

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5268897号
(P5268897)

(45) 発行日 平成25年8月21日(2013.8.21)

(24) 登録日 平成25年5月17日(2013.5.17)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 213/74	(2006.01)	C07D 213/74	C S P
C07D 295/18	(2006.01)	C07D 295/18	A
C07D 333/20	(2006.01)	C07D 333/20	
A61K 31/496	(2006.01)	A61K 31/496	
A61K 31/495	(2006.01)	A61K 31/495	

請求項の数 20 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-515858 (P2009-515858)
 (86) (22) 出願日 平成19年6月19日 (2007.6.19)
 (65) 公表番号 特表2009-541258 (P2009-541258A)
 (43) 公表日 平成21年11月26日 (2009.11.26)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2007/056078
 (87) 國際公開番号 WO2007/147822
 (87) 國際公開日 平成19年12月27日 (2007.12.27)
 審査請求日 平成22年6月3日 (2010.6.3)
 (31) 優先権主張番号 0605418
 (32) 優先日 平成18年6月19日 (2006.6.19)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 500033483
 ピエール、ファーブル、メディカマン
 フランス国ブローニュ、ビヤンクール、プ
 ラス、アペル、ガヌス、45
 (74) 代理人 100075812
 弁理士 吉武 賢次
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝
 (74) 代理人 100094640
 弁理士 紺野 昭男
 (74) 代理人 100107342
 弁理士 横田 修孝
 (72) 発明者 ミシェル、ペレ
 フランス国カストル、シュマン、ド、ラ、
 ピク、45

最終頁に続く

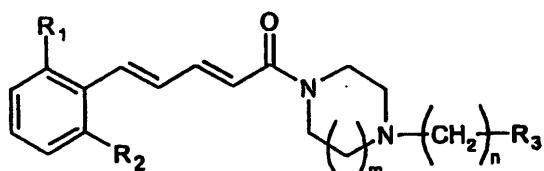
(54) 【発明の名称】フェニルペンタジエノイル誘導体およびPAR1拮抗薬としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)の化合物またはその治療上許容される塩もしくは溶媒和物：

【化1】



10

〔式中：

R₁ および R₂ は、同一であるかまたは異なり、水素もしくはハロゲンの原子、C N または N O₂ を表し、ただし、R₁ および R₂ は同時に水素を表さず、m は 1 または 2 を表し、

n は 0、1 または 2 を表し、

R₃ は、ハロゲン、ヒドロキシルもしくは C₁ - C₆ アルキルの中から選択される 1 つ以上の残基によって置換された、もしくは非置換のフェニル；ハロゲンもしくはヒドロキシルの中から選択される 1 つ以上の残基によって置換された、もしくは非置換の C₂ - C₆ アルキル；シクロアルキル；ピリジン；チオフェン；C₁ - C₆ アルキルによって置換された、もしくは非置換のピロール；チアゾールまたはフランを表す]。

20

【請求項 2】

R_1 がニトロであり、 R_2 が水素であり、 m が 1 であり、 n が 0 であり、 R_3 が 1 つ以上のハロゲンもしくは $C_1 - C_6$ アルキルによって置換されたフェニル、シクロアルキルまたはピリジンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 がシアノであり、 R_2 が水素であり、 m が 1 であり、 n が 0 であり、 R_3 が 1 つ以上のハロゲンもしくは $C_1 - C_6$ アルキルによって置換されたフェニル、シクロアルキルまたはピリジンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

2 - [5 - オキソ - 5 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 1 , 3 - ジエニル] - ベンゾニトリル; 10
 2 - [5 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - ペンタ - 1 , 3 - ジエニル] - ベンゾニトリル;
 2 - [5 - (4 - シクロヘキシル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソ - ペンタ - 1 , 3 - ジエニル] - ベンゾニトリル;
 2 - { 5 - [4 - (3 - クロロ - プロピル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - ペンタ - 1 , 3 - ジエニル } - ベンゾニトリル;
 2 - { 5 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - ペンタ - 1 , 3 - ジエニル } - ベンゾニトリル;
 2 - { 5 - [4 - (2 - ヒドロキシ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - ペンタ - 1 , 3 - ジエニル } - ベンゾニトリル; 20
 2 - { 5 - [4 - (2 , 4 - ジメチル - ベンジル) - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イル] - 5 - オキソ - ペンタ - 1 , 3 - ジエニル } - ベンゾニトリル;
 2 - { 5 - [4 - (2 - メチル - ベンジル) - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イル] - 5 - オキソ - ペンタ - 1 , 3 - ジエニル } - ベンゾニトリル;
 5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - シクロヘキシル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - シクロヘプチル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン; 30
 5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (3 - クロロ - プロピル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (2 - メチル - ベンジル) - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イル] - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - [4 - (2 - フルオロ - ベンジル) - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - イル] - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン; 40
 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - 1 - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 1 - (4 - シクロヘキシル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 1 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 1 - [4 - (4 - フルオロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 1 - [4 - (3 - クロロ - プロピル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - 1 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) 50

) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 1 - (4 - シクロペンチルメチル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - 1 - (4 - チオフェン - 3 - イルメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 1 - (4 - ブチル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 1 - [4 - (3 - クロロ - フェニル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン; 10
 5 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 1 - (4 - シクロヘキシル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 1 - [4 - (3 - クロロ - プロピル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 1 - (4 - シクロベンチル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 5 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - ベンジル) - ピペラジン - 1 - イル] - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン; 20
 1 - (4 - シクロベンチル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 1 - (4 - シクロヘキシル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (4 - ピリジン - 2 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン; 30
 1 - [4 - (3 - クロロ - プロピル) - ピペラジン - 1 - イル] - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン;
 ならびにその治療上許容される塩および溶媒和物
 から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

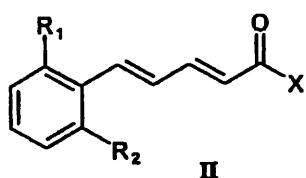
薬物として用いるための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を製造する方法であって、
 一般式 (I I) :

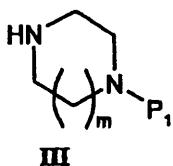
【化 2】

40



[式中、R₁ および R₂ は、請求項 1 に記載の一般式 (I) の説明のとおりに定義され、
 X は脱離基を表すことができ、あるいは X はヒドロキシルを表すことができる]
 の中間体と、一般式 (I I I) :

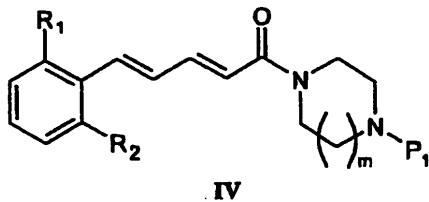
【化3】

〔式中、P₁は保護基を表す〕

のアミンとを縮合することを含んでなり、得られた一般式(IV)：

【化4】

10

〔式中、R₁、R₂およびP₁は上記のとおりに定義される〕の中間体から、一般式R₃(CH₂)_nY〔式中、R₃およびnは、請求項1に記載の一般式(I)の説明のとおりに定義され、Yは脱離基を表す〕の試薬を用いた、あるいは式R₃-(CH₂)_{n-1}-CHO〔式中、R₃およびnは上記のとおりに定義される〕のアルデヒドを用いた、アミンの脱保護および反応の後に一般式(I)の化合物が得られる、方法。

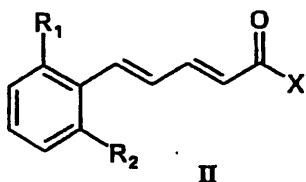
20

【請求項7】

請求項1～4のいずれか一項に記載の一般式(I)の化合物を製造する方法であって、一般式(II)：

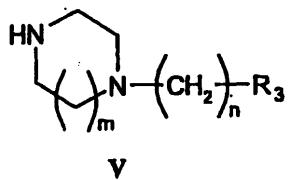
【化5】

30

〔式中、R₁およびR₂は、請求項1に記載の一般式(I)の説明のとおりに定義され、Xは脱離基を表すことができ、あるいはXはヒドロキシルを表すことができる〕の中間体と、一般式(V)：

【化6】

40

〔式中、m、nおよびR₃は、請求項1に記載の一般式(I)の説明のとおりに定義される〕

のアミンとを縮合させて一般式(I)の化合物を得ることを含んでなる、方法。

【請求項8】

活性産物としての請求項1～4のいずれか一項に記載の少なくとも1種の化合物を、薬学上許容されるビヒクルと組み合わせて含んでなる、医薬組成物。

【請求項9】

請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、血小板凝集抑制薬。

50

【請求項 10】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、動脈または静脈血栓症の治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、安定狭心症、心拍障害、脳血管障害、心不全、高血圧症または心筋梗塞の治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、急性冠症候群の治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

10

【請求項 13】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、再狭窄を治療するための医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、心房細動および心筋リモーデリングの治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、炎症性障害、肺疾患、胃腸疾患、慢性肝疾患患者における纖維症の発症または皮膚疾患の治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

20

【請求項 16】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含んでなる、癌の治療的および / または予防的処置用の医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 種の化合物と、心血管療法において同時に、別個にまたは徐放的に用いる併用製品としてのもう 1 つの心血管薬とを含む、製品。

【請求項 18】

もう 1 つの心血管薬が、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、アブシキマブ、チロフィバンまたはエプチフィバチドなどの血小板凝集抑制薬である、請求項 16 に記載の製品。

30

【請求項 19】

X により表される脱離基が塩素である、請求項 6 または 7 に記載の方法。

【請求項 20】

Y により表される脱離基が、 C_1 、 B_r 、 I 、 OSO_2CH_3 、 OSO_2CF_3 または O - トシリルである、請求項 6 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の背景】

【0001】

本発明は、フェニルペンタジエノイル誘導体、それを製造する方法、それからなる医薬組成物ならびに動脈および静脈血栓症、急性冠症候群、再狭窄、安定狭心症、心拍障害、心筋梗塞、高血圧症、心不全、卒中、炎症性障害、肺疾患、胃腸疾患、慢性肝疾患患者における纖維症の発症、癌および皮膚疾患の治療および / または予防のための薬物としてのその使用に関する。本発明はまた、本発明の化合物と他の心血管薬との組合せにも関する。

40

【0002】

血栓症は、血管閉塞の主な要因と考えられており、数多くの病態生理学的合併症の原因である。このことから、抗血栓薬療法は心血管死亡率および冠動脈イベントの危険性を低下させることができるために、極めて重要である。いくつかの種類の分子はヒトにおいて効果的な抗血栓作用を示すが、既存の化合物の一部のものは出血時間に悪影響を及ぼすか、

50

または他の望ましくない副作用（例えば、アスピリンによる潰瘍の危険性など）を伴い、既存の化合物と比べて利点をもたらす新規分子の必要性が残っている。

【0003】

最近、プロテアーゼ活性化受容体 - 1 (PAR-1) がクローニングされ(Vu et al., Cell, 1991, 64: 1057-1068)、その作用機序が解明された(Coughlin et al., J. Clin. Invest. 1992, 89(2): 351-355)。この受容体は、血小板の表面上だけでなく、内皮細胞(O'Brien et al., J. Biol. Chem. 2000, 275: 13502-13509)、平滑筋細胞(Hamilton et al., Br. J. Pharmacol. 2000, 130: 181-188)および纖維芽細胞(Hung et al., J. Cell. Biol. 1992, 116(3): 827-832)の表面上にも著しく存在し、この受容体はトロンビンによって活性化されることからトロンビン受容体とも呼ばれている。このタンパク質のN末端はトロンビンによってアルギニン41とセリン42との間で切断されて、新しい末端を遊離し、この新しい末端は、活性部位でのホールディング後に、受容体作動薬として働く(Vu et al., Nature, 1991, 353, 674-677)。血小板に関して、この特異的なPAR-1受容体活性化機構がトロンビンを介した血小板凝集をもたらす。

【0004】

この活性化を、例えばPAR-1受容体拮抗薬により遮断することで、トロンビンを介した血小板凝集を阻害することができる(Ahn et al., Drug of the Future, 2001, 26: 1065-1085)。そのため、これらの受容体を遮断することによって、血栓症(Derian et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003, 855-861)、急性冠症候群(Ossovskaya et al., Physiol. Rev., 2004, 84: 579-621)および再狭窄(Maryanoff et al., Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents., 2003, 13-36)の治療または予防につなげることができ、梗塞または再灌流時の心筋壊死を減少させることができる(Steinberg et al., Mol. Pharmacol. 2005, 67: 2-11)。肺レベルでは、PAR-1拮抗薬活性によりある特定の炎症性疾患を予防することができる(Moffatt et al., Curr. Op. Pharmacol., 2004, 221-229)。胃腸レベルでは、PAR-1受容体拮抗薬活性によりある特定の炎症性疾患を予防することができる(Vergnolle et al., J. Clin. Invest., 2004, 1444-1456)。PAR-1拮抗薬は、慢性肝疾患を有する患者における纖維症の治療にも有用であり得る(Fiorucci et al., Hepatology, 2004, 39: 365-375)。PAR-1拮抗薬が細胞増殖および転移を制御するように作用する場合には、そのPAR-1拮抗薬は抗癌剤としても有用であり得る(Evan-Ram et al., Nat. Med., 1998, 909-914; Boire et al., Cell., 2005, 120: 303-313)。最後に、PAR-1拮抗薬は、ある特定の皮膚疾患を治療する皮膚病学において重要であり得る(Schechter et al., J. Cell. Physiol., 1998, 176:365-373; Algermissen et al., Arch. Dermatol. Res., 2000, 292:488-495; Meyer-Hoffert et al., Exp. Dermatol., 2004, 13: 234-241)。

【発明の開示】

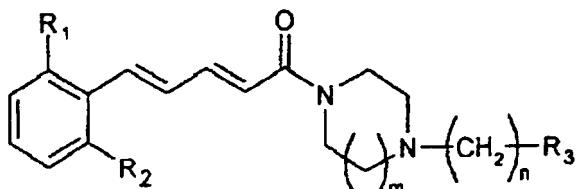
【0005】

本発明は、異なる化学構造と顕著な生物学的特性によって先行技術と区別される新規クラスのPAR-1拮抗薬に関する。

【0006】

本発明の化合物は、一般式(I)：

【化1】



〔式中：

R_1 および R_2 は、同一であるかまたは異なり、水素もしくはハロゲンの原子、CNまたはNO₂を表し、ただし、 R_1 および R_2 は同時に水素を表さず、

m は 1 または 2 を表し、

n は 0、1 または 2 を表し、

R_3 は、ハロゲン、ヒドロキシルもしくはC₁ - C₆アルキルの中から選択される 1 つ以上の残基によって置換された、もしくは非置換のフェニル；ハロゲンもしくはヒドロキシルの中から選択される 1 つ以上の残基によって置換された、もしくは非置換のC₂ - C₆アルキル；シクロアルキル；ピリジン；チオフェン；C₁ - C₆アルキルによって置換された、もしくは非置換のピロール；チアゾールまたはフランを表す] 10 の化合物またはその治療上許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0007】

上記定義において：

置換基または変数の総ての組合せが可能であるが、それらの組合せが安定な化合物を生成する限りにおいてである。

【0008】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表す。

【0009】

「アルキル」とは、指定数の炭素原子を含む、直鎖または分岐の、飽和または不飽和脂肪族炭化水素鎖を表す。 20

【0010】

「シクロアルキル」とは、3 ~ 10 個の炭素原子を含む環状炭化水素鎖を表す。

【0011】

本発明の化合物の治療上許容される塩には、本発明の化合物の従来の無毒の塩、例えば有機または無機酸から生成されるものが含まれる。例として、次のものを挙げることができる：塩酸、臭化水素酸、リン酸および硫酸などの無機酸の塩、ならびに酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ステアリン酸および乳酸などの有機酸の塩。 30

【0012】

これらの塩は、塩基部分を含む本発明の化合物と対応する酸から、従来の化学的方法に従って合成することができる。

【0013】

本発明の化合物の治療上許容される溶媒和物には、従来の溶媒和物、例えば、本発明の化合物の最終製造工程中に溶媒が存在する結果として生成されるものが含まれる。水またはエタノールが存在することによる溶媒和物を例として挙げることができる。

【0014】

本発明による一般式(I)の化合物のうち、特に有利な一クラスの化合物は、 R_1 が二トロであり、 R_2 が水素であり、 m が 1 であり、 n が 0 であり、 R_3 が 1 つ以上のハロゲンもしくはC₁ - C₆アルキルによって置換されたフェニル、シクロアルキルまたはピリジンである一般式(I)の化合物である。 40

【0015】

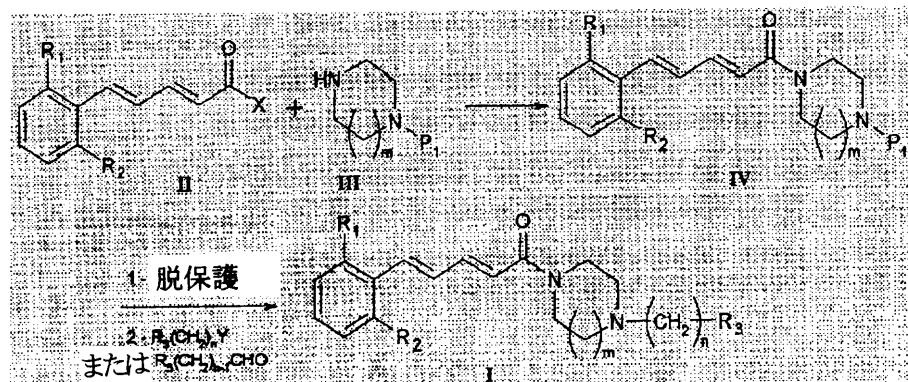
本発明による一般式(I)の化合物のうち、特に有利な第二のクラスの化合物は、 R_1 がシアノであり、 R_2 が水素であり、 m が 1 であり、 n が 0 であり、 R_3 が 1 つ以上のハロゲンもしくはC₁ - C₆アルキルによって置換されたフェニル、シクロアルキルまたはピリジンである一般式(I)の化合物に相当する。

【0016】

本発明はまた、次の合成ダイヤグラムに記載される一般的な方法による一般式(I)の化合物の製造にも関し、この一般的な方法は、場合によっては、文献に記載されているか、当業者に公知であるか、または実験の節に提示されている任意の標準的な技術によって

補われる。

【化2】



10

ダイヤグラム1

【0017】

ダイヤグラム1は、一般式(Ⅰ)の化合物の製造に用いることができる第一の一般的な方法を例示している。上記一般式では、R₁、R₂およびR₃は、一般式(Ⅰ)の上記説明のとおりに定義される。しかしながら、上記ダイヤグラム1では、nは1または2のみを表し、P₁は保護基を表し、Xは、塩素またはヒドロキシルなどの基を表すことができる。一般式(Ⅱ)の、出発化合物は、当業者に公知の方法および技術によって製造することができる。特に有利な方法は、ホスホニウム塩を形成するために、ハロゲン化ベンジルとトリフェニルホスフィンとを、DMFまたはDMSOなどの極性溶媒中において20

～100の温度で反応させることからなる。ホスホニウム塩は、その後、例えば、DMFまたはTHFなどの溶媒中において-20～40の温度でNaHなどの塩基を使用した後、例えば、(2E)-4-オキソブタ-2-エン酸エチルなどのエステルを有する、-不飽和アルデヒドと反応させて脱プロトン化することができる。得られたエステル(Z/E異性体およびE/E異性体の混合物)は、まず、アセトニトリルなどの極性溶媒中においてヨウ素で処理することにより異性化して、E/E異性体を単独に得た後、水、エタノールまたはTHFなどの極性溶媒中において20～100の温度でKOH、NaOHまたはLiOHなどの無機塩基で処理することにより鹹化し、その結果としてXがヒドロキシルとなる化合物(Ⅱ)を得る。特に有利な第二の方法は、芳香族アルデヒドと、4-(ジエトキシホスホリル)ブタ-2-エン酸エチルなどのホスホン酸エステルとを、例えば、NaH、Cs₂CO₃またはK₂CO₃などの塩基の存在下でTHF、ジクロロメタンまたはジクロロエタンなどの溶媒中において-20～100の温度で反応させることからなる。得られたエステル(Z/E異性体およびE/E異性体の混合物)は、まず、アセトニトリルなどの極性溶媒中においてヨウ素で処理することにより異性化して、E/E異性体を単独に得た後、水、エタノールまたはTHFなどの極性溶媒中において20～100の温度でKOH、NaOHまたはLiOHなどの無機塩基で処理することにより鹹化し、その結果としてXがヒドロキシルとなる化合物(Ⅱ)を得る。

特に有利な第三の方法は、芳香族、-不飽和アルデヒドと(ジエトキシホスホリル)酢酸エチルとを、例えば、NaH、Cs₂CO₃またはK₂CO₃などの塩基の存在下でTHF、ジクロロメタンまたはジクロロエタンなどの溶媒中において-20～100の温度で反応させることからなる。得られたエステルは、水、エタノールまたはTHFなどの溶媒中において20～100の温度でKOH、NaOHまたはLiOHなどの無機塩基で処理することにより鹹化することができ、その結果としてXがヒドロキシルとなる化合物(Ⅱ)を得る。特に有利な第四の方法は、臭素またはヨウ素などのハロゲンを有する芳香族化合物と、(E)-ペンタ-2,4-ジエン酸メチルまたはエチルエステルなどの(E)-ペンタ-2,4-ジエノイルエステルとを、開放または密閉反応器において酢酸パラジウムなどのパラジウム触媒、トリ-o-トリルホスフィンまたはトリ-フェ

20

30

40

50

ニルホスフィンなどのホスフィンの存在下、例えば、Et₃NまたはiPr₂NEtなどの塩基の存在下で、溶媒を用いずに、あるいはDMF、DMSOまたはDMAなどの溶媒を用いて20～120の温度で反応させることからなる。このようにして得られたエステル（主としてE/E異性体）は、水、エタノールまたはTHFなどの溶媒中において20～100の温度でKOH、NaOHまたはLiOHなどの無機塩基で処理することにより酸化することができ、その結果としてXがヒドロキシルとなる化合物（II）を得る。この場合、第一の工程はカルボン酸（II）とアミン（III）との縮合反応である。この反応は、当業者に公知の方法および技術によって行うことができる。特に有利な方法は、これらの2つの存在物を、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド（EDC）、3-ヒドロキシ-1,2,3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン、およびジイソプロピルエチルアミンなどの第3級アミンの存在下で、ジクロロメタンなどの極性非プロトン性溶媒中において-15～40の温度で反応させることからなる。前記カルボン酸は、20～100の温度で塩化チオニルなどの試薬で処理することにより酸塩化物（この場合、Xは塩素に相当する）に変換することもできる。この場合、第一の工程は酸塩化物とアミンとの反応からなる。この反応は、当業者に公知の方法および技術によって行うことができる。特に有利な方法は、これらの2つの存在物を、例えば、Et₃N、iPr₂NEt、ピリジン、NaH、Cs₂CO₃またはK₂CO₃などの有機または無機塩基の存在下で、THF、ジクロロメタン、DMFまたはDMSOなどの溶媒中において-20°～100の温度で反応させることからなる。

【0018】

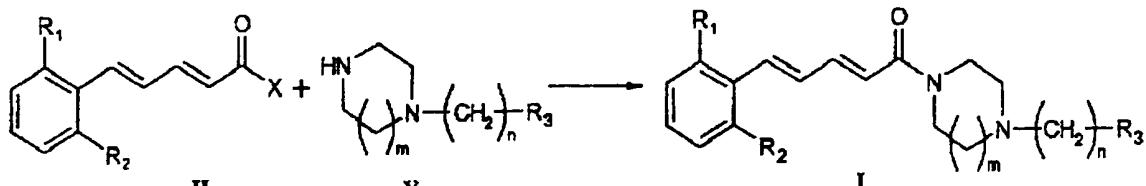
10

当業者に公知の方法および技術（"Protective Groups in Organic Synthesis," T. W. Greene, John Wiley & Sons, 1981および"Protecting Groups," P. J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994）による中間体（IV）の脱保護の後、得られた中間体を式R₃(CH₂)_nY（式中、Yは、例えば、Cl、Br、I、OSO₂CH₃、OSO₂CF₃またはO-トシリルなどの脱離基を表す）の試薬と反応させることができる。この場合、前記反応は、PS-DIEAまたはMP-カーボネートなどの樹脂上に担持させることができる、例えば、Et₃N、iPr₂NEt、NaH、Cs₂CO₃またはK₂CO₃などの有機または無機塩基の存在下で、ジクロロメタン、THF、DMFまたはDMSOなどの極性無水溶媒中において-20°～100の温度で行われる。もう1つの製造方法は、還元アミノ化反応を、式R₃-(CH₂)_{n-1}-CHO（式中、R₃およびnは上記に定義されるとおりである）のアルデヒドとともに、一般式（IV）の脱保護されたアミン、およびMP-BH₃CNなどの樹脂上に担持させることができる、NaBH₄、NaBH₃CNまたはNaBH(OAc)₃などの還元剤を用いて、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、THF、DMFまたはMeOHなどの極性溶媒中において、酢酸などの酸を加えることにより制御することができるpHで-20～100の温度で行うことからなる。

20

【化3】

30



40

ダイヤグラム2

【0019】

ダイヤグラム2は、一般式（I）の化合物の調製に用いることができる第二の一般的な方法を例示している。上記一般式では、R₁、R₂、R₃およびnは、一般式（I）の説明のとおりに定義される。Xは、塩素またはヒドロキシルなどの基を表すことができる。一般式（II）の出発化合物は、当業者に公知の方法および技術、特に上記のものによつ

50

て製造することができる。Xが塩素である場合、合成は酸塩化物とアミンとの反応からなる。この反応は、当業者に公知の方法および技術によって行うことができる。特に有利な方法は、これらの2つの存在物を、例えば、Et₃N、iPr₂NEt、ピリジン、NaH、Cs₂CO₃またはK₂CO₃などの有機または無機塩基の存在下で、THF、ジクロロメタン、DMFまたはDMSOなどの溶媒中において、-20°～100°の温度で反応させることからなる。

【0020】

Xがヒドロキシルである場合、合成はカルボン酸(II)とアミン(V)との縮合からなる。この反応は、当業者に公知の方法および技術によって行うことができる。特に有利な方法は、一般式(II)のカルボン酸と一般式(IIII)のアミンとを、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミド(EDC)、3-ヒドロキシ-1,2,3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン、およびジイソプロピルエチルアミンなどの第3級アミンの存在下で、ジクロロメタンなどの極性非プロトン性溶媒中において、-15°～40°の温度で縮合することからなる。

【0021】

少なくとも1つの塩基官能基を含む一般式(I)の化合物を、酸を加えることにより塩状態で単離することが望ましいときには、そのような結果を、(少なくとも1つの塩基官能基が存在する)一般式(I)の遊離塩基を、好ましくは等量の、好適な酸で処理することにより得ることができる。

【実施例】

【0022】

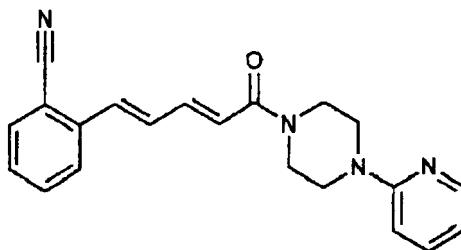
次の実施例は本発明を例示するものであり、本発明の範囲を何ら限定するものではない。

【0023】

実施例1

2-[5-オキソ-5-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-ペンタ-1,3-ジエニル]-ベンゾニトリル

【化4】



【0024】

実施例1A: 5-(2-シアノ-フェニル)-ペンタ-2,4-ジエン酸エチル

80の2-ブロモメチル-ベンゾニトリル(3g, 15.3mmol)のDMF(50ml)溶液をトリフェニルホスフィン(4.42g, 16.83mmol)で処理する。3時間の攪拌の後、この混合物を室温に戻し、水素化ナトリウム(油中60%)(673mg, 16.83mmol)および4-オキソ-ブタ-2-エン酸エチル(2.16g, 16.83mmol)を加える。室温で16時間の攪拌の後、この混合物を蒸発乾固し、酢酸エチルに溶かし、水で洗浄する。この有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固する。得られたシロップをシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、9/1EDP/AcOEt混合物で溶出する。E/E異性体およびZ/E異性体の黄色のシロップ(2.73g, 71%)として生成物1Aを単離する。

質量スペクトル(ESI+): m/z 228 (M+H⁺)

【0025】

実施例1B: (2E, 4E)-5(2-シアノ-フェニル)-ペンタ-2,4-ジエン酸

10

20

30

40

50

エチル

化合物1A (2.34g, 10.3mmol) のアセトニトリル (14ml) 溶液を室温でヨウ素 (15.0mg, 0.06mmol) で処理する。3時間の攪拌の後、この混合物を蒸発乾固し、ジクロロメタンに溶かし、Na₂SO₃溶液 (0.01M) で洗浄する。この有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固する。固体 (2.26g, 97%) として生成物1Bを単離し、次の工程でそのまま使用する。

¹H NMR, DMSO-d6 (ppm) : 1.25 (t, 3H); 4.16 (q, 2H); 6.21 (d, 1H); 7.34 (m, 2H); 7.50 (m, 2H); 7.74 (t, 1H); 7.87 (d, 1H); 7.96 (d, 1H)

【0026】

実施例1C : 5-(2-シアノ-フェニル)-ペンタ-2,4-ジエン酸

10

化合物1B (2.0g, 8.82mmol) のエタノール (50ml) 溶液を1Nカリ (13.2ml, 13.2mmol) で処理する。還流下で1.5時間の攪拌の後、この混合物を蒸発乾固し、水で溶かし、1N HClで酸性pHまで処理する。生成した沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥させて、純粋な生成物1C (1.63g, 93%)を得る。

質量スペクトル (ESI-) : m/z 198 (M - H⁻)

【0027】

実施例1 : 2-[5-オキソ-5-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-ペンタ-1,3-ジエニル]-ベンゾニトリル

20

ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (1.2ml, 7.02mmol) の存在下、酸1C (700mg, 3.51mmol) のジクロロメタン (10ml) 溶液を室温で塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (EDCI) (807mg, 4.21mmol)、3-ヒドロキシ-1,2,3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン (HOOBt) (686mg, 4.21mmol)、その後、1-ピリジン-2-イル-ピペラジン (642μl, 4.21mmol) で処理する。16時間の攪拌の後、この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、1Nソーダおよび水で洗浄する。この有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固する。得られたシロップをシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、1/2 石油エーテル/AcOEt混合物で溶出する。黄色の固体 (910mg, 75%) として生成物1を単離する。この生成物を酢酸エチルに溶かした後、HClのエーテル溶液を加えることにより塩化して、黄色の固体 (1.04g) として対応する塩酸塩を得る。

30

¹H NMR, DMSO-d6 (ppm) : 3.81 (ブロードs, 8H); 6.94 (m, 2H); 7.18 (m, 1H); 7.38 (m, 3H); 7.51 (t, 1H); 7.74 (t, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.96 (t, 1H); 8.06 (d, 1H).

質量スペクトル (ESI+) : m/z 345 (M + H⁺)

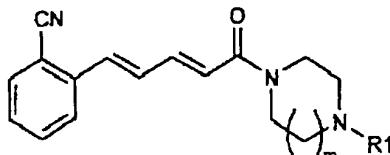
【0028】

実施例2~8

化合物1の調製について記載された条件に従って、中間体1Cと対応するアミンから化合物2~8を合成した。

【化5】

40



【0029】

【表1】

実施例	m	R 1	化合物名	マススペクトル (M+H) ⁺
2	1	シクロペンチル	2-[5-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-5-オキソーペンタ-1,3-ジエニル]-ベンゾニトリル	336
3	1	シクロヘキシル	2-[5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-5-オキソーペンタ-1,3-ジエニル]-ベンゾニトリル	350
4	1	3-Cl-プロピル	2-{5-[4-(3-クロロ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソーペンタ-1,3-ジエニル}-ベンゾニトリル	344
5	1	3-Cl-フェニル	2-{5-[4-(3-クロロ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソーペンタ-1,3-ジエニル}-ベンゾニトリル	378
6	1	2-OH-フェニル	2-{5-[4-(2-ヒドロキシ-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-オキソーペンタ-1,3-ジエニル}-ベンゾニトリル	360
7	2	2,4-ジ Me-ベンジル	2-{5-[4-(2,4-ジメチル-ベンジル)-[1,4]ジアゼパン-1-イル]-5-オキソーペンタ-1,3-ジエニル}-ベンゾニトリル	400
8	2	2-Me-ベンジル	2-{5-[4-(2-メチル-ベンジル)-[1,4]ジアゼパン-1-イル]-5-オキソーペンタ-1,3-ジエニル}-ベンゾニトリル	386

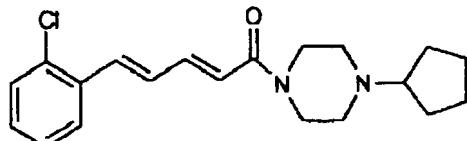
【0030】

30

実施例9

5-(2-クロロ-フェニル)-1-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン

【化6】



【0031】

40

実施例9A: 5-(2-クロロ-フェニル)-ペンタ-2,4-ジエン酸エチル0の4-(ジエトキシ-ホスホリル)-ブタ-2-エン酸エチル(3.92g, 15.65mmol)のTHF(70mL)溶液を水素化ナトリウム(油中60%)(630mg, 15.7mmol)で処理する。0で30分の攪拌の後、2-クロロ-ベンズアルデヒド(2.0g, 14.22mmol)を加え、この混合物を0から室温まで16時間攪拌する。次いで、この混合物を蒸発乾固し、AcOEtに溶かし、水で洗浄する。この有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固する。得られたシロップをシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、2/1 EDP/CH₂Cl₂混合物で溶出する。黄色の油(1.1g, 33%)として生成物9Aを単離する。

【0032】

50

実施例 9 B : 5 - (2 - クロロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン酸

化合物 9 A (2 . 1 g , 8 . 87 mmol) の T H F (20 ml) 溶液を 1 N LiOH 溶液 (35 ml , 35 . 4 mmol) で処理する。室温で 2 時間そして還流下で 1 時間の攪拌の後、この混合物を蒸発乾固し、水で溶かし、4 N HCl で酸性 pH まで処理する。生成した沈殿物を濾過し、水で洗浄した後、真空乾燥させて、純粋な生成物 9 B (1 . 70 g , 92 %) を得る。

質量スペクトル (E S I -) : m / z 207 (M - H⁻)

【 0033 】

実施例 9 : 5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン

化合物 1 C からの化合物 1 の調製について記載された条件に従って中間体 9 B (67 . 0 mg , 0 . 32 mmol) とシクロペンチルピペラジン (101 . 3 mg , 0 . 45 mmol) から化合物 9 を調製する。塩酸塩 (99 mg , 81 %) として純粋な生成物を単離する。

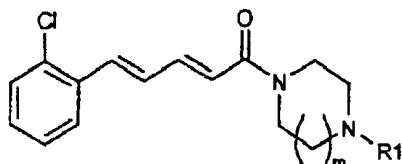
質量スペクトル (E S I +) : m / z 345 (M + H⁺)

【 0034 】

実施例 10 ~ 15

化合物 1 C からの化合物 1 の調製について記載された条件に従って、中間体 9 B と対応するアミンから化合物 10 ~ 15 を合成した。

【 化 7 】



【 0035 】

10

20

【表2】

実施例	m	R 1	化合物名	マススペクトル (M+H) ⁺
10	1	シクロヘキシル	5-(2-クロロフェニル)-1-(4-シクロヘキシリ-ピペラジン-1-イル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	359
11	1	シクロヘプチル	5-(2-クロロフェニル)-1-(4-シクロヘプチリ-ピペラジン-1-イル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	373
12	1	3-Cl-プロピル	5-(2-クロロフェニル)-1-[4-(3-クロロプロピル)-ピペラジン-1-イル]-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	353
13	1	2-ピリジン	5-(2-クロロフェニル)-1-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	354
14	2	2-Me-ベンジル	5-(2-クロロフェニル)-1-[4-(2-メチルベンジル)-[1,4]ジアゼパン-1-イル]-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	395
15	2	2F-ベンジル	5-(2-クロロフェニル)-1-[4-(2-フルオロベンジル)-[1,4]ジアゼパン-1-イル]-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	399

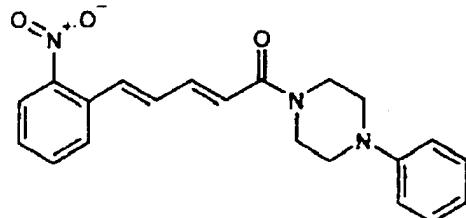
【0036】

実施例16

5-(2-ニトロフェニル)-1-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン

【化8】

30



【0037】

実施例16A: 5-(2-ニトロフェニル)-ペンタ-2,4-ジエン酸エチル

3-(2-ニトロフェニル)-プロペナール(4.0g, 22.5mmol)のトルエン(67ml)溶液を(トリフェニルホスホラニル)-酢酸エチル(8.25g, 23.7mmol)で処理する。還流下で2日の攪拌の後、この混合物を蒸発乾固し、シリカラムクロマトグラフィーにより精製し、2/1 EDP/AcOEt混合物で溶出する。黄色の固体(4.96g, 90%)として生成物16Aを単離する。

40

¹H NMR, DMSO-d6 (ppm): 1.24 (t, 3H); 4.16 (q, 2H); 6.19 (d, 1H); 7.17 (dd, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.59 (t, 1H); 7.77 (t, 1H); 7.89 (d, 1H); 8.00 (d, 1H).

質量スペクトル(ESI⁺): m/z 248 (M+H⁺)

【0038】

実施例16B: 5-(2-ニトロフェニル)-ペンタ-2,4-ジエン酸

50

化合物 1 B からの化合物 1 C の調製について記載された条件に従って中間体 16 A (2 . 59 g , 10 . 5 mmol) を鹼化する。白色の固体 (2 . 27 g , 99 %) として純粋な生成物を単離する。

質量スペクトル (E S I -) : m / z 218 (M - H⁺)

【 0039 】

実施例 16 : 5 - (2 - ニトロ - フェニル) - 1 - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン

化合物 1 C からの化合物 1 の調製について記載された条件に従って中間体 16 B (40 4 mg , 1 . 84 mmol) とフェニル - ピペラジン (415 μ l , 2 . 20 mmol) から化合物 16 を調製する。塩酸塩 (621 mg , 87 %) として純粋な生成物を単離する。

¹H NMR, DMSO-d6 (ppm): 3.29 (ブロード s , 4H); 3.82 (ブロード s , 4H); 6.94 (d , 1H); 7.00 (t , 1H); 7.20 (m , 4H); 7.32 (m , 3H); 7.57 (t , 1H); 7.75 (t , 1H); 7.87 (d , 1H); 7.99 (d , 1H) .

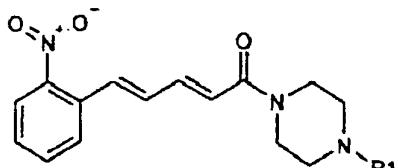
質量スペクトル (E S I +) : m / z 364 (M + H⁺)

【 0040 】

実施例 17 ~ 26

化合物 1 C からの化合物 1 の調製について記載された条件に従って、中間体 16 B と対応するアミンから化合物 17 ~ 26 を合成した。

【 化9 】



【 0041 】

【表3】

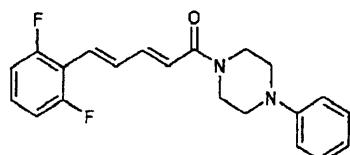
実施例	R 1	化合物名	マススペクトル (M+H) ⁺
17	シクロヘキシル	1-(4-シクロヘキシリーピペラジン-1-イル)-5-(2-ニトロフェニル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	370
18	シクロペンチル	1-(4-シクロペンチリーピペラジン-1-イル)-5-(2-ニトロフェニル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	356
19	4-F-フェニル	1-[4-(4-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-(2-ニトロフェニル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	382
20	3-Cl-プロピル	1-[4-(3-クロロプロピル)-ピペラジン-1-イル]-5-(2-ニトロフェニル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	364
21	2-ピリジン	5-(2-ニトロフェニル)-1-(4-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	365
22	シクロペンチル-メチル	1-(4-シクロペンチルメチル-ピペラジン-1-イル)-5-(2-ニトロフェニル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	370
23	チオフェン-3-メチル	5-(2-ニトロフェニル)-1-(4-チオフェン-3-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	384
24	4-F-ベンジル	1-[4-(4-フルオロベンジル)-ピペラジン-1-イル]-5-(2-ニトロフェニル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	396
25	ブチル	1-(4-ブチル-ピペラジン-1-イル)-5-(2-ニトロフェニル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	344
26	3-Cl-フェニル	1-[4-(3-クロロフェニル)-ピペラジン-1-イル]-5-(2-ニトロフェニル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	398

【0042】

実施例27

5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン

【化10】



【0043】

実施例27A: 5-(2,6-ジフルオロフェニル)-ペンタ-2,4-ジエン酸エチ

10

20

30

40

50

ル

(ジエトキシ-ホスホリル)-酢酸エチル(3.72ml, 18.7mmol)のTHF(114ml)溶液を水素化ナトリウム(油中60%)(819mg, 20.4mmol)で、室温で5分間処理する。次いで、3-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-プロペナール(2.87g, 17.0mmol)のTHF(29ml)溶液を滴加する。室温で3時間の攪拌の後、この混合物を蒸発乾固し、酢酸エチルに溶かし、水で洗浄する。この有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固する。得られた黄色の固体を次の反応においてそのまま使用する。

【0044】

実施例27B : 5-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ペンタ-2,4-ジエン酸

10

化合物1Bからの化合物1Cの調製について記載された条件に従って中間体27B(3.28g, 13.76mmol)を鹼化する。ベージュ色の固体(2.56g, 88%)として純粋な生成物を単離する。

質量スペクトル(ESI-): m/z 209 (M-H⁻)

【0045】

実施例27 : 5-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-1-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン

化合物1Cからの化合物1の調製について記載された条件に従って中間体27B(60mg, 0.285mmol)とフェニル-ピペラジン(68.1μl, 0.342mmol)から化合物27を調製する。ベージュ色の粉末(72mg, 79%)として純粋な生成物を単離する。

20

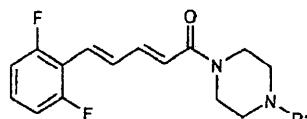
質量スペクトル(ESI+): m/z 355 (M+H⁺)

【0046】

実施例28~31

化合物1Cからの化合物1の調製について記載された条件に従って、中間体27Bと対応するアミンから化合物28~31を合成した。

【化11】



30

【0047】

【表4】

実施例	R 1	化合物名	マススペクトル (M+H) ⁺
28	シクロヘキシル	1-(4-シクロヘキシリ-ピペラジン-1-イル)-5-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	361
29	3-Cl-プロピル	1-[4-(3-クロロ-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-5-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	355
30	シクロペンチル	1-(4-シクロペンチル-ピペラジン-1-イル)-5-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	347
31	4-F-ベンジル	5-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-1-[4-(4-フルオロ-ベンジル)-ピペラジン-1-イル]-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	387

40

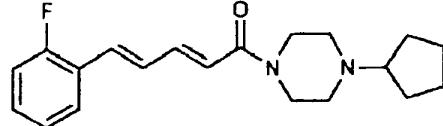
50

【0048】

実施例32

1 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン

【化12】



10

【0049】

実施例32A : 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン酸エチル

化合物27Aの調製について記載された条件に従って3 - (2 - ジフルオロ - フェニル) - プロペナールと(ジエトキシ - ホスホリル) - 酢酸エチルから中間体32Aを調製する。

質量スペクトル(ESI+) : m/z 221 (M + H⁺)

【0050】

実施例32B : 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン酸

化合物27Bの調製について記載された条件に従って化合物32Aから中間体32Bを調製する。

20

質量スペクトル(ESI-) : m/z 191 (M - H⁻)

【0051】

実施例32 : 1 - (4 - シクロペンチル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - (2 - フルオロ - フェニル) - ペンタ - 2 , 4 - ジエン - 1 - オン

化合物1Cからの化合物1の調製について記載された条件に従って、中間体32B(100.0mg, 0.52mmol)とシクロペンチル - ピペラジン(165.3mg, 0.73mmol)から化合物32を調製する。白色の粉末(122mg, 64%)として純粋な生成物を単離する。

質量スペクトル(ESI+) : m/z 329 (M + H⁺)

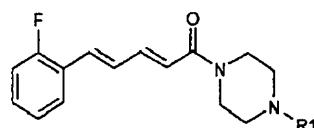
【0052】

30

実施例33～36

化合物1Cからの化合物1の調製について記載された条件に従って、中間体32Bと対応するアミンから化合物33～36を合成した。

【化13】



【0053】

【表5】

実施例	R 1	化合物名	マススペクトル (M+H) ⁺
3 3	シクロヘキシル	1-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-5-(2-フルオロフェニル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	343
3 4	2-ピリジン	5-(2-フルオロフェニル)-1-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	338
3 5	フェニル	5-(2-フルオロフェニル)-1-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	337
3 6	3-Cl-プロピル	1-[4-(3-クロロプロピル)ピペラジン-1-イル]-5-(2-フルオロフェニル)-ペンタ-2,4-ジエン-1-オン	337

【0054】

本発明の誘導体は、下記モデルの結果より示されるようにPAR-1受容体拮抗薬である：

種々の細胞種において、SFLLRペプチド（選択的PAR-1作動薬）によるPAR-1受容体の活性化は、細胞内シグナルカスケードを誘発し、小胞体によるカルシウムの放出をもたらす。チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞はPAR-1受容体を構成的に発現する。この細胞系統では、SFLLRによる受容体の活性化の結果のカルシウムの放出は、蛍光測定技術（蛍光イメージングプレートリーダー、すなわちFLIPR）によりカルシウムに対する選択的プローブ（Fluo-3AM）を用いる測定される。蛍光発光はPAR-1作動薬の能力やその濃度に薬理学的に比例する。本発明に記載される化合物は、PAR-1受容体に拮抗することができることから、前記作動薬によって誘発されるカルシウムの放出を減少させることができることが証明されている。

【0055】

材料：

培養培地：10%ウシ胎児血清および抗生物質（プロベネシド、2.5mM）を補給したハムF-12(Ham, R. G., Proc. Nat. Acad. Sci. 1965, 53: 288)。

蛍光プローブ：Fluo-3AM (4 μM; Teflabs, Austin, Texas, USA)

作動薬：SFLLR-NH₂（セリン、フェニルアラニン、ロイシン、ロイシン、アルギニン）。

【0056】

方法：

CHO細胞を96ウェルプレートに、200 μlの培養培地の存在下で24時間接種する（1ウェル当たり60,000細胞）。これらの細胞をカルシウム蛍光プローブとともに37℃で1時間インキュベートする。次いで、これらの細胞を、シグナルを測定する10分前に洗浄する。その後、PAR-1拮抗薬を注入する（0.01 μM～10 μM）。これらのプレートをFLIPR(Molecular Devices, UK)に入れて、カルシウム蛍光を2波長で測定する（488 nmおよび540 nm: Sullivan et al., Calcium Calcium Signaling Protocols 1999, 125-136）。拮抗薬を加える前に5分間、その投与の後に10分間測定する。4つの異なるウェルにおいてベースライン蛍光を引いた最大蛍光を測定する。試験は二連で行う。これらの条件下において、本発明の誘導体はPAR-1受容体拮抗薬であると確認された（拮抗作用 > 10 μMにおけるカルシウムシグナルの60%）。SFLLR作動薬で得られた用量応答曲線（0.01 μM～32 μM）により最大効果の50%をもたらす効果的な濃度（EC₅₀）の決定を可能にした。本発明に記載されるPAR-1拮抗薬のいくつかの強度（pA2）は、Arunlakshana and Schild (Brit. J. Phar

10

20

30

40

50

macol., 1959, 14: 48-58)の方法を用いて、3つの濃度において認められた $E_{C_{50}}$ のシフトから算出した。

【0057】

結果：

本発明の化合物の中から選択された、次のいくつかの実施例は、これらの化合物の、PAR-1受容体に拮抗する全く予期せぬ能力を示している。

【0058】

【表6】

実施例	pA2
1	6.5
2	6.63
9	6.64
16	7.23
18	7.16
21	7.11

10

【0059】

PAR-1拮抗薬のin vivoでの抗血小板作用および抗血栓作用は、血行力学的剪断応力が非常に高い動脈血栓症のモルモットモデルにおいて示されている。血管床では、内皮病変により多血小板血栓が血管内に形成し、この血栓が血管腔の総てを徐々に閉塞する。血小板凝集過程はPAR-1受容体を介してトロンビンにより強く活性化される。本発明に記載される化合物は、PAR-1受容体に拮抗することができることから、血栓形成を遅らせることができることが証明されている。

20

【0060】

材料：

研究はモルモット（ヒトに類似したPAR-1受容体）を使用して行う。感光剤（静脈内に投与されるローズベンガル）の存在下での緑色レーザー光による照射により頸動脈内皮に損傷を与える。遷音速流プローブを使用して頸動脈の流速を定量する。頸動脈を完全に閉塞するのに要する時間（流速0）を測定する。

30

【0061】

方法：

動物に麻酔をかけた後（60mg/kgペントバルビタール）、頸動脈5mmを切除し、動脈から4mm上にレーザーの場所を定める。上流に配置した流れプローブにより閉塞時間を測定する。ローズベンガル（20mg/kg）は、静脈内経路により投与し、514nmの波長で血管に照射する（3分間）。PAR-1拮抗薬は、（ローズベンガルの投与直前に2分かけて）ボーラスを用いて静脈内経路により投与し、続いて、15分の灌流を行う。この灌流は、レーザーを作動させたときに開始する。

【0062】

結果：

本発明に記載されるある特定の化合物は、静脈内経路による0.16mg/kg～2.5mg/kgの用量での投与後に、ビヒクル単独を受けた動物と比べて血栓の形成までの時間を10%～90%遅らせることができることを示した。

40

【0063】

本発明による誘導体は心房細動の治療にも有用である。

【0064】

梗塞後心腔容量過負荷の場合、右心耳および左心耳は拡張し、そのため、心房細動発生の基質となる。心房細動に罹患した患者の拡張した心耳の腔における止血障害は、異常濃度のトロンビンにつながる。本発明者らは、このトロンビンの蓄積が纖維芽細胞の増殖だけでなく血小板血栓の形成も誘発し得るPAR-1のアップレギュレーションに関与する

50

ことを証明した。

【0065】

このように、上記作用機序によって、PAR-1拮抗薬は、心房細動に罹患した患者の心房拡張、纖維芽細胞増殖および心耳内での血栓形成を防止することができる。

【0066】

結果として、PAR-1拮抗薬は、心房細動に効果的な予防的および/または治療的処置薬となる。本発明に記載される化合物は、PAR-1受容体に拮抗することができ、心耳拡張を防止することができることが証明されている。

【0067】

材料：

10

研究は雄ラットを使用して行う。手術に最もよく耐えることから、試験には到着時に体重範囲180~200gのラットを選択した。麻酔をかけた動物において心エコー検査法により様々な心筋腔の測定を行った。

【0068】

方法：

酸素中イソフランの3.5%混合物(Aerrane, Baxter Laboratories)により動物に麻酔をかける。第4肋間に於いて左前足方向に、胸骨に垂直におよそ2cmの開胸を行う。その開始点から1mmの左冠動脈周囲に結紮糸(4-0 絹、CC1針、Ethicon)をかける。左冠動脈周囲に、血管を完全に閉塞するのに十分にきつい外科結びを結ぶ。連続記録心電図により結紮の位置決めが申し分ないことを確認することができる。処置の2ヵ月後、心腔の心エコー測定とパルスドプラーを用いた心筋内血流速度測定のために動物に再度麻酔をかける。最後に、様々な組織学的測定のためにペントバルビタールナトリウム過量(160mg/kg、IP)により動物を安樂死させる。梗塞の24時間後から動物を犠牲にするまで毎日動物にPAR-1拮抗製剤を無理やり与える。

20

【0069】

結果：

本発明に記載されるある特定の化合物は、経口経路による10~100mg/kg/日の用量で60日間の投与後に、未処置の動物と比べて心耳表面を20%~90%減少させることができる(心エコー検査法による測定)ことを示した。

【0070】

30

本発明はまた、有効成分としての一般式(I)の化合物、またはその薬学上許容される塩を、好適な賦形剤と混合または組み合わせて含む医薬組成物にも関する。かかる組成物は、例えば、固体もしくは液体組成物、エマルジョン、ローションまたはクリームの形をとることができる。

【0071】

経口投与用の固体組成物としては、錠剤、丸剤、散剤(ゼラチンカプセルに入れるかもしくは小包に入る)または顆粒剤を使用することができる。かかる組成物では、本発明による有効成分は、1種以上の不活性希釈剤(デンプン、セルロース、スクロース、ラクトースまたはシリカなど)とアルゴン流下で混合される。かかる組成物には、希釈剤以外の物質、例えば1種以上の滑沢剤(ステアリン酸マグネシウムもしくはタルクなど)、着色剤、コーティング剤(糖衣丸剤用)またはワニスも含めてよい。

40

【0072】

経口投与用の液体組成物としては、次のものを使用することができる：不活性希釈剤(水、エタノール、グリセロール、植物油または流動パラフィンなど)を含む薬学上許容される液剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤およびエリキシル剤。かかる組成物には、希釈剤以外の物質、例えば湿潤剤、甘味剤、増粘剤、香味剤または安定剤を含めることができる。

【0073】

非経口投与用の滅菌組成物は、好ましくは、水性もしくは非水性液剤、懸濁剤または乳剤であり得る。溶媒またはビヒクルとしては、次のものを使用することができる：水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、特にオリーブ油、注射可能な有

50

機エステル、例えばオレイン酸エチルまたは他の好適な有機溶媒。かかる組成物には、添加剤、特に湿潤剤、等張剤、乳化剤、分散剤および安定剤も含めることができる。滅菌はいくつかの方法により、例えば滅菌濾過により、組成物に滅菌剤を組み込むことにより、照射により、または加熱により行うことができる。かかる組成物は、使用直前に滅菌水または任意の他の注射可能な滅菌媒質に溶かすことができる滅菌固体組成物の形で調製することもできる。

【0074】

直腸投与用の組成物は、活性産物の他に、賦形剤（ココア脂、半合成グリセリドまたはポリエチレングリコールなど）を含む坐剤または直腸カプセル剤である。

【0075】

10

局所投与用の組成物は、例えば、クリーム剤、ローション剤、点眼剤、口内洗浄剤、点鼻剤またはエアゾール剤であり得る。

【0076】

用量は望ましい効果、治療期間および投与経路によって決まり、成人の場合、好ましくは経口経路により、一般には1日当たり0.001g～1g（好ましくは0.005g～0.75g）であり、単位用量は活性物質0.1mg～500mgの範囲である。

【0077】

一般には、医師は、その症例の患者の年齢、体重および他の特異的因子に従って好適な投与量を確立するであろう。

【0078】

20

特定の実施形態によれば、本発明はまた、一般式（I）の化合物と、心血管療法において同時に、別個にまたは徐放的に用いる併用製品としてのもう1つの心血管薬とを含む製品にも関し、もう1つの心血管薬は、抗血小板薬、例えばアスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、アブシキマブ、チロフィバンまたはエプチフィバチドであり得る。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/4365 (2006.01)	A 6 1 K 31/4365
A 6 1 K	31/4465 (2006.01)	A 6 1 K 31/4465
A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 マリー、ラモト

フランス国カストル、リュ、デュ、コマンダン、プラ、12

(72)発明者 ブルーノ、ル、グラン

フランス国ロートル、ラ、バレット、オト

(72)発明者 ロベール、ルティエンヌ

フランス国カストル、シュマン、ド、ラ、ビダレス、128

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特開昭62-277370(JP,A)

特開昭61-106564(JP,A)

特開昭61-137866(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D

A 6 1 K

C A P L U S / R E G I S T R Y (S T N)