 5 or 6 ring atoms optionally, including 1-4 heteroatoms independently selected from O, N and S; wherein when substituted, the substituents are from one to three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxyl, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C₁-C₆ straight or branched alkyl, C₁-C₆ straight or branched alkenyl, O-(C₁-C₄ straight or branched alkyl), O-(C₁-C₄ straight or branched alkenyl), O-benzyl, O-phenyl, 1,2-methylenedioxy, amino, carboxyl and phenyl; and

n is an integer from 0 to 4;

WO 01/40185

PCT/US00/32679

D is C₁-C₈ straight or branched alkyl, C₃-C₆ straight or branched alkenyl, C₅-C₇ cycloalkyl, C₅-C₇ cycloalkenyl substituted with C₁-C₄ straight or branched alkyl or C₁-C₄ straight or branched alkenyl, [(C₂-C₆)-alkyl or (C₂-C₆)-alkenyl])-Ar, or Ar, and

5 X is NR¹⁰ or O, where R¹⁰ is H, C₁-C₄ alkyl, or C₁-C₄ alkenyl.

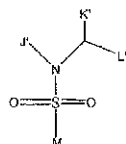
In a second aspect, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of the compound of formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 In a third aspect, the invention relates to a method of treating a neurological disorder in an animal, comprising administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt, prodrug, solvate, or its pharmaceutically active metabolite.

In a fourth aspect, the invention relates to processes of making the compounds of formula (I).

15 In a fifth aspect, the invention relates to a method of treating hair loss, memory impairment, or vision disorder in an animal comprising administration to the animal a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt, prodrug, solvate, or its pharmaceutically active metabolite.

20 In a sixth aspect, the invention relates to compounds of formula (II):



WO 01/40185

PCT/US00/32679

and pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, solvates, or pharmaceutically active metabolites thereof, wherein:

J' is hydrogen, or substituted or unsubstituted alkyl;

K' is substituted or unsubstituted alkyl; or

5 J' and K' taken together with the adjacent nitrogen atom form a heterocycle ring which may contain another heteroatom;

M is selected from the group consisting of $-\text{OR}_1$, $-\text{N}(\text{R}')_2$, and $-\text{N}(\text{R}')\text{R}''$,

wherein:

R₁ is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, alkenyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, or cycloalkenyl, or C(R¹¹)(R¹²)(R¹³), wherein
 10 R¹¹ and R¹² each independently is substituted or unsubstituted alkyl, or R¹¹ and R¹² together with the atom to which they are bound form a cycloalkyl, and R¹³ is H, OH, substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, or (CH₂)_n-O-W¹, where n is 0, 1, 2, or 3, W¹ is R² or C(O)R², and R² is substituted and unsubstituted
 15 alkyl;

R' is selected from the group consisting of hydrogen, substituted and unsubstituted alkyl, hydroxyl, and amino; or

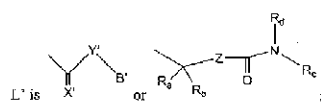
R₁ and R' taken together with the adjacent nitrogen atom form a substituted or unsubstituted heterocycle;

20 R'' is hydrogen or substituted or unsubstituted alkyl; or

R₁ and R'' taken together with the adjacent nitrogen atom form a substituted or unsubstituted heterocycle;

WO 01/40185

PCT/US00/32679

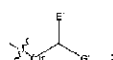


wherein X' is selected from O, S and N;

Y' is selected from O, NH, S, a direct bond, and NR_6 wherein R_6 is substituted or unsubstituted alkyl; or

5 X' and Y' taken together with the adjacent carbon atom form a heterocycle ring; or
the L^*NSO_2M moiety of formula (II) forms a 5-membered-cyclic sulfamide ring;

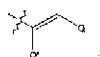
B^* is hydrogen or



10

where n is an integer from 0 to 4;

E^* and G^* are independently H, substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, alkenyl, cycloalkyl, or cycloalkenyl, wherein,
in each case, one or two of the CH_2 groups of the alkyl or alkenyl chains may be
15 replaced by 1-2 moieties selected from the group consisting of oxygen, sulfur, SO and SO_2 , or



where Q' is H, or substituted or unsubstituted alkyl or alkenyl; and

Q is substituted or unsubstituted cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl;

WO 01/40185

PCT/US00/32679

R_a and R_b are independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl or cycloalkyl;

Z is O, NH, CH₂ or NR_c, wherein R_c is substituted or unsubstituted alkyl; and

R_e and R_d are independently hydrogen,



5

wherein E', G', Q', Q, and n are as defined above.

In a seventh aspect, the invention relates to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula (II) or its pharmaceutically acceptable salt, solvate, prodrug, or pharmaceutically active metabolite and a pharmaceutically acceptable carrier.

In an eighth aspect, the invention relates to a method of treating a neurological disorder in an animal, comprising administering to the animal a therapeutically effective amount of a compound of formula (II) or its pharmaceutically acceptable salt, solvate, prodrug, or its pharmaceutically active metabolite.

In a ninth aspect, the invention relates to processes of making the compounds of formula (II).

In a tenth aspect, the invention relates to a method of treating hair loss, memory impairment, or vision disorder in an animal comprising administration to the animal a therapeutically effective amount of a compound of formula (II) or its pharmaceutically acceptable salt, prodrug, solvate, or its pharmaceutically active metabolite.

In an eleventh aspect, the invention relates to a process of producing a compound of formula (II) comprising reacting a sulfamoyl halide and an amine in the presence of lutidine (preferably 3,5-lutidine) to produce the compound.


WO 01/40185

PCT/US00/32679

Other features, objects, and advantages of the invention will become apparent from the following detailed description of the invention.

DETAILED DESCRIPTION AND PREFERRED EMBODIMENTS OF THE INVENTION:

As used in the present application, unless otherwise stated, the following definitions apply:

In accordance with a convention used in the art,  is used in structural formulas herein to depict the bond that is the point of attachment of the moiety or substituent to the core or backbone structure.

Where chiral carbons are included in chemical structures, unless a particular orientation is depicted, both stereoisomeric forms are intended to be encompassed.

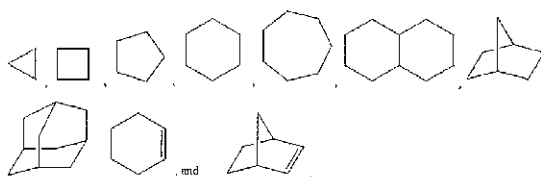
An "alkyl group" is intended to mean a straight- or branched chain monovalent radical of saturated and/or unsaturated carbon atoms and hydrogen atoms, such as methyl (Me), ethyl (Et), propyl, isopropyl, butyl (Bu), isobutyl, t-butyl (t-Bu), ethenyl, pentenyl, butenyl, propenyl, ethynyl, butynyl, propynyl, pentynyl, hexynyl, and the like, which may be unsubstituted (i.e., containing only carbon and hydrogen) or substituted by one or more suitable substituents as defined below (e.g., one or more halogens, such as F, Cl, Br, or I, with F and Cl being preferred). A "lower alkyl group" is intended to mean an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms in its chain.

A "cycloalkyl group" is intended to mean a non-aromatic monovalent monocyclic, bicyclic, or tricyclic radical containing 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, or 14 carbon ring atoms, each of which may be saturated or unsaturated, and which may be unsubstituted or substituted by one or more suitable substituents as defined below, and to which may be fused one or more heterocycloalkyl groups, aryl groups,

WO 01/40185

PCT/US00/32679

or heteroaryl groups, which themselves may be unsubstituted or substituted by one or more substituents. Illustrative examples of cycloalkyl groups include the following moieties:



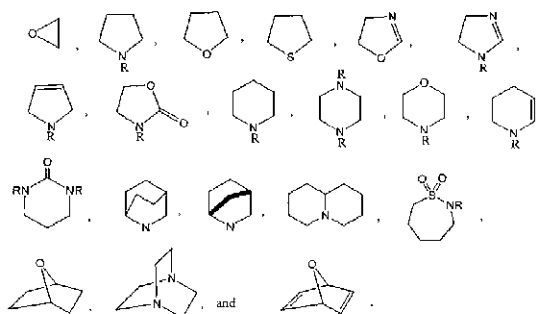
5

A "heterocycloalkyl group" is intended to mean a non-aromatic monovalent monocyclic, bicyclic, or tricyclic radical, which is saturated or unsaturated, containing 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, or 18 ring atoms, which includes 1, 2, 3, 4, or 5 heteroatoms selected nitrogen, oxygen, and sulfur, where the radical is

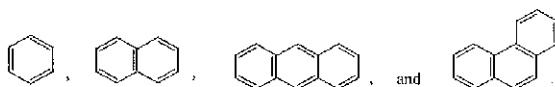
10 unsubstituted or substituted by one or more suitable substituents as defined below, and to which may be fused one or more cycloalkyl groups, aryl groups, or heteroaryl groups, which themselves may be unsubstituted or substituted by one or more suitable substituents. Illustrative examples of heterocycloalkyl groups include the following moieties:

WO 01/40185

PC-T/US00/32679



An "aryl group" is intended to mean an aromatic monovalent monocyclic, bicyclic, or tricyclic radical containing 6, 10, 14, or 18 carbon ring atoms, which may be unsubstituted or substituted by one or more suitable substituents as defined below, and to which may be fused one or more cycloalkyl groups, heterocycloalkyl groups, or heteroaryl groups, which themselves may be unsubstituted or substituted by one or more suitable substituents. Thus, the term "aryl group" includes a benzyl group (Bzl). Illustrative examples of aryl groups include the following moieties:

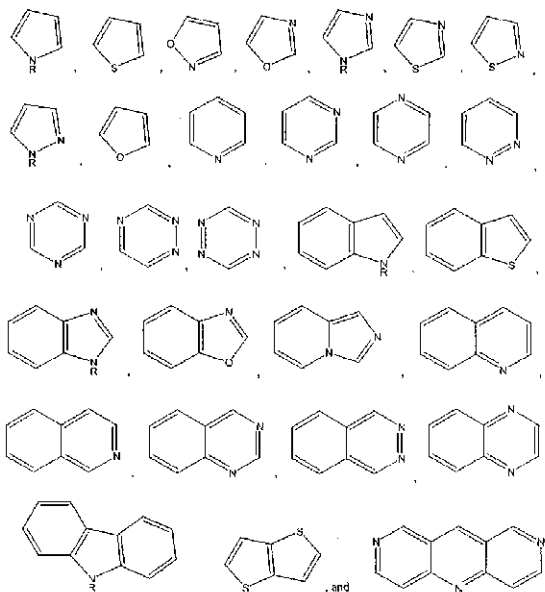


10 A "heteroaryl group" is intended to mean an aromatic monovalent monocyclic, bicyclic, or tricyclic radical containing 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, or 18 ring atoms, including 1, 2, 3, 4, or 5 heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, and sulfur, which may be unsubstituted or substituted by one or

WO 01/40185

PCT/US00/32679

more suitable substituents as defined below, and to which may be fused one or more cycloalkyl groups, heterocycloalkyl groups, or aryl groups, which themselves may be unsubstituted or substituted by one or more suitable substituents. Illustrative examples of heteroaryl groups include the following moieties:



WO 01/40185

PCT/US00/32679

A "heterocycle" is intended to mean a heteroaryl or heterocycloalkyl group (each of which, as defined above, are optionally substituted).

An "acyl group" is intended to mean a $-C(O)-R$ radical, where R is a substituent as defined below.

5 A "thioacyl group" is intended to mean a $-C(S)-R$ radical, where R is a substituent as defined below.

A "sulfonyl group" is intended to mean a $-SO_2R$ radical, where R is a substituent as defined below.

A "hydroxy group" is intended to mean the radical $-OH$.

10 An "amino group" is intended to mean the radical $-NH_2$.

An "alkylamino group" is intended to mean the radical $-NHR_a$, where R_a is an alkyl group.

A "dialkylamino group" is intended to mean the radical $-NR_aR_b$, where R_a and R_b are each independently an alkyl group.

15 An "alkoxy group" is intended to mean the radical $-OR_a$, where R_a is an alkyl group. Exemplary alkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy, and the like.

An "alkoxycarbonyl group" is intended to mean the radical $-C(O)OR_a$, where R_a is an alkyl group.

20 An "alkylsulfonyl group" is intended to mean the radical $-SO_2R_a$, where R_a is an alkyl group.

An "alkylaminocarbonyl group" is intended to mean the radical $-C(O)NHR_a$, where R_a is an alkyl group.

A "dialkylaminocarbonyl group" is intended to mean the radical $-C(O)NR_aR_b$, where R_a and R_b are each independently an alkyl group.

25 A "mercapto group" is intended to mean the radical $-SH$.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

An "alkylthio group" is intended to mean the radical $-SR_a$, where R_a is an alkyl group.

A "carboxy group" is intended to mean the radical $-C(O)OH$.

A "carbamoyl group" is intended to mean the radical $-C(O)NH_2$.

5 An "aryloxy group" is intended to mean the radical $-OR_c$, where R_c is an aryl group.

A "heteroaryloxy group" is intended to mean the radical $-OR_d$, where R_d is a heteroaryl group.

10 An "arylthio group" is intended to mean the radical $-SR_c$, where R_c is an aryl group.

A "heteroarylthio group" is intended to mean the radical $-SR_d$, where R_d is a heteroaryl group.

The term "suitable organic moiety" is intended to mean any organic moiety recognizable, such as by routine testing, to those skilled in the art as not adversely
15 affecting the inhibitory activity of the inventive compounds. Illustrative examples of suitable organic moieties include, but are not limited to, hydroxyl groups, alkyl groups, oxo groups, cycloalkyl groups, heterocycloalkyl groups, aryl groups, heteroaryl groups, acyl groups, sulfonyl groups, mercapto groups, alkylthio groups, alkoxy groups, carboxy groups, amino groups, alkylamino groups, dialkylamino
20 groups, carbamoyl groups, arylthio groups, heteroarylthio groups, and the like.

The term "substituent" or "suitable substituent" is intended to mean any suitable substituent that may be recognized or selected, such as through routine testing, by those skilled in the art. Illustrative examples of suitable substituents
25 include hydroxy groups, halogens, oxo groups, alkyl groups, acyl groups, sulfonyl groups, mercapto groups, alkylthio groups, alkoxy groups, cycloalkyl groups,

WO 01/40185

PCT/US00/32679

heterocycloalkyl groups, aryl groups, heteroaryl groups, carboxy groups, amino groups, alkylamino groups, dialkylamino groups, carbamoyl groups, aryloxy groups, heteroaryloxy groups, arylthio groups, heteroarylthio groups, and the like.

The term "optionally substituted" is intended to expressly indicate that the specified group is unsubstituted or substituted by one or more suitable substituents, unless the optional substituents are expressly specified, in which case the term indicates that the group is unsubstituted or substituted with the specified substituents. As defined above, various groups may be unsubstituted or substituted (i.e., they are optionally substituted) unless indicated otherwise herein (e.g., by indicating that the specified group is unsubstituted).

A "prodrug" is intended to mean a compound that is converted under physiological conditions or by solvolysis or metabolically to a specified compound that is pharmaceutically active.

A "pharmaceutically active metabolite" is intended to mean a pharmacologically active product produced through metabolism in the body of a specified compound.

Prodrugs and active metabolites of compounds of the formula I, or II may be identified using routine techniques known in the art. See, e.g., Bertolini et al., *J. Med. Chem.*, 40, 2011-2016 (1997); Shan, et al., *J. Pharm. Sci.*, 86 (7), 765-767; Bagshawc, *Drug Dev. Res.*, 34, 220-230 (1995); Bodor, *Advances in Drug Res.*, 13, 224-331 (1984); Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press 1985); and Larsen, *Design and Application of Prodrugs*, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

A "solvate" is intended to mean a pharmaceutically acceptable solvate form of a specified compound that retains the biological effectiveness of such compound.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Examples of solvates include compounds of the invention in combination with water, isopropanol, ethanol, methanol, dimethyl sulfoxide, ethyl acetate, acetic acid, or ethanolamine.

A "pharmaceutically acceptable salt" is intended to mean a salt that retains the biological effectiveness of the free acids and bases of the specified compound and that is not biologically or otherwise undesirable. Examples of pharmaceutically acceptable salts include sulfates, pyrosulfates, bisulfates, sulfites, bisulfites, phosphates, monohydrogenphosphates, dihydrogenphosphates, metaphosphates, pyrophosphates, chlorides, bromides, iodides, acetates, propionates, decanoates, caprylates, acrylates, formates, isobutyrate, caproates, heptanoates, propiolates, oxalates, malonates, succinates, suberates, sebacates, fumarates, maleates, butyne-1, 4-dioates, hexyne-1,6-dioates, benzoates, chlorobenzoates, methylbenzoates, dinitrobenzoates, hydroxybenzoates, methoxybenzoates, phthalates, sulfonates, xylene sulfonates, phylacetates, phenylpropionates, phylbutyrate, citrates, lactates, γ -hydroxybutyrate, glycolates, tartrates, methane-sulfonates, propanesulfonates, naphthalene-1-sulfonates, naphthalene-2-sulfonates, and mandelates.

If the neurotrophic compound of formula I or II is a base, a desired salt may be prepared by any suitable method known to the art, including treatment of the free base with an inorganic acid, such as hydrochloric acid; hydrobromic acid; sulfuric acid; nitric acid; phosphoric acid; and the like, or with an organic acid, such as acetic acid; maleic acid; succinic acid; mandelic acid; fumaric acid; malonic acid; pyruvic acid; oxalic acid; glycolic acid; salicylic acid; pyranosidyl acid, such as glucuronic acid or galacturonic acid; alpha-hydroxy acid, such as citric acid or tartaric acid; amino acid, such as aspartic acid or glutamic acid; aromatic acid, such as benzoic acid or cinnamic acid; sulfonic acid, such as p-toluenesulfonic acid or ethanesulfonic acid; or the like.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

If the neurotrophic compound of formula I or II is an acid, a desired salt may be prepared by any suitable method known to the art, including treatment of the free acid with an inorganic or organic base, such as an amine (primary, secondary, or tertiary); an alkali metal or alkaline earth metal hydroxide; or the like. Illustrative examples of suitable salts include organic salts derived from amino acids such as glycine and arginine; ammonia; primary, secondary, and tertiary amines; and cyclic amines, such as piperidine, morpholine, and piperazine; as well as inorganic salts derived from sodium, calcium, potassium, magnesium, manganese, iron, copper, zinc, aluminum, and lithium.

In the case of compounds, salts, or solvates that are solids, it is understood by those skilled in the art that they may exist in different crystal forms, all of which are intended to be within the scope of the present invention and specified formulas.

The neurotrophic compounds of formula I, and II and the intermediates used in the process of the present invention, may exist as single stereoisomers, racemates, and/or mixtures of enantiomers and/or diastereomers. All such single stereoisomers, racemates, and mixtures thereof are intended to be within the broad scope of the nonstereospecific structural formulae. Preferably, however, the compounds of formula I and II and the intermediate compounds used in the process of the present invention are used in optically pure form.

As generally understood by those skilled in the art, an optically pure compound is one that is enantiomerically pure. As used herein, the term "optically pure" is intended to mean a compound comprising at least a sufficient amount of a single enantiomer to yield a compound having the desired pharmacological activity. Preferably, "optically pure" is intended to mean a compound that comprises at least 90% of a single isomer (80% enantiomeric excess (e.e.)), more preferably at least

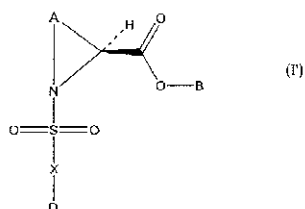
WO 01/40185

PCT/US00/32679

95% (90% e.e.), even more preferably at least 97.5% (95% e.e.), and most preferably at least 99% (98% e.e.). Preferably, the neurotrophic compounds of the present invention are optically pure.

Neurotrophic compounds of the invention are represented by the formula (I) and (II) defined above. Preferably, the neurotrophic compounds inhibit the rotamase (peptidyl-prolyl isomerase) enzyme activity of FKBP, in particular, FKBP12. In addition to compounds of the formula (I) and (II), neurotrophic compounds of the invention include pharmaceutically acceptable derivatives of such compounds, such as prodrugs, pharmaceutically active metabolites, and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

Particularly preferred are compounds of the formula (I'):



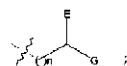
wherein A, B, D, E and X are as previously defined for the compound of formula (I).

Preferably, A is an unbranched C₃-C₅ alkylene group wherein any one of the CH₂ groups of the alkylene group is optionally substituted by S. More preferably, A is an unbranched unsubstituted C₃ or C₄ alkylene group (i.e., 1,3-propylene or 1,4-butylene). Even more preferably, A is C₄ alkylene.

WO 01/40185

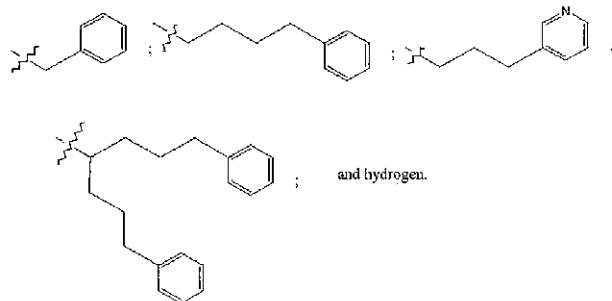
PCT/US00/32679

Preferably, B is



wherein B is selected from the group consisting of H, benzyl, 3-pyridyl, 2-phenylethyl and 3-phenylpropyl; G is selected from the group consisting of phenyl, 3-pyridyl, 3-phenylpropyl, 3-phenoxyphenyl and 4-phenoxyphenyl; and n is 0-4. More

5 preferably B is selected from the group consisting of:



Preferably, D is selected from the group consisting of pphenyl, 4-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 2-thienyl, 2,4,6-triisopropylphenyl, 4-fluorophenyl, 3-methoxyphenyl, 2-methoxyphenyl, 3,5-dimethoxyphenyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl, methyl, 1-naphthyl, 8-quinolyl, 1-(5-N,N-dimethylamino)-naphthyl, 4-iodophenyl, 2,4,6-trimethylphenyl, benzyl, 4-nitrophenyl, 2-nitrophenyl, 4-chlorophenyl, 1,1-dimethylpropyl and E-styrenyl. Even more preferably D is selected from the group consisting of phenyl, 1,1-dimethylpropyl and 3,4,5-trimethoxyphenyl.

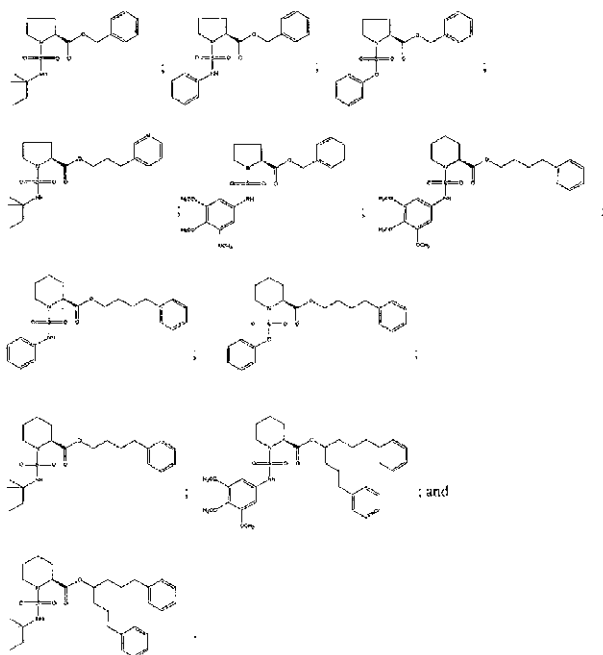
15 Preferably, X is NH or O.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Especially preferred species of compounds represented by the above formula

(I) are the following:



Especially preferred moieties for the variables of formula (II) are presented

5 below and in the following examples.

Preferred examples of J' are hydrogen, (C_1-C_5) alkyl which can be substituted with substituted or unsubstituted aryl, such as phenyl or halogenated phenyl.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Preferred examples of K' are (C_1-C_3) alkyl which can be substituted with substituted or unsubstituted aryl, such as phenyl or halogenated phenyl;

Alternatively, J' and K' taken together with the adjacent nitrogen atom form a 5-7 membered heterocycle ring which may contain another heteroatom such as S, and O, and moieties selected from SO_2 , and NR, wherein R is selected from hydrogen, and substituted or unsubstituted alkyl, aryl and heteroaryl; or J' and K' taken together with the adjacent nitrogen atom form azo-bicyclo[2.2.1] heptane or azo-bicyclo[2.2.2] octane optionally substituted with substituted or unsubstituted alkyl or aryl or one or more halogens;

In preferred embodiments, R_1 is C_4-C_6 cycloalkenyl, hydroxy, halogen, hydroxyl, NO_2 , CF_3 , C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_4 alkenyloxy, benzyloxy, phenoxy, amino, phenyl, or C_1-C_4 alkylloxy. R^{11} and R^{12} can each independently be C_1-C_6 alkyl. R^{13} can be C_1-C_6 , or $(CH_2)_n-O-W^1$, where n is 0, 1, 2, or 3, W^1 is R^2 or $C(O)R^2$, and R^2 is C_1-C_3 alkyl optionally substituted with, for example, one or two methoxy groups.

A preferred R' group is (C_1-C_5) alkyl. Alternatively, R_1 and R' taken together with an adjacent nitrogen atom can form a substituted or unsubstituted heterocycle, which can be saturated or unsaturated or aromatic and can be substituted with, e.g., C_1-C_4 alkyl, hydroxy or halogen;

Preferred examples of R'' are hydrogen or substituted or unsubstituted (C_1-C_4) alkyl. Alternatively, R_1 and R'' taken together with an adjacent nitrogen form a substituted or unsubstituted heterocycle, which can be saturated or unsaturated or aromatic and can be substituted with, e.g., (C_1-C_4) alkyl, hydroxy or halogen.

Preferred examples of Y' are a direct bond or NR_4 wherein R_4 is (C_1-C_5) alkyl which may be substituted with, e.g., phenyl or halogenated phenyl

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Preferred examples of E' and G' are C₁-C₆ straight or branched alkyl, C₁-C₆ straight or branched alkenyl, C₁-C₆ straight or branched alkyl or alkenyl that is substituted with a C₃-C₇ cycloalkyl, C₁-C₆ straight or branched alkyl or alkenyl that is substituted with a C₃-C₇ cycloalkenyl, or heterocycle substituted with C₁-C₆ straight or branched alkyl or alkenyl.

Preferred examples of Q' are C₁-C₆ straight or branched alkyl or C₁-C₆ straight or branched alkenyl.

Preferred examples of Q are substituted 5-7 membered cycloalkyl with substituents at positions 3 and 4 which are independently selected from H, OH, -O-(CH₂)_m-alkyl, -O-(CH₂)_m-alkenyl and carbonyl, wherein m is 1-4.

Preferred examples of useful aryl and heteroaryl groups for the compounds of formula (II), such as for E', G', and Q, are phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, monocyclic and bicyclic heterocyclic ring systems with individual ring sizes being 5 or 6 which may contain in either or both rings a total of 1-4 heteroatoms independently selected from O, N and S. The aryl and heteroaryl groups may contain one to three substituents independently selected from hydrogen, halo, hydroxyl, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C₁-C₆ straight and branched alkyl, C₂-C₆ straight and branched alkenyl, O-(C₁-C₄ straight and branched alkyl), O-(C₂-C₄ straight and branched alkenyl), O-benzyl, O-phenyl, 1,2-methylenedioxy, amino, carboxyl and phenyl;

Preferred examples of R₂ and R₃ are (C₁-C₅) alkyl with or without, for example, aryl substitution, or (C₃-C₅) cycloalkyl.

Preferred example of Z is NR_e, wherein R_e is (C₁-C₄) alkyl which may be substituted with phenyl or halogenated phenyl.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

The compounds of the invention also include pharmaceutically acceptable derivatives of compounds of the formula (I) and (II). A "pharmaceutically acceptable derivative" denotes a prodrug, pharmaceutically active metabolite, or pharmaceutically acceptable salt, ester, salt of such ester, or hydrate of a compound of this invention. Such compounds, when administered to a patient, are capable of directly or indirectly yielding a compound of this invention, or a metabolic residue or product thereof, and thereby inhibit FKBP rotamase activity or promote or augment neurite outgrowth.

The compounds of formula (I) and (II) as well as metabolites thereof may be used in pharmaceutical compositions in the form of pharmaceutically acceptable salts. Such salts are preferably derived from inorganic or organic acids and bases. Exemplary acid salts include acetate, adipate, alginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphorsulfonate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, glucoheptanoate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, malate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, tartrate, thiocyanate, tosylate, and undecanoate. Exemplary base salts include ammonium salts, alkali metal salts, such as sodium and potassium salts, alkaline earth metal salts, such as calcium and magnesium salts, salts with organic bases, such as dicyclohexylamine salts, N-methyl-D-glucosamine salt, and salts with amino acids such as arginine and lysine. Also, the basic nitrogen-containing groups can be quaternized with such agents as: lower alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides or iodides; dialkyl sulfates, such as dimethyl, diethyl,

WO 01/40185

PCT/US00/32679

dibutyl, and diaryl sulfates; long-chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides, and iodides; and aralkyl halides, such as benzyl and phenethyl bromides. Water- or oil-soluble or dispersible products may be prepared from such salts.

5 In addition, the compounds of the invention may be modified by appending appropriate functionalities to enhance selective biological properties. Such modifications, which are within the purview of the ordinarily skilled artisan, include those increasing biological penetration into a given biological system (e.g., blood, lymphatic system, central nervous system), increasing oral availability, increasing
10 solubility to allow administration by injection, altering metabolism, and altering rate of excretion.

Some of the compounds described herein contain one or more centers of asymmetry and may thus give rise to enantiomers, diastereoisomers, rotamers, and other stereoisomeric forms. The present invention is meant to include all such
15 possible stereoisomers as well as their racemic and optically pure forms. Optically active (R) and (S) isomers may be prepared using chiral synthons or chiral reagents, or resolved using conventional techniques. When the compounds described herein contain olefinic double bonds, they are intended to include both E and Z geometric isomers.

20 Moreover, the chemical formulae referred to herein may exhibit the phenomenon of tautomerism. As the formulae drawings within this specification can only represent one of the possible tautomeric forms, it should be understood that the invention encompasses any tautomeric form that can be generated by employing the tools disclosed or in a known manner, and is not limited to any one tautomeric form
25 depicted by the formulae.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

EXAMPLES:

The following examples are illustrative of the present invention and are not intended to be limitations thereon. Unless otherwise specified, all percentages are based on 100% by weight of the final compound.

- 5 Abbreviations that are used in the description of the invention include the following: EDC is 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride; DCC is 1,3-Dicyclohexylcarbodiimide; DMAP is 4-dimethylaminopyridine; DMF is N, N-dimethylformamide; HATU is O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate; HRMS is high resolution mass spectrum;
- 10 DEAD is diethyl azodicarboxylate; MS is mass spectrum; THF is tetrahydrofuran; DIEA is diisopropylethylamine; HOBT is 1-hydroxybenzotriazole hydrate; Pd-C is palladium on carbon; atm is (atmosphere); and MOPS is (4-morpholinepropanesulfonic acid, sodium salt).

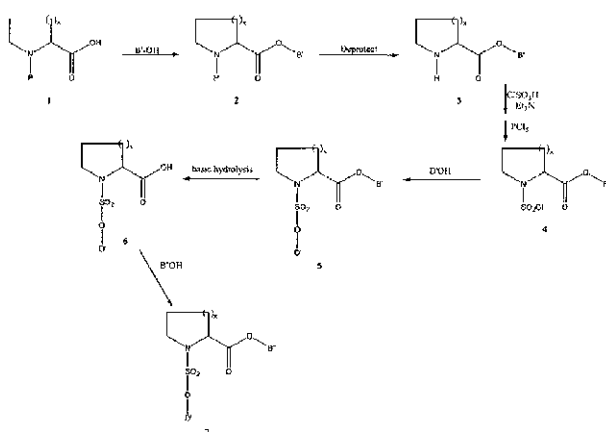
- The compounds of the present invention may be readily prepared by standard
- 15 techniques of organic chemistry, utilizing the general synthetic pathways depicted below. Unless otherwise indicated, the starting materials are either commercially available or can be prepared by conventional techniques. The oxy sulfonyl compounds of the present invention may be prepared in the manner depicted in Scheme 1 below. As described in Scheme 1, amino acids 1 protected by suitable
- 20 blocking groups P on the amino acid nitrogen may be reacted with alcohols B'OH to generate esters 2. After removal of the protecting group, the free amine may be reacted with chlorosulfonic acid followed by phosphorous pentachloride to provide the chlorosulfonyl 4. The chlorosulfonyl 4 may then be reacted with various alcohols D'OH to provide a final product 5. Depending on the structure of the final product
- 25 being synthesized, it may prove to be more efficient to prepare a compound of

WO 01/40185

PCT/US00/32679

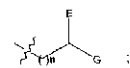
formula 5, and then substitute the B' group with a B'' group. This may be carried out as depicted in Scheme 1, wherein the product 5 is hydrolyzed to the corresponding alcohols 6 which may then be reacted with alcohols B''OH to provide final products 7.

Scheme 1



5

In the compounds depicted above in Scheme 1, B' and B'' are independently:



wherein E and G are independently Ar, H, C₁-C₈ straight or branched alkyl,

C₁-C₈ straight or branched alkenyl, C₁-C₆ straight or branched alkyl or alkenyl that is substituted with a C₅-C₇ cycloalkyl, C₁-C₆ straight or branched alkyl or alkenyl that is

10 substituted with a C₅-C₇ cycloalkenyl, or Ar substituted C₁-C₆ straight or branched

WO 01/40185

PCT/US00/32679

alkyl or alkenyl, wherein, in each case, one or two of the Cl₁₂ groups of the alkyl or alkenyl chains may contain 1-2 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, sulfur, SO and SO₂ in chemically reasonable substitution patterns, or



- 5 provided that both B' or B'' and D' are not H; J is H, C₁-C₆ straight or branched alkyl or C₁-C₆ straight or branched alkenyl;

K is Ar or substituted 5-7 membered cycloalkyl with substituents at positions 3 and 4 which are independently selected from the group consisting of H, OH,

-O-(CH₂)_m-alkyl, -O-(CH₂)_m-alkenyl and carbonyl, wherein m is 1-4;

- 10 Ar is selected from the group consisting of phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, monocyclic and bicyclic heterocyclic ring systems with individual ring sizes being 5 or 6 which may contain in either or both rings a total of 1-4 heteroatoms independently selected from O, N and S; wherein Ar may contain one to three substituents which are independently selected

- 15 from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxyl, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C₁-C₆ straight or branched alkyl, C₂-C₆ straight or branched alkenyl, O-(C₁-C₄ straight or branched alkyl), O-(C₂-C₄ straight or branched alkenyl), O-benzyl, O-phenyl, 1,2-methylenedioxy, amino, carboxyl and phenyl;

n is 0 to 4;

- 20 D' is C₁-C₆ straight or branched alkyl, C₁-C₆ straight or branched alkenyl, C₅-C₇ cycloalkyl, C₅-C₇ cycloalkenyl substituted with C₁-C₄ straight or branched alkyl or C₁-C₄ straight or branched alkenyl, [(C₂-C₄)-alkyl or (C₂-C₄)-alkenyl]-Ar or Ar; and x is 0-1.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

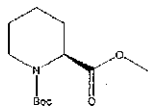
The following compounds were prepared according to the general Scheme 1 depicted above:

EXAMPLE 1

Synthesis of 1-Phenoxy sulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-L-butyl ester

5 (compound 13)

Step 1: Synthesis of piperidine-1,2S-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 2S-methyl ester (compound 8):



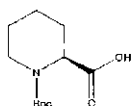
Compound 8 was prepared from racemic pipercolic acid via the published
 10 procedures. See R.F. Nutt et al., J. Med. Chem., 24, pp. 692-698 (1981) and C.E. Davies et al., Synth. Comm., 26 (4), pp. 687-696 (1996). These references are herein incorporated by reference.

Spectral analysis were consistent with the desired product:

¹H NMR (CDCl₃): δ 4.92 and 4.75 (1H, 2 s for two rotamers), 4.0-3.8 (1H, m), 3.74
 15 (3H, s), 3.0-2.7 (1H, m), 2.15 (1H, m), 1.44 (9H, br s).

MS (FAB): 244 (M⁺+H).

Step 2: Synthesis of piperidine-1,2S-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester (compound 9):



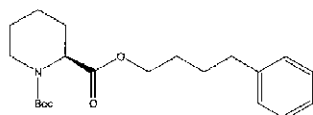
WO 01/40185

PCT/US00/32679

To a methanol solution (25mL) of compound 8 (28g, 0.115 mol) was added
 2N sodium hydroxide solution (25 mL) at 25 °C. After about 20 hours, the solution
 was concentrated and acidified to a pH of about 2 by the addition of 10%
 hydrochloric acid (ice-cold). The suspension was extracted with EtOAc (ethyl
 5 acetate) (3x100 mL). The combined organic layers were then washed with saturated
 sodium chloride solution (1x150mL) and dried over sodium sulfate. Evaporation
 afforded 27g (quantitative) pale-yellow solid.

Spectral analysis of the pale-yellow solid were consistent with compound 8:
¹H NMR (CDCl₃): δ 4.92 and 4.77 (1H, 2 s for two rotamers), 4.1-3.8 (1H, m), 3.1-
 10 2.8 (1H, m), 2.3-2.2 (1H, m), 1.41 (9H, br s).

Step 3: Synthesis of piperidine-1,2S-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 2S-(4-
 phenyl-butyl) ester (compound 10):

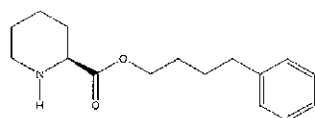


To a CH₂Cl₂ solution of compound 9 and 1-phenyl-butan-4-ol was added DCC
 15 and DMAP at about 25 °C. After several hours, the suspension was filtered and the
 filtrate was concentrated. For example, the suspension is filtered for about 20 hours.
 The crude oil was passed through a pad of silica gel (5% EtOAc in hexanes) to
 provide compound 10.

WO 01/40185

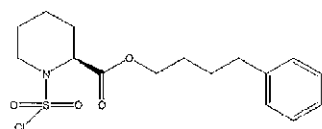
PCT/US00/32679

Step 4: Synthesis of piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 11):



To a CH_2Cl_2 solution of compound 10 was added trifluoroacetic acid slowly at about 25 °C. After about several hours, the CH_2Cl_2 and trifluoroacetic acid were removed in vacuo and the residue redissolved in CHCl_3 . The resulting solution was then washed with saturated Na_2CO_3 and dried with Na_2SO_4 . Evaporation yielded compound 11.

Step 5: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):



To a CH_2Cl_2 solution of compound 11 was added Et_3N and ClSO_3H slowly. The mixture was allowed to warm to about 25 °C and stirred at that temperature for several hours. The solution was then concentrated in vacuo after which benzene was added and evaporated to remove trace amounts of Et_3N and water. The residue was added to benzene and PCl_5 . The suspension was heated at reflux for about 30 minutes, then cooled to about 25 °C and poured into an ice-cold sodium hydroxide solution. The aqueous mixture was extracted with EtOAc. The combined organic

WO 01/40185

PCT/US00/32679

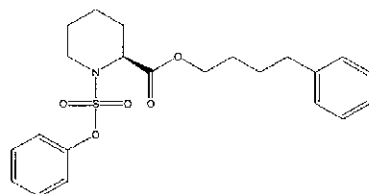
layers were washed with a saturated NaHCO_3 solution, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by column chromatography (5% EtOAc in hexanes) affording compound 12.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 12:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.3-7.1 (5H, m), 4.74 (1H, m), 4.2-4.1 (2H, m), 3.88 (1H, d, $J=11$ Hz), 2.7-2.5 (2H, m), 2.12 (1H, m), 1.88 (1H, m).

HRMS (FAB): calculated: 360.1036; found 360.1033.

Step 6: Synthesis of 1-phenoxy sulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 13):



10

At about 0 °C, an ethylene glycol dimethyl ether solution (1 mL) of compound 12 (100 mg, 0.28 mmol) and phenol (58 mg, 0.62 mmol) was added NaH (16 mg, 90%, 0.62 mmol) in three portions. The resulting suspension was then stirred at about 25 °C for 1 hour and poured into a saturated ice-cold NH_4Cl solution (10 mL). The aqueous mixture was extracted with EtOAc (2x20 mL). The combined organic layers were then dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by column chromatography (CH_2Cl_2) to yield 11.3 mg (10%) of a colorless oil.

15

Spectral analysis of the colorless oil was consistent with compound 13:

WO 01/40185

PCT/US00/32679

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.4-7.1 (10H, m), 4.59 (1H, m), 4.12 (2H, m), 3.68 (1H, dd, J=11, 1.6 Hz), 3.39 (1H, td, J=11, 1.7 Hz), 2.6-2.5 (2H, m), 2.07 (1H, d, J=10.8 Hz).

MS (FAB): 418 (M⁺+H)

HRMS (FAB): calculated: 440.1508; found 440.1520.

5

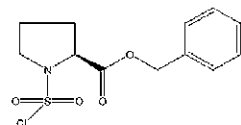
EXAMPLE 2

Synthesis of 1-Phenoxy sulfonyl-pyrrolidine-2S-carboxylic acid benzyl ester

(compound 15)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-pyrrolidine-2S-carboxylic acid benzyl ester

(compound 14):



10

Compound 14 was prepared from pyrrolidine-2-carboxylic acid benzyl ester (commercially available from BACHEM) in a manner analogous to the synthetic method of Example 1--Step 5 set forth above. An 87% yield of compound 14 was obtained.

15

Spectral analysis of the product was consistent with compound 14:

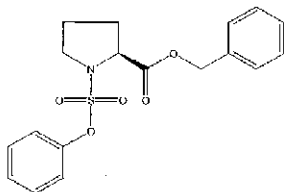
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.4-7.1 (5H, m), 5.12 (3H, s), 4.40 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.49 (1H, m).

MS (FAB): 326 (M⁺+Na), 321 (M⁺+NH₄).

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Step 2: Synthesis of 1-phenoxy sulfonyl-pyrrolidine-2S-carboxylic acid benzyl ester
(compound 15):



Compound 15 was prepared from compound 14 in a manner analogous to the
5 synthetic method of Example 1—Step 6 set forth above. An 8% yield of compound 15
was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 15:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.5-7.2 (10H, m), 5.13 (2H, s), 4.46 (1H, m), 3.7-3.5 (2H, m),
2.4-1.9 (4H, m).

10 HRMS (FAB): calculated: 362.1062; found: 362.1070.

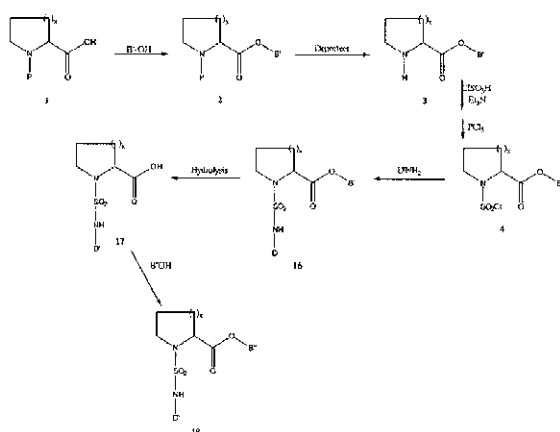
The sulfamoyl compounds of the present invention may be prepared in the
manner depicted in Scheme 2 below. As described in Scheme 2, amino acids 1
protected by suitable blocking groups P on the amino acid nitrogen may be reacted
with alcohols B'OH to generate esters 2. After removal of the protecting group, the
15 free amine may be reacted with chlorosulfonic acid followed by pentachloride to
provide the chlorosulfonyl 4. The chlorosulfonyl 4 may then be reacted with various
amines D'NH₂ to provide a final product 16. Depending on the structure of the final
product being synthesized, it may prove to be more efficient to prepare a compound
of formula 16, and then substitute the B' group with an B'' group. This may be
20 carried out as depicted in Scheme 2, wherein the product 16 is hydrolyzed to the

WO 01/40185

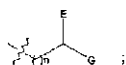
PCT/US00/32679

corresponding alcohols 17 which may then be reacted with alcohols B''OH to provide final products 18.

Scheme 2



In the compounds depicted above in Scheme 2, B' and B'' are independently:



5

wherein E and G are independently Ar, H, C₁-C₆ straight or branched alkyl,

C₁-C₆ straight or branched alkenyl, C₁-C₆ straight or branched alkyl or alkenyl that is

substituted with a C₅-C₇ cycloalkyl, C₁-C₆ straight or branched alkyl or alkenyl that is

substituted with a C₅-C₇ cycloalkenyl, or Ar substituted C₁-C₆ straight or branched

10 alkyl or alkenyl, wherein, in each case, one or two of the CH₂ groups of the alkyl or

WO 01/40185

PCT/US00/32679

alkenyl chains may contain 1-2 heteroatoms selected from the group consisting of oxygen, sulfur, SO and SO₂ in chemically reasonable substitution patterns, or



provided that both B' or B'' and D' are not H; J is H, C₁-C₆ straight or branched alkyl

5 or C₁-C₆ straight or branched alkenyl;

K is Ar or substituted 5-7 membered cycloalkyl with substituents at positions 3 and 4 which are independently selected from the group consisting of H, OH,

-O-(CH₂)_m-alkyl, -O-(CH₂)_m-alkenyl and carbonyl, wherein m is 1-4;

Ar is selected from the group consisting of phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 2-furyl, 3-

10 furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, monocyclic and bicyclic heterocyclic ring systems with individual ring sizes being 5 or 6 which may contain in either or both rings a total of 1-4 heteroatoms independently selected from O, N and S; wherein Ar may contain one to three substituents which are independently selected from the group consisting of hydrogen, halo, hydroxyl, nitro, trifluoromethyl,

15 trifluoromethoxy, C₁-C₆ straight or branched alkyl, C₂-C₆ straight or branched alkenyl, O-(C₁-C₄ straight or branched alkyl), O-(C₂-C₄ straight or branched alkenyl),

O-benzyl, O-phenyl, 1,2-methylenedioxy, amino, carboxyl and phenyl;

n is 0 to 4;

D' is C₁-C₆ straight or branched alkyl, C₁-C₆ straight or branched alkenyl, C₃-

20 C₇ cycloalkyl, C₃-C₇ cycloalkenyl substituted with C₁-C₄ straight or branched alkyl or C₁-C₄ straight or branched alkenyl, [(C₂-C₄)-alkyl or (C₂-C₄)-alkenyl]-Ar or Ar; and

x is 0-1.

The following compounds were prepared according to the general Scheme 2 depicted above:

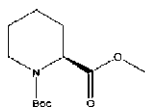
WO 01/40185

PCT/US00/32679

EXAMPLE 3

Synthesis of 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfonyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-1-(3-phenyl-propyl)-butyl ester (compound 22)

Step 1: Synthesis of piperidine-1,2S-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 2S-methyl ester (compound 8):



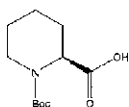
Compound 8 was prepared from racemic pipecolic acid via the published procedures. See R.F. Nutt et al., *J. Med. Chem.*, 24, pp. 692-698 (1981) and C.E. Davies et al., *Synth. Comm.*, 26 (4), pp. 687-696 (1996). These references are herein incorporated by reference.

Spectral analysis were consistent with the desired product:

¹H NMR (CDCl₃): δ 4.92 and 4.75 (1H, 2 s for two rotamers), 4.0-3.8 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.0-2.7 (1H, m), 2.15 (1H, m), 1.44 (9H, br s).

MS (FAB): 244 (M⁺+H).

Step 2: Synthesis of piperidine-1,2S-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester (compound 9):



WO 01/40185

PCT/US00/32679

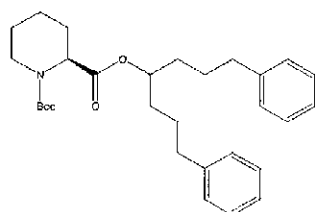
To a methanol solution (25 mL) of compound 8 (28 g, 0.115 mol) was added 2N sodium hydroxide solution (25 mL) at 25 °C. After about 20 hours, the solution was concentrated and acidified to a pH of about 2 by the addition of 10% hydrochloric acid (ice-cold). The suspension was extracted with EtOAc (3x100 mL).

- 5 The combined organic layers were then washed with saturated sodium chloride solution (1x150 mL) and dried over sodium sulfate. Evaporation afforded 27 g (quantitative) pale-yellow solid.

Spectral analysis of the pale-yellow solid were consistent with compound 8:

- ¹H NMR (CDCl₃): δ 4.92 and 4.77 (1H, 2 s for two rotamers), 4.1-3.8 (1H, m), 3.1-2.8 (1H, m), 2.3-2.2 (1H, m), 1.41 (9H, br s).

Step 3: Synthesis of piperidine-1,2S-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 2S-[4-phenyl-1-(3-phenyl-propyl)-butyl] ester (compound 19):

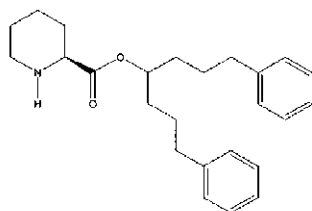


- To a CH₂Cl₂ solution (100 mL) of compound 9 (2.22 g, 9.7 mmol) and 1,7-diphenyl-heptan-4-ol (2 g, 7.5 mmol) was added DCC (4.62 g, 22.4 mmol) and DMAP (0.55 g, 4.5 mmol) at 25 °C. After about 2.5 hours, the suspension was filtered and the filtrate was concentrated. The crude oil was passed through a pad of silica gel (5% EtOAc in hexanes) to provide 3.6 g (quantitative) of colorless oil (compound 19).

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Step 4: Synthesis of piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-1-(3-phenyl-propyl)-butyl ester (compound 20):



To a CH_2Cl_2 solution (10 mL) of compound 19 was added trifluoroacetic acid (3 mL) slowly at 25 °C. After about 4 hours, the CH_2Cl_2 and trifluoroacetic acid were removed in vacuo and the residue redissolved in CHCl_3 (100 mL). The resulting solution was then washed with saturated Na_2CO_3 (2x50 mL) and dried with Na_2SO_4 . Evaporation yielded 3 g (95%) of a pale yellow oil (compound 20).

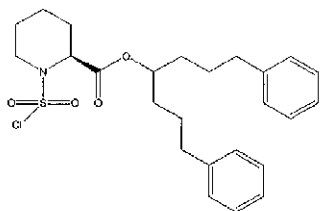
Spectral analysis of the pale-yellow oil was consistent with compound 20:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.3-7.0 (10H, 2 m), 4.92 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.00 (1H, m), 1.7-2.4 (5H, m).

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Step 5: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-1-(3-phenyl-propyl)-butyl ester (compound 21):



To a CH_2Cl_2 solution (70 mL) of compound 20 (2.75 g, 7.3 mmol) was added
 5 Et_3N (2 mL) and ClSO_3H (0.97 g, 8.3 mmol) slowly. The mixture was allowed to
 warm to about 25°C and stirred at that temperature for about 2 hours. The solution
 was then concentrated in vacuo after which benzene (2x20 mL) was added and
 evaporated to remove trace amounts of Et_3N and water. The residue was added to
 benzene (20 mL) and PCl_5 (1.97 g, 9.4 mmol). The suspension was heated at reflux
 10 for about 30 minutes, then cooled to about 25°C and poured into an ice-cold sodium
 hydroxide solution (50 mL). The aqueous mixture was extracted with EtOAc (2x75
 mL). The combined organic layers were washed with a saturated NaHCO_3 solution
 (1x100 mL), dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by
 column chromatography (5% EtOAc in hexanes) affording 2.2 g (63%) of a yellow
 15 oil.

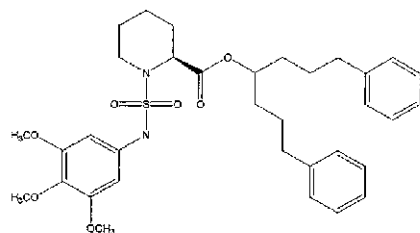
Spectral analysis of the yellow oil was consistent with compound 21:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.4-7.1 (10H, m), 5.05 (1H, m), 4.8 (1H, m), 3.98 (1H, m), 3.7-
 3.5 (1H, m), 2.7-2.5 (4H, m), 2.18 (1H, m), 1.95 (1H, m).

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Step 6: Synthesis of 1-(3,4,5-trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-1-(3-phenyl-propyl)-butyl ester (compound 22):



To a pyridine solution (1.5 mL) of 3,4,5-trimethoxyaniline (115 mg, 0.53 mmol) was added compound 21 (100 mg, 0.21 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at about 25 °C. After about 6 hours, the suspension was washed with ice-cold 5% HCl solution (1x50 mL) and saturated copper sulfate solution (2x50 mL). After removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (3.5% CH_3OH in CH_2Cl_2) to yield 35 mg (27%) of a pale yellow oil.

Spectral analysis of the oil was consistent with compound 22:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.3-7.1 (11H, m), 6.48 (2H, m), 5.07 (1H, m), 4.76 (1H, m), 3.83 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 3.10 (1H, td, $J=11, 1.9$ Hz), 2.61 (4H, m), 2.23 (1H, d, $J=10.9$ Hz).

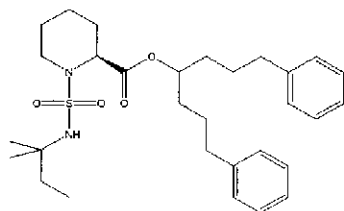
HRMS (FAB): calculated: 625.2947; found 625.2962.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

EXAMPLE 4

Synthesis of 1-(1,1-Dimethyl-propylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-1-(3-phenyl-propyl)-butyl ester (compound 23):



5

Compound 23 was prepared from compound 21 by a synthetic method analogous to that of Example 3—Step 6. A 9% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 23:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.3–7.1 (10H, m), 5.02 (1H, m), 4.98 (1H, s), 4.71 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 3.65 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 3.02 (1H, td, $J=11, 1.7$ Hz), 2.60 (4H, m), 2.20 (1H, d, $J=11.9$ Hz), 1.29 (6H, s), 0.86 (3H, t, $J=6.4$ Hz).

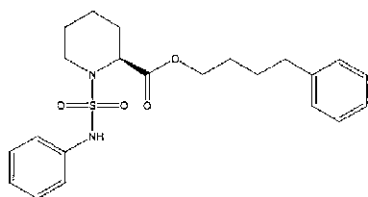
HRMS (FAB): calculated: 529.3109; found 529.3113.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

EXAMPLE 5

Synthesis of 1-Phenylsulfamoyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
(compound 24):



5 Compound 24 was prepared from compound 12 by a synthetic method analogous to that of Example 3--Step 6. A 33% yield was obtained.

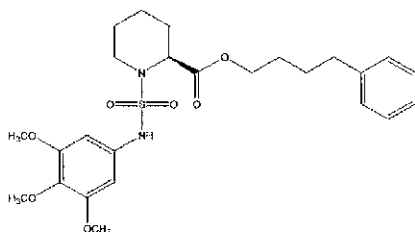
Spectral analysis of the product was consistent with compound 24:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.3-7.0 (11H, m), 4.69 (1H, m), 4.2-4.1 (2H, m), 3.58 (1H, d, J=10.6 Hz), 3.01 (1H, td, J=10.6, 1.7 Hz), 2.6-2.5 (2H, m), 2.18 (1H, d, J=11.7 Hz).

10 HRMS (FAB): calculated: 417.1848; found 417.1838.

EXAMPLE 6

Synthesis of 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)sulfamoyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 25):



WO 01/40185

PCT/US00/32679

Method 1: Compound 25 was prepared from compound 12 by a synthetic method analogous to that of Example 3-Step 6. A 13% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 25:

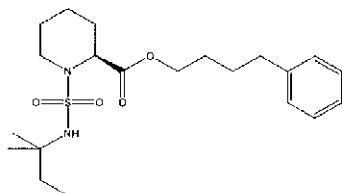
¹H NMR (CDCl₃): 6.73-7.1 (6H, m), 6.42 (2H, s), 4.69 (1H, m), 4.2-4.1 (1H, m), 3.78 (6H, s), 3.76 (3H, s), 3.63 (1H, d, J=10.8 Hz), 3.02 (1H, td, J=10.8, 1.8 Hz), 2.6 (2H, m), 2.19 (1H, d, J=11.9 Hz).

MS (FAB): 506 (M⁺).

HRMS (FAB): calculated: 639.1141; found 639.1124.

EXAMPLE 7

10 Synthesis of 1-(1,1-Dimethyl-propylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 26):



Compound 26 was prepared from compound 12 by a synthetic method analogous to that of Example 3-Step 6. A 38% yield was obtained.

15 Spectral analysis of the product was consistent with compound 26:

¹H NMR (CDCl₃): 6.73-7.1 (5H, m), 4.9 (1H, s), 4.63 (1H, d, J=2.3 Hz), 4.2-4.0 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=10.7 Hz), 2.92 (1H, td, J=10.7, 1.8 Hz), 2.6-2.5 (2H, m), 2.14 (1H, d, J=11.8 Hz), 1.22 (6H, s), 0.82 (3H, t, J=6.6 Hz).

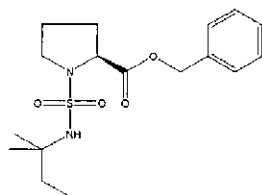
HRMS (FAB): calculated: 411.2318; found 411.2308.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

EXAMPLE 8

Synthesis of 1-(1,1-Dimethyl-propylsulfamoyl)-pyrrolidine-2S-carboxylic acid benzyl ester (compound 27):



- 5 Compound 27 was prepared from compound 14 by a synthetic method analogous to that of Example 3-Step 6. A 42% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 27:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.4-7.2 (5H, m), 5.09 (2H, AB), 4.45 (1H, br s), 4.40 (1H, m), 3.40 (1H, m), 2.20 (1H, m), 1.23 (6H, s), 0.83 (3H, t, J=6.7 Hz).

- 10 MS (FAB): 355 (M⁺+H).

Analysis calculated for C₁₇H₂₆N₂O₄S: C 57.60 H 7.39 N 7.90 S 9.05; found: C 57.75 H 7.56 N 7.83 S 9.14

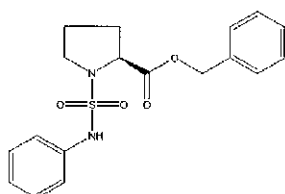
WO 01/40185

PCT/US00/32679

EXAMPLE 9

Synthesis of 1-Phenylsulfonyl-pyrrolidine-2S-carboxylic acid benzyl ester

(compound 28):



5 Compound 28 was prepared from compound 14 by a synthetic method analogous to that of Example 3--Step 6. A 59% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 28:

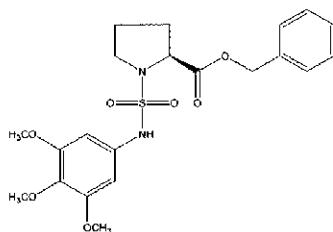
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.6-7.0 (5H, m), 6.78 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 4.50 (1H, dd, J=7.6, 3.4 Hz), 3.5-3.1 (2H, m), 2.4-1.8 (4H, m).

10 HRMS (FAB): calculated: 361.1222; found: 361.1226.

EXAMPLE 10

Synthesis of 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfonyl)-pyrrolidine-2S-carboxylic acid

benzyl ester (compound 29):



WO 01/40185

PCT/US00/32679

Compound 29 was prepared from compound 14 by a synthetic method analogous to that of Example 3-Step 6. A 29% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 29:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.5-7.3 (5H, m), 6.76 (1H, br s), 6.45 (2H, s), 5.03 (2H, AB),

4.46 (1H, dd, J=7.4, 3.2 Hz), 3.77 (6H, s), 3.75 (3H, s), 3.5-3.2 (2H, m), 2.2-1.8 (4H, m).

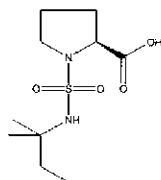
HRMS (FAB): calculated: 451.1539; found: 451.1522.

EXAMPLE 11

Synthesis of 1-(1,1-Dimethyl-propylsulfamoyl)-pyrrolidine-2S-carboxylic acid 3-

pyridin-3-yl-propyl ester (compound 31):

Step 1: Synthesis of 1-(1,1-Dimethyl-propylsulfamoyl)-pyrrolidine-2S-carboxylic acid (compound 30):



To a methanol solution (1 mL) of compound 27 (32 mg, 0.09 mmol) was added palladium on charcoal (3 mg) at about 25 °C. The suspension was kept under hydrogen atmosphere (1 atmospheres) for about 1.5 hours and filtered through a pad of celite. The filtrate was concentrated to provide 24 mg (quantitative) of a colorless oil.

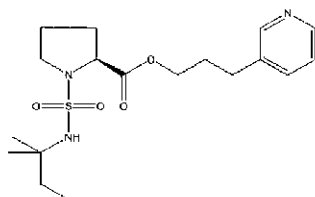
Spectral analysis of the colorless oil was consistent with compound 30:

WO 01/40185

PCT/US00/32679

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.3 (1H, br s), 4.4 (1H, br s), 4.37 (1H, dd, J=7.6, 3.2 Hz), 3.41 (1H, t, J=6.2 Hz), 2.3-1.8 (4H, m), 1.60 (2H, m), 1.22 (6H, s), 0.83 (3H, t, J=6.3 Hz).

Step 2: Synthesis of 1-(1,1-Dimethyl-propylsulfonyl)-pyrrolidine-2S-carboxylic acid 3-pyridin-3-yl-propyl ester (compound 31):



5

To a CH₂Cl₂ solution (1 mL) of compound 30 (24 mg, 0.09 mmol) and 3-pyridin-3-yl-propan-1-ol was added EDC (22.5 mg, 0.12 mmol) and HOBT (16 mg, 0.12 mmol) at about 25 °C. After about 20 hours, the mixture was diluted with EtOAc (50 mL), washed with saturated NH₄Cl solution (2x50 mL), dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by column chromatography (50% EtOAc in hexanes) yielding 29 mg (85%) of a pale yellow oil.

10

Spectral analysis of the colorless oil was consistent with compound 31:

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.43 (2H, br s), 7.53 (1H, m), 7.1 (1H, m), 4.48 (1H, br s), 4.32 (1H, dd, J=7.7, 3.3 Hz), 4.2-4.0 (2H, m), 3.40 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.62 (2H, m), 2.3-2.1 (1H, m), 1.55 (2H, m), 1.23 (6H, s), 0.83 (3H, t, J=6.4 Hz).

15

HRMS (FAB): calculated: 384.1957; found: 384.1963.

WO 01/40185

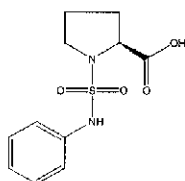
PCT/US00/32679

EXAMPLE 12

Synthesis of 1-Phenylsulfamoyl-pyrrolidine-2S-carboxylic acid 3-pyridin-3-yl-propyl ester (compound 33):

Step 1: Synthesis of 1-Phenylsulfamoyl-pyrrolidine-2S-carboxylic acid (compound

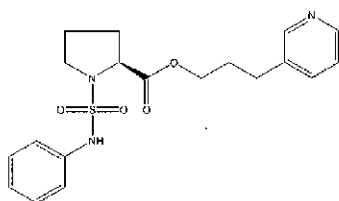
5 32):



Compound 32 was synthesized from compound 28 by a synthetic method analogous to that set forth in Example 11--Step 1. An 81% yield was obtained.

Step 2: Synthesis of 1-Phenylsulfamoyl-pyrrolidine-2S-carboxylic acid

10 3-pyridin-3-yl-propyl ester (compound 33):



Compound 33 was prepared from compound 32 by a synthetic method analogous to that of Example 11-Step 2. A 30% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 33:

WO 01/40185

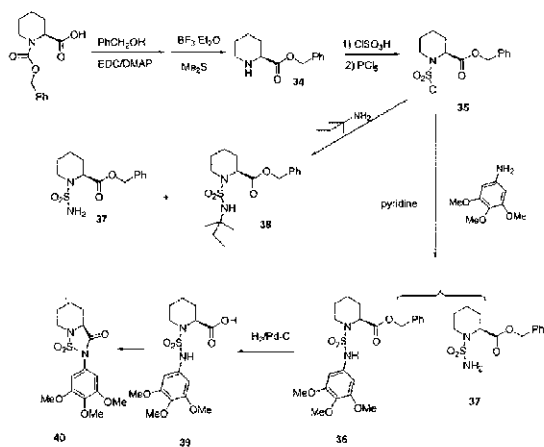
PCT/US00/32679

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.48 (2H, br s), 7.82 (1H, br s), 7.52 (1H, m), 7.3-7.0 (6H, m), 4.40 (1H, dd, J=7.8, 3.5 Hz), 4.2-4.0 (2H, m), 3.43 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.71 (2H, m), 2.3-2.1 (1H, m).

HRMS (FAB): calculated: 390.1488; found: 390.1476.

5 The compounds of the formula (II) may be readily prepared by standard techniques of organic chemistry, utilizing the general synthetic pathways depicted below. The benzyl esters of the present invention may be prepared in the manner depicted in Scheme 3 below:

Scheme 3

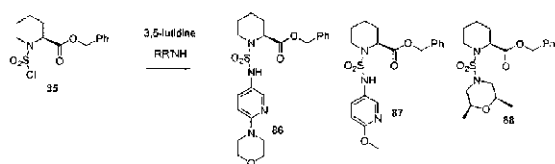


10

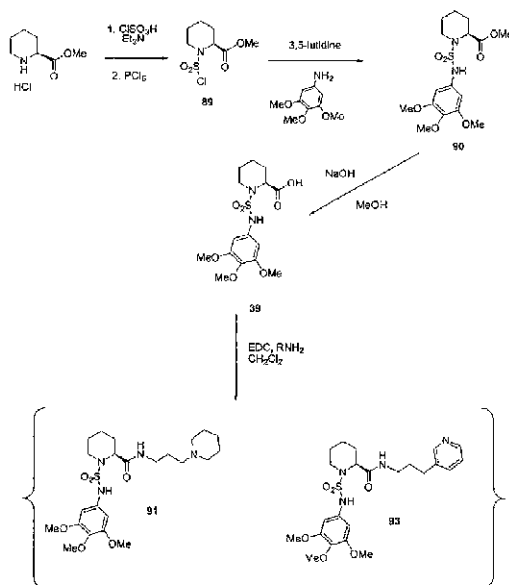
15

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Method II



5

WO 01/40185

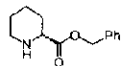
PCT/US00/32679

The following compounds were prepared according to Scheme 3 depicted above:

EXAMPLE 13

- 5 Synthesis of 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester (compound 36) and 1-sulfamoyl-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester (compound 37)

Step 1: Synthesis of piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester (compound 34):



- 10 To a CH_2Cl_2 solution (60 mL) of (S)-1-(carbobenzyloxy)-2-piperidincarboxylic acid (10 g, 38.0 mmol) and benzyl alcohol (4.72 mL, 45.6 mmol) were added EDC (14.6 g, 76 mmol) and DMAP (1.39 g, 11.4 mmol) at 25 °C. After 20 hours, the suspension was diluted with 100 mL of Et_2O , washed with brine (2x100 mL), dried over MgSO_4 and concentrated. The crude oil was passed through a pad of
- 15 silica gel (5% EtOAc in hexanes) to provide 12.3 g of colorless oil, which was dissolved in a 1:1 (v/v, 100 mL) mixture of Me_2S and CH_2Cl_2 , followed by addition of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. After 20 hours at 25 °C, the mixture was concentrated, diluted with EtOAc (100 mL), washed with ice-cold 5% NaOH solution (1X50 mL) and dried over Na_2SO_4 . After removal of solvent *in vacuo*, 5g of brown oil was obtained (66%
- 20 yield).

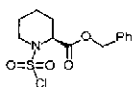
Spectral analysis of the product was consistent with compound 34:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.45-7.3 (5H, m), 5.24 (2H, AB), 4.41 (1H, br s), 3.92 (1H, dd, $J=11, 3.9$ Hz), 3.50 (1H, br d), 3.08 (1H, m), 2.23 (1H, m).

- Step 2:** Synthesis of 1-Chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester (compound 35):
- 25

WO 01/40185

PCT/US00/32679

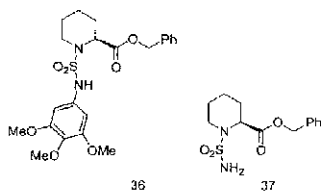


Compound 35 was prepared from compound 34 by a synthetic method analogous to that of Example 3--Step 5. An 83% yield of compound 35 was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 35:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.5-7.3 (5H, m), 5.22 (2H, s), 4.88 (1H, d, J=5.7 Hz), 3.97 (1H, d, J=12.8 Hz), 3.7-3.5 (1H, m), 2.22 (1H, dd, J=12.7, 1.9 Hz), 2.0-1.9 (1H, m), 1.8-1.65 (3H, m), 1.5-1.3 (1H, m).

Step 3: Synthesis of 1-(3,4,5-trimethoxyphenylsulfonyl)piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester (compound 36) and 1-sulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester (compound 37):



Compound 36 was prepared from compound 35 by a synthetic method analogous to Example 3--Step 6. Compound 36 was obtained in 21% yield.

Compound 37 was also isolated from the reaction in 30% yield.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 36:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.45-7.3 (5H, m), 7.08 (1H, br s), 6.49 (2H, s), 5.24 (2H, q (AB), J_{app}=12 Hz), 4.82 (1H, br d, J=2.5 Hz), 3.84 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.69 (1H, br d, J=11.5 Hz), 3.11 (1H, td, J=11.8, 3 Hz), 2.30 (1H, d, J=13 Hz).

WO 01/40185

PCT/US00/32679

MS (FAB): 464 (M^+).

Spectral analysis of the product was consistent with compound 37:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.45-7.3 (5H, m), 5.19 (2H, AB), 4.87 (2H, br s), 4.77 (1H, br d, $J=4.2$ Hz), 3.64 (1H, br d), 3.00 (1H, td, $J=12.3, 3$ Hz), 2.32 (1H, br d).

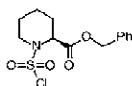
5

EXAMPLE 14

Synthesis of 1-(1,1-Dimethyl-propylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester (compound 38) and 1-sulfamoyl-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester (compound 37)

Step 1: Synthesis of 1-Chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester

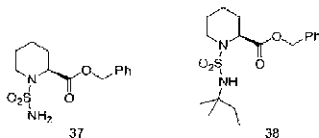
10 (compound 35):



Compound 35 was prepared analogous to Example 13-Step 2.

Step 2: Synthesis of 1-(1,1-Dimethyl-propylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester (compound 38) and 1-sulfamoyl-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl

15 ester (compound 37):



Compound 38 was prepared from compound 35 with 35% yield by a synthetic method analogous to Example 3-Step 6. Compound 37 was also isolated from the reaction in 44% yield.

20 Spectral analysis of the product was consistent with compound 38:

WO 01/40185

PCT/US00/32679

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.45-7.28 (5H, m), 5.20 (2H, q (AB), J_{app}=12 Hz), 4.89 (1H, s), 4.78 (1H, d, J=3 Hz), 3.64 (1H, br d, J=11.5 Hz), 3.03 (1H, td, J=11.8, 3.2 Hz), 2.28 (1H, d, J=13.5 Hz), 1.28 (6H, s), 0.89 (3H, t, J=6 Hz).

HRMS (FAB): calculated for C₁₈H₂₈N₂O₄Na (M+Na⁺) 391.1667; found

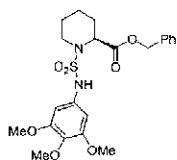
5 391.1670.

EXAMPLE 15

Synthesis of 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid
(compound 39)

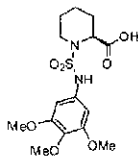
Step 1: Synthesis of 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic

10 acid benzyl ester (compound 36):



Compound 36 was prepared analogous to Example 13-Step 3.

Step 2: Synthesis of 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic
acid (compound 39):



15

Method I: A methanol solution (5 mL) of compound 36 (240 mg, 0.52 mmol)
was added 10% Pd on carbon (24 mg) and kept under hydrogen atmosphere (1 atm)

WO 01/40185

PCT/US00/32679

for 1.5 hours. After filtering off the catalyst, the solvent was removed to give 200 mg of white solid (quantitative).

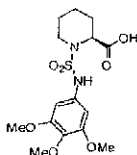
Spectral analysis of the product was consistent with compound 39:

¹H NMR (CDCl₃): δ 8-7.8 (1H, br s), 7.22 (1H, br s), 4.78 (1H, br d, J=3 Hz), 3.82 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.70 (1H, br d, J=13 Hz), 3.19 (1H, td, J=13, 3 Hz), 2.25 (1H, d, J=12.8 Hz).

EXAMPLE 16

Synthesis of 1,1-Dioxo-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-hexahydro-1-[1,2,5] thiadiazolo [2,3-] pyridin-3-one (compound 40)

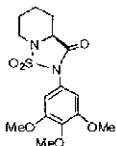
10 **Step 1:** Synthesis of 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid (compound 39):



Compound 39 was prepared analogous to Example 15--Step 2.

Step 2: Synthesis of 1,1-Dioxo-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-hexahydro-1-[1,2,5]

15 thiadiazolo [2,3-] pyridin-3-one (compound 40):



To a DMF solution (2 mL) of compound 39 (30 mg, 0.13mmol) were added O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl ammonium hexafluorophosphate

WO 01/40185

PCT/US00/32679

(HATU, 61 mg, 0.6 mmol) and diisopropyl ethyl amine (50 μ M). The mixture was stirred at 25°C for 24 hours, diluted with Et₂O (25 mL), washed with brine (3x30 mL) and dried over MgSO₄. After evaporation of organic solvents, the residue was purified by column chromatography (50% EtOAc in hexanes) to give 20 mg (43% yield) of off-white solid.

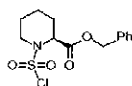
Spectral analysis of the product was consistent with compound 40:

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.63 (2H, s), 3.93 (1H, dd, J=13, 3 Hz), 3.87 (9H, s), 3.84 (1H, br d), 3.07 (1H, td, J=13, 3 Hz), 2.3 (1H, m), 2.1 (1H, m). MS (ESP) 379 (M+Na⁺).

EXAMPLE 17

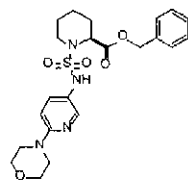
10 Synthesis of (S)-1-(6-Morpholin-4-yl-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid benzyl ester (compound 86)

Step 1: Synthesis of 1-Chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester (compound 35):



15 Compound 35 was prepared analogous to Example 13--Step 2.

Step 2: Synthesis of (S)-1-(6-Morpholin-4-yl-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid benzyl ester (compound 86):



WO 01/40185

PCT/US00/32679

Compound 86 was prepared from the sulfamoyl chloride (compound 35) and 6-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylamine by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. During the work-up of the reaction, concentrated cupric sulfate solution instead of HCl solution was used to wash off 3,5-lutidine. A 72%

5 yield was obtained for the title compound.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 86:

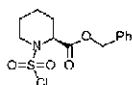
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.09 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J=9, 2.7 Hz), 7.42-7.31 (5H, m), 6.78 (1H, br s), 6.59 (1H, d, J=9 Hz), 5.23 (2H, AB), 4.76 (1H, br d), 3.81 (4H, t, J=4.5 Hz), 3.61 (1H, br d), 3.47 (1H, t, J=4.8 Hz), 3.10 (1H, td, J=12.6, 3.3 Hz), 2.27 (1H, m).

HRMS (MALDI) calculated for C₂₂H₂₈N₄O₃Na (M+Na⁺) 483.1673; found 483.1691.

EXAMPLE 18

Synthesis of 1-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)sulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester (compound 87)

15 **Step 1:** Synthesis of 1-Chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester (compound 35):



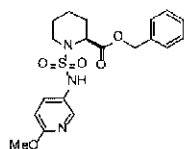
Compound 35 was prepared analogous to Example 13--Step 2.

Step 2: Synthesis of 1-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)sulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester (compound 87):

20

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 87 was prepared from the sulfonyl chloride (compound 35) and 6-methoxy-pyridin-3-ylamine by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. During the work-up of the reaction, concentrated cupric sulfate solution instead of HCl solution was used to wash off 3,5-lutidine. An 89% yield was obtained for the title compound.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 87:

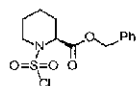
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.04 (1H, d, J=3 Hz), 7.56 (1H, dd, J=9, 2.7 Hz), 7.42-7.32 (5H, m), 6.97 (1H, br s), 6.69 (1H, d, J=9.3 Hz), 5.23 (2H, AB), 4.77 (1H, br d), 3.91 (3H, s), 3.62 (1H, br d), 3.09 (1H, d, J=12.3, 3 Hz), 2.28 (1H, m).

HRMS (MALDI) calculated for C₁₉H₂₂N₃O₅Na (M+Na⁺) 428.1251; found 428.1249.

EXAMPLE 19

Synthesis of 1-(S)-1-(cis-2,6-Dimethyl-morpholine-4-sulfonyl)-piperidine-2-carboxylic acid benzyl ester (compound 88)

Step 1: Synthesis of 1-Chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester (compound 35):

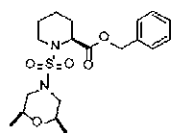


Compound 35 was prepared analogous to Example 13-Step 2.

Step 2: Synthesis of (S)-1-(cis-2,6-Dimethyl-morpholine-4-sulfonyl)-piperidine-2-carboxylic acid benzyl ester (compound 88):

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 88 was prepared from the sulfamoyl chloride (compound 35) and cis-2,6-dimethyl-morpholine by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 99% yield was obtained for the title compound.

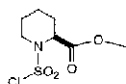
5 Spectral analysis of the product was consistent with compound 88:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.4-7.3 (5H, m), 5.19 (2H, AB), 4.57 (1H, br d), 3.68 (1H, br d), 3.52 (2H, m), 3.46-3.26 (3H, m), 2.41 (2H, q, $J=12$ Hz), 2.19 (1H, m).

HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 397.1792; found 397.1806.

EXAMPLE 20

10 Synthesis of compound 89



Compound 89 was prepared from (S)-piperidine-2-carboxylic acid methyl ester hydrochloride salt by a method analogous to the synthesis of compound 21. A 26% yield was obtained for the title compound.

15 Spectral analysis of the product was consistent with compound 89:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.83 (1H, br d), 3.93 (1H, br d), 3.80 (3H, s), 3.64-3.52 (1H, m), 2.19 (1H, m), 1.96 (1H, m).

EXAMPLE 21

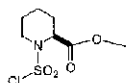
Synthesis of (S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid

20 methyl ester (compound 90)

WO 01/40185

PCT/US00/32679

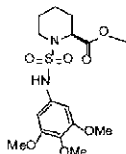
Step 1: Synthesis of compound 89:



Compound 89 was prepared analogous to Example 20.

Step 2: Synthesis of (S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfonyl)-piperidine-2-

5 carboxylic acid methyl ester (compound 90):



Compound 90 was prepared from the sulfonyl chloride (compound 89) and 3,4,5-trimethoxy-phenylamine by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. An 88% yield was obtained for the title compound.

10 Spectral analysis of the product was consistent with compound 90:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.09 (1H, s), 6.50 (2H, s), 4.77 (1H, br s), 3.85 (6H, s), 3.81 (6H, s), 3.70 (1H, br d), 3.11 (1H, td, J=12.6, 2.7 Hz), 2.27 (1H, br d).

HRMS (MALDI) calculated for C₁₆H₂₃N₂O₇S (M+H⁺) 389.1382; found 389.1395.

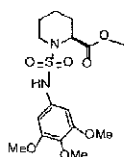
EXAMPLE 20.5

15 Synthesis of (S)-2-(6-Phenyl-hexanoyl)-piperidine-1-sulfonic acid (3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amide (compound 119)

Step 1: Synthesis of (S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfonyl)-piperidine-2-carboxylic acid methyl ester (compound 90):

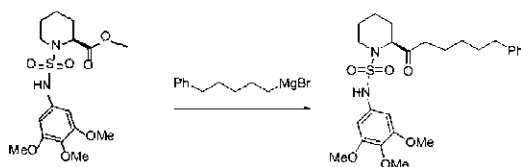
WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 90 was prepared analogous to Example 21—Step 2.

Step 2: Synthesis of (S)-2-(6-Phenyl-hexanoyl)-piperidine-1-sulfonic acid (3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amide (compound 119):



90

119

At 40°C, 5-phenylpentylbromide solution (1.15 g, 5 mmol) in ether (5 mL) was slowly added to magnesium turnings with vigorous agitation under Argon. The exothermic reaction was initialized after addition of one quarter of the bromide solution. Once the addition was completed, the suspension was heated at reflux for 30 minutes and most of magnesium was dissolved. The resulted 1M Grignard reagent was cooled to -70°C and added the methyl ester (compound 90, 100 mg, 0.25 mmol) in THF solution (2 mL). The mixture was warmed to 25°C and stirred at that temperature for 20 hours. Saturated ammonium chloride (1 mL) was introduced to quench the reaction. The suspension was extracted with ether (1x50 mL). The organic phase was collected, dried and concentrated. The residue was purified by

WO 01/40185

PCT/US00/32679

flash column chromatography (25% EtOAc in hexanes) followed by preparative TLC (1% THF in CH₂Cl₂) to give 1.2 mg (1% yield) of the title compound.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 119:

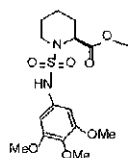
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.33–7.1 (5H, m), 6.91 (1H, s), 6.50 (2H, s), 4.60 (1H, br d), 3.85 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.67 (1H, br d), 3.13 (1H, td, J=12.6, 3 Hz), 2.61 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.50 (2H, m), 2.22 (1H, br d).
LCMS: 503 (M-H⁺).

EXAMPLE 22

Synthesis of 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid

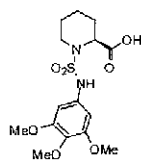
10 (compound 39)

Step 1: Synthesis of (S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid methyl ester (compound 90):



Compound 90 was prepared analogous to Example 21—Step 2.

15 **Step 2:** Synthesis of 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid (compound 39):



WO 01/40185

PCT/US00/32679

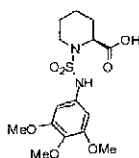
Method II: At 0°C, the methyl ester (compound 90, 700 mg, 2.35 mmol) in methanol (5 mL) was treated with 1% NaOH solution (5 mL). After 24 hours at 25°C, the mixture was concentrated *in vacuo*, and acidified by addition of ice-cold 10% HCl solution (pH~1). The aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ (3x50 mL).

- 5 Combined organic layers were dried and concentrated to afford 540 mg (81% yield) of the title compound as a white foam.

EXAMPLE 23

Synthesis of (S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid (3-piperidin-1-yl-propyl)-amide (compound 91)

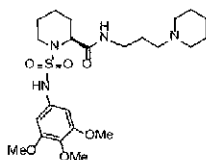
- 10 **Step 1:** Synthesis of 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid (compound 39):



Compound 39 was prepared analogous to Example 22-Step 2.

Step 2: Synthesis of (S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-

- 15 carboxylic acid (3-piperidin-1-yl-propyl)-amide (compound 91):



WO 01/40185

PCT/US00/32679

To a CH_2Cl_2 solution (1.5 mL) of the carboxylic acid (compound 39, 79 mg, 0.211 mmol) and the N-aminopropyl piperidine (100mg, 0.703 mmol) was added EDC (121 mg, 0.633 mmol). The mixture was stirred for 20 hours and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by reverse phase HPLC to give 55 mg (52% yield)

5 of the title compound.

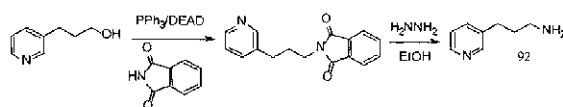
Spectral analysis of the product was consistent with compound 91:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.79 (1H, br t), 6.54 (2H, s), 4.41 (1H, br s), 3.83 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, br d), 3.61 (2H, br d), 3.52-3.38 (2H, m), 3.33-3.22 (1H, m), 3.11 (2H, m), 2.64 (2H, m).

10 HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 499.2590; found 499.2580.

EXAMPLE 24

Synthesis of compound 92



To a THF solution (50 mL) of 3-pyridinepropanol (2g, 14.6 mmol) were added

15 phthalimide (2.6 g, 17.5 mmol), triphenylphosphine (4.59 g, 17.5 mmol) and diethyl azodicarboxylate (3.05 g, 17.5 mmol) sequentially. The solution was stirred for 48 hours and concentrated. The syrup was redissolved in EtOAc (100 mL), washed with brine (2X100 mL), dried and concentrated. The residue was added EtOH (50 mL), followed by hydrazine (0.5 g). The solution was heated at 55°C for 30 minutes.

20 Large amount of precipitate was produced. The suspension was filtered after cooled to room temperature. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give a reddish oil which was treated with 1% HCl solution (10 mL). The aqueous solution was washed with EtOAc (25 mL) and Et₂O (25 mL), and basified to pH > 12 by addition of ice-cold

WO 01/40185

PCT/US00/32679

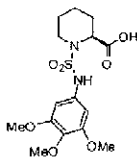
10% NaOH solution (5 mL). The mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3x30 mL).

Combined organic layers were dried and concentrated to give 1.45 g (74% yield for two steps) of the title compound as a pale yellow oil.

EXAMPLE 25

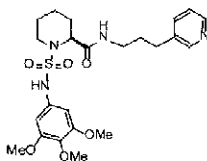
5 Synthesis of (S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid (3-pyridin-3-yl-propyl)-amide (compound 93)

Step 1: Synthesis of 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid (compound 39):



10 Compound 39 was prepared analogous to Example 22-Step 2.

Step 2: Synthesis of (S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid (3-pyridin-3-yl-propyl)-amide (compound 93):



Compound 93 was prepared from the carboxylic acid (compound 39) and 3-

15 pyridin-3-yl-propylamine by a synthetic method analogous to the synthesis of compound 91. An 8.5% yield was obtained for the title compound.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 93:

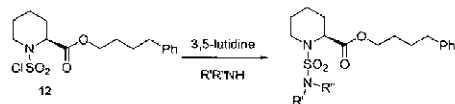
WO 01/40185

PCT/US00/32679

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.46 (2H, m), 8.07 (1H, br s), 7.53 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.24 (1H, dd), 6.52 (2H, s), 6.41 (1H, br t), 4.48 (1H, br d), 3.81 (10H, two s and one m), 3.23 (2H, m), 2.96 (1H, br t), 2.61 (1H, t, J=7.2 Hz), 1.75 (2H, p, J=7.5 Hz).

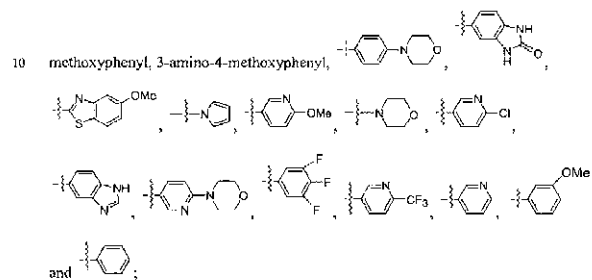
HRMS (MALDI) calculated for C₂₁H₂₃N₄O₆S (M+H⁺) 493.2121; found 493.2101.

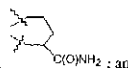
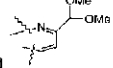
5 The sulfamide compounds of the present invention may be prepared in the manner depicted in Scheme 4 below:



wherein R' is H, OH, and methyl;

R'' is hydrogen, 4-methoxyphenyl, phenyl, 3,5-dimethoxyphenyl, 3-nitro-4-



R' and R'' can form ; and .

15 The following compounds were prepared according to Scheme 4 depicted above:

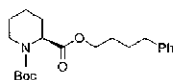
EXAMPLE 26

Synthesis of piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 11)

WO 01/40185

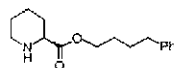
PCT/US00/32679

Step 1: Synthesis of piperidine-1, 2S-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester 2S-(4-phenyl-butyl) ester (compound 10):



Compound 10 was prepared analogous to Example 1--Step 3.

5 **Step 2:** Synthesis of piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 11):



Method I: Compound 10 was treated with trifluoroacetic acid at 25°C, affording compound 11 in 90% yield.

10 **Method II:** To a CH₂Cl₂ solution (80 mL) of (S)-1-(1-(carbobenzyloxy)-2-piperidincarboxylic acid (12.8 g, 48.6 mmol) and 1-phenyl-butan-4-ol (8.6 mL, 55.9 mmol) were added EDC (14 g, 72.9 mmol) and DMAP (2 g, 16.5 mmol) at 25°C. After 20 hours, the suspension was diluted with 120 mL of Et₂O, washed with brine (2x100 mL), dried over MgSO₄ and concentrated. The crude oil was passed through
15 a pad of silica gel (5% EtOAc in hexanes) to provide 18 g (94% yield) of colorless oil, which was dissolved in 100 mL of EtOH. The solution was added 10% Pd on carbon (1g) and kept under hydrogen atmosphere (1 atm) for 20 hours. The catalyst was filtered off. After removal of solvent *in vacuo*, 12.5 g of brown oil was obtained (~98% yield).

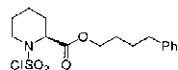
WO 01/40185

PCT/US00/32679

EXAMPLE 27

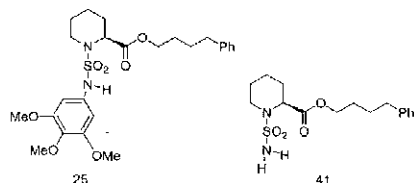
Synthesis of 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 25) and 1-Sulfamoyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 41)

- 5 **Step 1:** Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):



Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

- 10 **Step 2:** Synthesis of 1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 25) and 1-Sulfamoyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 41):



Method I: Compound 25 was prepared from compound 12 by a synthetic method analogous to Example 3--Step 6. Compound 25 was obtained in 13% yield.

- 15 Compound 41 was also isolated from the reaction in 32% yield.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 25:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.3-7.1 (6H, m), 6.42 (2H, s), 4.69 (1H, m), 4.2-4.1 (1H, m), 3.78 (6H, s), 3.76 (3H, s), 3.63 (1H, d, $J=12.8$ Hz), 3.02 (1H, td, $J=12.8, 3$ Hz), 2.6 (2H, m), 2.19 (1H, d, $J=12$ Hz).

WO 01/40185

PCT/US00/32679

MS (FAB): 506 (M^+).HRMS (FAB): calculated for $C_{25}H_{34}N_2O_7SCs$ ($M+Cs^+$) 639.1141; found 639.1124.Analysis for $C_{25}H_{34}N_2O_7S$: calculated. C 59.27% H 6.76% N 5.53% S 6.33%;

found C 59.35% H 6.79% N 5.54% S 6.34%.

5 Spectral analysis of the product was consistent with compound 41:

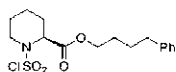
1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.35-7.1 (5H, m), 4.90 (2H, br s), 4.72 (1H, m), 4.15 (2H, m), 3.63 (1H, br d, $J=11.5$ Hz), 3.00 (1H, td, $J=11.8, 3.3$ Hz), 2.65 (2H, m), 2.27 (2H, d, $J=13.5$ Hz).

Method II: To a 3,5-lutidine solution (1 mL) of 3,4,5-trimethoxyaniline (176 mg, 0.96 mmol) was added compound 12 (115 mg, 0.32 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at 25 $^{\circ}C$. After 20 hours, the mixture was diluted with EtOAc (200 mL) and washed with 5% HCl solution (ice-cold, 1x50 mL) and brine (1x50 mL). The solution was dried over $MgSO_4$ and concentrated. The residue was purified by column chromatography (25-30% EtOAc in hexanes) to provide 165 mg (quantitative) of compound 25 as a white solid.

EXAMPLE 28

Synthesis of (S)-1-(4-morpholin-4-yl-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic 4-phenyl-butyl ester (compound 42)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):

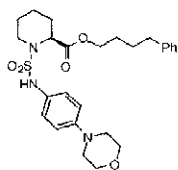


Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Step 2: Synthesis of (S)-1-(4-morpholin-4-yl-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 42):



Compound 42 was prepared from compound 12 by a synthetic method

5 analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 25% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 42:

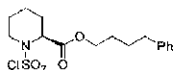
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.35-7.1 (7H, m), 6.93 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.72 (1H, m), 4.21 (2H, m), 3.85 (4H, m), 3.61 (1H, br d), 3.15-3 (5H, m), 2.65 (2H, m), 2.21 (1H, br d).

10 HRMS (MALDI): calculated for C₂₆H₃₅N₃O₅S (M⁺) 501.2292; found 501.2314.

EXAMPLE 29

Synthesis of 1-[(4-methoxy-phenyl)-methyl-sulfamoyl]-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 43)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):

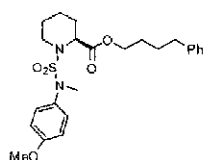


Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

Step 2: Synthesis of 1-[(4-Methoxy-phenyl)-methyl-sulfamoyl]-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 43):

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 43 was prepared from compound 12 by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 95% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 43:

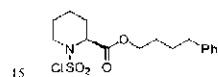
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.4–7.1 (7H, m), 6.86 (2H, d, J=9 Hz), 4.46 (1H, m), 4.16 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.56 (1H, br d), 3.30 (1H, td, J=12.8, 3 Hz), 3.16 (3H, s), 2.64 (2H, m), 2.08 (1H, br d).

HRMS (MALDI): calculated for C₂₄H₃₂N₂O₅Na (M+Na⁺) 483.1924; found 483.1913.

EXAMPLE 30

Synthesis of 1-(Methyl-phenyl-sulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 44)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):

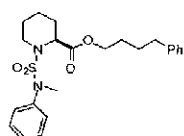


Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

Step 2: Synthesis of 1-(Methyl-phenyl-sulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 44):

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 44 was prepared from compound 12 by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 49% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 44:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.4-7.1 (10H, m), 4.47 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.16 (2H, m), 3.56 (1H, br d), 3.33 (1H, dd, J=12, 3 Hz), 3.24 (1H, dd), 3.21 (3H, s), 2.64 (2H, m), 2.07 (1H, m).

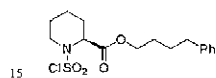
HRMS (MALDI): calculated for C₂₃H₃₀N₂O₄SNa (M+Na⁺) 453.1818, found 453.1803.

10

EXAMPLE 31

Synthesis of 1-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-ylsulfonyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 45)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):



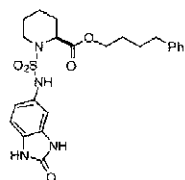
15

Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

Step 2: Synthesis of 1-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-ylsulfonyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 45):

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 45 was prepared from compound 12 by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 70% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 45:

- 5 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.35-6.8 (8H, m), 4.75 (1H, m), 4.22 (2H, m), 3.66 (1H, m), 3.08 (1H, br t), 2.66 (2H, m), 2.24 (1H, br d).

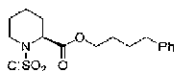
HRMS (MALDI): calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (M^+) 472.1775; found 472.1784.

EXAMPLE 32

Synthesis of 1-(6-Methoxy-benzothiazol-2-ylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic

- 10 acid 4-phenyl-butyl ester (compound 46)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):

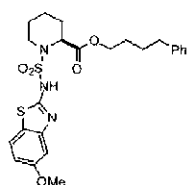


Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

- 15 **Step 2:** Synthesis of 1-(6-Methoxy-benzothiazol-2-ylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 46):

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 46 was prepared from compound 12 by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 2% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 46:

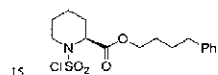
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.55 (1H, br s), 7.35-7.1 (6H, m), 6.78 (1H, m), 6.71 (1H, dd, J=9.5, 3 Hz), 4.68 (1H, br s), 4.08 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.73 (1H, m), 3.39 (1H, td, J=12.8, 2.6 Hz), 2.63 (2H, m), 2.13 (1H, d, J=14 Hz).

HRMS (MALDI): calculated for C₂₄H₃₀N₃O₅S₂ (M+H⁺) 504.1621; found 501.1623.

10 EXAMPLE 33

Synthesis of 1-(Pyrrol-1-ylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenylbutyl ester (compound 47)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):

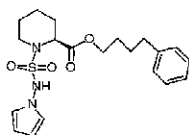


Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

Step 2: Synthesis of 1-(Pyrrol-1-ylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenylbutyl ester (compound 47):

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 47 was prepared from compound 12 by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 90% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 47:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.60 (1H, s), 7.35-7.1 (6H, m), 6.85 (2H, t, J=2.5 Hz), 6.12 (2H, t, J=2.5 Hz), 4.59 (1H, m), 4.21 (2H, m), 3.69 (1H, br d), 3.19 (1H, td, J=12.7, 3 Hz), 2.65 (2H, m), 2.22 (1H, br d).

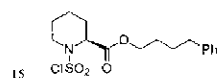
HRMS (MALDI): calculated for C₂₀H₂₇N₃O₄Na (M+Na⁺) 428.1614; found 428.1632.

10

EXAMPLE 34

Synthesis of 1-(3,5-Dimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 48)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):



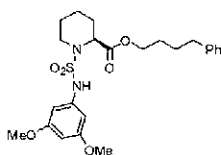
15

Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

Step 2: Synthesis of 1-(3,5-Dimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 48):

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 48 was prepared from compound 12 by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 95% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 48:

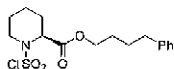
- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.3-7.1 (5H, m), 6.40 (2H, d, $J=2.3$ Hz), 6.21 (1H, t, $J=2.3$ Hz), 5.29 (1H, br s), 4.75 (1H, m), 4.19 (2H, m), 3.77 (6H, s), 3.68 (1H, br d), 3.10 (1H, td, $J=12.8, 3$ Hz), 2.65 (2H, m), 2.24 (1H, br d).

HRMS (MALDI): calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 477.2054; found 477.2070.

EXAMPLE 35

- 10 Synthesis of 1-(6-methoxy-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 49)

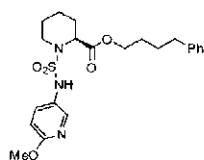
Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):



- 15 Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.
- Step 2:** Synthesis of 1-(6-Methoxy-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 49):

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 49 was prepared from compound 12 by a synthetic method analogous to the method J1 of compound 25 synthesis. A 96% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 49:

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.07 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 7.3-7.15 (5H, m), 7.02 (1H, br s), 6.71 (1H, d, J=9.3 Hz), 4.72 (1H, m), 4.21 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.63 (1H, br d), 3.07 (1H, td, J=12.6, 3.6 Hz), 2.66 (2H, m), 2.25 (1H, br d).

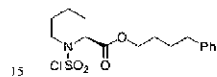
HRMS (MALDI): calculated for C₂₂H₂₉N₃O₅Na (M+Na⁺) 470.1720; found 470.1742.

10

EXAMPLE 36

Synthesis of 1-(Piperidin-1-ylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 50)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):



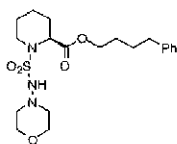
15

Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

Step 2: Synthesis of 1-(Piperidin-1-ylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 50):

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 50 was prepared from compound 12 by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 15% yield was obtained.

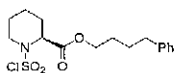
Spectral analysis of the product was consistent with compound 50:

- ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.35-7.1 (5H, m), 4.54 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.19 (2H, m), 3.64 (5H, m), 3.32 (1H, td, J=12.9, 3 Hz), 3.17 (4H, m), 2.65 (2H, m), 2.17 (1H, br d).

EXAMPLE 37

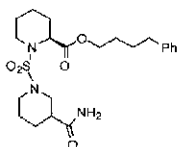
Synthesis of 1-(3-Carbamoyl-piperidine-1-sulfonyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 51)

- Step 1:** Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):



Compound 12 was prepared analogous to Example 1—Step 5.

- Step 2:** Synthesis of 1-(3-Carbamoyl-piperidine-1-sulfonyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 51):



WO 01/40185

PCT/US00/32679

Compound 51 was prepared from compound 12 by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 75% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 51:

¹H NMR (CDCl₃): (two diastereomers) δ 7.35-7.1 (5H, m), 6.06 and 5.94 (1H, br s),

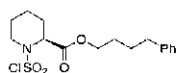
5.60 (1H, br s), 4.53 (1H, m), 4.18 (2H, m), 3.7-3.2 (4H, m), 3.1-2.8 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.45 (1H, m), 2.16 (1H, d, J=13.2 Hz).

HRMS (MALDI): calculated for C₂₂H₃₃N₃O₅Na (M+Na⁺) 474.2033; found 474.2046.

EXAMPLE 38

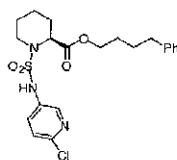
10 Synthesis of (S)-1-(6-Chloro-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 52)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):



15 Compound 12 was prepared analogous to Example 1—Step 5.

Step 2: Synthesis of (S)-1-(6-Chloro-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 52):



WO 01/40185

PCT/US00/32679

Compound 52 was prepared from compound 12 by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 96% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 52:

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.22 (1H, d, $J=3$ Hz), 7.7-7.65 (2H, m), 7.3-7.15 (6H, m), 4.77

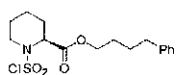
(1H, br s), 4.23 (2H, m), 3.63 (1H, br s), 3.10 (1H, td, $J=12.6, 3$ Hz), 2.66 (2H, m), 2.29 (1H, br d).

HRMS (MALDI): calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{ClO}_4\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 474.1225; found 474.1208.

EXAMPLE 39

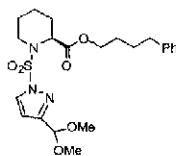
10 Synthesis of 1-(3-Dimethoxymethyl-pyrazole-1-sulfonyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 53)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):



15 Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

Step 2: Synthesis of 1-(3-Dimethoxymethyl-pyrazole-1-sulfonyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 53):



WO 01/40185

PCT/US00/32679

Compound 53 was prepared from compound 12 by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 94% yield was obtained (with 10% regioisomer).

Spectral analysis of the product was consistent with compound 53:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.81 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.3-7.0 (5H, m), 6.37 (1H, d, J=2.7 Hz), 5.35 (1H, br s), 4.73 (1H, d, J=5.4 Hz), 4.03 (2H, m), 3.84 (1H, br s), 3.32 (6H, s), 2.57 (1H, br t), 2.04 (1H, br d).

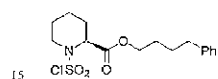
HRMS (MALDI): calculated for C₂₂H₃₁N₃O₆Na (M+Na⁺) 488.1826; found 488.1826.

10

EXAMPLE 40

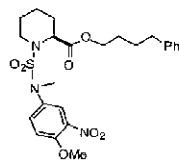
Synthesis of (S)-1-[(4-Methoxy-3-nitro-phenyl)-methyl-sulfamoyl]-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 54)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):



Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

Step 2: Synthesis of (S)-1-[(4-Methoxy-3-nitro-phenyl)-methyl-sulfamoyl]-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 54):



WO 01/40185

PCT/US00/32679

Compound 54 was prepared from compound 12 by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 68% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 54:

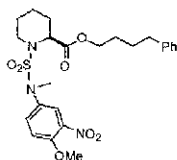
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.65 (1H, dd, J=9, 2.7 Hz), 7.30-7.15 (6H, m), 7.07 (1H, d, J=9 Hz), 4.50 (1H, d, J=5 Hz), 4.20 (2H, m), 3.98 (3H, s), 3.59 (1H, br d), 3.35 (1H, td, J=13.2, 2.7 Hz), 3.22 (3H, s), 2.66 (2H, m), 2.15 (1H, br d).

HRMS (MALDI): calculated for C₂₄H₃₁N₃O₇SNa (M-Na⁺) 528.1775; found 528.1794.

EXAMPLE 41

10 Synthesis of (S)-1-[(3-Amino-4-methoxy-phenyl)-methyl-sulfamoyl]-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 55)

Step 1: Synthesis of (S)-1-[(4-methoxy-3-nitro-phenyl)-methyl-sulfamoyl]-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 54):

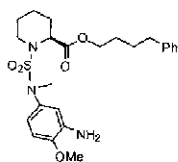


15 Compound 54 was prepared analogous to Example 40--Step 2.

Step 2: Synthesis of (S)-1-[(3-Amino-4-methoxy-phenyl)-methyl-sulfamoyl]-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 55):

WO 01/40185

PCT/US00/32679



A mixture of compound 54 (55 mg) and 10% Pd on carbon (12 mg) in ethanol (2 mL) was kept under hydrogen atmosphere (1 atm) for 2 hours. The catalyst was filtered off and the filtrate was concentrated. The residue was purified by column chromatography (30% EtOAc) in hexanes) to give a clear syrup (40 mg, 77% yield).

Spectral analysis of the product was consistent with compound 55:

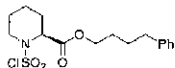
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.5-7.25 (5H, m), 6.97-6.8 (3H, m), 4.66 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.34 (2H, m), 4.00 (3H, s), 3.76 (1H, m), 3.48 (1H, td, J=13, 3 Hz), 3.30 (3H, s), 2.81 (2H, m), 2.25 (2H, br d).

HRMS (MALDI): calculated for C₂₄H₃₃N₃O₅Na (M+Na⁺) 498.2033; found 498.2010.

EXAMPLE 42

Synthesis of (S)-1-(3H-Benzimidazol-5-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 56)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):

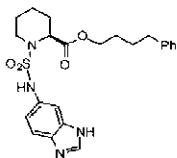


Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Step 2: Synthesis of (S)-1-(3H-Benzotriazol-5-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 56):



Compound 56 was prepared from compound 12 by a synthetic method

5 analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 14% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 56:

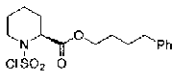
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.09 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.35-7 (5H, m), 6.75 (1H, dd, J=9.3, 2.1 Hz), 4.78 (1H, d, J=4.7 Hz), 4-3.6 (5H, m), 3.33 (1H, td, J=13.2, 3.3 Hz), 2.60 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.17 (1H, br d).

10 HRMS (MALDI): calculated for C₂₃H₂₉N₄O₄S (M+H⁺) 457.1904; found 457.1920.

EXAMPLE 43

Synthesis of (S)-1-(6-Morpholin-4-yl-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 94)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):

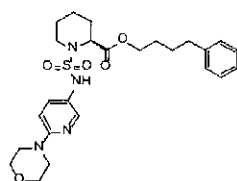


Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

Step 2: Synthesis of (S)-1-(6-Morpholin-4-yl-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 94):

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 94 was prepared from the sulfamoyl chloride (compound 12) and 6-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylamine by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. During the work-up of the reaction, concentrated cupric sulfate solution instead of HCl solution was used to wash off 3,5-lutidine. A 99% yield was obtained for the title compound.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 94:

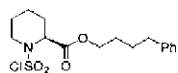
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.12 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.54 (1H, dd, J=9, 3 Hz), 7.32-7.24 (2H, m), 7.23-7.14 (3H, m), 6.59 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=9.3 Hz), 4.70 (1H, m), 4.21 (2H, m), 3.81 (4H, t, J=5.1 Hz), 3.61 (1H, br d), 3.46 (1H, t, J=5.1 Hz), 3.09 (1H, td, J=12.6, 3.3 Hz), 2.65 (2H, m), 2.23 (1H, m).

HRMS (MALDI) calculated for C₂₅H₃₅N₄O₅S (M+H⁺) 503.2323; found 503.2313.

EXAMPLE 44

Synthesis of (S)-1-(3,4,5-Trifluoro-phenyl)sulfamoyl-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 95)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfamoyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):

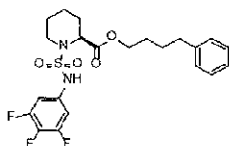


Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Step 2: Synthesis of (S)-1-(3,4,5-Trifluoro-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 95):



Compound 95 was prepared from the sulfamoyl chloride (compound 12) and

3,4,5-trifluoro-phenylamine by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 46% yield was obtained for the title compound.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 95:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.61 (1H, s), 7.33-7.13 (5H, m), 6.96-6.83 (2H, m), 4.76 (1H, br d), 4.23 (2H, m), 3.64 (1H, br d), 3.00 (1H, td, $J=12.6, 3.3$ Hz), 2.66 (2H, m), 2.29

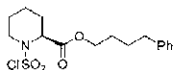
(1H, m).

HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ ($M+\text{Na}^+$) 493.1379; found 493.1393.

EXAMPLE 45

Synthesis of (S)-1-(6-Trifluoromethyl-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 96)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):

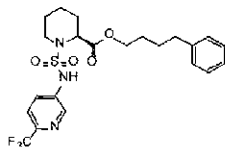


Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Step 2: Synthesis of (S)-1-(6-Trifluoromethyl-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 96):



Compound 96 was prepared from the sulfamoyl chloride (compound 12) and 6-trifluoromethyl-pyridin-3-ylamine by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. During the work-up of the reaction, concentrated cupric sulfate solution instead of HCl solution was used to wash off 3,5-lutidine. An 11% yield was obtained for the title compound.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 96:

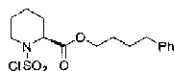
^1H NMR (CDCl_3): δ 8.47 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.04 (1H, br s), 7.82 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.33-7.14 (5H, m), 4.80 (1H, br d), 4.25 (2H, m), 3.67 (1H, br d), 3.00 (1H, td, $J=12.3, 3.3$ Hz), 2.67 (2H, m), 2.32 (1H, m).

HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 486.1669; found 486.1667.

EXAMPLE 46

Synthesis of (S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 97)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):

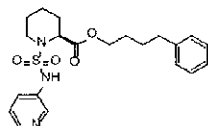


Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Step 2: Synthesis of (S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 97):



Compound 97 was prepared from the sulfamoyl chloride (compound 12) and 3-amino-pyridine by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. During the work-up of the reaction, concentrated cupric sulfate solution instead of HCl solution was used to wash off 3,5-lutidine. A 69% yield was obtained for the title compound.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 97:

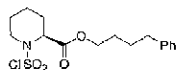
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.45 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.35 (1H, dd, J=4.8, 1.5 Hz), 7.75-7.66 (2H, m), 7.33-7.14 (6H, m), 4.77 (1H, br d), 4.23 (2H, m), 3.64 (1H, br d), 3.05 (1H, td, J=12.9, 3.3 Hz), 2.66 (2H, m), 2.27 (1H, m).

HRMS (MALDI) calculated for C₂₁H₂₇N₃O₄Na (M+Na⁺) 440.1614; found 440.1597.

EXAMPLE 47

Synthesis of (S)-1-(4-Carboxy-3-methoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 98)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):

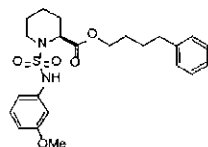


Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Step 2: Synthesis of (S)-1-(4-Carboxy-3-methoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 98):



Compound 98 was prepared from the sulfamoyl chloride (compound 12) and 4-amino-2-methoxy-benzoic acid by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. The carboxylate was lost as carbon dioxide during the reaction. Therefore, a 74% yield was obtained for the title compound.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 98:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.34-7.11 (7H, m), 6.83-6.72 (2H, m), 6.64 (1H, br ddd), 4.74 (1H, br d), 4.20 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.66 (1H, br d), 3.10 (1H, td, $J=12.9, 3.3$ Hz), 2.65 (2H, m), 2.22 (1H, m).

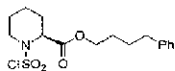
LCMS 445 (M-H).

HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 447.1954; found 447.1938.

EXAMPLE 48

Synthesis of (S)-1-(Hydroxy-phenyl-sulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 99)

Step 1: Synthesis of 1-chlorosulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 12):

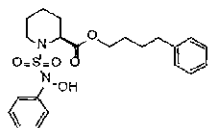


Compound 12 was prepared analogous to Example 1--Step 5.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Step 2: Synthesis of (S)-1-(Hydroxy-phenyl-sulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid
4-phenyl-butyl ester (compound 99):



Compound 99 was prepared from the sulfamoyl chloride (compound (2) and

- 5 N-phenyl-hydroxylamine by a synthetic method analogous to the method II of
compound 25 synthesis. A 55% yield was obtained for the title compound.

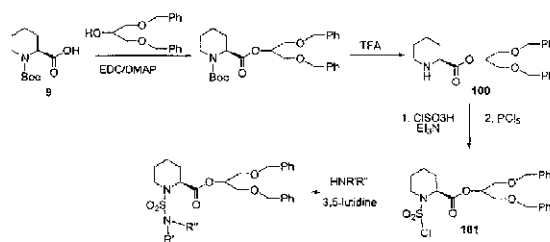
Spectral analysis of the product was consistent with compound 99:

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.13 (1H, s), 7.43 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.33-7.04 (7H, m), 4.72
(1H, br d), 4.18 (2H, m), 3.96 (1H, br d), 3.35 (1H, td, J=12.6, 3.3 Hz), 2.58 (2H, m),
10 2.17 (1H, m).

LCMS 431 (M-H), 433 (M+H⁺).

The bis-benzyl ether compounds of the present invention may be prepared in
the manner depicted in Scheme 5 below:

Scheme 5

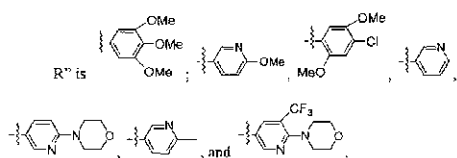


15

wherein, R' is H;

WO 01/40185

PCT/US00/32679

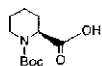


The following examples were prepared according to Scheme 5 depicted above:

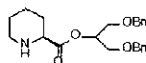
EXAMPLE 49

5 Synthesis of compound 100

Step 1: Synthesis of piperidine-1,2S-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester (compound 9):



Compound 9 was prepared analogous to Example 1--Step 2.

10 **Step 2:** Synthesis of compound 100:

Compound 100 was prepared from the carboxylic acid (compound 9) and 1,3-bis-benzyloxy-propan-2-ol by a method analogous to the synthesis of compound 20.

15 A 40% yield was obtained for the title compound (2 steps).

Spectral analysis of the product was consistent with compound 100:

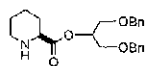
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.39-7.23 (10H, m), 5.26 (1H, p, J=5.4 Hz), 4.59-4.46 (4H, m), 3.66 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.39 (1H, dd, J=9, 2.7 Hz), 3.06 (1H, dt, J=12.6, 2.7 Hz), 2.65 (1H, m), 1.96 (1H, m).

20

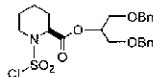
WO 01/40185

PCT/US00/32679

EXAMPLE 50

Synthesis of compound 101**Step 1:** Synthesis of compound 100:

5 Compound 100 was prepared analogous to Example 49--Step 2.

Step 2: Synthesis of compound 101:

 Compound 101 was prepared from the amine (compound 100) by a method
analogous to the synthesis of compound 21. A 60% yield was obtained for the title
10 compound.

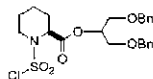
Spectral analysis of the product was consistent with compound 101:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.40-7.23 (10H, m), 5.36 (1H, p, J=5.4 Hz), 4.85 (1H, br d),
4.59-4.45 (4H, m), 3.92 (1H, br d), 3.71-3.63 (4H, m), 3.56 (1H, td, J=13.2, 3.6 Hz),
2.19 (1H, br d), 1.91 (1H, m).

15

EXAMPLE 51

Synthesis of (S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfonyl)-piperidine-2-carboxylic acid
2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester (compound 102)

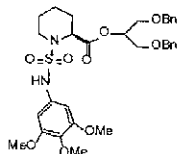
Step 1: Synthesis of compound 101:

20 Compound 101 was prepared analogous to Example 50--Step 2.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Step 2: Synthesis of (S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester (compound 102):



Compound 102 was prepared from the sulfamoyl chloride (compound 101)

5 and 3,4,5-trimethoxy-phenylamine by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. An 81% yield was obtained for the title compound

Spectral analysis of the product was consistent with compound 102:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.36-7.23 (10H, m), 7.20 (1H, br s), 6.48 (2H, s), 5.39 (1H, m,

J=5.1 Hz), 4.79 (1H, br d), 4.58-4.45 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.80 (6H, s), 3.72-3.55

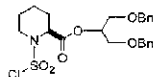
10 (5H, m), 3.05 (1H, td, J=12.3, 4.2 Hz), 2.26 (1H, m).

MS (ESP) 651 (M+Na⁺), 627 (M-H).

EXAMPLE 52

Synthesis of (S)-1-(6-Methoxy-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester (Compound 103)

15 **Step 1:** Synthesis of compound 101:

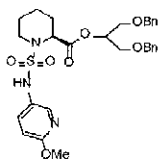


Compound 101 was prepared analogous to Example 50--Step 2.

Step 2: Synthesis of (S)-1-(6-Methoxy-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester (compound 103):

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 103 was prepared from the sulfamoyl chloride (compound 101) and 6-methoxy-pyridin-3-ylamine by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. During the work-up of the reaction, concentrated cupric sulfate solution instead of HCl solution was used to wash off 3,5-toluidine. An 85% yield was obtained for the title compound.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 103:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.01 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=9, 2.7$ Hz), 7.36-7.21 (10H, m), 7.13 (1H, s), 6.64 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 5.38 (1H, p, $J=5.4$ Hz), 4.75 (1H, br d), 4.57-4.43 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.75-3.63 (4H, m), 3.52 (1H, br d), 3.00 (1H, td, $J=12.3, 4.2$ Hz), 2.25 (1H, m).

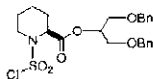
HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 570.2268; found 570.2289.

EXAMPLE 53

Synthesis of (S)-1-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-

15 carboxylic acid 2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester (compound 104)

Step 1: Synthesis of compound 101:



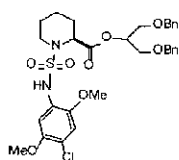
Compound 101 was prepared analogous to Example 50--Step 2.

Step 2: Synthesis of (S)-1-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-

20 carboxylic acid 2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester (compound 104):

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 104 was prepared from the sulfamoyl chloride (compound 101) and 4-chloro-2,5-dimethoxy-phenylamine by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 99% yield was obtained for the title compound.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 104:

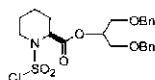
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.40 (1H, s), 7.36-7.22 (10H, m), 7.18 (1H, s), 6.86 (1H, s), 5.32 (1H, p, $J=5.4$ Hz), 4.71 (1H, br d), 4.58-4.44 (4H, m), 3.84 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.68-3.58 (5H, m), 3.19 (1H, td, $J=12.9, 3.0$ Hz), 2.22 (1H, m).

HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 655.1851; found 655.1850.

EXAMPLE 54

Synthesis of (S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester (compound 105)

Step 1: Synthesis of compound 101:

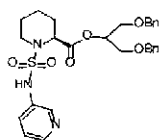


Compound 101 was prepared analogous to Example 50--Step 2.

Step 2: Synthesis of (S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester (compound 105):

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 105 was prepared from the sulfamoyl chloride (compound 101) and 3-aminopyridine by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. During the work-up of the reaction, concentrated cupric sulfate solution instead of HCl solution was used to wash off 3,5-lutidine. A 75% yield was obtained for the title compound.

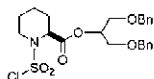
Spectral analysis of the product was consistent with compound 105:

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.39 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.56 (1H, s), 7.39-7.12 (1H, m), 5.40 (1H, p, J=5.4 Hz), 4.79 (1H, br d), 4.59-4.44 (4H, m), 3.76-3.62 (4H, m), 3.54 (1H, br d), 2.96 (1H, td, J=12.3, 4.5 Hz), 2.28 (1H, d).
 HRMS (MALDI) calculated for C₂₈H₃₄N₄O₆S (M+H⁺) 540.2163; found 540.2186.

EXAMPLE 55

Synthesis of (S)-1-(6-Morpholin-4-yl-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester (compound 106)

Step 1: Synthesis of compound 101:

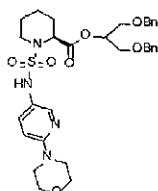


Compound 101 was prepared analogous to Example 50--Step 2.

Step 2: Synthesis of (S)-1-(6-Morpholin-4-yl-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester (compound 106):

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 106 was prepared from the sulfamoyl chloride (compound 101) and 6-morpholin-4-yl-pyridin-3-ylamine by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. During the work-up of the reaction,

5 concentrated cupric sulfate solution instead of HCl solution was used to wash off 3,5-lutidine. A 26% yield was obtained for the title compound.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 106:

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.08 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J=9, 3 Hz), 7.37-7.22 (10 H, m), 7.00 (1H, s), 6.54 (1H, d, J=9 Hz), 5.38 (1H, p, J=5.1 Hz), 4.75 (1H, br d), 4.57-4.44 (4H, m), 3.81 (4H, t, J=4.8 Hz), 3.75-3.63 (4H, m), 3.54 (1H, br d), 3.46 (4H, t, J=4.8 Hz), 3.02 (1H, td, J=12.3, 4.2 Hz), 2.25 (1H, br d).

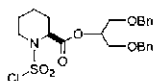
HRMS (MALDI) calculated for C₃₁H₄₀N₄O₇Na (M+Na⁺) 647.2510; found 647.2495.

EXAMPLE 56

Synthesis of (S)-1-(6-Methyl-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-

15 benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester (compound 107)

Step 1: Synthesis of compound 101:

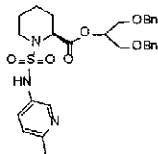


Compound 101 was prepared analogous to Example 50--Step 2.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Step 2: Synthesis of (S)-1-(6-Methyl-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester (compound 107):



Compound 107 was prepared from the sulfamoyl chloride (compound 101)

and 6-methyl-pyridin-3-ylamine by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. During the work-up of the reaction, concentrated cupric sulfate solution instead of HCl solution was used to wash off 3,5-tutidine. A 78% yield was obtained for the title compound.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 107:

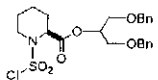
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.52 (1H, dd, $J=8.4, 2.7$ Hz), 7.48 (1H, br s), 7.36-7.21 (10H, m), 7.04 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 5.39 (1H, p, $J=5.4$ Hz), 4.76 (1H, br d), 4.57-4.43 (4H, m), 3.75-3.62 (4H, m), 3.53 (1H, br d), 2.99 (1H, dd, $J=12, 3.6$ Hz), 2.50 (3H, s), 2.25 (1H, br d).

HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 554.2319, found 554.2298.

EXAMPLE 57

Synthesis of (S)-1-(Morpholin-4-yl-trifluoromethyl-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester (compound 108)

Step 1: Synthesis of compound 101:

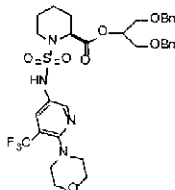


WO 01/40185

PCT/US00/32679

Compound 101 was prepared analogous to Example 50--Step 2.

Step 2: Synthesis of (S)-1-(Morpholin-4-yl-5-trifluoromethyl-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester (compound 108):



5

Compound 108 was prepared from the sulfamoyl chloride (compound 101) and 6-morpholin-4-yl-5-trifluoromethyl-pyridin-3-ylamine by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. During the work-up of the reaction, concentrated cupric sulfate solution instead of HCl solution was used to wash off 3,5-lutidine. A 70% yield was obtained for the title compound.

10

Spectral analysis of the product was consistent with compound 108:

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.24 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.74 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.50 (1H, br s), 7.35-7.19 (10H, m), 5.41 (1H, p, J=6 Hz), 4.78 (1H, br d), 4.58-4.43 (4H, m), 3.82 (4H, t, J=4.5 Hz), 3.77-3.65 (4H, m), 3.52 (1H, br d), 3.20 (4H, t, J=4.8 Hz), 2.95 (1H, td, J=12.6, 4.5 Hz), 2.28 (1H, br d).

15

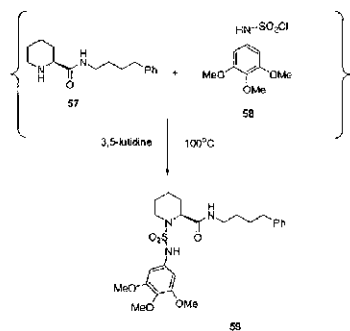
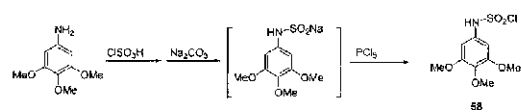
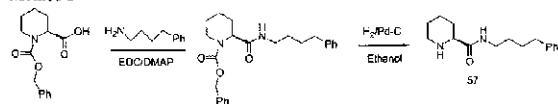
HRMS (MALDI) calculated for C₃₃H₃₉F₃N₄O₇SNa (M+Na⁺) 715.2384; found 715.2375.

Compound 59 was prepared in the manner depicted in Scheme 6 below (using two methods):

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Scheme 6

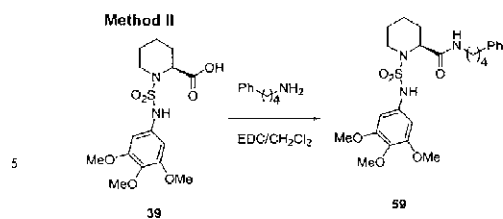
Method 1

5

10

WO 01/40185

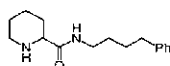
PCT/US00/32679



EXAMPLE 58

Synthesis of (S)-1-(3,4,5-trimethoxyphenylsulfonyl)piperidine-2-carboxylic acid
(4-phenylbutyl)-amide (compound 59)

- 10 **Step 1:** Synthesis of (S)-piperidine-2-carboxylic acid (4-phenylbutyl)-amide
(compound 57):



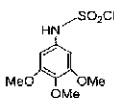
The title compound was prepared from (S)-1-(carbobenzylloxy) 2
piperidincarboxylic acid in manner analogous to that used in preparation of compound

- 15 11 (Method II) where 1-phenylbutan-4-amine was used instead of 1-phenylbutan-
4-ol. Compound 57 was obtained in 83% yield.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 57:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.35-7.1 (5H, m), 6.75 (1H, br s), 3.71 (1H, q, J=6.9 Hz), 3.26
(2H, q, J=6.9 Hz), 3.17 (1H, dd), 3.013 (1H, dt, J=12, 3.6 Hz), 2.68 (1H, m), 2.63
20 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.98 (1H, m).

Step 2: Synthesis of N-(3,4,5-trimethoxyphenyl) sulfonyl chloride (compound 58):



WO 01/40185

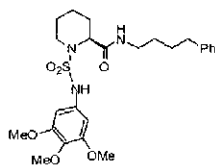
PCT/US00/32679

At -5°C, chlorosulfonic acid (0.22 mL, 3.33 mmol) was slowly added to a chloroform solution (10 mL) of 3,4,5-trimethoxyaniline (1.83 g, 10 mmol). After 1 hour at 25°C, the suspension was filtered, and the solid was washed with CH₂Cl₂. The residue was dissolved in Na₂CO₃ solution (0.5M, 20 mL), which was washed with ethyl ether (2x20 mL). The aqueous solution was concentrated to give a solid, which was extracted with boiling ethanol (20 mL). After evaporation of ethanol, the solid (200 mg) was treated with PCl₅ (200 mg) in refluxing benzene (15 mL). The precipitate was filtered off and the filtrate was concentrated. The residue was purified by column chromatography (50% EtOAc in hexanes), affording 56 mg (5% yield) of the sulfamoyl chloride as a off-white solid.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 58:

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.65 (1H, br s), 6.32 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.76 (6H, s).

Step 3: Synthesis of (S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid (4-phenyl-butyl)-amide (compound 59):



15

Method 1: To a 3,5-lutidine solution (2 mL) of the sulfamoyl chloride (compound 58, 56 mg, 0.17 mmol) was added compound 57 (100 mg, 0.32 mmol).

After 20 hours at 100°C, the mixture was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with 5% HCl solution (ice-cold, 1x50 mL) and brine (1x50 mL). The solution was

20 dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was purified by column

WO 01/40185

PCT/US00/32679

chromatography (30% EtOAc in hexanes) to provide 22 mg (25%) of compound 59 as a pale-yellow oil.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 59:

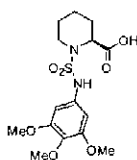
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.41 (1H, s), 7.3-7.1 (5H, m), 6.48 (2H, s), 6.10 (1H, t, J=5.7 Hz), 4.49 (1H, d, J=4.5 Hz), 3.84 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.77 (1H, br d), 3.20 (2H, m), 2.97 (1H, td), 2.61 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.23 (1H, d, J=13.8 Hz).

HRMS (MALDI): calculated for C₂₅H₃₅N₃O₆Na (M+Na⁺) 528.2139; found 528.2134.

EXAMPLE 59

10 Synthesis of (S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid (4-phenyl-butyl)-amide (compound 59)

Step 1: Synthesis of 1-(3,4,5-trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid (compound 39):

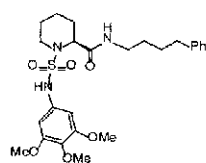


15 Compound 39 was prepared analogous to Example 22.

Step 2: Synthesis of (S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid (4-phenyl-butyl)-amide (compound 59):

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Method II: compound 59 was prepared from the carboxylic acid (compound 39) 4-phenyl-butylamine by a synthetic method analogous to the synthesis of compound 91. A 57% yield was obtained for the title compound.

5

10

15

20

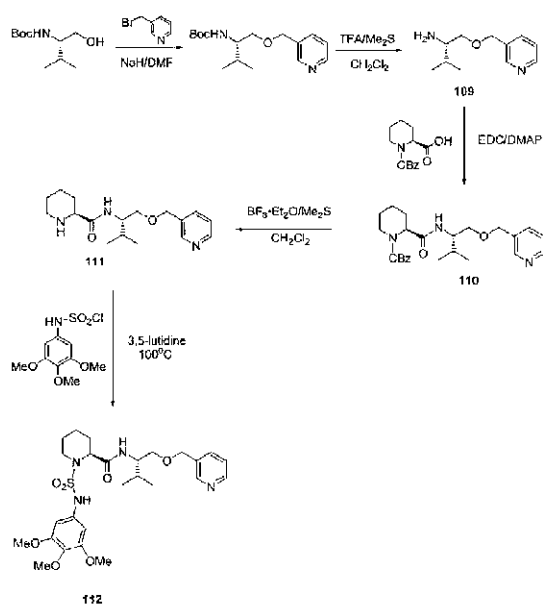
WO 01/40185

PCT/US00/32679

Compounds 109-112 were prepared in the manner depicted in Scheme 7

below:

Scheme 7



5

The following examples were prepared according to Scheme 7 depicted above:

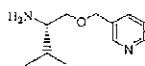
EXAMPLE 60

Synthesis of compound 109

108

WO 01/40185

PCT/US00/32679



At 0°C, sodium hydride (331 mg, 13.8 mmol) was added to N-Boc-L-valinol solution (1 g, 4.92 mmol) in DMF (25 mL). After the hydrogen evolving subsided, 3-(bromomethyl)pyridine (1.87, 7.38 mmol) was introduced. At 25°C, the suspension was stirred for 48 hours and poured into ice-cold water (50 mL). The aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ (3x50 mL). Combined organic layers were washed with brine (2x50 mL), dried over MgSO₄ and concentrated. The residue (1.8 g) was dissolved in 2 mL of CH₂Cl₂. Trifluoroacetic acid (2 mL) was added slowly at 0°C. After 10 hours at 25°C, LCMS indicated no reaction occurred. Methyl sulfide (1 mL) was then introduced and the mixture was stirred for 72 hours. All the solvent was removed *in vacuo* and the residue was redissolved in 0.5% HCl solution (10 mL). The aqueous solution was washed with ether (20 mL) and EtOAc (20 mL). The pH of the solution was then adjusted to >12 by addition of ice-cold 5% NaOH solution (5 mL). The basic solution was extracted with CH₂Cl₂ (3x35 mL). Combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated, affording 1.03 g (>90% yield by ¹H NMR) of the title compound as a pale yellow oil.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 109:

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.62-8.48 (2H, m), 7.68 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.28 (1H, dd), 4.62-4.50 (2H, m), 3.56 (1H, dd, J=9.6, 4.2 Hz), 3.36 (1H, t, J=9 Hz), 2.81 (1H, m), 1.96 (2H, br s), 1.70 (1H, o J=6.6 Hz), 0.93 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.93 (3H, d, J=6.7 Hz). LCMS 195 (M+H⁺).

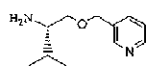
EXAMPLE 61

Synthesis of compound 110

Step 1: Synthesis of compound 109:

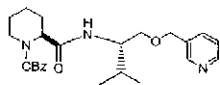
WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 109 was prepared as in Example 60.

Step 2: Synthesis of compound 110:



To a mixture of the (S)-(-)-1-Z-2-piperidine carboxylic acid (1 g, 3.80 mmol) and the amine (compound 109, 0.8 g, 4.12 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) were added EDC (1.5 g, 8 mmol) and DMAP (0.15 g, 1.2 mmol) at 0°C . The solution was stirred at 25°C for 48 hours, and was diluted with EtOAc (80 mL), washed with H_2O (1 x 100 mL), dried and then concentrated to give 1.4 g (84% yield) of the title compound as a yellow oil.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 110:

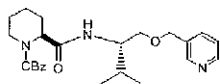
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (mixture of amide rotamers): δ 1.86 (1H, o, $J=6.8$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.85 (3H, d, $J=7.0$ Hz).

LCMS 440 ($\text{M}+\text{H}^+$), 462 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

EXAMPLE 62

Synthesis of compound 111

Step 1: Synthesis of compound 110:

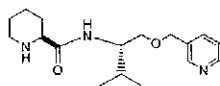


Compound 110 was prepared analogous to Example 61--Step 2.

Step 2: Synthesis of compound 111:

WO 01/40185

PCT/US00/32679



The crude oil of compound 110 (1.4 g, 3.2 mmol) was dissolved in 2 mL of CH_2Cl_2 . Methyl sulfide (2 mL) and BF_3 etherate (0.5 mL) were added. The mixture was stirred at 25°C for 20 hours and diluted with CH_2Cl_2 (50 mL). The solution was washed with ice-cold 10% NaOH solution (2x50 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*, affording 0.62 g of the title compound (64% yield) as a light yellow oil.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 111:

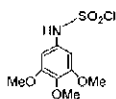
^1H NMR (CDCl_3) (mixture of amide rotamers): δ two sets of signals 0.96 (3H, d, $J=7$ Hz) and 0.96 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 0.91 (3H, d, $J=7$ Hz) and 0.91 (3H, d, $J=7$ Hz). LCMS 306 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EXAMPLE 63

Synthesis of (S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfonyl)-piperidine-2-carboxylic acid

[(S)-2-methyl-1-(pyridin-3-ylmethoxymethyl)-propyl]-amide (compound 112)

Step 1: Synthesis of N-(3,4,5-trimethoxyphenyl) sulfonyl chloride (compound 58):

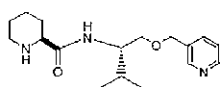


Compound 58 was prepared analogous to Example 58--Step 2.

Step 2: Synthesis of compound 111:

WO 01/40185

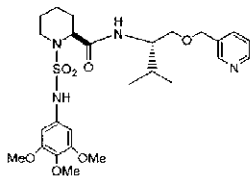
PCT/US00/32679



Compound 111 was prepared analogous to Example 62--Step 2.

Step 3: Synthesis of (S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid [(S)-2-methyl-1-(pyridin-3-ylmethoxymethyl)-propyl]-amide

5 (compound 112):



Compound 112 was prepared from the sulfamoyl chloride (compound 58) and the amine (compound 111) by a synthetic method analogous to the synthesis of compound 59. A 67% yield was obtained for the title compound.

10 Spectral analysis of the product was consistent with compound 112:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.77-8.31 (3H, m), 7.64 (1H, m), 7.36-7.27 (1H, m), 6.65 (1H, d, J=9 Hz), 6.52 (2H, s), 4.53 (2H, AB), 4.46 (1H, br s), 3.97-3.83 (2H, m), 3.82 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.51-3.44 (2H, m), 3.04 (1H, br t), 2.22 (1H, br d), 0.94 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.3 Hz).

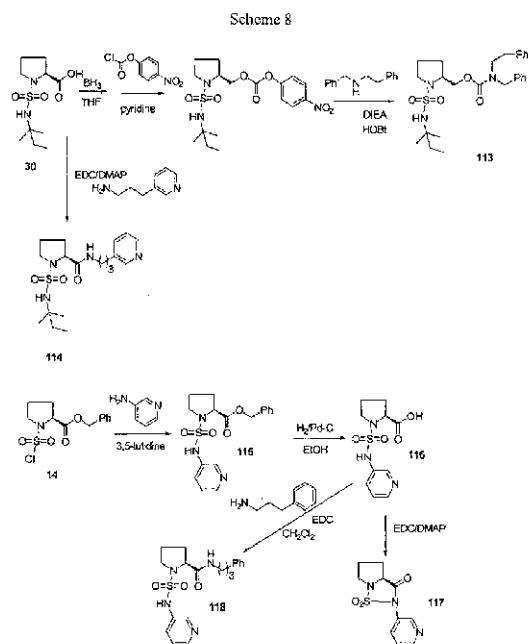
15 LC/MS 551 ($\text{M}+\text{H}^+$), 549 ($\text{M}-\text{H}$).

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Compounds 113-118 were prepared in the manner depicted in Scheme 8

below:



5

The following examples were prepared according to Scheme 8 depicted above:

EXAMPLE 64

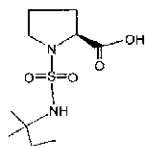
Synthesis of Benzyl-phenethyl-carbamic acid (S)-1-(dimethyl-propylsulfamoyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl ester (compound 113)

113

WO 01/40185

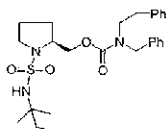
PCT/US00/32679

Step 1: Synthesis of 1-(1,1-Dimethyl-propylsulfamoyl)-pyrrolidine-2S-carboxylic acid (compound 30):



Compound 30 was prepared analogous to Example 11--Step 1.

5 **Step 2:** Synthesis of Benzyl-phenethyl-carbamic acid (S)-1-(dimethyl-propylsulfamoyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl ester (compound 113):



At 0°C, a borane solution in THF (1M, 0.34 mL, 0.34 mmol) was added to a THF solution (1 mL) of the carboxylic acid (compound 30, 90 mg, 0.34 mmol). The mixture was stirred at 25°C for 16 hours. Methanol (0.5 mL) and Na₂CO₃ solution (saturated, 1 mL) were added to quench the reaction. The resulted suspension was stirred for 48 hours. Most of solvent was then removed *in vacuo*. The aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ (3x20 mL). Combined organic layers were washed with brine (25 mL), dried and concentrated. The clear oil was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL). At 0°C, pyridine (0.2 mL) and 4-nitrophenyl chloroformate (80 mg, 0.40 mmol) were introduced. The mixture was stirred at 25°C for 15 hours, diluted with CH₂Cl₂ (20 mL), washed with ice-cold 3% HCl solution (20 mL), dried and concentrated. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL). Benzyl-phenylethyl-

WO 01/40185

PCT/US00/32679

amine (90 mg, 0.43 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (62 mg, 0.4 mmol) and DIEA (0.1 mL) were added at 0°C. After stirring at 25°C for 20 hours, the mixture was diluted with EtOAc (25 mL), washed with ice-cold 2% NaOH solution (2x20 mL), 1% HCl solution (20 mL) and brine (1x20 mL), dried and concentrated. The residue was purified by column chromatography (20% EtOAc in hexanes) to give 45 mg (27% yield for three steps) of the title compound as a clear oil.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 113:

¹H NMR (CDCl₃) (mixture of amide rotamers): δ 7.36-7.04 (10H, m), 1.30 (3H, s), 1.28 (3H, s).

LCMS 510 (M+Na⁺), 489 (M-H).

EXAMPLE 65

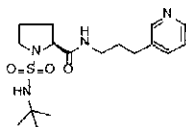
Synthesis of (S)-1-(1,1-Dimethyl-propylsulfamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (3-pyridin-3-yl-propyl)-amide (compound 114)

Step 1: Synthesis of 1-(1,1-Dimethyl-propylsulfamoyl)-pyrrolidine-2S-carboxylic

acid (compound 30):

Compound 30 was prepared analogous to Example 11-Step 1.

Step 2: Synthesis of (S)-1-(1,1-Dimethyl-propylsulfamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (3-pyridin-3-yl-propyl)-amide (compound 114):



Compound 114 was prepared from the carboxylic acid (compound 30) and 3-pyridin-3-yl-propylamine by a synthetic method analogous to the Step 2 of compound 31 synthesis. A 70% yield was obtained for the title compound.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Spectral analysis of the product was consistent with compound 114:

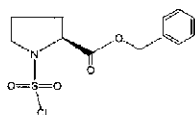
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.48-8.40 (2H, m), 7.52 (1H, dt, J=7.8, 2.1 Hz), 7.21 (1H, dd, J=7.5, 5.1 Hz), 6.87 (1H, br t, J=5.4 Hz), 4.66 (1H, s), 4.22 (1H, dd, J=8.4, 4.5 Hz), 3.47-3.17 (3H, m), 2.66 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.32 (3H, s), 1.31 (3H, s), 0.93 (3H, t, J=7.5 Hz).

HRMS (MALDI) calculated for C₁₈H₃₀N₄O₃Na (M+Na⁺) 405.1931; found 405.1949.

EXAMPLE 66

Synthesis of (S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid benzyl ester (compound 115)

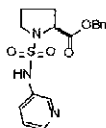
- 10 **Step 1:** Synthesis of 1-chlorosulfonyl-pyrrolidine-2S-carboxylic acid benzyl ester (compound 14):



Compound 14 was prepared analogous to Example 2--Step 1.

Step 2: Synthesis of (S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid

- 15 benzyl ester (compound 115):



Compound 115 was prepared from the sulfamoyl chloride (compound 14) and 3-amino-pyridine by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. During the work-up of the reaction, concentrated cupric sulfate solution

WO 01/40185

PCT/US00/32679

instead of HCl solution was used to wash off 3,5-lutidine. A 99% yield was obtained for the title compound.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 115:

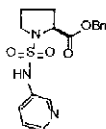
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.44 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.38 (1H, d, J=4.5 Hz), 7.8-7.7 (2H, m),
 7.4-7.3 (5H, m), 7.23 (1H, dd, J=9, 5.7 Hz), 5.17 (2H, AB), 4.53 (1H, dd, 117=9, 4.5
 Hz), 3.55-3.30 (2H, m), 2.34-2.2 (1H, m), 2.1-1.98 (3H, m), 1.97-1.85 (2H, m).
 HRMS (MALDI) calculated for C₁₇H₂₀N₄O₄S (M+H⁺) 362.1175; found 362.1175.

EXAMPLE 67

Synthesis of (S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (compound

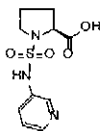
116)

Step 1: Synthesis of (S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid
 benzyl ester (compound 115):



Compound 115 was prepared analogous to Example 66--Step 2.

Step 2: Synthesis of (S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid
 (compound 116):



WO 01/40185

PCT/US00/32679

Compound 116 was prepared from the benzyl ester (compound 115) by a synthetic method analogous to compound 30 synthesis. An 89% yield was obtained for the title compound.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 116:

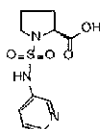
- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.87 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.19 (1H, br d), 8.14 (1H, br d), 7.48 (1H, dd, $J=8.4, 5.1$ Hz), 4.69 (1H, dd, $J=8.4, 3.6$ Hz), 3.68 (2H, m), 2.49-2.26 (2H, m), 2.13-2.02 (2H, m).

HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 272.0705; found 272.0710.

EXAMPLE 68

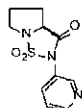
- 10 Synthesis of (S)-1,1-Dioxo-2-pyridin-3-yl-hexahydro-116-thia-2,6a-diaza-pentalen-3-one (Compound 117)

Step 1: Synthesis of (S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (compound 116):



- 15 Compound 116 was prepared analogous to Example 67--Step 2.

Step 2: Synthesis of (S)-1,1-Dioxo-2-pyridin-3-yl-hexahydro-116-thia-2,6a-diaza-pentalen-3-one (Compound 117):



WO 01/40185

PCT/US00/32679

Compound 117 was prepared from compound 116 upon treatment of EDC and DMAP in CH_2Cl_2 . An 86% yield was obtained for the title compound.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 117:

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.70 (2H, m), 7.79 (1H, m), 7.45 (1H, dd, $J=8.4, 4.8$ Hz), 6.53 (1H, br s), 4.66 (1H, dd, $J=8.4, 3.6$ Hz), 4.01-3.90 (1H, m), 3.6-3.49 (1H, m), 2.58-2.34 (2H, m), 2.13-1.91 (2H, m).

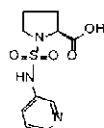
HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 254.0599; found 254.0609.

EXAMPLE 69

Synthesis of (S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (3-phenyl-

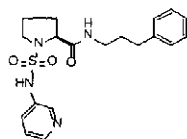
propyl)-amide (compound 118)

Step 1: Synthesis of (S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (compound 116):



Compound 116 was prepared analogous to Example 67--Step 2.

Step 2: Synthesis of (S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (3-phenyl-propyl)-amide (compound 118):



WO 01/40185

PCT/US00/32679

Compound 118 was prepared from the carboxylic acid (compound 116) and 3-phenyl-propylamine by a synthetic method analogous to the step 2 of compound 31 synthesis. A 21% yield was obtained for the title compound.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 118:

5 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.56 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.35 (1H, br d), 7.76 (1H, m), 7.3-7.1 (6H, m), 6.47 (1H, t, $J=6$ Hz), 4.30 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 3.47-3.37 (1H, m), 3.20 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 2.16-2.06 (1H, m), 1.87-1.68 (5H, m).

HRMS (MALDI) calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (M^+H^+) 389.1647; found 389.1638.

10

15

20

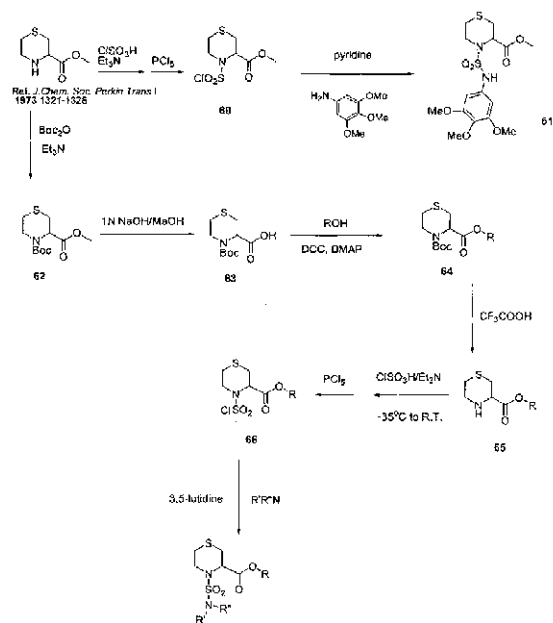
25

WO 01/40185

PCT/US00/32679

The thiomorpholine derivatives of the present invention may be prepared in the manner depicted in Scheme 9 below:

Scheme 9



wherein R is

R'' is hydrogen, 3,4,5-trimethoxyphenyl, Ph and

R' is hydrogen.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

The following compounds were prepared according to Scheme 9 depicted above:

5

EXAMPLE 70

Synthesis of 4-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-thiomorpholine-3-carboxylic acid methyl ester (compound 61)

Step 1: Synthesis of 4-Chlorosulfonyl-thiomorpholine-3-carboxylic acid methyl

10 ester (compound 60):

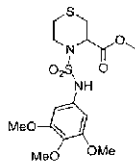


Compound 60 was prepared from methyl thiomorpholine-3-carboxylate with 83% yield by a synthetic method analogous to Example 3--Step 5.

15 Spectral analysis was consistent with compound 60:

^1H NMR (CDCl_3): δ 5.12 (1H, br s), 4.28 (1H, br d, $J=14.1$ Hz), 3.85 (3H, s), 3.83 (1H, m), 3.25-2.95 (3H, m), 2.50 (1H, d, $J=13.5$ Hz).

Step 2: Synthesis of 4-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-thiomorpholine-3-carboxylic acid methyl ester (compound 61):



20

Compound 61 was prepared from compound 60 (83% yield) by a synthetic method analogous to Example 3--Step 6.

Spectral analysis was consistent with compound 61:

WO 01/40185

PCT/US00/32679

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.17 (1H, br s), 6.52 (2H, s), 5.04 (1H, br t), 3.95 (1H, dt, $J=13$, 3 Hz), 3.85 (6H, s), 3.82 (3H, s), 3.37 (1H, td, $J=12.7$, 2.6 Hz), 3.12 (1H, dt, $J=13.6$, 2.8 Hz), 3.00 (1H, dd, $J=13.8$, 3.8 Hz), 2.82 (1H, td, $J=13.5$, 3 Hz), 2.46 (1H, dd, $J=13.2$, 2.9 Hz).

5 MS (LCMS) 407 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EXAMPLE 71

Synthesis of 4-sulfamoyl-thiomorpholine-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
(compound 67) and 4-(3,4,5-trimethoxy-phenylsulfamoyl)-thiomorpholine-3-
carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 68)

10 **Step 1:** Synthesis of Thiomorpholine-3,4-dicarboxylic acid 4-*tert*-butyl ester 3-methyl ester (compound 62):



At 0°C , triethylamine (8 mL) and *tert*-butylcarboxylic anhydride (6.7 g, 30.7 mmol) were added to a 1,4-dioxane solution (35 mL) of methyl thiomorpholine-3-

15 carboxylate (3.8 g, 23.6 mmol) which was prepared by the method reported by Gardon Lowe (*J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 1973 1321-1328). The mixture was allowed to warm to 25°C . After 20 hours, the solution was diluted with EtOAc (100 mL), washed with saturated NaHCO_3 solution (1x60 mL) and brine (1x60 mL), dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue was filtered through a pad of
 20 silica gel (100 mL) using 5% EtOAc in hexanes as the eluent. Evaporation afforded 6 g (97% yield) of compound 62 as a pale-yellow oil.

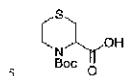
Spectral analysis of the product was consistent with compound 62:

WO 01/40185

PCT/US00/32679

¹H NMR (CDCl₃): (two rotamers) δ 5.27 and 5.02 (1H, s), 5.36 and 4.24 (1H, d, J=11 Hz), 3.79 (3H, s), 3.35-2.35 (5H, m).

Step 2: Synthesis of Thiomorpholine-3,4-dicarboxylic acid 4-*tert*-butyl ester (compound 63):

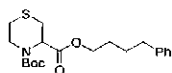


At 25°C, an aqueous NaOH solution (1N, 15 mL) was added to the methyl ester solution in MeOH (30 mL). After 4 hours, the mixture was concentrated *in vacuo* and adjusted to pH=2 using ice-cold 10% HCl solution. The residue was extracted with Et₂O (3x30 mL). Combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude oil was purified by passing through a pad of silica gel (60 mL) using 20% EtOAc in hexanes. After evaporation, the gummy solid was triturated with 50 mL of warm hexanes, affording 5g (96% yield) of white solid.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 63:

¹H NMR (CDCl₃): (two rotamers) δ 5.32 and 5.10 (1H, s), 4.37 and 4.24 (1H, d, J=12 Hz), 3.4-2.3 (5H, m), 1.42 (9H, s).

Step 3: Synthesis of Thiomorpholine-3,4-dicarboxylic acid 4-*tert*-butyl ester 3-(4-phenyl-butyl) ester (compound 64):



Compound 64 was prepared from compound 63 (70% yield) by a synthetic method analogous to Example 3--Step 3.

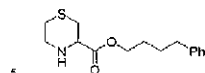
Spectral analysis of the product was consistent with compound 64:

WO 01/40185

PCT/US00/32679

¹H NMR (CDCl₃): (two rotamers) δ 7.4-7.1 (5H, m), 4.3-4.1 (3H, m), 3.78 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.2-3.0 (3H, m), 2.78 (1H, d, J=13 Hz), 2.60 (2H, m), 1.62 (9H, s).

Step 4: Synthesis of Thiomorpholine-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
(compound 65):



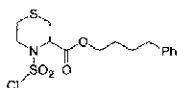
Compound 65 was prepared from compound 64 (80% yield) by a synthetic method analogous to Example 3--Step 4.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 65:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.35-7.1 (5H, m), 4.25-4.1 (3H, m), 3.63 (1H, dd, J=13, 3 Hz),

10 3.38 (1H, dt, J=13, 3.2 Hz), 3.01 (1H, dt, J=12.3, 2 Hz), 2.9-2.6 (4H, m), 1.70 (4H, m).

Step 5: Synthesis of 4-chlorosulfonyl-thiomorpholine-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 66):



Compound 66 was prepared from compound 65 (50% yield) by a synthetic method analogous to Example 3--Step 5.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 66:

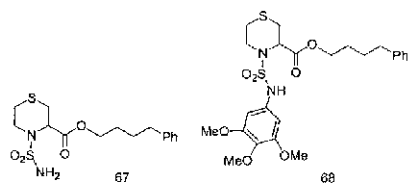
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.35-7.1 (5H, m), 5.11 (1H, m), 4.27 (3H, m), 3.82 (1H, dt,

J=13, 3Hz), 3.2-3.0 (3H, m), 2.67 (2H, m), 2.49 (1H, d, J= 13 Hz), 1.8-1.65 (4H, m).

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Step 6: Synthesis of 4-sulfamoyl-thiomorpholine-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 67) and 4-(3,4,5-trimethoxy-phenylsulfamoyl)-thiomorpholine-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 68):



5 Compound 67 and compound 68 were prepared from compound 66 by a synthetic method analogous to Example 3-Step 6. Compound 67 was obtained in 35% yield. Compound 68 was also isolated from the reaction in 10% yield.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 67:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.35-7.2 (5H, m), 5.07 (2H, br s), 4.98 (1H, m), 4.35-4.1 (2H, 10 m), 3.90 (1H, dt, J=13.0, 3 Hz), 3.28 (1H, td, J=13, 3 Hz), 3.15-2.97 (2H, m), 2.88 (1H, td, J=13.2, 3.3 Hz), 2.65 (2H, m), 2.52 (1H, d, J=13 Hz), 1.8-1.6 (4H, m).

Spectral analysis of the product was consistent with compound 68:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.35-7.1 (5H, m), 6.50 (2H, s), 5.02 (1H, m), 4.35-4.15 (2H, m), 3.94 (1H, dt, J=13.2, 3.2 Hz), 3.84 (6H, s), 3.80 (3H, s), 3.36 (1H, td, J=12.8, 2.8 Hz), 15 3.10 (1H, dt, J=13.8, 2.8 Hz), 2.99 (1H, dd, J=13.8, 3.9 Hz), 2.80 (1H, td, J=13.6, 3.0 Hz), 2.66 (2H, m), 2.44 (1H, dd, J=13.2, 3 Hz), 1.69 (4H, m).

MS (MALDI): 524 (M⁺), 547 (M+Na⁺).

HRMS: calculated for C₂₄H₃₂N₂O₇S₂ (M⁺) 524.1651; found 524.1650.

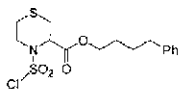
WO 01/40185

PCT/US00/32679

EXAMPLE 72

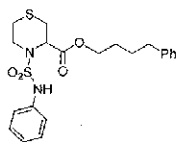
Synthesis of 4-Phenylsulfamoyl-thiomorpholine-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 69)

Step 1: Synthesis of 4-chlorosulfonyl-thiomorpholine-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 66):



Compound 66 was prepared analogous to Example 71--Step 5.

Step 2: Synthesis of 4-Phenylsulfamoyl-thiomorpholine-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 69):



10

Compound 69 was prepared from compound 66 by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. An 18% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 69:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.3-6.95 (10H, m), 4.95 (1H, t, $J=3.6$ Hz), 4.19 (2H, m), 3.84 (1H, dt, $J=13.2, 3$ Hz), 3.29 (1H, td, $J=12.6, 2.4$ Hz), 3.01 (1H, dt, $J=14.1, 2.7$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J=14.1, 3.6$ Hz).

HRMS (MALDI): calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 457.1226; found 457.1245.

20

WO 01/40185

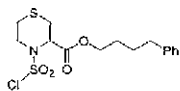
PCT/US00/32679

EXAMPLE 73

Synthesis of 4-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-ylsulfamoyl)-
thiomorpholine-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 70)

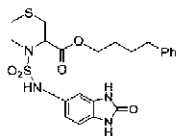
Step 1: Synthesis of 4-chlorosulfonyl-thiomorpholine-3-carboxylic acid 4-phenyl-

5 butyl ester (compound 66):



Compound 66 was prepared analogous to Example 71—Step 5.

Step 2: Synthesis of 4-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-ylsulfamoyl)-
 thiomorpholine-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 70):



10

Compound 70 was prepared from compound 66 by a synthetic method
 analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 34% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 70:

15 ^1H NMR (CD_3OD): 8.72-7.0 (5H, m), 6.97-6.86 (2H, m), 6.78 (3H, dd, $J=8.7, 2.1$
 Hz), 4.06 (2H, m), 3.77 (1H, $J=14.1, 3$ Hz), 3.33 (1H, m), 2.81 (1H, br dt), 2.6-2.45
 (3H, m), 2.35 (1H, td, $J=12.3, 3.6$ Hz), 2.23 (1H, m).

HRMS (MALDI): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 491.1417; found
 491.1402.

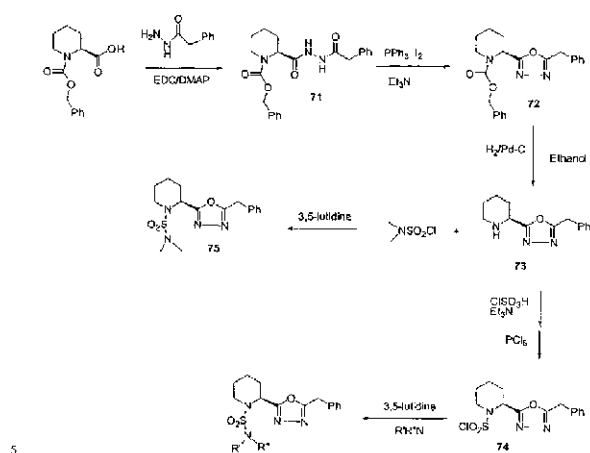
20

WO 01/40185

PCT/US00/32679

The heterocyclic series of the present invention may be prepared in the manner depicted in Scheme 10 below:

Scheme 10



wherein R' is hydrogen and methyl, and

R'' is 4-methoxyphenyl, phenyl and 3,4,5-trimethoxyphenyl.

10 The following compounds were prepared according to Scheme 7 depicted above:

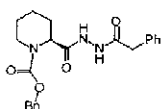
EXAMPLE 74

Synthesis of 2S-(5-Benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidine-1-sulfonic acid dimethylamide (compound 75)

15 **Step 1:** Synthesis of (S)-2-[N'-(2-Phenyl-ethanoyl)-hydrazinacarbonyl]-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (compound 71):

WO 01/40185

PCT/US00/32679

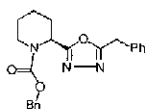


To a CH_2Cl_2 solution (50 mL) of (S)-1-(1-(benzyloxycarbonyl)-2-pyrrolidinyl)-2-phenylacetic acid (1.75 g, 6.66 mmol) and phenyl acetic hydrazide (1 g, 6.66 mmol) were added EDC (1.91 g, 9.99 mmol) and DMAP (0.5 g, 4 mmol). After 20 hours, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 (100 mL), washed with ice-cold 5% HCl solution (50 mL), over Na_2SO_4 and concentrated. 3 g of solid was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 71:

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.37 (1H, br s), 7.88 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.4-7.2 (10H, m), 5.15 (2H, AB), 4.88 (1H, br s), 4.1 (1H, m), 3.63 (2H, br s), 2.23 (1H, m).

10 **Step 2:** Synthesis of (S)-2-(5-Benzyl-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl) piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester (compound 72):



At 25°C, iodine (3.21, 12.64 mmol) was added to the PPh_3 solution in CH_2Cl_2 (40 mL). After 10 minutes, triethylamine (1.5 mL) was added, followed by compound 71 (2.5 g, 6.32 mmol). After 20 hours, the solution was concentrated and passed through a pad of silica gel (100 mL). The crude oil was purified by column chromatography (25-30% EtOAc in hexanes), affording 600 mg (25%) of the desired product as a solid. 1.6 g of compound 71 was recovered.

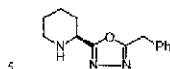
Spectral analysis of the product was consistent with compound 72:

WO 01/40185

PCT/US00/32679

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.4-7.2 (10H, m), 5.58 (1H, br s), 5.13 (2H, br s), 4.12 (2H, br s), 4.10 (1H, m), 2.92 (1H, br s), 2.23 (1H, d, J=13.5 Hz).

Step 3: Synthesis of (S)-2-(5-benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidine (compound 73):

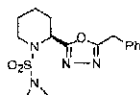


To an ethanol solution (10 mL) of compound 72 was added 10% Pd on carbon (10 mg) and kept under hydrogen atmosphere (1 atm) for 30 hours. The catalyst was filtered off. After removal of solvent *in vacuo*, a white solid was obtained (75mg).

Spectral analysis of the product was consistent with compound 73:

10 ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.4-7.2 (5H, m), 4.17 (2H, br s), 4.12 (2H, br s), 4.06 (1H, dd, J=9.9, 3.6 Hz), 3.16 (1H, dt, J=11.7, 5 Hz), 2.79 (1H, m).

Step 4: Synthesis of 2S-(5-Benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidine-1-sulfonic acid dimethylamide (compound 75):



15 Compound 75 was prepared from compound 73 and N,N-dimethylsulfamoyl chloride by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 45% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 75:

20 ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.4-7.2 (5H, m), 5.19 (1H, d, J=4.9 Hz), 4.20 (2H, AB), 3.67 (1H, br d), 3.15 (1H, m), 2.68 (6H, s), 2.17 (1H, br d), 1.99 (1H, m).

HRMS (MALDI): calculated for C₁₆H₂₃N₄O₃S (M+H⁺) 351.1485; found 351.1499.

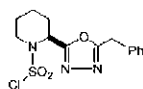
WO 01/40185

PCT/US00/32679

EXAMPLE 75

Synthesis of 2-(5-Benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidine-1-sulfonic acid (3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amide (compound 78)

Step 1: Synthesis of (S)-2-(5-benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidine-1-sulfonyl chloride (compound 74):

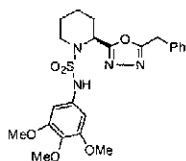


Compound 74 was prepared from compound 73 by a synthetic method analogous to that of Example 3--Step 5. A 65% yield was obtained.

Spectral analysis was consistent with compound 74:

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.4-7.2 (5H, m), 5.22 (1H, br t, J=4.5 Hz), 4.22 (2H, br s), 3.91 (1H, br d), 3.39 (1H, m), 2.15 (2H, m).

Step 2: Synthesis of 2-(5-Benzyl [1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidine-1-sulfonic acid (3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amide (compound 78):



Compound 78 was prepared from compound 74 by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. An 87% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 78:

WO 01/40185

PCT/US00/32679

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.93 (1H, s), 7.4–7.2 (5H, m), 6.52 (2H, s), 5.39 (1H, m), 4.18 (2H, AB), 3.83 (6H, s), 3.80 (3H, s), 3.74 (1H, br d), 3.14 (1H, td, J=13.4, 3.2 Hz), 2.21 (1H, d, br d), 1.95 (1H, m).

HRMS (MALDI): calculated for C₂₃H₂₈N₄O₆SSNa (M+Na⁺) 511.1622; found

5 511.1622.

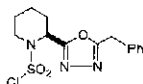
EXAMPLE 76

Synthesis of 2S-(5-Benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidine-1-sulfonic acid

phenylamide (compound 76)

Step 1: Synthesis of (S)-2-(5-benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidine-1-sulfonyl

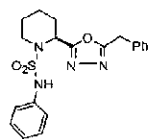
10 chloride (compound 74):



Compound 74 was prepared analogous to Example 75–Step 1.

Step 2: Synthesis of 2S-(5-Benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidine-1-sulfonic acid

phenylamide (compound 76):



15

Compound 76 was prepared from compound 74 by a synthetic method

analogous to the method II of compound 25 synthesis. A 92% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 76:

WO 01/40185

PCT/US00/32679

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.94 (1H, s), 7.4-7.2 (9H, m), 7.09 (1H, m), 5.38 (1H, br d), 4.18 (2H, AB), 3.69 (1H, br d, J=12.6 Hz), 3.10 (1H, td, J=12.3, 3.3 Hz), 2.23 (1H, br d), 1.93 (1H, m).

HRMS (MALDI): calculated for C₂₀H₂₂N₄O₃SNa (M+Na⁺) 421.1305; found

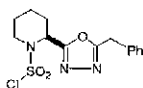
5 421.1318.

EXAMPLE 77

Synthesis of 2-(5-Benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidine-1-sulfonic acid (4-methoxy-phenyl)-methyl-amide (compound 77)

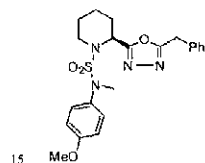
Step 1: Synthesis of (S)-2-(5-benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidine-1-sulfonyl

10 chloride (compound 74)



Compound 74 was prepared analogous to Example 75--Step 1.

Step 2: Synthesis of 2-(5-Benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidine-1-sulfonic acid (4-methoxy-phenyl)-methyl-amide (compound 77):



15

Compound 77 was prepared from compound 74 by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. An 88% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 77:

WO 01/40185

PCT/US00/32679

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.4-7.15 (7H, m), 6.80 (2H, m), 5.18 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.19 (2H, br s), 3.78 (3H, s), 3.61 (1H, br d), 3.16 (1H, m), 3.09 (3H, s), 2.08 (1H, br d), 1.85 (1H, m).

HRMS (MALDI): calculated for C₂₂H₂₆N₄O₄SNa (M+Na⁺) 465.1567; found

5 465.1559.

10

15

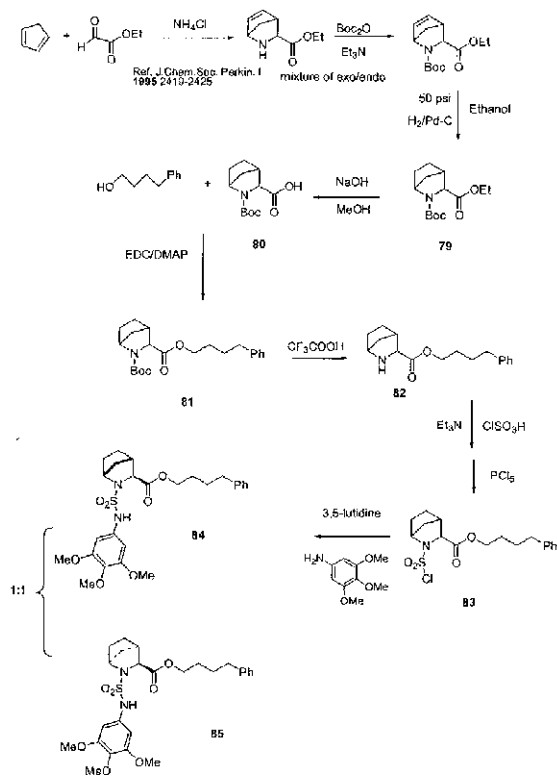
20

WO 01/40185

PCT/US00/32679

The bicyclic derivatives of the present invention may be prepared in the manner depicted in Scheme 11 below:

Scheme 11



WO 01/40185

PCT/US00/32679

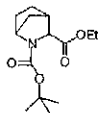
The following compounds were prepared according to Scheme 11 depicted above:

EXAMPLE 78

- 5 Synthesis of 2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-exo-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 84) and 2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-endo-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 85)

Step 1: Synthesis of 2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic acid 2-*tert*-butyl

- 10 ester 3-ether ester (compound 79):



Following Harsthouse's procedure (*J. Chem. Soc. Perkin Tran. I*, 1995, 2419-2425), 1-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-3-carboxylic acid ester was prepared as an exo- and endo- mixture. At 0°C, triethylamine (15 mL) and tert-butylcarboxylic anhydride

- 15 (19 g, 87.5 mmol) were added to a 1,4-dioxane solution (50 mL) of the above exo/endo mixture (13.2 g, 72.9 mmol). The mixture was allowed to warm to 25°C. After 20 hours, the solution was diluted with EtOAc (100 mL), washed with saturated NaHCO₃ solution (1x60 mL) and brine (1x60 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was filtered through a pad of silica gel (100 mL) using 5% EtOAc in hexanes as the eluent. Evaporation afforded 20 g of pale-yellow oil, a portion of which (4.5 g) was dissolved in 50 mL of ethanol. Pd on carbon (0.5 g) was added to the solution, and the suspension was kept under hydrogen atmosphere (50 psi) for 20 hours. The catalyst was filtered off. After removal of the solvent, 4.3 g of colorless oil was obtained.

WO 01/40185

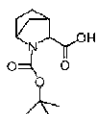
PCT/US00/32679

Spectral analysis of the product was consistent with compound 79:

^1H NMR (CDCl_3): (two rotamers of endo/exo mixture) δ 4.45-4.1 and 3.85-3.66 (4H, m), 2.77 and 2.66 (1H, br s).

Step 2: Synthesis of 2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic acid 2-*tert*-butyl

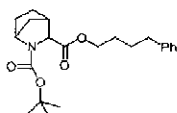
5 ester (compound 80):



Compound 80 was prepared from compound 79 by a synthetic method analogous to that of Example 3--Step 2. A 45% yield was obtained.

Step 3: Synthesis of 2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic acid 2-*tert*-butyl

10 ester 3-(4-phenyl-butyl) ester (compound 81):



Compound 81 was prepared from compound 80 by a synthetic method analogous to that of Example 3--Step 3. A 72% yield was obtained.

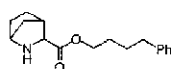
Spectral analysis of the product was consistent with compound 81:

15 ^1H NMR (CDCl_3): (two rotamers of endo/exo mixture) δ 7.35-7.1 (5H, m), 4.45-4.05 and 3.82-3.71 (5H, m), 2.77 and 2.64 (3H, br s).

Step 4: Synthesis Preparation of 2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester (compound 82):

WO 01/40185

PCT/US00/32679

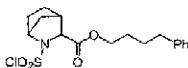


Compound 82 was prepared from compound 81 by a synthetic method analogous to that of Example 3--Step 4. An 80% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 82:

¹H NMR (CDCl₃): (endo/exo mixture) δ 7.35-7.1 (5H, m), 4.25-4.05 (2H, m), 3.82 and 3.52 (1H, m), 3.48 and 3.30 (1H, br s), 2.69-2.57 (3H, m).

Step 5: Synthesis of 2-chlorosulfonyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-3-carboxylic acid 4-phenylbutyl ester (compound 83):



Compound 83 was prepared from compound 82 by a synthetic method analogous to that of Example 3--Step 5. A 70% yield was obtained.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 83:

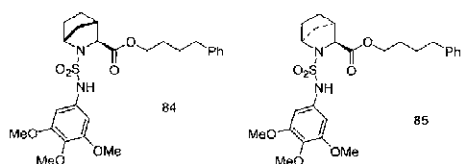
¹H NMR (CDCl₃): (endo/exo mixture) δ 7.35-7.1 (5H, m), 4.54 and 4.47 (1H, br s), 4.3-4.1 (3H, m), 2.97 and 3.90 (1H, br s), 2.82 and 2.53 (1H, m), 2.65 (2H, m), 2.15 (2H, m).

Step 6: Synthesis of 2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfonyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-exo-3-carboxylic acid 4-phenylbutyl ester (compound 84) and 2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfonyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-endo-3-carboxylic acid 4-phenylbutyl ester (compound 85):

20

WO 01/40185

PCT/US00/32679



Compound 84 and compound 85 were prepared from compound 83 (~1:1 exo/endo mixture) by a synthetic method analogous to the method II of compound 25 synthesis. Compound 84 was obtained in 40% yield as the first fraction, while

5 compound 85 was isolated in 35% yield as the second fraction.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 84:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.35-7.1 (5H, m), 6.76 (1H, s), 6.59 (2H, s), 4.15 (2H, m), 4.02 (1H, s), 3.98 (1H, br s), 3.84 (6H, s), 3.82 (3H, s), 2.76 (1H, br d), 2.64 (2H, m), 2.04 (1H, m).

10 HRMS (MALDI): calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 541.1979; found 541.1996.

Spectral analysis of the product was consistent with compound 85:

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.35-7.1 (5H, m), 6.77 (1H, br s), 6.60 (2H, s), 4.45 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 4.2-4.15 (3H, m), 3.85 (6H, s), 3.81 (3H, s), 2.88 (1H, br d), 2.65 (2H, m).

15 HRMS (MALDI): calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ (M^+) 518.2081; found 518.2092.

A variety of assays and techniques may be employed to determine the activities of the compounds of the present invention. The activity of a compound of the invention for stimulation of neurite outgrowth through the FKBP pathway is directly related to its binding affinity for FKBP12 and its ability to inhibit FKBP12

20 rotamase activity. In order to quantify these latter properties, assays known in the art

WO 01/40185

PCT/US00/32679

for measuring ligand binding and enzyme activity may be employed. Assays for stimulation of neurite outgrowth are described below.

For example, compounds may be tested to determine their neurotrophic activity using the method described by Lyons et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 91:3191-3195 (1994). In this rat pheochromocytoma assay for neurite outgrowth, PC12 rat pheochromocytoma cells are maintained at 37°C and 5% CO₂ in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) supplemented with 10% heat-inactivated horse serum and 5% heat-inactivated fetal bovine serum. Cells are then plated, coated at 10⁵ per 35 mm culture well with rat tail collagen at 5 mg/cm², and allowed to attach. Medium is then replaced with DMEM supplemented with 2% horse serum, 1% fetal bovine serum, nerve growth factor (NGF), and/or varying concentrations of test compounds. The control cultures are administered NGF without any of the test compounds.

Another exemplary method that may be used for measuring potency for stimulation of neurite outgrowth is the rat dorsal root ganglia assay. In this assay, dorsal root ganglia are dissected from 16-day-old Sprague-Dawley rat embryos. The sensory ganglia are then cultured in collagen-coated 35 mm Falcon dishes with N-2 medium (DMEM/Ham's F₁₂, 1:1) at 37°C in a 15% CO₂ environment. The medium is supplemented with selenium, progesterone, insulin, putrescine, glucose, penicillin and streptomycin. The ganglia are then treated with various concentrations of NGF (0-100 ng/ml) and test compound. The sensory ganglia are observed every two to three days under a phase contrast microscope, and the axon lengths are measured. See Lyons et al., *PNAS*, 91:3191-3195 (1994).

Other suitable assays may be used to measure the activity of the compounds of the present invention. For example, immunosuppressant activity can be estimated through measurements of the inhibition of calcineurin phosphatase activity by

WO 01/40185

PCT/US00/32679

- complexes of compounds of the invention bound to FKBP (Babine et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6, 385-390, 1996). The phosphopeptide phosphatase activity of calcineurin is assayed at 30°C using a continuous coupled spectrophotometric assay (Etzkorn et al., *Biochemistry*, 32, 2380, 1994) and the phosphorylated 19-mer peptide substrate derived from the regulatory subunit (R₁₁) of cAMP-dependent protein kinase. The assay mixture contains 50 mM MOPS (pH 7.5), 0.1 M NaCl, 6 mM MgCl₂, 0.5 mg/ml bovine serum albumin, 0.5 mM dithiothreitol, 1 mM CaCl₂, 1 mM MnCl₂, 20 μM phosphorylated R₁₁ peptide, 20 nM human recombinant calcineurin, 40 nM calmodulin, 10 μg/mL purine ribonucleoside phosphorylase, and 200 μM methylthioguanosine as described by Etzkorn et al., plus 1% dimethylsulfoxide (DMSO) as co-solvent and 100 μM FKBP. Compounds are tested for FKBP-dependent inhibition of calcineurin at their maximum solubility. Under these conditions, the apparent inhibition constant for inhibition of human recombinant calcineurin by FKBP-FK506 is measured to be 43 nM.
- 15 Binding of compounds to FKBP may be measured directly using microcalorimetry. Calorimetric titrations are carried out using the MCS-ITC instrument (MicroCal Inc., Northampton, MA). The titrations may be conducted as follows. Protein dialysate is degassed for 15 minutes using MicroCal equipment. Stock inhibitor solution is added to co-solvent (typically DMSO) and degassed dialysate, followed by brief sonication, to produce the final inhibitor solutions to be used in the titrations. Final inhibitor solutions are in the concentration range 10 to 80 μM. Dialyzed protein is added to co-solvent and degassed dialysate to produce FKBP12 solutions in the concentration range 200 to 1600 μM. As both solutions are prepared using degassed dialysate, no additional degassing of the solutions is
- 25 performed. Co-solvent is added to the protein solutions to maintain a fixed co-solvent

WO 01/40185

PCT/US00/32679

concentration throughout the course of the titration. Protein is titrated into inhibitor using a 125- μ L injection syringe. The titrations are conducted with the ligand in the cell due to low solubility of inhibitors. Typically, a preliminary 2- μ L injection is followed by fifteen 8- μ L injections made at varying injection intervals. A full set of dilution controls is conducted for each titration. An appropriate volume of co-solvent is added to degassed dialysate to produce the buffered co-solvent solution used to obtain heats of dilution of the reactants. After correcting for the heats of dilution and deletion of the preliminary injection, the titration results are fitted using the "One Set of Sites Mode" in the ORIGIN software package supplied with the instrument.

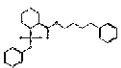
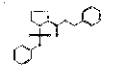
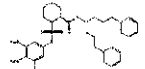

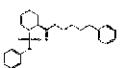
Binding to FKBP as directly measured by microcalorimetry has been found to correlate well with potency for inhibition of the rotamase reaction, which is readily assayed by methods known in the art (see, e.g., Fischer et al., *Biochim. Biophys. Acta* 791, 87 (1984); Fischer et al., *Biomed. Biochim. Acta* 43, 1101 (1984); Fischer et al., *Nature* 337, 476-478 (1989); Siekierka et al., *Nature*, 341, 755-57 (1989); U.S. Patent No. 5,696,135; and Harding et al., *Nature*, 341, 758-60 (1989)).

In the rotamase inhibition assay, isomerization of an artificial substrate N-succinyl-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilide is followed spectrophotometrically. The assay includes the cis form of the substrate, FKBP12, the compound being tested, and chymotrypsin. Chymotrypsin is able to cleave p-nitroaniline from the trans form of the substrate, but not from the cis form. Release of p-nitroaniline is measured spectrophotometrically. Using this assay, various amounts of the FKBP rotamase-inhibiting compounds of formula (I) were added to cis-N-succinyl-alanine-alanine-proline-phenylalanine-para-nitroaniline (BACHEM, 3132 Kashiwa Street, Torrance, CA 90505) in the presence of FKBP12 and chymotrypsin. Spectrophotometric

WO 01/40185

PCT/US00/32679

measurements of p-nitroaniline concentrations allowed estimation of the apparent K_i values, which are provided in Table 1 below.

Table 1				
Compound Number	Molecular Structure	Neurite-Outgrowth Activity (PC-12)	Microcalorimetry K_d (μ M)	Rotamase K_{app} (μ M)
13		NT	NT	NT
15		NT	NT	NT
22		NT	NT	0.382
23		NT	NT	6.99
24		NT	NT	1.16

WO 01/40185

PCT/US00/32679

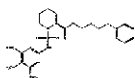
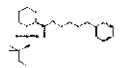


Table 1				
Compound Number	Molecular Structure	Neurite-Outgrowth Activity (PC-12)	Microcalorimetry K_d (μ M)	Rotamase K_{app} (μ M)
25		0.001-1 μ M	1.2	0.2
26		NT	NT	0.193
27		NT	NT	NT
28		NT	NT	NT

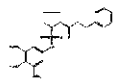
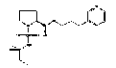
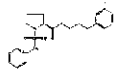
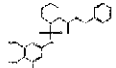

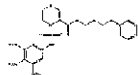


Table 1				
Compound Number	Molecular Structure	Neurite-Outgrowth Activity (PC-12)	Microcalorimetry K_d (μ M)	Rotamase $K_{i(app)}$ (μ M)
29		NT	NT	NT
31		0.001-1 μ M	4.5	2.79
33		0.001-1 μ M	14	NT
34		NT	NT	NT

Table 1				
Compound Number	Molecular Structure	Neurite-Outgrowth Activity (PC-12)	Microcalorimetry K_d (μ M)	Rotamase $K_{i(app)}$ (μ M)
35		NT	NT	NT
36		NT	NT	NT
37		NT	NT	NT

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Table 1				
Compound Number	Molecular Structure	Neurite-Outgrowth Activity (PC-12)	Microcalorimetry K_d (μ M)	Rotamase K_{app} (μ M)
38		NT	NT	NT

NT = not tested

The affinity for FKBP-12 (K_i) for the compounds set forth in Table 2 were measured using the assay set forth below:

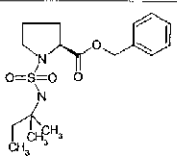
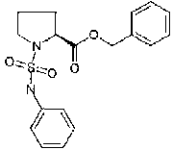
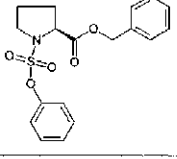
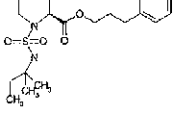
In a quartz cuvette, a final 1 mL buffer concentration was reached (50mM
 5 Hepes, 100 mM NaCl, pH 8.0). Within this final reaction volume, 3.5 μ L 20 mM
 FKBP-12 (in 50 mM Hepes, 100 mM NaCl, pH 8.0) and 10 μ L test compound in
 DMSO were added. The reaction was initiated by adding 10 μ L chymotrypsin (100
 mg/mL in 1 mM HCl) followed by 5 μ L (1-20 mM succinyl-Ala-Leu-Pro-Phe-pNA in
 240 mM LiCl/TFE).

10 The absorbance at 390 nM versus time was monitored for up to 400 seconds.
 Rate constants were determined from the absorbance versus time plots generated.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Table 2

Compound Number	Structure	FKBP12 Kiapp ₅₀ , μ M	NAME
27		2.8	1-(1,1-Dimethyl-propylsulfamoyl)-pyrrolidine-2S-carboxylic acid benzyl ester
28		19.7	1-Phenylsulfamoyl-pyrrolidine-2S-carboxylic acid benzyl ester
15		27.7	1-Phenoxysulfonyl-pyrrolidine-2S-carboxylic acid benzyl ester
31		2.79 1.1	1-(1,1-Dimethyl-propylsulfamoyl)-pyrrolidine-2S-carboxylic acid 3-pyridin-3-yl-propyl ester

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Table 2 (cont'd)

Compound Number	Structure	FKBP12 Klapps, μ M	NAME
29		34.4	1-(3,4,5-Trimethoxyphenylsulfamoyl)-pyrrolidine-2S-carboxylic acid benzyl ester
24		1.16 0.508	1-Phenylsulfamoyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
25		0.2 0.18	1-(3,4,5-Trimethoxyphenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
13		6.5	1-Phenoxysulfonyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Table 2 (cont'd)

Compound Number	Structure	FKBP12 Kiapp ₅₀ , μ M	NAME
33		3.96	1-Phenylsulfamoyl-pyrrolidine-2S-carboxylic acid 3-pyridin-3-yl-propyl ester
26		0.193 0.218	1-(1,1-Dimethyl-propylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
22		0.382 0.085	1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-1-(3-phenyl-propyl)-butyl ester
23		6.99 0.083	1-(1,1-Dimethyl-propylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-1-(3-phenyl-propyl)-butyl ester

WO 01/40185

PCT/US00/32679

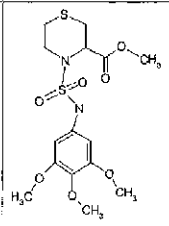
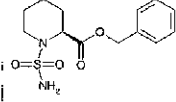
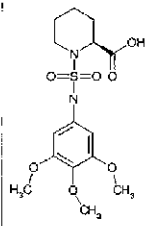
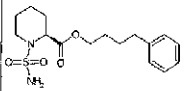
Table 2 (cont'd)

Compound Number	Structure	FKBP12 Kiapp ₅₀ , μ M	NAME
36		0.398	1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester
38		0.678	1-(1,1-Dimethyl-propylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester
68		4.41 6.4	4-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-thiomorpholine-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
67		329 267	4-Sulfamoyl-thiomorpholine-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Table 2 (cont'd)

Compound Number	Structure	FKBP12 Kiapp, μ M	NAME
61		NT	4-(3,4,5-Trimethoxyphenylsulfamoyl)thiomorpholine-3-carboxylic acid methyl ester
37		122	1-Sulfamoyl-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester
39		> 100	1-(3,4,5-Trimethoxyphenylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid
41		38	1-Sulfamoyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester

WO 01/40185

PCT/US00/32679

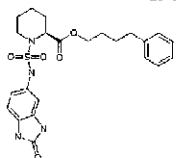
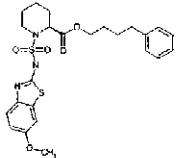
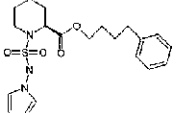
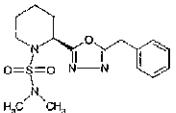
Table 2 (cont'd)

Compound Number	Structure	FKBP12 Kiapp, μ M	NAME
40		228	1,1-Dioxo-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-hexahydro-1-[1,2,5]triazolo[2,3-a]pyridin-3-one
42		0.268	1-(4-Morpholin-4-yl-phenylsulfonyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
43		19.2	1-[(4-Methoxy-phenyl)-methylsulfonyl]-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
44		12	1-(Methyl-phenyl-sulfonyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Table 2 (cont'd)

Compound Number	Structure	FKBP12 Kiapp, μ M	NAME
45		0.004	1-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
46		37	1-(6-Methoxy-benzothiazol-2-ylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
47		1.6	1-(Pyrrol-1-ylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenylbutyl ester
75		107	2S-(5-Benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidine-1-sulfonic acid dimethylamide

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Table 2 (cont'd)

Compound Number	Structure	FKBP12 Klapps, μ M	NAME
48		0.344	1-(3,5-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
78		5.2	2-(5-Benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidine-1-sulfonic acid (3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amide
78		1.3	2S-(5-Benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidine-1-sulfonic acid phenylamide
69		5.2	4-Phenylsulfonyl-thiomorpholine-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Table 2 (cont'd)

Compound Number	Structure	FKBP12 Klapps, μ M	NAME
49		0.08	1-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)sulfamoyl-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
50		0.357	1-(Piperidin-1-ylsulfamoyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
77		68	2-(5-Benzyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-piperidine-1-sulfonic acid (4-methoxy-phenyl)-methyl-amide
70		0.98	4-(2-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)sulfamoyl)-thiomorpholine-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester

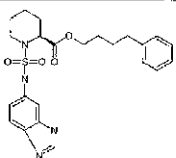
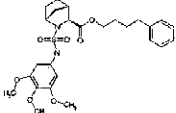
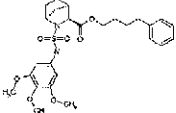
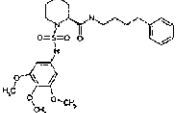
Table 2 (cont'd)

Compound Number	Structure	FKBP12 Kiapp ₅₀ , μ M	NAME
51		0.93	1-(3-Carbamoyl-piperidine-1-sulfonyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
53		2.9	1-(3-Dimethoxymethyl-pyrazole-1-sulfonyl)-piperidine-2S-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
54		26	(S)-1-[(4-Methoxy-3-nitro-phenyl)-methyl-sulfonyl]-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
55		13.1	(S)-1-[(3-Amino-4-methoxy-phenyl)-methyl-sulfonyl]-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester

WO 01/40185

PCT/US00/32679

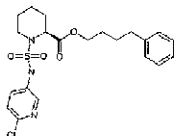
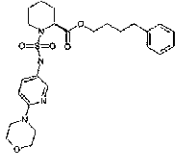
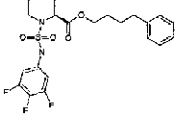
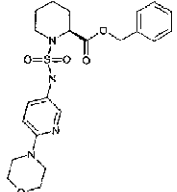
Table 2 (cont'd)

Compound Number	Structure	FKBP12 Kiapp, μ M	NAME
56		0.477	(S)-1-(3H-Benzimidazol-5-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
84		NI at 1μ M Sol < 30μ M	2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-exo-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
85		1.6	2-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptane-endo-3-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
59		0.148	(S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid (4-phenyl-butyl)-amide

WO 01/40185

PCT/US00/32679

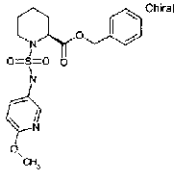
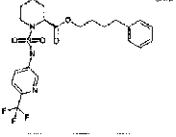
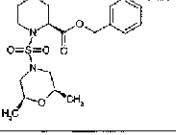
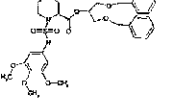
Table 2 (cont'd)

Compound Number	Structure	FKBP12 Kiapp, μ M	NAME
52		0.152	(S)-1-(6-Chloro-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
94		0.208	(S)-1-(6-Morpholin-4-yl-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
95		0.435	(S)-1-(3,4,5-Trifluoro-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
86		1.79 1.17	(S)-1-(6-Morpholin-4-yl-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid benzyl ester

WO 01/40185

PCT/US00/32679

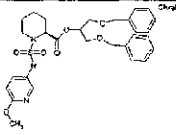
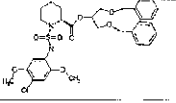
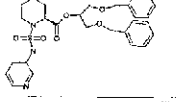
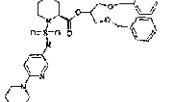
Table 2 (cont'd)

Compound Number	Structure	FKBP12 Klapps, μ M	NAME
87		0.76	1-(6-Methoxy-pyridin-3-ylsulfonyl)-piperidine-2S-carboxylic acid benzyl ester
96		0.44	(S)-1-(6-Trifluoromethyl-pyridin-3-ylsulfonyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
86		0.837	(S)-1-(cis-2,6-Dimethyl-morpholine-4-sulfonyl)-piperidine-2-carboxylic acid benzyl ester
102		0.171	(S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfonyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester

WO 01/40185

PCT/US00/32679

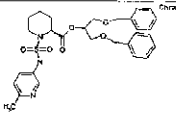
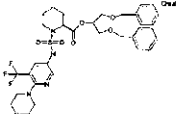
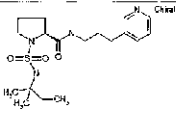
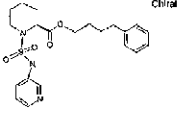
Table 2 (cont'd)

Compound Number	Structure	FKBP12 Kiapp, μ M	NAME
103		0.039	(S)-1-(6-Methoxy-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester
104		7.1	(S)-1-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester
105		0.033	(S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester
106		0.115	(S)-1-(6-Morpholin-4-yl-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-benzyloxy-1-benzyloxymethyl-ethyl ester

WO 01/40185

PCT/US00/32679

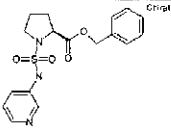
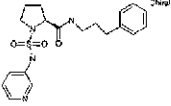
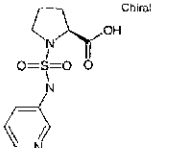
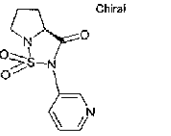
Table 2 (cont'd)

Compound Number	Structure	FKBP12 Kiapp ₅₀ , μ M	NAME
107		0.068	(S)-1-(6-Methyl-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-benzoyloxy-1-benzoyloxymethyl-ethyl ester
108		0.127	(S)-1-(Morpholin-4-yl-trifluoromethyl-pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 2-benzoyloxy-1-benzoyloxymethyl-ethyl ester
114		1.11	(S)-1-(1,1-Dimethyl-propylsulfamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (3-pyridin-3-yl-propyl)-amide
97		0.073	(S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Table 2 (cont'd)

Compound Number	Structure	FKBP12 Kiapp ₅₀ , μ M	NAME
115		20.4	(S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid benzyl ester
118		16.9	(S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid (3-phenyl-propyl)-amide
116		NS @ 20	(S)-1-(Pyridin-3-ylsulfamoyl)-pyrrolidine-2-carboxylic acid
117		NS @ 20	(S)-1,1-Dioxo-2-pyridin-3-yl-hexahydro-1,4-diaza-pentalen-3-one

WO 01/40185

PCT/US00/32679

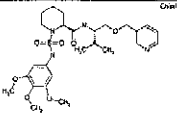
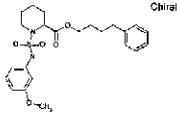
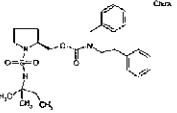
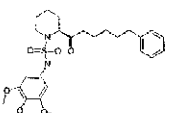
Table 2 (cont'd)

Compound Number	Structure	FKBP12 Ki _{app} , μ M	NAME
90		6.9	(S)-1-(3,4,5-Trimethoxyphenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid methyl ester
91		1.3	(S)-1-(3,4,5-Trimethoxyphenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid (3-piperidin-1-yl-propyl)-amide
99		NI @ 20	(S)-1-(Hydroxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
93		0.2	(S)-1-(3,4,5-Trimethoxyphenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid (3-pyridin-3-yl-propyl)-amide

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Table 2 (cont'd)

Compound Number	Structure	FKBP12 Kiapp, μ M	NAME
112	 <i>Chiral</i>	0.041	(S)-1-(3,4,5-Trimethoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid [(S)-2-methyl-1-(pyridin-3-ylmethoxymethyl)-propyl]-amide
98	 <i>Chiral</i>	0.218	(S)-1-(4-Carboxy-3-methoxy-phenylsulfamoyl)-piperidine-2-carboxylic acid 4-phenyl-butyl ester
113	 <i>Chiral</i>	33	Benzyl-phenethyl-carbamic acid (S)-1-(dimethyl-propylsulfamoyl)-pyrrolidin-2-ylmethyl ester
119	 <i>Chiral</i>	1.3	(S)-2-(6-Phenyl-hexanoyl)-piperidine-1-sulfonic acid (3,4,5-trimethoxy-phenyl)-amide

NI = no inhibition, NSI = no significant inhibition, NT = not tested

WO 01/40185

PCT/US00/32679

FKBP-inhibiting agents of the invention, such as the compounds exemplified above, may be used to prepare pharmaceutical compositions, such as those described below.

The pharmaceutical compositions of this invention comprise an effective
5 neurotrophic-stimulating compound of formula (I) or (II) and an inert,
pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The pharmaceutical compositions may additionally comprise a neurotrophic factor. These compositions are prepared in unit-dosage forms appropriate for various routes of administration.

In one embodiment, efficacious levels of non-peptide rotamase-inhibiting
10 compounds are provided so as to provide therapeutic benefits involving regulation of FKBP. By "efficacious levels" of compounds is meant levels in which the FKBP binding of FKBP12 is, at a minimum, regulated. The compounds may be administered in the form of a prodrug which, in general, is designed to enhance absorption and is cleaved *in vivo* to form the active component. Efficacious levels
15 may also be achieved by administration of pharmaceutically active metabolites (products of metabolic conversions) of the compound.

A compound of formula (I) or (II) is administered in a suitable dosage form prepared by combining a therapeutically effective amount (i.e., an efficacious level) sufficient to achieve the desired therapeutic effect through FKBP regulation) of a
20 compound of formula (I) or (II) (as an active ingredient) with standard pharmaceutical carriers or diluents according to conventional procedures. These procedures may involve mixing, granulating, and compressing or dissolving the ingredients as appropriate to attain the desired preparation.

The pharmaceutical carrier employed may be in any suitable form, for
25 example, either a solid or liquid. Exemplary solid carriers include lactose, terra alba,

WO 01/40185

PCT/US00/32679

sucrose, talc, gelatin, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid and the like. Exemplary liquid carriers include syrup, peanut oil, olive oil, water and the like. Similarly, the carrier or diluent may include time-delay material known in the art, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or with a wax, ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylmethacrylate or the like.

5 A variety of pharmaceutical forms can be employed. For example, if a solid carrier is used, the preparation can be tableted, placed in a hard gelatin capsule in powder or pellet form, or formed into a troche or lozenge. The amount of solid carrier may vary, but preferably will be from about 25 mg to about 1 g. If a liquid carrier is used, the preparation will preferably be in the form of syrup, emulsion, soft gelatin capsule, sterile injectable solution or suspension in an ampoule or vial, or nonaqueous liquid suspension.

To obtain a stable water-soluble dose form, a pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula (I) or (II) may be dissolved in an aqueous solution of an organic or inorganic acid, such as 0.3 M solution of succinic acid, or more preferably, citric acid. If a soluble salt form is not available, the compound of formula (I) may be dissolved in a suitable co-solvent or combination of co-solvents. Examples of suitable co-solvents include alcohol, propylene glycol, polyethylene glycol 300, polysorbate 80, glycerin and the like in concentrations ranging from 0 to 60 % of the total volume. In a preferred embodiment, the active compound of formula (I) or (II) is dissolved in DMSO and diluted with water. The composition may also be in the form of a solution of a salt form of the active ingredient in an appropriate aqueous vehicle, such as water or isotonic saline or dextrose solution.

20 It will be appreciated that the actual preferred dosages of the compounds of formula (I) or (II) used in the compositions of this invention may vary according to

WO 01/40185

PCT/US00/32679

the particular complex being used, the particular composition formulated, the mode of administration and the particular site, and the host and disease being treated. Optimal dosages for a given set of conditions can be ascertained by those skilled in the art using conventional dosage-determination tests, e.g., in view of the experimental data provided herein. For oral administration, the usual daily dose generally employed is from about 0.001 to about 1000 mg/kg of body weight, with courses of treatment repeated at appropriate intervals. Initial pharmacokinetics for humans may be determined from the rat model as described by Gold et al., *Experimental Neurology*, 147:269-278 (1997).

10 The pharmaceutical compositions containing active compounds of the present invention may be manufactured in a manner that is generally known, e.g., by means of conventional mixing, dissolving, granulating, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping, or lyophilizing processes. Pharmaceutical compositions may be formulated in a conventional manner using one or more physiologically acceptable carriers comprising excipients and/or auxiliaries which facilitate processing of the active compounds into preparations that can be used pharmaceutically. Of course, the appropriate formulation is dependent upon the route of administration chosen.

For oral administration, the compounds can be formulated readily by combining the active compounds with pharmaceutically acceptable carriers known in the art. Such carriers allow the compounds of the invention to be formulated as tablets, pills, dragees, capsules, liquids, gels, syrups, slurries, suspensions and the like, for oral ingestion by a patient to be treated. Pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by combining an active compound with a solid excipient, optionally grinding the resulting mixture, and processing the mixture of granules, after adding

WO 01/40185

PCT/US00/32679

suitable auxiliaries, if desired, to obtain tablets or dragee cores. Suitable excipients include, e.g.: fillers such as sugars, including lactose, sucrose, mannitol, or sorbitol; and cellulose preparations such as maize starch, wheat starch, rice starch, potato starch, gelatin, gum tragacanth, methyl cellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium carboxymethylcellulose, and/or polyvinylpyrrolidone (PVP). If desired, disintegrating agents may be added, such as cross-linked polyvinylpyrrolidone, agar, or alginic acid or a salt thereof such as sodium alginate.

Dragee cores are provided with suitable coatings. For this purpose, concentrated sugar solutions may be used, which may optionally contain gum arabic, polyvinylpyrrolidone, Carbopol gel, polyethylene glycol, and/or titanium dioxide, lacquer solutions, and suitable organic solvents or solvent mixtures. Dyes/stuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings for identification or to characterize different combinations of active compound doses.

Pharmaceutical preparation forms that can be used orally include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active ingredients in admixture with filler such as lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate, and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds may be dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, liquid paraffin, or liquid polyethylene glycols. In addition, stabilizers may be added. All formulations for oral administration should be in dosages suitable for such administration. For buccal administration, the compositions may take the form of tablets or lozenges formulated in a conventional manner.

An example for preparing an oral pharmaceutical composition of this invention is as follows: 100 mg of a compound of formula (I) or (II) is mixed with

WO 01/40185

PCT/US00/32679

750 mg of lactose, and the mixture is incorporated into an oral unit-dosage form, such as a hard gelatin capsule, which is suitable for oral administration.

For administration by inhalation, the compounds according to the present invention are conveniently delivered in the form of an aerosol spray presentation from 5 pressurized packs or a nebuliser, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of, for example, gelatin for use in an inhaler or insufflator may be 10 formulated containing a powder mix of the compound and a suitable powder base such as lactose or starch.

The compounds may be formulated for parenteral administration by injection, e.g., by bolus injection or continuous infusion. Formulations for injection may be presented in unit-dosage form, e.g., in ampoules or in multi-dose containers, with an 15 added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents.

For injection, the agents of the invention may be formulated in aqueous solutions, preferably in physiologically compatible buffers such as Hanks's solution, 20 Ringer's solution, or physiological saline buffer. For transmucosal administration, penetrants appropriate to the barrier to be permeated are used in the formulation and may be selected from those known in the art.

Pharmaceutical formulations for parenteral administration include aqueous solutions of the active compounds in water-soluble form. Additionally, suspensions 25 of the active compounds may be prepared as appropriate oily injection suspensions.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

Suitable lipophilic solvents or vehicles for preparing such formulations include fatty oils such as sesame oil, or synthetic fatty acid esters such as ethyl oleate or triglycerides, or liposomes. Aqueous injection suspensions may contain substances that increase the viscosity of the suspension, such as sodium carboxymethylcellulose, sorbitol, or dextran. Optionally, the suspension may also contain suitable stabilizers or agents which increase the solubility of the compounds to allow for the preparation of highly concentrated solutions.

A parenteral pharmaceutical composition of this invention suitable for administration by injection may be prepared as follows: 100 mg of a compound of formula (I) or (II) is mixed with 10 ml of a lipophilic solvent such as a fatty oil, and the mixture is incorporated into a unit-dosage form suitable for administration by injection as an emulsion.

Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, before use. The compounds may also be formulated in rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g., containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

In addition to the formulations described previously, the compounds may also be formulated as a depot preparation. Such long-acting formulations may be administered by implantation (for example, subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. For example, the compounds may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example, as an emulsion in an acceptable oil) or ion-exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

A suitable pharmaceutical carrier for the hydrophobic compounds of the invention is a co-solvent system comprising benzyl alcohol, a nonpolar surfactant, a water-miscible organic polymer, and an aqueous phase. The co-solvent system may be the VPD co-solvent system (VPD is a solution of 3% w/v benzyl alcohol, 8% w/v of the nonpolar surfactant polysorbate 80, and 65% w/v polyethylene glycol 300, made up to volume in absolute ethanol). The VPD co-solvent system (VPD:5W) consists of VPD diluted 1:1 with a 5% dextrose in water solution. This co-solvent system dissolves hydrophobic compounds well, and itself produces low toxicity upon systemic administration. Naturally, the proportions of a co-solvent system may be varied considerably without destroying its solubility and toxicity characteristics. Furthermore, the identity of the co-solvent components may be varied: for example, other low-toxicity nonpolar surfactants may be used instead of polysorbate 80; the fraction size of polyethylene glycol may be varied; other biocompatible polymers may replace polyethylene glycol, e.g., polyvinylpyrrolidone; and other sugars or polysaccharides may be substituted for dextrose.

Alternatively, other delivery systems for hydrophobic pharmaceutical compounds may be employed. Liposomes and emulsions are well known examples of delivery vehicles or carriers for hydrophobic drugs. Certain organic solvents such as dimethylsulfoxide also may be employed, although usually at the cost of greater toxicity. Additionally, the compounds may be delivered using a sustained-release system, such as semipermeable matrices of solid hydrophobic polymers containing the therapeutic agents. Various sustained-release materials have been established and are known by those skilled in the art. Sustained-release capsules may, depending on their chemical nature, release the compounds for a period of a few weeks up to over

WO 01/40185

PCT/US00/32679

100 days. Depending on the chemical nature and the biological stability of the therapeutic reagent, additional strategies for protein stabilization may be employed.

The pharmaceutical compositions also may comprise suitable solid- or gel-phase carriers or excipients. Examples of such carriers or excipients include calcium carbonate, calcium phosphate, various sugars, starches, cellulose derivatives, gelatin, and polymers such as polyethylene glycols.

Numerous neurotrophic factors have been identified in the art and any of those factors may be utilized in the compositions of this invention. As used herein, the term "neurotrophic factor" refers to substances that are capable of stimulating growth or proliferation of nervous tissue (but excluding the FKBP-rotamase inhibiting compounds of the invention), e.g., nerve growth factor (NGF), insulin growth factor (IGF-1) and its active truncated derivatives (gIGF-1), acidic and basic fibroblast growth factor (aFGF and bFGF, respectively), platelet-derived growth factors (PDGF), brain-derived growth factors (BDNF), ciliary neurotrophic factors (CNTF), glial cell line derived neurotrophic factor (GDNF), neurotrophin-3 (NT-3), and neurotrophin 4/5 (NT-4/5). Pharmaceutical compositions may include as active ingredients, in addition to one or more agents of the invention, one or more of such neurotrophic factors. The most preferred neurotrophic factor for use in the compositions of this invention is NGF.

Other components of the pharmaceutically acceptable compositions of this invention may include benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability, fluorocarbons, and/or other conventional solubilizing or dispersing agents.

A pharmaceutical composition contains a total amount of the active ingredient(s) sufficient to achieve the intended therapeutic effect. More specifically,

WO 01/40185

PCT/US00/32679

the pharmaceutical composition contains a therapeutically effective amount (i.e., an amount effective to prevent development of or to alleviate the existing symptoms of a disease or condition mediated by FKBP) of an FKBP-inhibiting agent of the invention. The total amounts of the FKBP-inhibitory agent of the invention and any optional neurotrophic factor that may be combined with the carrier materials to produce a single-dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. Preferably, the compositions of the invention each contains both an FKBP-inhibiting agent and a neurotrophic factor, with the FKBP-inhibiting agent acting to potentiate the activity of the neurotrophic factor to enhance stimulation of neurite outgrowth. The amount of neurotrophic factor in such compositions is advantageously less than the amount required in a monotherapy utilizing only the factor. Preferably, the compositions are formulated so that a dosage of between 0.01 to 100 mg/kg body weight/day of a FKBP12-inhibiting agent is administered and a dosage of between 0.01 to 100 µg/kg body weight/day of a neurotrophic factor is administered to a patient receiving the compositions.

A pharmaceutical composition of the invention may be used in a method of inhibiting the rotamase enzyme activity of an FK-506 binding protein, comprising administering the composition to a patient. The inventive compositions may also be used to stimulate the growth of neurites in nerve cells, to stimulate nerve regeneration, or to promote neuronal regeneration. Preferably, the composition further comprises a neurotrophic factor.

While the invention has been illustrated by reference to specific and preferred embodiments, those skilled in the art will recognize, e.g., through routine experimentation and practice of the invention, that variations and modifications may

WO 01/40185

PCT/US00/32679

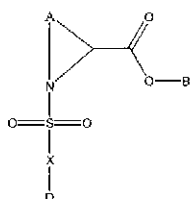
be made. Thus, the invention is intended not to be limited by the foregoing description, but to be defined by the appended claims and their equivalents.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of formula:



- 5 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, pharmaceutically acceptable prodrug, or pharmaceutically active metabolite thereof, wherein:

A is C₃-C₅ alkylene optionally substituted with one or more suitable substituents and optionally any one of the CH₂ groups of the alkylene group may be replaced by O, S, SO or SO₂;

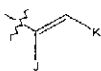
- 10 B is



- where E and G are independently Ar, H, C₁-C₆ straight or branched alkyl, C₁-C₆ straight or branched alkenyl, C₁-C₆ straight or branched alkyl or alkenyl that is substituted with a C₅-C₇ cycloalkyl, C₁-C₆ straight or branched alkyl or alkenyl that is substituted with a C₅-C₇ cycloalkenyl, or Ar substituted with C₁-C₅ straight or branched alkyl or alkenyl, wherein, in each case, one or two of the CH₂ groups of the alkyl or alkenyl chains may be replaced by 1-2 moieties selected from

WO 01/40185

PCT/US00/32679



the group consisting of oxygen, sulfur, SO, SO₂, and

where J is H, C₁-C₆ straight or branched alkyl, or C₁-C₆ straight or branched alkenyl,

and

K is Ar or substituted 5-7 membered cycloalkyl with substituents at positions 3 and 4

5 which are independently selected from the group consisting of H, OH, -O-(CH₂)_m-alkyl, -O-(CH₂)_m-alkenyl and carbonyl, wherein m is 1-4;

where Ar is selected from the group consisting of unsubstituted and substituted

phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-

pyridyl, 4-pyridyl, and monocyclic and bicyclic heterocyclic ring systems with each

10 ring having 5 or 6 ring atoms optionally, including 1-4 heteroatoms independently

selected from O, N and S; wherein when substituted, the substituents are from one to

three substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, halo,

hydroxyl, nitro, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, C₁-C₆ straight or branched alkyl,

C₂-C₆ straight or branched alkenyl, O-(C₁-C₄ straight or branched alkyl), O-(C₂-C₄

15 straight or branched alkenyl), O-benzyl, O-phenyl, 1,2-methylenedioxy, amino,

carboxyl and phenyl; and

n is an integer from 0 to 4;

D is C₁-C₆ straight or branched alkyl, C₁-C₆ straight or branched

alkenyl, C₅-C₇ cycloalkyl, C₅-C₇ cycloalkenyl substituted with C₁-C₄ straight or

20 branched alkyl or C₁-C₄ straight or branched alkenyl, [(C₂-C₄)-alkyl or (C₂-C₄)-

alkenyl]}-Ar, or Ar; and

X is NR¹⁰ or O, where R¹⁰ is H, C₁-C₄ alkyl, or C₁-C₄ alkenyl.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

2. A compound, pharmaceutically acceptable salt or solvate as defined in claim 1.

3. A compound, pharmaceutically acceptable salt or solvate as claimed in claim 1, where:

A is selected from an unbranched C₃-C₈ alkylene group wherein any one of the CH₂ groups of the alkylene group is optionally substituted by S;

B is



10

wherein E is selected from H, benzyl, 3-pyridyl, 2-phenylethyl and 3-phenylpropyl; G is selected from phenyl, 3-pyridyl, 3-phenylpropyl, 3-phenoxyphenyl and 4-phenoxyphenyl; and n is 0-4;

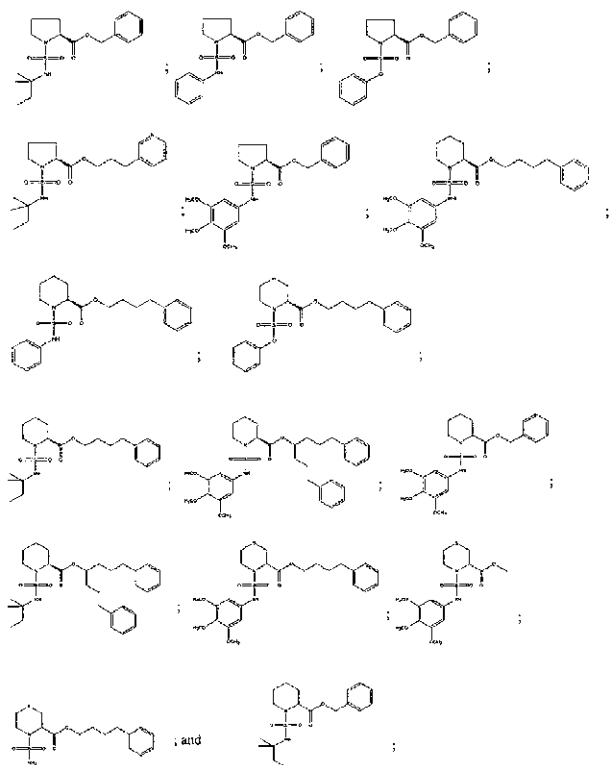
D is selected from phenyl, 4-methylphenyl, 4-methoxyphenyl, 2-thienyl, 2,4,6-trisopropylphenyl, 4-fluorophenyl, 3-methoxyphenyl, 2-methoxyphenyl, 3,5-dimethoxyphenyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl, methyl, 1-naphthyl, 8-quinolyl, 1-(5-N,N-dimethylamino)-naphthyl, 4-iodophenyl, 2,4,6-trimethylphenyl, benzyl, 4-nitrophenyl, 2-nitrophenyl, 4-chlorophenyl, 1,1-dimethylpropyl and E-styrenyl;

20 X is selected from NH and O.

4. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

WO 01/40185

PCT/US00/32679

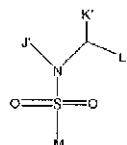


5

WO 01/40185

PCT/US00/32679

5. A compound of formula:



and a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, solvate, or pharmaceutically active

5 metabolite thereof, wherein:

J' is hydrogen, or substituted or unsubstituted alkyl;

K' is substituted or unsubstituted alkyl; or

J' and K' taken together with the adjacent nitrogen atom form a heterocycle ring which may contain another heteroatom;

10 M is selected from the group consisting of $-\text{OR}_1$, $-\text{N}(\text{R}')-\text{R}_1$, and $-\text{N}(\text{R}')\text{NR}_1\text{R}''$,

wherein:

R₁ is hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl, alkenyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, or cycloalkenyl, or C(R¹¹)(R¹²)(R¹³), wherein R¹¹ and R¹² each independently is substituted or unsubstituted alkyl, or R¹¹ and R¹² together with the atom to which they are bound form a cycloalkyl, and R¹³ is H, OH, substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, or (CH₂)_n-O-W¹, where n is 0, 1, 2, or 3, W¹ is R² or C(O)R², and R² is substituted and unsubstituted alkyl;

20 R' is selected from the group consisting of hydrogen, substituted and unsubstituted alkyl, hydroxyl, and amino; or

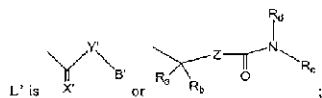
WO 01/40185

PCT/US00/32679

R_1 and R^* taken together with the adjacent nitrogen atom form a substituted or unsubstituted heterocycle;

R^* is hydrogen or substituted or unsubstituted alkyl; or

R_1 and R^* taken together with the adjacent nitrogen atom form a substituted or unsubstituted heterocycle;

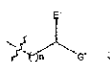


wherein X' is selected from O, S and N;

Y' is selected from O, NH, S, a direct bond, and NR_f , wherein R_f is substituted or unsubstituted alkyl; or

10 X' and Y' taken together with the adjacent carbon atom form a heterocycle ring, or the $L'NSO_2M$ moiety of formula (II) forms a 5-membered-cyclic sulfamide ring;

B' is hydrogen or

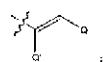


where n is an integer from 0 to 4;

E' and G' are independently H, substituted or unsubstituted alkyl, aryl, heteroaryl, heterocycloalkyl, alkenyl, cycloalkyl, or cycloalkenyl, wherein, in each case, one or two of the CH_2 groups of the alkyl or alkenyl chains may be replaced by 1-2 moieties selected from the group consisting of oxygen, sulfur, SO and SO_2 , or

WO 01/40185

PCT/US00/32679



where Q' is H, or substituted or unsubstituted alkyl or alkenyl; and

Q is substituted or unsubstituted cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl;

R₄ and R₅ are independently hydrogen, substituted or unsubstituted alkyl or
5 cycloalkyl;

Z is O, NH, CH₂ or NR₆, wherein R₆ is substituted or unsubstituted alkyl; and

R₆ and R₇ are independently hydrogen,



wherein E', G', Q', Q, and n are as defined above.

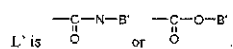
10

6. A compound, pharmaceutically acceptable salt or solvate as defined in
claim 5.

7. A compound, pharmaceutically acceptable salt or solvate according to
15 claim 5, where

J' and K' form a heterocycle ring;

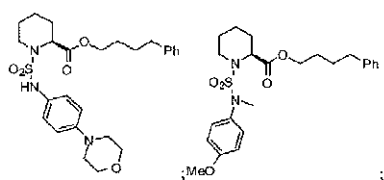
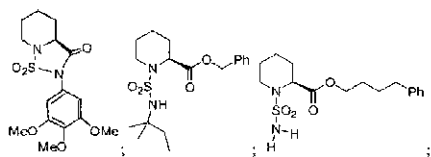
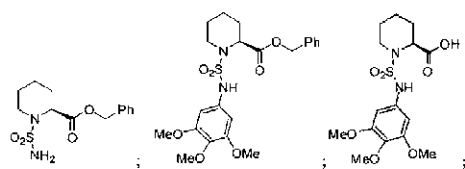
M is NR'R₁; and



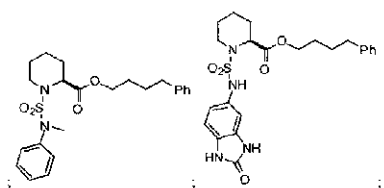
20 8. A compound according to claim 5 selected from the group consisting
of:

WO 01/40185

PCT/US00/32679

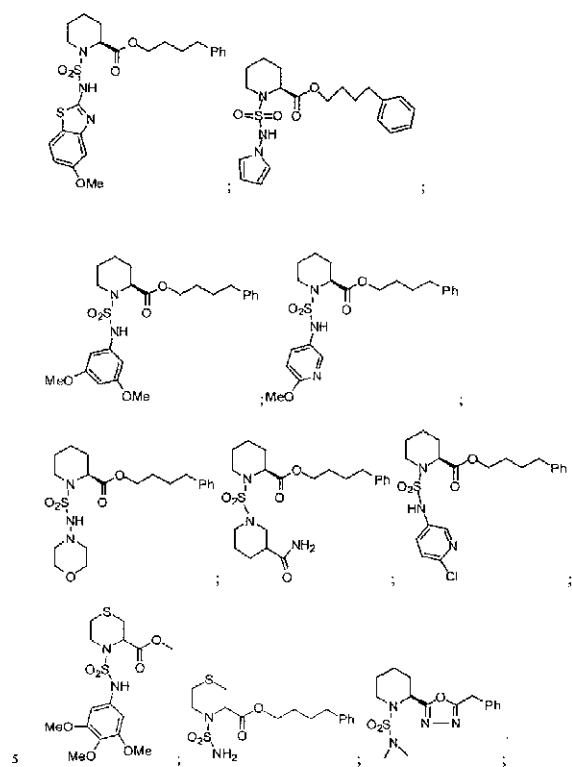


5



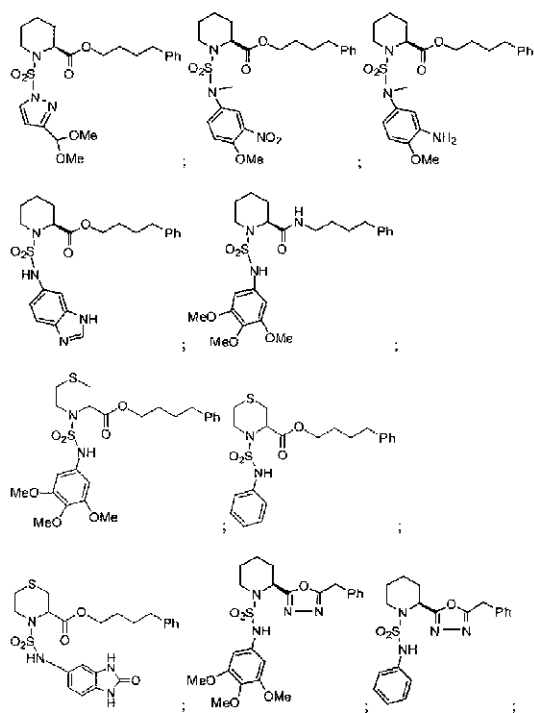
WO 01/40185

PCT/US00/32679



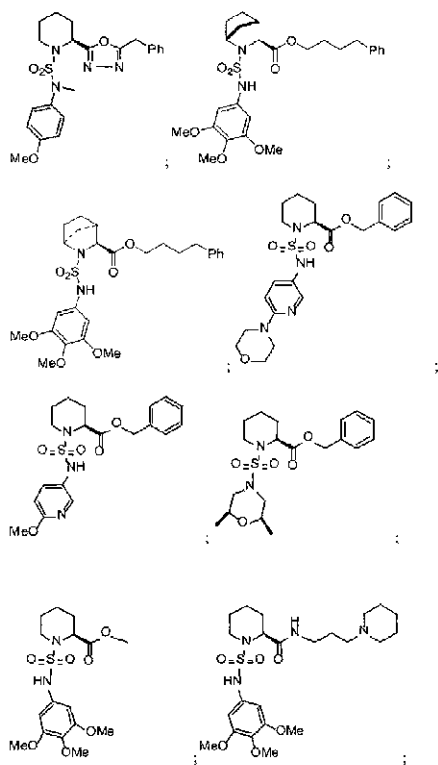
WO 01/40185

PCT/US00/32679



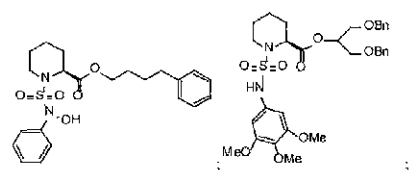
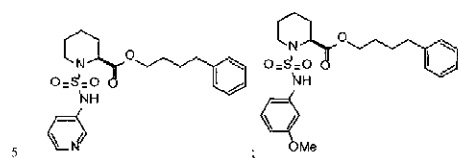
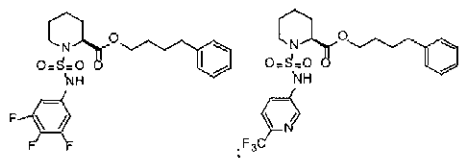
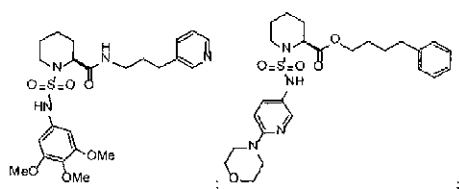
WO 01/40185

PCT/US00/32679



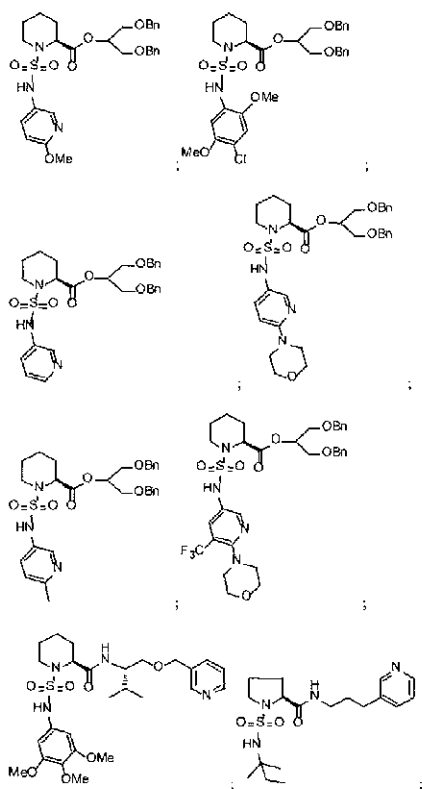
WO 01/40185

PCT/US00/32679



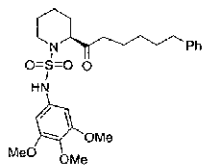
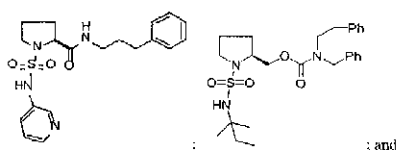
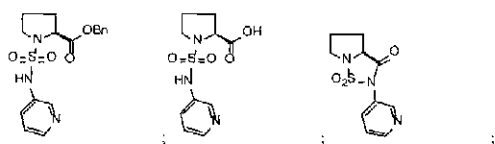
WO 91/40185

PC/T/US00/32679



WO 01/40185

PCT/US00/32679



5 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

9. A pharmaceutical composition for treating a neurological disorder in a patient comprising a therapeutically effective amount of a compound, salt, solvate, prodrug, or metabolite as claimed in claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

10. A pharmaceutical composition according to claim 9, further comprising a neurotrophic factor.

WO 01/40185

PCT/US00/32679

11. A method of treating a neurological disorder in a patient, comprising:
administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound, a
pharmaceutically acceptable salt, a solvate, a prodrug, or a pharmaceutically active
metabolite thereof as claimed in claim 1.
- 5
12. A method according to claim 11, wherein the disorder is hair loss,
memory impairment, or vision disorder.
13. A method according to claim 11, wherein the neurological disorder is
10 selected from the group consisting of neuralgias, muscular dystrophy, bell's palsy,
myasthenia gravis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, ALS,
stroke and ischemia associated with stroke, neural paropathy, other neural
degenerative diseases, motor neuron diseases, and nerve injuries including spinal cord
injuries.
- 15
14. A pharmaceutical composition for treating a neurological disorder in a
patient comprising a therapeutically effective amount of a compound, salt, solvate,
prodrug, or metabolite as claimed in claim 5 and a pharmaceutically acceptable
carrier.
- 20
15. A pharmaceutical composition according to claim 14, further
comprising a neurotrophic factor.
16. A method of treating a neurological disorder in a patient, comprising:

WO 01/40185

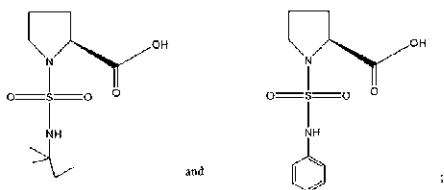
PCT/US00/32679

administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound, a pharmaceutically acceptable salt, a solvate, a prodrug, or a pharmaceutically active metabolite thereof as claimed in claim 5.

17. A method according to claim 16, wherein the disorder is hair loss, memory impairment, or vision disorder.

18. A method according to claim 16, wherein the neurological disorder is selected from the group consisting of neuralgias, muscular dystrophy, bell's palsy, myasthenia gravis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis, ALS, stroke and ischemia associated with stroke, neural paropathy, other neural degenerative diseases, motor neuron diseases, and nerve injuries including spinal cord injuries.

19. A compound selected from the group consisting of:



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, prodrug, or pharmaceutically active metabolite thereof.

20

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 June 2001 (07.06.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/40185 A1(51) International Patent Classification: C07D 211/96,
A61K 31/435, C07D 207/48, A61P 25/28, C07D 417/12(74) Agents: WOODWARD, David, W.; Shanks & Herbert,
TransPotomac Plaza, Suite 506, 1033 North Fairfax Street,
Alexandria, VA 22314 et al. (US).

(21) International Application Number: PCT/US99/32679

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TK, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) International Filing Date: 1 December 2000 (01.12.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/168,246 1 December 1999 (01.12.1999) US

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), European
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR), GAPI patent (BF, BI, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Applicant: AGOURON PHARMACEUTICALS, INC.,
10350 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA
92037-1020 (US).

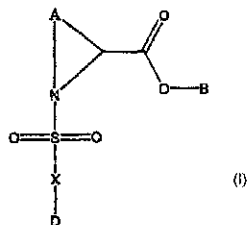
Published:

with international search report
with amended claims(72) Inventors: GEO, Chuangxing; 561 Gardens Court,
Encinitas, CA 92024 (US); DONG, Liming; 11359 West
View Parkway, San Diego, CA 92126 (US); HOU, Xinjun,
J.; 7434 Park Village Road, San Diego, CA 92129 (US);
VANDERPOOL, Darin, Louis; 5018 Capehart Street,
San Diego, CA 92117 (US); VILLAFRANCA, Jesus,
Ernest; 1282 Upes Street, San Diego, CA 92103 (US).

Date of publication of the amended claims: 15 November 2001

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

(54) Title: COMPOUNDS, COMPOSITIONS, AND METHODS FOR STIMULATING NEURONAL GROWTH AND ELONGATION



(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) wherein A, B, X, D are defined in claim 1, and pharmaceutical compositions containing them for stimulating neurite outgrowth in nerve cells leading to nerve regeneration. These methods, compounds and compositions inhibit rotamase enzyme activity associated with binding proteins.

WO 01/40185 A1

【手続補正書】

【提出日】平成13年6月11日(2001.6.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

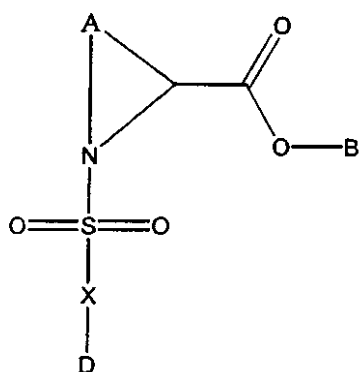
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】

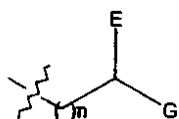


式中、

Aは、1個又はそれ以上の6員縮合アリール基を含まない好適な置換基で任意に置換されたC₃～C₅アルキレンであり、アルキレン基のCH₂基のいずれか1つはO、S、SO又はSO₂で任意に置換されていてもよく；

Bは、

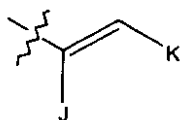
【化2】



であり、

E及びGは独立に、Ar、H、C₁～C₆直鎖若しくは分枝鎖アルキル、C₁～C₆直鎖若しくは分枝鎖アルケニル、C₅～C₇シクロアルキルで置換されたC₁～C₆直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニル、C₅～C₇シクロアルケニルで置換されたC₁～C₆直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニル、又は、C₁～C₆直鎖若しくは分枝鎖アルキル又はアルケニルで置換されたArであり、各場合において、アルキル又はアルケニル鎖の1個又は2個のCH₂基は、酸素、硫黄、SO、SO₂及び

【化3】



からなる群から選択される1～2個の基で置換されていてもよく；

Jは、H、C₁～C₆直鎖若しくは分枝鎖アルキル、又は、C₁～C₆直鎖若しくは分枝鎖アルケニルであり；

Kは、Ar、又は、3位及び4位において、H、OH、 $-O-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-O-(CH_2)_m$ -（式中、mは1～4である）アルケニル及びカルボニルからなる群から独立に選択される置換基で置換された5～7員のシクロアルキルである；

Arは、非置換及び置換のフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、並びに、各環がO、N及びSから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を任意に含有する5個又は6個の環原子を有する単環式及び二環式の複素環系からなる群から選択され、置換されている場合は、置換基は、水素、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖又は分枝鎖アルキル、 $C_2 \sim C_6$ 直鎖又は分枝鎖アルケニル、 $O-(C_1 \sim C_4$ 直鎖又は分枝鎖アルキル)、 $O-(C_2 \sim C_4$ 直鎖又は分枝鎖アルケニル)、O-ベンジル、O-フェニル、1,2-メチレンジオキシ、アミノ、カルボキシル及びフェニルからなる群から独立に選択される1個～3個の置換基であり；

nは、0～4の整数であり；

Dは、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニル、 $C_5 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖若しくは分枝鎖アルキル又は $C_1 \sim C_4$ 直鎖若しくは分枝鎖アルケニルで置換された $C_5 \sim C_7$ シクロアルケニル、 $[(C_2 \sim C_4)-アルキル]$ 若しくは $(C_2 \sim C_4)-アルケニル]-Ar$ 、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、又は、ベンジルを含まないArであり；

Xは、 NR^{10} （ R^{10} は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又は $C_1 \sim C_4$ アルケニルである）又はOである；

の化合物、又は、その医薬的に許容される塩、溶媒和物、医薬的に許容されるプロドラッグ若しくは医薬的に活性な代謝物。

【請求項2】

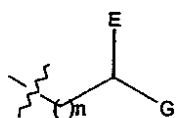
請求項1記載の化合物、医薬的に許容される塩又は溶媒和物。

【請求項3】

Aは、アルキレン基の CH_2 基のいずれか1つがSによって任意に置換されている非分枝の $C_3 \sim C_5$ アルキレン基から選択され；

Bは、

【化4】



であり、

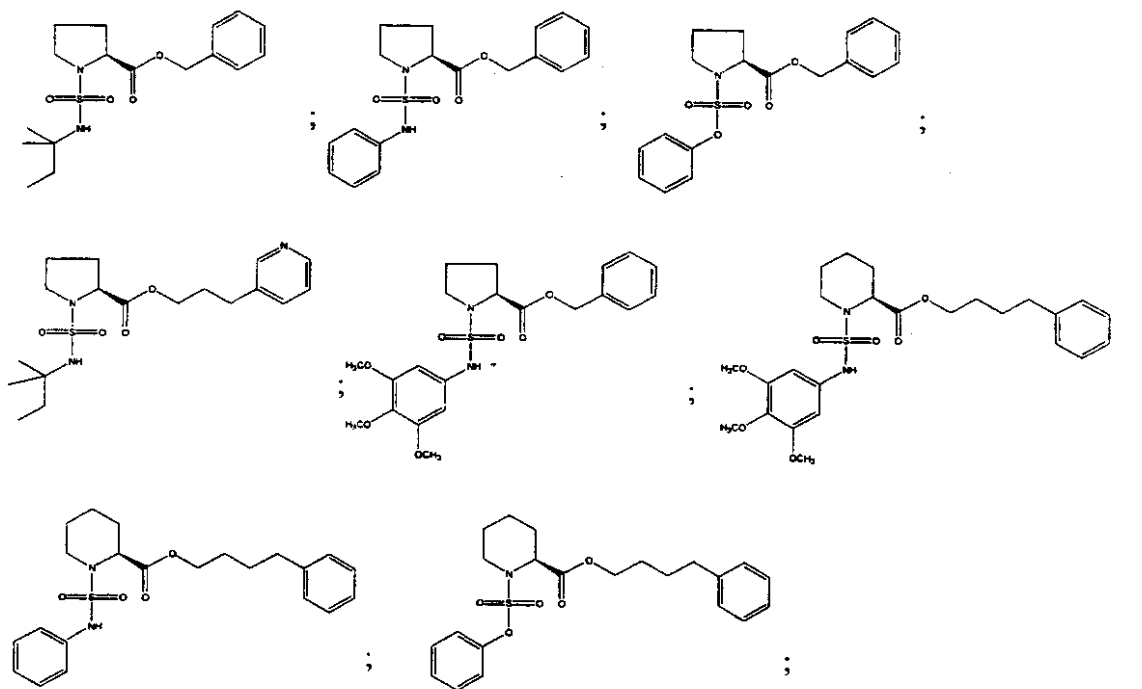
Eは、H、ベンジル、3-ピリジル、2-フェニルエチル及び3-フェニルプロピルから選択され；

Gは、フェニル、3-ピリジル、3-フェニルプロピル、3-フェノキシフェニル及び4-フェノキシフェニルから選択され；

nは0～4であり；

Dは、フェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、2-チエニル、2,4,6-トリイソプロピルフェニル、4-フルオロフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、メチル、1-ナフチル、8-キノリル、1-(5-N,N-ジメチルアミノ)-ナフチル、4-ヨードフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、ベンジル、4-ニトロフェニル、2-ニトロフェニル、4-クロロフェニル、1,1-ジメチルプロピル及び

【化 5】



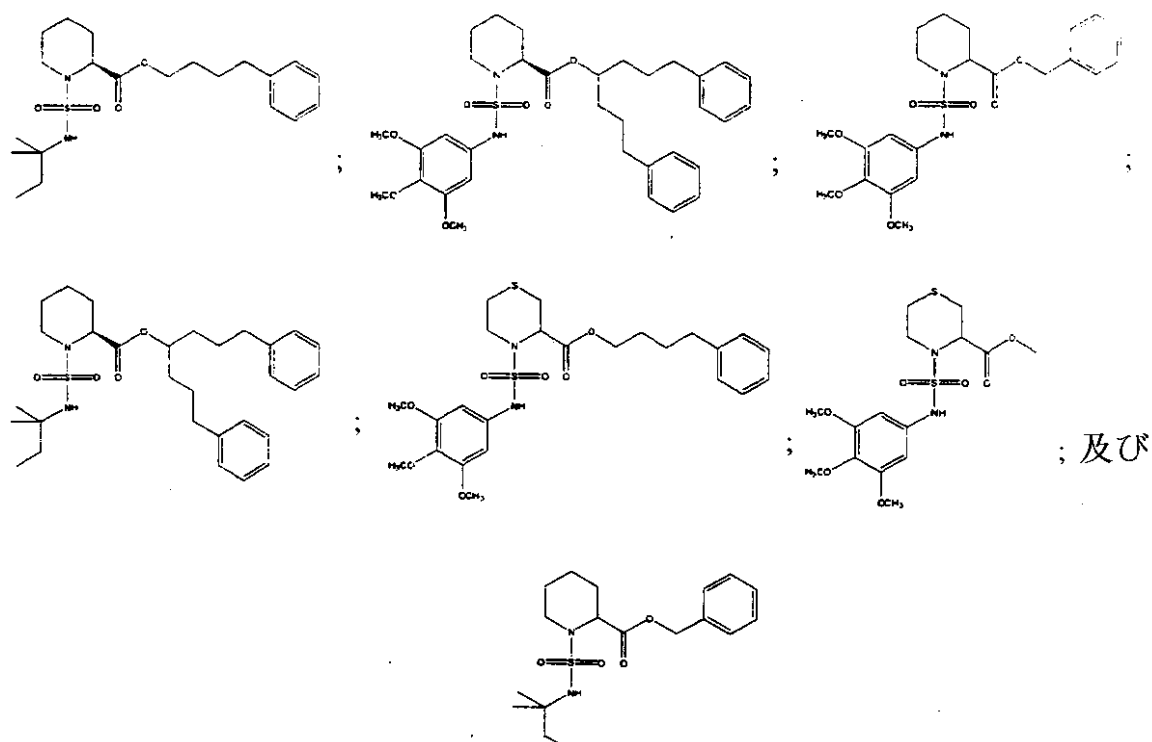
E - スチレニルから選択され；

X は、NH 及び O から選択される；

請求項 1 記載の化合物、医薬的に許容される塩又は溶媒和物。

【請求項 4】

【化 6】

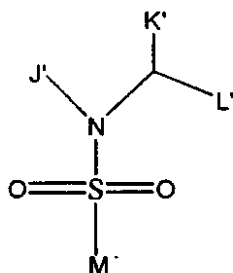


からなる群から選択される請求項 1 記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 5】

式：

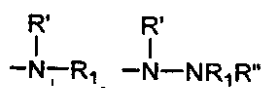
【化 7】



J' 及び K' は、隣接する窒素原子と一緒にあって、別のヘテロ原子を含有する場合もある複素環を形成し；

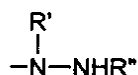
M は、 $-OR_1$ 、

【化 8】



及び

【化 9】



からなる群から選択され；

R_1 は、置換若しくは非置換のアルキル、アルケニル、ベンジルを含まないアリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はシクロアルケニル、又は、 $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$ であり、 R^{11} 及び R^{12} はそれぞれ独立に置換又は非置換のアルキルであるか、又は、 R^{11} 及び R^{12} はそれらが結合している原子と一緒にあってシクロアルキルを形成し、 R^{13} は、H、OH、置換若しくは非置換のアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、又は、 $(CH_2)_n-O-W^1$ (式中、 n は 0、1、2 又は 3 であり、 W^1 は R^2 又は $C(O)R^2$ であり、 R^2 は置換又は非置換のアルキルである) であり、；

R' は、水素、置換及び非置換のアルキル、ヒドロキシル及びアミノからなる群から選択され；又は

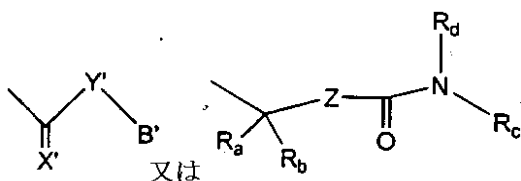
R_1 及び R' は、隣接する窒素原子と一緒にあって置換又は非置換の複素環を形成し(ここで置換基は N ヘテロ - 原子を含む)；

R'' は、水素又は置換若しくは非置換のアルキルであり；又は

R_1 及び R'' は、隣接する窒素原子と一緒にあって置換又は非置換の複素環を形成し；

L' は、

【化 10】



であり；

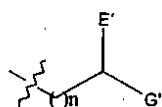
X' は、O、S 及び N から選択され；

Y' は、O、NH、S、直接結合及び NR_f (R_f は置換又は非置換のアルキルである) から選択され、; 又は

X' 及び Y' は、隣接する炭素原子と一緒になって複素環を形成し、

B' は、

【化 1 1】

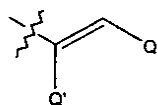


であり、

n は 0 ~ 4 の整数であり、

E' 及び G' は独立に、H、置換若しくは非置換のアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、シクロアルキル又はシクロアルケニルであり、各場合において、アルキル又はアルケニル鎖の 1 個又は 2 個の CH_2 基は、酸素、硫黄、S O 及び S O₂ からなる群から選択される 1 ~ 2 個の基で置換されていてもよく、又は、

【化 1 2】



であり、

Q' は、H、又は、置換若しくは非置換のアルキル又はアルケニルであり、

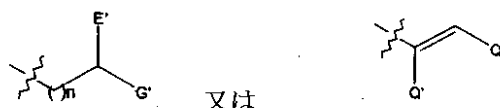
Q は、置換若しくは非置換のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、

R_a 及び R_b は独立に、水素、置換若しくは非置換のアルキル又はシクロアルキルであり、

Z は、O、NH、 CH_2 又は NR_e (R_e は置換又は非置換のアルキルである) であり、

R_c 及び R_d は独立に、水素、

【化 1 3】



又は

であり、

E'、G'、Q'、Q 及び n は前記と同意義である、

の化合物、又は、その医薬的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物若しくは医薬的に活性な代謝物。

【請求項 6】

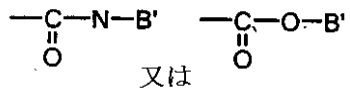
請求項 5 記載の化合物、医薬的に許容される塩又は溶媒和物。

【請求項 7】

M は、 $\text{NR}'\text{R}_1$ であり、

L' は、

【化 1 4】

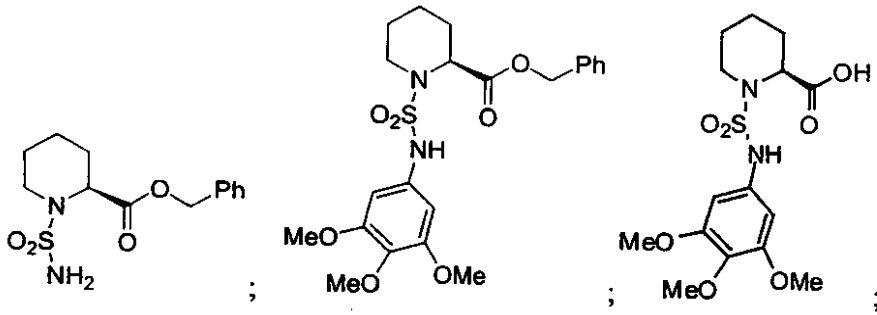


である；

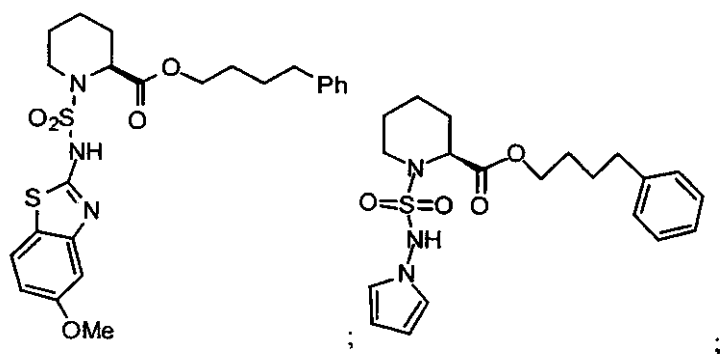
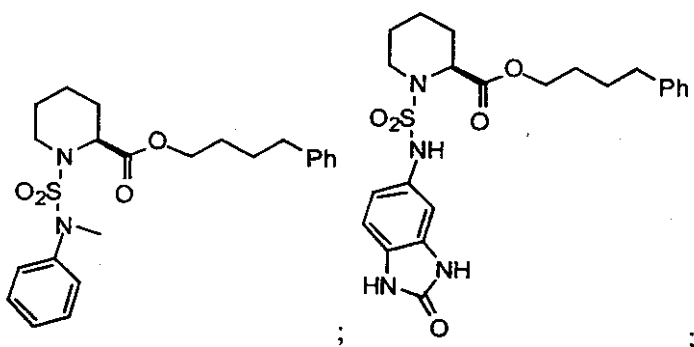
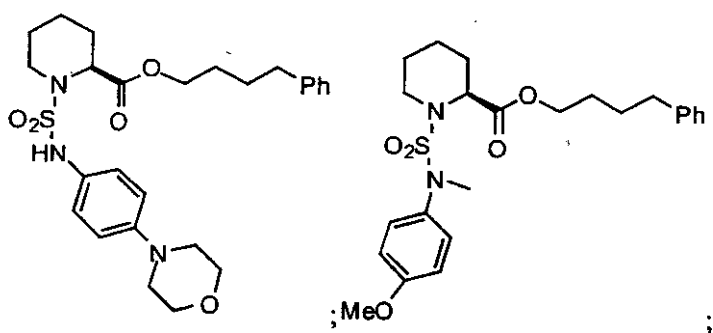
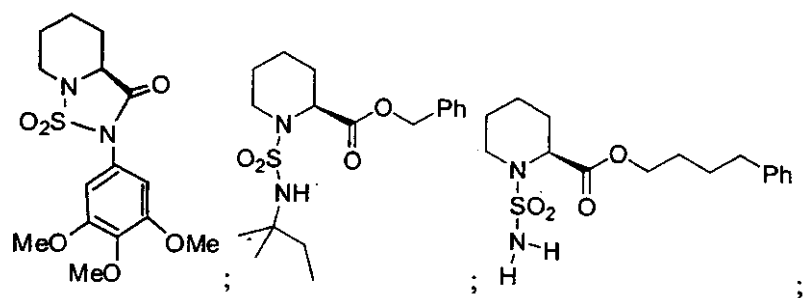
請求項 5 記載の化合物、医薬的に許容される塩又は溶媒和物。

【請求項 8】

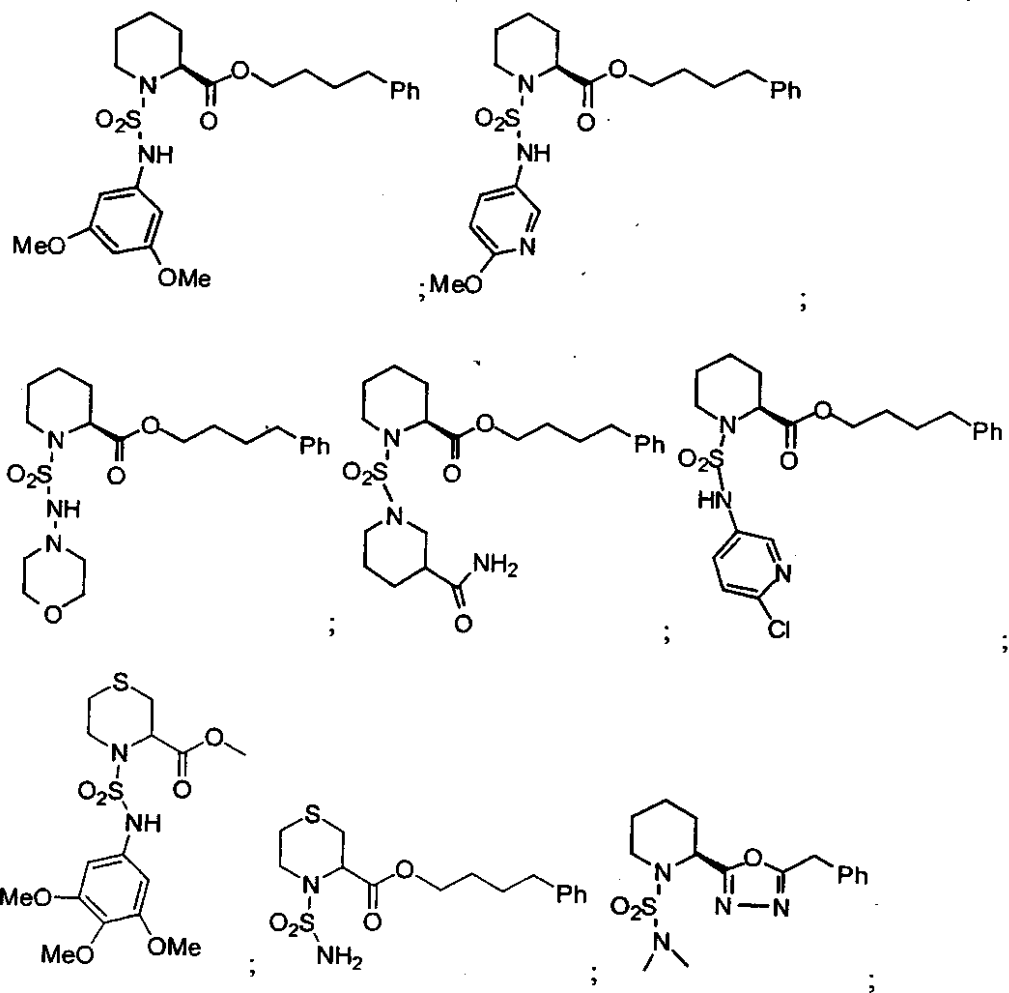
【化 1 5】



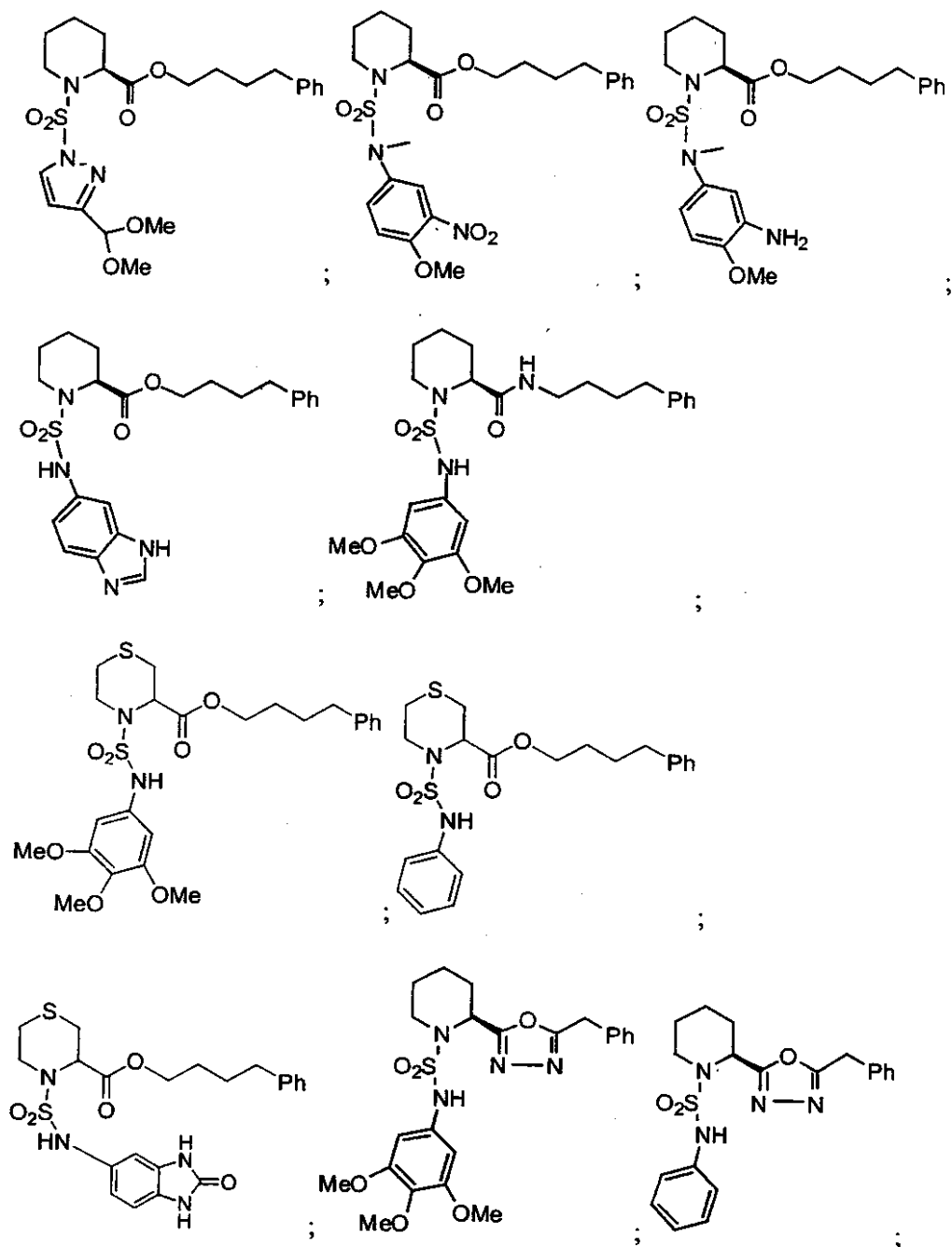
【化 1 6】



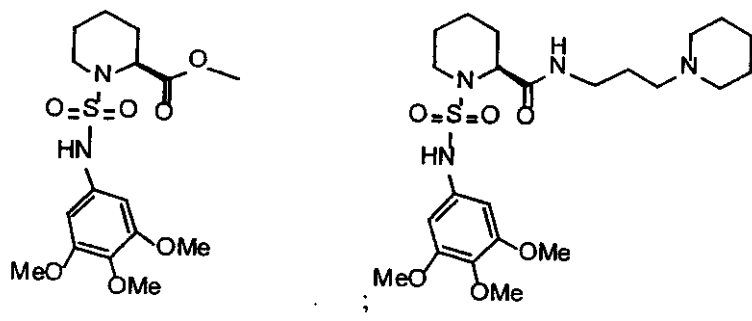
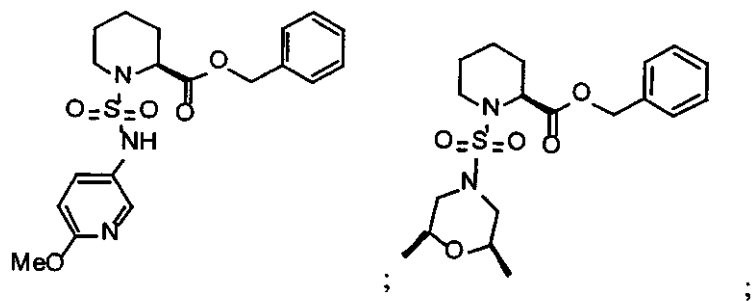
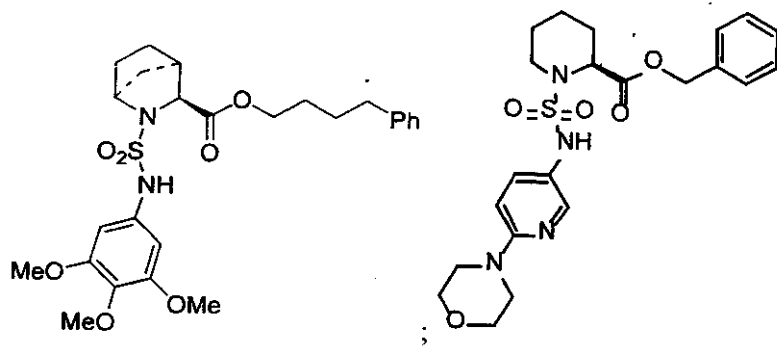
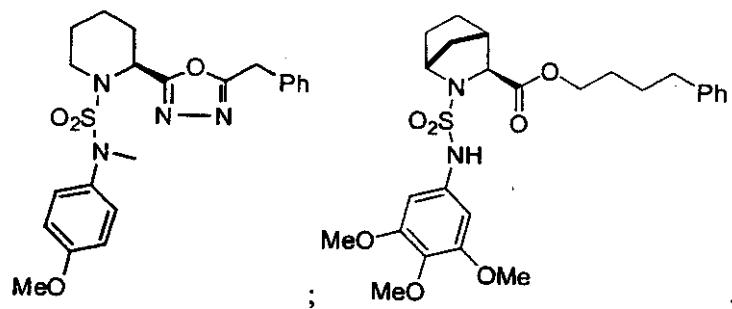
【化 17】



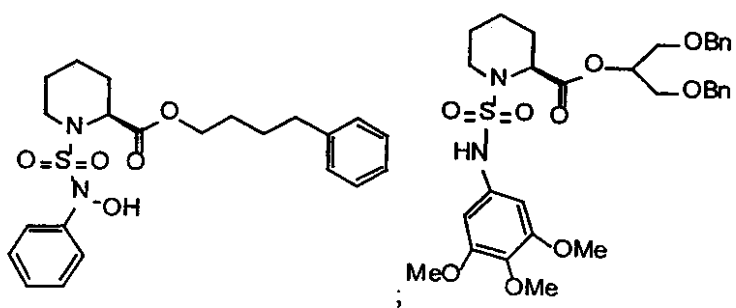
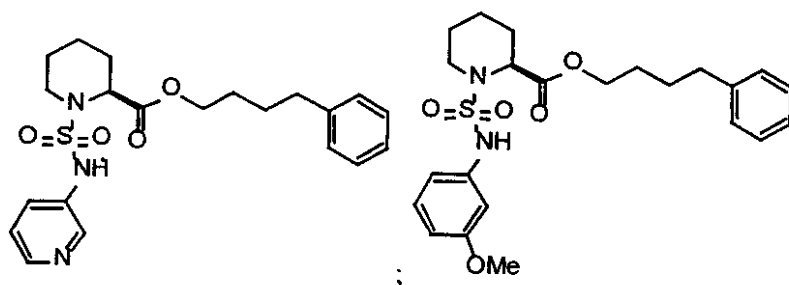
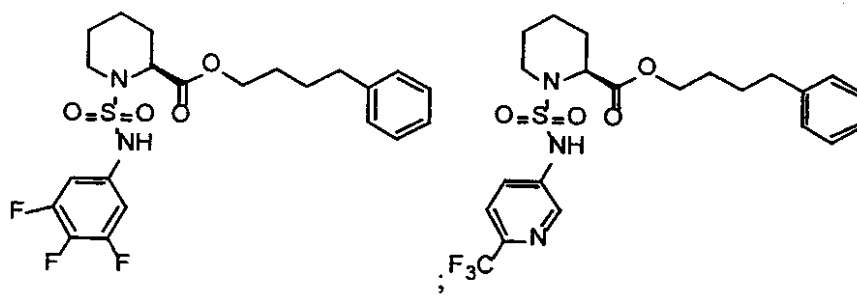
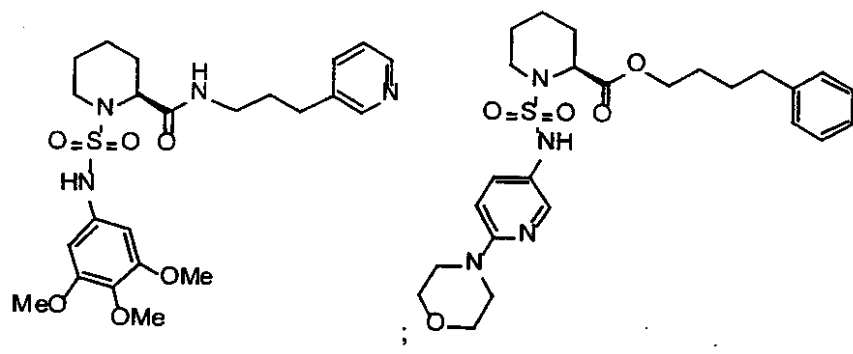
【化 18】



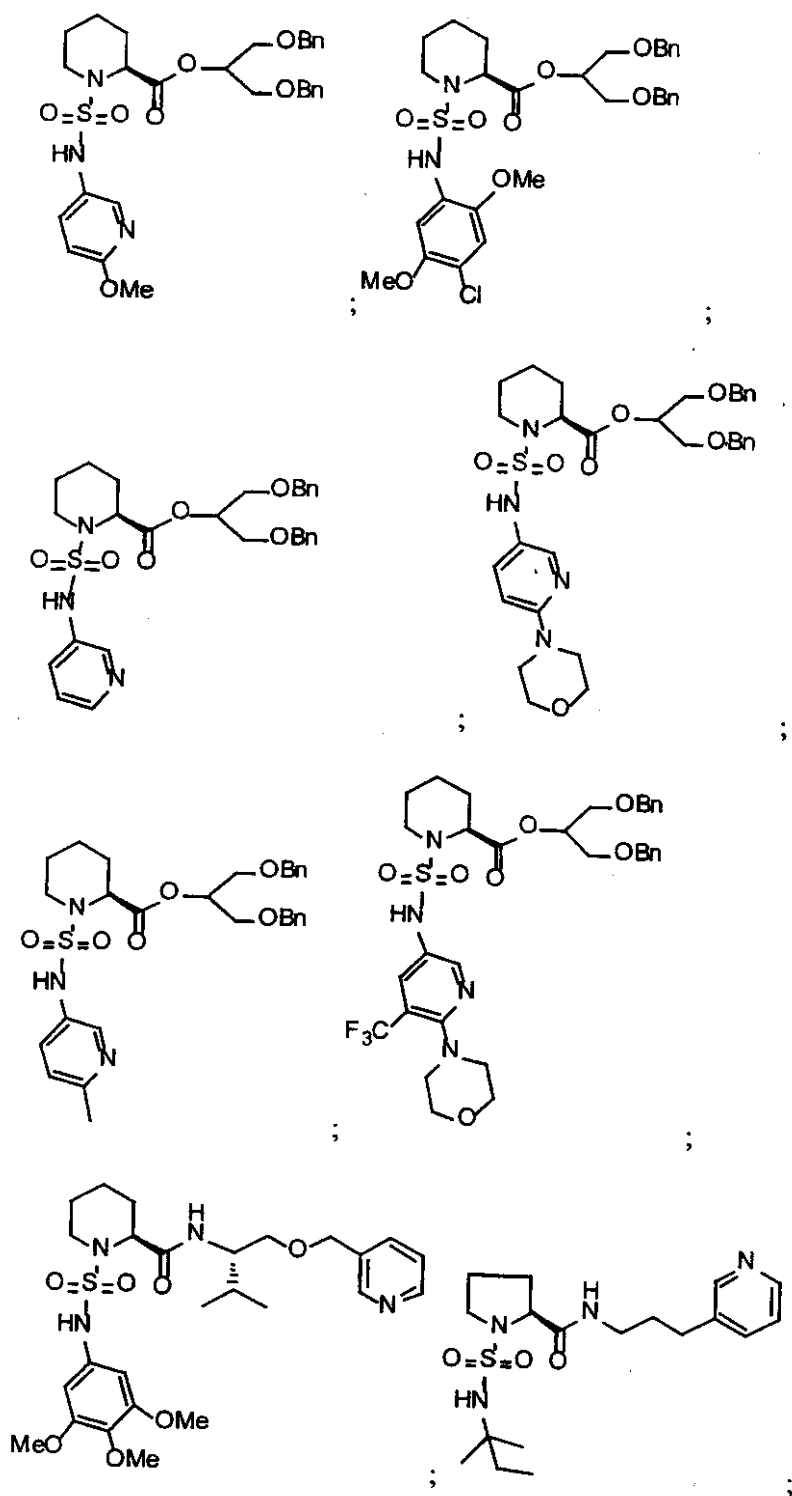
【化 19】



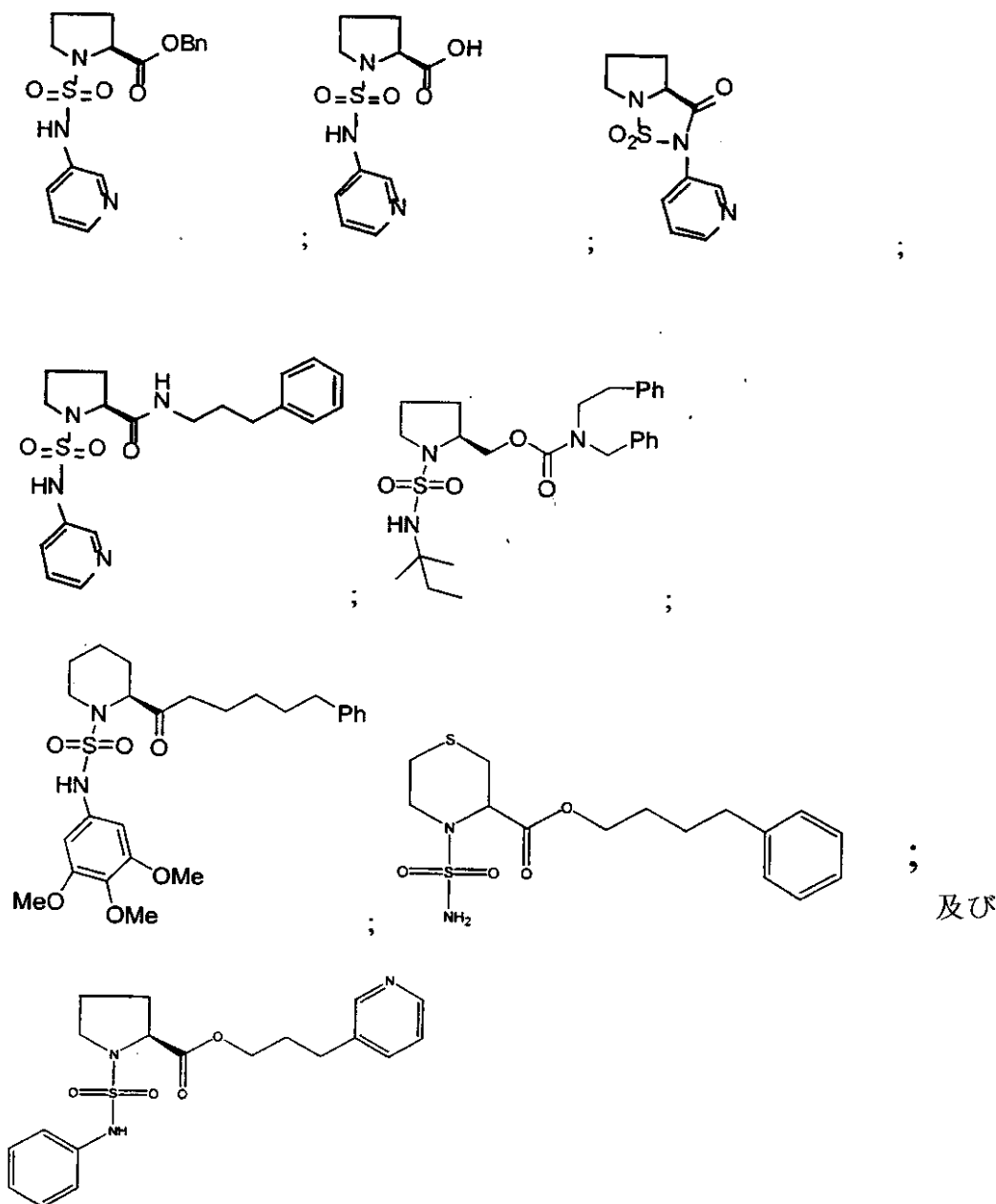
【化 20】



【化 2 1】



【化 2 2】



からなる群から選択される化合物、又は、その医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 9】

治療に有効な量の請求項 1 に記載の化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグ又は代謝物及び医薬的に許容される担体を含む患者の神経学的疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 10】

神経組織栄養性因子を含む請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

治療に有効な量の請求項 1 に記載の化合物、その医薬的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ又は医薬的に活性な代謝物を患者に投与することを含んでなる、患者の神経学的疾患を治療する方法。

【請求項 12】

前記疾患が、脱毛、記憶障害又は視覚疾患である請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記神経学的疾患が、神経痛、筋ジストロフィー、ベル麻痺、重症筋無力症、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、ALS、卒中及び卒中に関連する虚血、ニュー

ラルパラバシー、他の神経変性疾患、運動ニューロン疾患及び脊髄傷害を含む神経傷害からなる群から選択される請求項 1 1 記載の方法。

【請求項 1 4】

治療に有効な量の請求項 5 記載の化合物、塩、溶媒和物、プロドラッグ又は代謝物及び医薬的に許容される担体を含む、患者の神経学的疾患を治療するための医薬組成物。

【請求項 1 5】

神経組織栄養性因子を含む請求項 1 4 記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

治療に有効な量の請求項 5 記載の化合物、その医薬的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ又は医薬的に活性な代謝物を患者に投与することを含んでなる、患者の神経学的疾患を治療する方法。

【請求項 1 7】

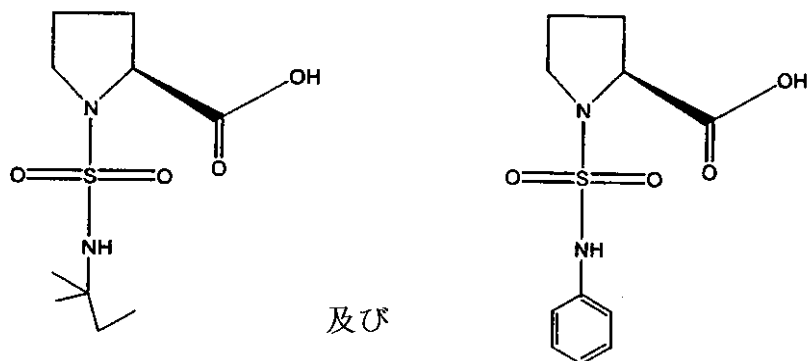
前記疾患が、脱毛、記憶障害又は視覚疾患である請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 1 8】

前記神経学的疾患が、神経痛、筋ジストロフィー、ベル麻痺、重症筋無力症、パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、ALS、卒中及び卒中に関連する虚血、ニューラルパラバシー、他の神経変性疾患、運動ニューロン疾患及び脊髄傷害を含む神経傷害からなる群から選択される請求項 1 6 記載の方法。

【請求項 1 9】

【化 2 3】



からなる群から選択される化合物、又は、その医薬的に許容される塩、溶媒和物、プロドラッグ若しくは医薬的に活性な代謝物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Application No. PC1/US 00/32679
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D211/96 A61K31/435 C07D207/48 A61P25/28 C07D417/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 45006 A (MAGUIRE ROBERT JOHN ; PALMER MICHAEL JOHN (GB); WYTHES MARTIN JAMES) 10 September 1999 (1999-09-10) cited in the application the whole document	1-19
Y	US 5 721 256 A (LI JIA-HE ET AL) 24 February 1998 (1998-02-24) the whole document	1-19
Y	US 5 874 449 A (HUANG WEI ET AL) 23 February 1999 (1999-02-23) the whole document	1-19
Y	EP 0 947 506 A (PFIZER PROD INC) 6 October 1999 (1999-10-06) examples 17-20	1-19
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" Inter document published after the international filing date or priority date but not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 March 2001		Date of mailing of the international search report 30. 04. 01
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5010 Patentian 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (31-70) 340-3200, Tx. 31 651 epo nl Fax. (31-70) 340-3010		Authorized officer Lauro, P

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Info. and Application No.
		PC/US 00/32679
G.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 801 197 A (HAMILTON GREGORY S ET AL) 1 September 1998 (1998-09-01) examples 7-10; table I	1-19
X	DEWYNTER G ET AL: "Synthesis of Pseudonucleosides containing Chiral Sulfahydantoins as Aglycone (II)" TETRAHEDRON, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 52, no. 3, 15 January 1996 (1996-01-15), pages 993-1004, XP004104570 ISSN: 0040-4020 examples 14,7,9	1,5
X	G. DEWYNTER ET AL.: "Synthèse de "sulfahydantoïnes" chirales" TETRAHEDRON, vol. 49, no. 1, 1993, pages 65-76, XP002163583 examples 2,3,6-10	5
X	US 5 411 955 A (STRASSER RUPERT ET AL) 2 May 1995 (1995-05-02) column 6, line 7-15 -column 16, line 8-30	5
X	DATABASE CROSSFIRE 'Online! beilstein; BRN=12360, XP002163584 abstract & BAUMGARTEN ET AL.: HOPPE-SEYLER'S Z. PHYSIOL. CHEM., vol. 209, 1932, pages 145-160, -----	5

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 00/32679
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1. <input checked="" type="checkbox"/>	<p>Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 11-13, 16-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.</p>	
2. <input type="checkbox"/>	<p>Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:</p>	
3. <input type="checkbox"/>	<p>Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
1. <input type="checkbox"/>	<p>As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</p>	
2. <input type="checkbox"/>	<p>As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</p>	
3. <input type="checkbox"/>	<p>As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p>	
4. <input type="checkbox"/>	<p>No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims. It is covered by claims Nos.:</p>	
<p>Remark on Protest</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees. </div>		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 00/32679

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9945006 A	10-09-1999	AU 2181099 A BR 9908480 A EP 1060178 A	20-09-1999 05-12-2000 20-12-2000
US 5721256 A	24-02-1998	AU 6268898 A EP 1014978 A US 5968957 A WO 9835675 A ZA 9800824 A	08-09-1998 05-07-2000 19-10-1999 20-08-1998 30-10-1998
US 5874449 A	23-02-1999	AU 5385498 A BG 103407 A BR 9713732 A CA 2239926 A CN 1246792 A CZ 9901545 A EP 0957913 A NO 992268 A PL 334214 A SK 57799 A WO 9829116 A US 6121273 A ZA 9711703 A	31-07-1998 31-01-2000 25-01-2000 30-06-1998 08-03-2000 17-11-1999 24-11-1999 30-08-1999 14-02-2000 14-08-2000 09-07-1998 19-09-2000 10-02-1999
EP 0947506 A	06-10-1999	BR 9902347 A JP 11322712 A US 6121280 A	06-03-2001 24-11-1999 19-09-2000
US 5801197 A	01-09-1998	AU 713302 B AU 6857396 A BG 62596 B BG 102410 A CA 2236328 A CZ 9801251 A EP 0859614 A HU 9901752 A JP 11514643 T LV 12102 A LV 12102 B NO 981903 A NZ 316361 A PL 326420 A SK 55998 A WO 9716190 A	25-11-1999 22-05-1997 31-03-2000 30-12-1998 09-05-1997 16-12-1998 26-08-1998 28-10-1999 14-12-1999 20-08-1998 20-10-1998 30-06-1998 30-08-1999 14-09-1998 11-02-1999 09-05-1997
US 5411955 A	02-05-1995	DE 4141218 A AU 3081092 A CA 2103891 A WO 9312119 A EP 0552462 A FI 933544 A JP 6506481 T	17-06-1993 19-07-1993 14-06-1993 24-06-1993 28-07-1993 11-08-1993 21-07-1994

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4439	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/445	A 6 1 K 31/445	4 C 2 0 4
A 6 1 K 31/454	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4545	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/54	A 6 1 K 31/54	
A 6 1 K 31/541	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/14	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 21/04	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/02	A 6 1 P 25/02	1 0 1
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/00	A 6 1 P 27/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 209/52	A 6 1 P 43/00	1 0 7
C 0 7 D 211/96	A 6 1 P 43/00	1 2 3
C 0 7 D 279/12	C 0 7 D 209/52	
C 0 7 D 401/12	C 0 7 D 211/96	
C 0 7 D 413/04	C 0 7 D 279/12	
C 0 7 D 413/12	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 417/12	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 513/04	C 0 7 D 413/12	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 D 417/12	
	C 0 7 D 513/04	3 2 5
	C 0 7 D 513/04	3 4 5
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

- (72)発明者 リミン・ドン
アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州 サン・ディエゴ ウェスト ビュー パークウェイ 1 1 5 5 9
- (72)発明者 シンジュン・ジェイ・ハウ
アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州 サン・ディエゴ パーク ビレッジ ロード 7 4 3 4
- (72)発明者 ダリン・ルイス・ヴァンダープール
アメリカ合衆国 9 2 1 1 7 カリフォルニア州 サン・ディエゴ ケープハート ストリート 5 0 0 8
- (72)発明者 ジーザス・アーネスト・ヴィラフランカ
アメリカ合衆国 9 2 1 0 3 カリフォルニア州 サン・ディエゴ ユーパス ストリート 1 2

8 2

F ターム(参考) 4C036 AA09 AA16 AA17 AA20
4C054 AA02 CC08 DD33 EE01 FF01
4C063 AA01 BB01 BB07 BB09 CC10 CC12 CC22 CC26 CC54 CC58
CC62 CC64 DD03 DD04 DD10 DD26 EE01
4C069 AA23 BC18
4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE12 FF03 FF07 GG07 HH02 HH07
UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC05 BC07 BC10 BC17 BC21 BC36 BC38
BC39 BC71 BC73 BC84 BC88 CB26 CB27 GA07 GA08 GA09
GA10 GA12 GA16 MA01 MA02 MA03 MA04 MA05 NA14 NA15
ZA01 ZA02 ZA08 ZA15 ZA16 ZA33 ZA36 ZA92 ZA94 ZA96
ZB21 ZB22 ZC20
4C204 BB01 CB01 DB25 EB02 FB32 GB01

【要約の続き】

活性を阻害する。